



Magenkarzinom

Autoren:

C. Bokemeyer

Ch. Burkart

K.E. Grund

E. Günther

H. Hebart

G. Käfer

K. Keller-Matschke

G. Koch

Ch. Kollmannsberger

R. Lamberts

Ph. Pereira

L. Plasswilm

M. Sökler

M. Wehrmann

T. Zittel

Gedruckt mit
freundlicher
Unterstützung von:

Aventis Pharma GmbH,
Bad Soden am Taunus

Bristol Arzneimittel
GmbH, München

Wyeth Pharma GmbH,
Münster

September 2001

Schriftenreihe „Therapieempfehlungen“ des ITZ Tübingen ISSN 1438-8979

Bereits erschienen:

- Primäre Hirntumoren und ZNS-Metastasen (3. Aufl., Oktober 2000)
- Harnblasenkarzinom (1. Aufl., September 2000)
- Nierenzellkarzinom (1. Aufl., August 2000)
- Pädiatrische Onkologie (1. Aufl., Juli 2000)
- Aufklärung von Tumorpatienten (2. Aufl., Juli 2000)
- Bronchialkarzinom (3. Aufl., November 1999)
- Schmerztherapie bei Tumorpatienten (10. Aufl., Oktober 1999)
- Supportivtherapie (1. Aufl., Oktober 1998)
- Peniskarzinom (2. Aufl., Juli 1998)
- Mammakarzinom (2. Aufl., Juli 1998)
- Sarkome (1. Aufl., März 1998)
- Tumoren des hepatobiliären Systems (1. Aufl., Oktober 1997)
- Malignes Melanom (1. Aufl., Juli 1997)
- Endokrine Tumoren (ohne Schilddrüse) (1. Aufl., Juli 1997)
- Solide Hauttumoren (1. Aufl., November 1996)
- Kolorektale Tumoren (1. Aufl., Oktober 1996)
- Gynäkologische Tumoren (1. Aufl., Juni 1996)
- Pankreaskarzinom (1. Aufl., Mai 1996)
- Ösophaguskarzinom (1. Aufl., Februar 1996/vergriffen)
- Hodentumoren (1. Aufl., Juli 1995/vergriffen)

Im Druck:

- Lymphome (1. Aufl.)

In Vorbereitung:

- Schilddrüsenkarzinom
- Hämatologische Neoplasien
- Prostatakarzinom
- Pharynx- und Larynxkarzinom
- Gynäkologische Tumoren (2. Aufl.)
- Solide Hauttumoren (2. Aufl.)
- Pankreaskarzinom (2. Aufl.)
- Kolon-, Rektum- und Analkarzinom (2. Aufl.)
- Gynäkologische Tumoren (2. Aufl.)
- Mammakarzinom (3. Aufl.)

Die aktuellen Therapieempfehlungen sind auch online abrufbar unter <http://www.medizin.uni-tuebingen.de/itz/itzgrup.html>

Impressum**Herausgeber:**

Interdisziplinäres Tumorzentrum Tübingen
am Klinikum der Eberhard-Karls-Universität
Herrenberger Str. 23 · 72070 Tübingen
Telefon: (07071) 298-5235/ -5236
Telefax: (07071) 29-5225
E-mail: itz@med.uni.tuebingen.de

Redaktion:

Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer (Sprecher der Arbeitsgruppe)
Dr. med. Gabriele Koch (ITZ)
Dr. med. Martin Sökler (Koord. Arzt)

Satz und Druck: Gulde-Druck GmbH, Tübingen

Diese Publikation des ITZ Tübingen ist urheberrechtlich geschützt. Nachdruck, Verbreitung, Vervielfältigung, Mikrophotographie, Vortrag und Übersetzung in Fremdsprachen sowie Speicherung und Übermittlung – auch auszugsweise – sind nur mit Zustimmung des ITZ gestattet. Aus der Wiedergabe von Produktbezeichnungen kann keinerlei Rückschluss auf einen eventuell bestehenden wz-rechtlichen Schutz gezogen werden. Die Auswahl der Handelsnamen ist unvollständig und willkürlich.

2. Auflage September 2001



Vorwort

Sehr verehrte Frau Kollegin, sehr geehrter Herr Kollege,

zahlreiche interdisziplinäre Arbeitsgruppen des Interdisziplinären Tumorzentrums Tübingen haben Empfehlungen für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge solider Tumoren und Systemerkrankungen sowie für weitergefaßte, onkologisch bedeutsame Themenbereiche wie zum Beispiel die Aufklärung von Tumorpatienten, die supportive Therapie und die Therapie von Tumorschmerzen erarbeitet.

Es ist das Ziel, unter Zusammenarbeit aller beteiligten Fachdisziplinen für die jeweilige Erkrankung den nach dem derzeitigen Kenntnisstand für optimal erachteten Behandlungsweg aufzuzeigen. Es ist nicht beabsichtigt, einen umfassenden Überblick über alle therapeutischen Möglichkeiten zu geben. Diese können in Lehrbüchern der Onkologie nachgelesen werden.

Die gegebenen Empfehlungen werden innerhalb des Interdisziplinären Tumorzentrums Tübingen als verbindlich angesehen. Ihre Anwendung unterliegt im Einzelfall der individuellen ärztlichen Verantwortung.

Durch neue Forschungsergebnisse können sich relativ rasch Änderungen ergeben. Der behandelnde Arzt muß sich darüber informieren, ob sich seit der Abfassung den Empfehlungen neue Gesichtspunkte ergeben haben. Ebenso müssen die in den Therapieschemata gegebenen Medikamentendosierungen stets überprüft werden. Obwohl diese Angaben mehrfach durchgesehen wurden, entbindet dies jedoch nicht von einer Kontrolle der Dosierung vor Verabreichung eines Medikaments.

Wir hoffen, mit diesen Behandlungsempfehlungen zu einer weiteren Verbesserung der Betreuung von Tumorkranken beizutragen. Das Interdisziplinäre Tumorzentrum Tübingen ist bestrebt, die Empfehlungen regelmäßig zu überarbeiten und auf dem neuesten Stand zu halten. Dennoch werden sich immer wieder Fragen der Abstimmung verschiedener Therapiemaßnahmen ergeben. Deshalb sollte die Möglichkeit der Besprechung von Patienten mit schwierigen Krankheitsverläufen in den interdisziplinären onkologischen Kolloquien des Tumorzentrums genutzt werden.

Für weitere Informationen und Rückfragen steht Ihnen der telefonische Onkologische Beratungsdienst des Interdisziplinären Tumorzentrums Tübingen zur Verfügung. Information über Telefonberatung und die interdisziplinären Tumorkonferenzen erhalten Sie über Telefon: 0 70 71/29 - 8 52 35 und Telefax 0 70 71/29 -52 25.

Professor Dr. L. Kanz
Sprecher des Tumorzentrums

Professor Dr. K.-E. Grund
Sekretär des Tumorzentrums



Vorwort zur 2. Auflage

Die vorliegende zweite überarbeitete Ausgabe der Therapieempfehlungen zum Magenkarzinom des Interdisziplinären Tumorzentrums Tübingen war aufgrund der erheblichen Veränderungen in der Therapie und aufgrund neuer Erkenntnisse zu prognostischen Faktoren bei dieser Erkrankung dringend notwendig. In diesem Zusammenhang sei allen Mitarbeitern an der Therapieempfehlung herzlich für kritische Diskussionsbeiträge und vor allem für ihr Engagement bei der Erstellung der Empfehlungen gedankt.

Erkenntnisse zu prognostischen Faktoren bei malignen Erkrankungen haben in den letzten Jahren zu Veränderungen von Stadieneinteilungen, aber auch zur Entwicklung neuer Therapiekonzepte in der Onkologie geführt. Beim Magenkarzinom stehen diese Erkenntnisse ebenfalls an der Schwelle zur therapeutischen Umsetzung. Gleichzeitig sind aber auch etablierte Konzepte, wie beispielsweise das Ausmaß der Lymphadenektomie, in den letzten Jahren in prospektiv randomisierten Studien überprüft und neu bewertet worden. Erstmals liegen auch umfassendere Daten zur Frage der adjuvanten Therapie bei Patienten mit komplett reseziertem Magenkarzinom vor.

Fazit aller Erkenntnisse ist jedoch, dass nur eine optimale interdisziplinäre Betreuung die Wahl der richtigen Therapie für den einzelnen Patienten mit dem optimalen therapeutischen Ergebnis gewährleisten kann. Zur Verbreitung dieses Wissens und zur Stärkung der interdisziplinären Zusammenarbeit dienen die Therapieempfehlung des Tübinger Tumorzentrums, die in Anlehnung an die nationalen Richtlinien der DKG (Stand 11/1999) erstellt wurden. Sie erlauben jedoch auch die Ausformulierung einzelner nationaler Richtlinienempfehlungen für die praktische Umsetzung und die Berücksichtigung regionaler diagnostischer und therapeutischer Besonderheiten.

In diesem Sinne hoffen die Ersteller der Therapieempfehlung zum Magenkarzinom, dass die Leser dieses Buch als nützlich und praxisrelevant empfinden. Für kritische Anmerkungen und Hinweise zur weiteren Verbesserung sind wir natürlich dankbar.

Tübingen, im September 2001

Prof. Dr. C. Bokemeyer

Sprecher der Arbeitsgruppe Magenkarzinom



Inhaltsverzeichnis

A. Einführung	1
1. Epidemiologie	1
2. Ätiologie, Risikofaktoren und Präkanzerosen	1
B. Pathologie	5
1. Tumorlokalisierung	5
2. Klassifikation	5
2.1 Makroskopisch	5
2.2 Mikroskopisch	6
2.3 Grading	7
2.4 Sonstige histopathologische Definitionen und Klassifikationen	7
3. Tumorausbreitung	8
3.1 Lokale Tumorausbreitung	8
3.2 Lymphogene Metastasierung	8
3.3 Fernmetastasierung	9
4. Stadieneinteilung	10
4.1 TNM-Klassifikation	10
4.2 Stadiengruppierung nach UICC	11
5. Prognose	12
C. Diagnostik	13
1. Klinik	13
2. Diagnostische Maßnahmen	13
D. Therapie	16
1. Chirurgische Therapie	16
1.1 Subtotale Gastrektomie	17
1.2 Gastrektomie und erweiterte Gastrektomie	17
1.3 Lymphadenektomie	18
1.4 Rekonstruktion nach Gastrektomie	20
1.5 Ergebnisse der chirurgischen Therapie	21
1.6 Palliative chirurgische Maßnahmen	21
2. Endoskopische Therapie	22
2.1 Endoskopische Mukosaresektion (EMR)	22
2.2 Palliative endoskopische Therapie	23
3. Chemotherapie	25
3.1 Neoadjuvante Chemotherapie	25
3.2 Adjuvante Chemotherapie	26
3.3 Additive Therapie bei R1/R2 Resektion	26
3.4 Palliative Chemotherapie	26



3.4.1	First-Line-Therapie	26
3.4.2	Second-Line-Therapie	27
3.5	Intraperitoneale Chemotherapie	27
3.6	Chemotherapieprotokolle	28
4.	Strahlentherapie	29
4.1	Präoperative Bestrahlung	29
4.2	Postoperative Bestrahlung	29
4.3	Strahlentherapietechnik	30
5.	Ernährung	31
E.	Nachsorge	34
F.	Studien	35
G.	Literatur	36
H.	Mitglieder der Arbeitsgruppe „Magenkarzinom“	39
I.	ICD 10 Codes Version 2.0 (ICD-10-SGB-V)	40



A. Einführung

1. Epidemiologie

Das Magenkarzinom ist in Deutschland nach Lungen-, Kolon- und Prostatakarzinom die vierthäufigste tumorbedingte Todesursache beim männlichen und die sechsthäufigste tumorbedingte Todesursache beim weiblichen Geschlecht, auch wenn die Inzidenz- und Mortalitätsraten in den letzten Jahren stetig rückläufig gewesen sind (Krebstodesursachenstatistik 1999, DKFZ Heidelberg). Demgegenüber wurde in den letzten Jahren aber eine Zunahme von Adenokarzinomen des gastroösophagealen Übergangs berichtet.

Weltweit finden sich erhebliche Häufigkeitsunterschiede in den Mortalitätsraten, die teilweise durch ethnische und/oder Umweltfaktoren bedingt sind. So betrug 1997 die Mortalitätsrate / 100 000 Einwohner (männlich/weiblich) in Korea ca. 42/17, in Japan ca. 29/12, in Portugal ca. 20/10, in Deutschland ca. 11/6 und in den USA ca. 4/2 (WHO Mortality Database 1997, Stand 2001, standardisiert nach Weltbevölkerung). Weltweit erkranken Männer also doppelt so häufig wie Frauen. Das Magenkarzinom ist vor dem 40. Lebensjahr sehr selten. Der Erkrankungsgipfel liegt für beide Geschlechter zwischen dem 60. und 80. Lebensjahr.

Unter epidemiologischen Gesichtspunkten hat sich die Unterteilung der pathologisch-anatomischen Typen des Magenkarzinoms nach Laurén durchgesetzt:

Die *endemische* Form (entspricht dem diffusen Typ nach Laurén) ist in der Häufigkeit konstant geblieben. Diese Form scheint mehr durch individuelle Faktoren als durch Umwelteinflüsse bedingt zu sein.

Die *epidemische* Form (entspricht dem intestinalen Typ nach Laurén) wird offenbar deutlich durch Umwelteinflüsse geprägt. Der Rückgang des Magenkarzinoms bezogen auf die Gesamtbevölkerung ist auf die Abnahme des epidemischen Typs zurückzuführen.

2. Ätiologie, Risikofaktoren und Präkanzerosen

Nach heutigem Kenntnisstand verläuft die Entstehung des seltener werdenden *distalen Magenkarzinoms*, das histologisch meist dem intestinalen Typ nach Laurén zuzuordnen ist, in mehreren Schritten. Am Anfang der Entwicklung steht eine Oberflächengastritis, die über eine multifokale Atrophie und intestinale Metaplasie zu Dysplasien und der Entwicklung eines Magenkarzinoms führen kann.

Im Gegensatz zu den distalen Magenkarzinomen nimmt die Zahl der *Karzinome des proximalen Magens* (Kardia und gastroösophagealer Übergang) zu. Ein Zusammenhang mit Alkohol- und Nikotinkonsum sowie der steigenden Zahl an Barrett-Ösophagus-Erkrankungen wird diskutiert.

Bei der Entwicklung eines distalen Magenkarzinoms spielt offenbar neben Umweltfaktoren eine genetische Prädisposition eine gewisse Rolle, wie an der Assoziation mit der Blutgruppe A und an familiär gehäuft auftretenden Erkrankungen wie beim Lynch-Syndrom II (hereditäres nichtpolypöses kolorektales Karzinom) erkennbar

Barrett-Ösophagus



Genetische Prädisposition

Ernährung

Helicobacter pylori

wird. Auch Verwandte ersten Grades von Patienten mit Magenkarzinom haben ein zwei- bis dreifach erhöhtes Risiko, ein Magenkarzinom zu entwickeln.

Die Bedeutung zahlreicher exogener und in der Nahrung enthaltener Substanzen, die für die Entstehung des Magenkarzinoms verantwortlich gemacht werden, konnte bisher von keiner epidemiologischen Studie gesichert werden. Die karzinogene Wirkung der Nitrosamine konnte nur im Tierexperiment, aber nicht für den menschlichen Magen bestätigt werden. An auslösenden Umweltfaktoren werden beim Magenkarzinom die *Ernährung* mit einem übermäßigem Verzehr von Salz, Kohlenhydraten und Nitraten (aus denen sich im Magen Nitrosamine bilden können), eine Ernährung, die arm an frischem Gemüse und Obst ist, sowie der Genuß von Alkohol und Nikotin diskutiert. Es gibt Hinweise, dass Vitamin C und Carotinoide (frisches Obst und Gemüse) über die Hemmung des Nitrosierungsprozesses eine protektive Wirkung haben.

Während der letzten Jahre wurden deutliche Fortschritte im Verständnis der molekularen Karzinogenese erzielt. Bekannt sind beim Magenkarzinom u.a. Alterationen von p53-, Ki-ras-, APC-, c-met-, bcl-2-, c-erbB2-, Matrix-Metalloproteinase- und E-cadherin-Genen. Bei ungefähr 50 % der Magenkarzinome findet sich eine Mikrosatelliteninstabilität als Ausdruck der Störung der DNA-Reparaturmechanismen. In zwei Untersuchungen wurde nachgewiesen, dass Patienten mit fehlender E-cadherin-Expression eine deutlich schlechtere Prognose mit geringerer mittlerer Überlebenszeit und geringerem krankheitsfreien Überleben haben (Gabbert et al.; Mayer et al.). Eine weitere Studie konnte zeigen, dass Magenkarzinompatienten mit fehlender E-cadherin-Expression und hoher Urokinase Typ Plasminogen-Expression ein 4fach höheres Risiko haben zu versterben (Yonemura et al.). In einer im Juni 2001 erschienen Arbeit (Huntsman et al.) wird von zwei Familien mit hereditären Magenkarzinomerkrankungen berichtet. Fünf asymptotische Familienmitglieder wiesen eine Keimbahnmutation im E-Cadherin-Gen auf. Obwohl wiederholte Endoskopien unauffällige Befunde ergaben, wurde bei den fünf Familienmitgliedern eine prophylaktische Gastrektomie durchgeführt. Histologisch konnten in allen Fällen diffuse Infiltrate von Magenfrühkarzinomen nachgewiesen werden.

Neue therapeutische Optionen sind aus dem besseren Verständnis molekularer Pathomechanismen beim Magenkarzinom bisher nicht entstanden. Obwohl molekulare Risikofaktoren bisher nicht zur Therapieentscheidung beitragen, ist dies für die nähere Zukunft, insbesondere was die Entscheidung zur neo- oder adjuvanten Therapie anbelangt, zu erwarten. Weitere Untersuchungen sind erforderlich, um die Indikation zur prophylaktischen Gastrektomie bei Familien mit hereditären Magenkarzinomen alleine aus der fehlenden E-cadherin-Expression abzuleiten.

Epidemiologische Untersuchungen der letzten Jahre zeigen, dass eine Infektion mit *Helicobacter pylori* (H.p.) in der Magenkarzinogenese von Bedeutung ist. In mehreren retrospektiven Fall-Kontroll-Studien konnte gezeigt werden, dass Patienten mit Magenkarzinom in einem höheren Prozentsatz als Kontrollpersonen eine positive H.p.-Serologie aufweisen, die zu einem 1,9 bis 13,3fach erhöhten Risiko für die Entwicklung eines Magenkarzinoms bei positiver H.p.-Serologie (je nach untersuchtem Tumorstadium, histologischem Typ oder Altersgruppe der Patienten) führt. Zu



ähnlichen Ergebnissen kamen prospektiv kontrollierte Kohortenstudien (Risikoerhöhung um den Faktor 1,5 bis 6,0; Nomura et al., 1991, Parsonnet et al., 1991, Euro Gast Study Group 1993, Asaka et al., 1997). In einer japanischen Studie wurde 2001 erstmals prospektiv ein erhöhtes Karzinomrisiko für H.p.-positive Patienten mit dyspeptischen Beschwerden nachgewiesen (Uemura et al. 2001) Zusätzlich spielt der Infektionszeitpunkt möglicherweise eine entscheidende Rolle für das Karzinomrisiko: in Ländern mit einer hohen H.p.-Infektionsinzidenz bereits im Kindesalter (z.B. Bolivien) findet sich auch eine deutlich gehäufte Magenkarzinominzidenz. In vielen Ländern der westlichen Welt, so auch in Europa, führt die Erstinfektion in einem späteren Lebensalter gehäuft zu dem Bild einer „peptischen Ulcuskrankheit“ (Ernst und Gold, 1999).

Die zugrundeliegenden Mechanismen für die unterschiedliche Reaktion der Magenschleimhaut auf eine H.p.-Infektion (Antrum-dominante Gastritis mit Steigerung der Säuresekretion und Entwicklung einer Ulcuskrankheit vs. Korpus-dominante oder Pangastritis mit Hypochlorhydrie, hoher Aktivität, Regeneration, Auftreten von multifokaler Atrophie und intestinaler Metaplasie der Korpusmukosa als präkanzeröse Kondition) sind noch nicht vollständig geklärt. Neben der Freisetzung inflammatorischer Zytokine und der Bildung freier Sauerstoffradikale werden ein Mangel an Antioxidantien (Inaktivierung von Vitamin C durch H.p.), eine Beeinflussung der Expression von Wachstumsfaktoren und deren Rezeptoren, eine starke genetische Variabilität verschiedener H.p.-Stämme sowie das Vorhandensein unterschiedlicher Adhärenz- und Virulenzfaktoren wie z. B. *cagA* oder *VacA* diskutiert (Blaser et al., 1995). Auf der Wirts-Seite konnte gezeigt werden, dass ein Interleukin-I-Polymorphismus mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines Magenkarzinoms assoziiert ist. Die genaue Interaktion zwischen Wirtsfaktoren, Umweltfaktoren und der H.p.-Infektion, die letztendlich die klinische Manifestation der H.p.-Infektion bestimmt, ist zur Zeit Gegenstand intensiver Forschung (Huang et al., 2000).

Eine erste prospektive Interventionsstudie an Patienten nach Mukosektomie eines H.p.-positiven Magenfrühkarzinoms aus Japan konnte in der eradizierten Gruppe nach 3 Jahren eine Reduktion der Entwicklung eines metachronen Magenkarzinoms im Vergleich zu der nicht eradizierten Kontrollgruppe nachweisen (0 vs 9 %, Uemura et al., 1996). Die Eradikation der H.p.-Infektion bei asymptomatischen Trägern zur Prophylaxe des Magenkarzinoms kann jedoch derzeit außerhalb von Studien noch nicht empfohlen werden. Ergebnisse von Studien aus unterschiedlichen geographischen Regionen mit unterschiedlichem ethnobiologischem Hintergrund und sozioökonomischen Bedingungen sind nicht ohne weiteres auf den mitteleuropäischen Raum übertragbar.

Der Zusammenhang zwischen einer H.p.-Infektion und der Entwicklung eines MALT-Lymphoms des Magens wird in der Therapieempfehlung „Lymphome“ des ITZ behandelt.

Als *präkanzeröse Läsionen*, d.h. pathologische Organveränderungen, die in besonderem Maße zum Übergang in ein Magenkarzinom neigen (wobei der Risikograd

Präkanzerosen



einer solchen Entwicklung verschieden ist), gelten Adenome der Magenschleimhaut, die in 1–2 % der polypösen Magenschleimhautläsionen auftreten. Sie werden unterteilt in tubuläre, tubulovillöse und villöse Adenome mit unterschiedlichem Dysplasiegrad (gering, mäßig, schwer). Villöse bzw. tubulovillöse Adenome sind selten. Die ältere, primär endoskopische Bezeichnung “borderline lesion” (protruded type) stellt ein flaches Adenom dar.

Als *präkanzeröse Konditionen*, d.h. pathologische Organveränderungen, die eine maligne Transformation zum Magenkarzinom begünstigen, gelten:

1) Chronisch atrophische Gastritis Typ B (Pangastritis)

Die Infektion mit *Helicobacter pylori* (H.p.) stellt die häufigste Ursache einer Typ B Gastritis dar. In Populationen mit einer überwiegend antralen Gastritis besteht eine hohe Assoziation mit dem Ulcus duodeni und nur ein geringes Karzinomrisiko, in Populationen mit Vorherrschen einer Pangastritis resultiert ein Ulcus ventriculi und – auf Grund der zunehmenden Atrophie der Corpusmukosa – eine Hypochlorhydrie. Bei einem Magen-pH > 4 liegt ein geeignetes Milieu für anaerobe Bakterien vor, die in der Lage sind, aus Nitriten kanzerogene Nitrosamine zu bilden. Der weitgehende Wegfall von Pökelsalzen als Konservierungstoff aus der Nahrung scheint ein wesentlicher Grund für den Rückgang der Magenkarzinom-Inzidenz trotz hoher Prävalenz der H.p.-Infektion zu sein.

In Langzeitstudien wurde für die chronisch atrophische Typ B Gastritis eine Karzinominzidenz von 5–13 % ermittelt.

2) Chronische atrophische Gastritis Typ A (Perniciosa)

Karzinomhäufigkeit (intestinaler Typ) 0,5–13 %. Karzinomrisiko 3–21fach höher als in alterskorreliertem Kontrollkollektiv.

3) Morbus Ménétrier (Riesenfaltengastritis)

Die Angaben in der Literatur zur Karzinomentwicklung schwanken stark: zwischen 2 und 15 %.

4) Intestinale Metaplasie

Von den verschiedenen, mit Hilfe der Muzin- und Enzymhistochemie zu differenzierenden Subtypen der intestinalen Metaplasie korreliert nur der Typ III, der durch eine hohe Sulfomuzinsekretion charakterisiert ist, mit der Entwicklung von Dysplasien oder Karzinomen der Magenmukosa.

5) Z.n. Magenresektion

In Abhängigkeit von dem Zeitintervall seit der Operation (> 20 Jahre) und der Art der Operation (BII > BI Resektion) nimmt das Risiko der Entwicklung eines Magenkarzinoms um den Faktor 0,44 bis 4,39 zu.

Perniciosa



B. Pathologie

1. Tumorlokalisation

Definierte anatomische Regionen des Magens sind das obere Drittel (Kardia und Fundus), mittlere Drittel (Korpus) und das untere Drittel (Antrum und Pylorus). Der Tumor wird der Region mit der größten Tumormasse zugeordnet.

Die Mehrzahl der Magenkarzinome ist im Antrum- und Korpusbereich lokalisiert. Nach Wanebo et al. waren in einer US-amerikanischen Untersuchung von 18.000 Patienten 31 % der Karzinome im oberen, 14 % im mittleren und 26 % im unteren Drittel lokalisiert. Bei 10 % der Patienten war der gesamte Magen betroffen. Die kleine Magenkurvatur ist häufiger betroffen als die große. Die Zahl der im proximalen Magen bzw. im ösophagogastralen Übergang lokalisierten Adenokarzinome hat in den letzten Jahrzehnten erheblich zugenommen, nach den meisten Statistiken hat sie sich verdoppelt bis verdreifacht.

Die Einteilung der Adenokarzinome des distalen Ösophagus und des ösophagogastralen Übergangs erfolgt entsprechend der Empfehlung der International Gastric Cancer Association und der International Society for Diseases of the Esophagus anhand der von Siewert vorgeschlagenen Definition:

- Typ I: Das Adenokarzinom des distalen Ösophagus, welches in der Regel auf dem Boden einer intestinalen Epithelmetaplasie im tubulären Ösophagus (sogeannter Barrett Ösophagus oder Endobrachyösophagus) entsteht und den ösophagogastralen Übergang infiltriert. Häufig werden diese Tumoren auch als „Barrett Karzinom“ bezeichnet.
- Typ II: Das eigentliche Kardiakarzinom, welches aus dem Übergangsepithel im Grenzbezirk zwischen Ösophagus und Magen entsteht. Die Definition des ösophagogastralen Übergangs bezieht sich dabei auf die muskuläre Grenze zwischen Ösophagus und Magen und nicht auf die Schleimhautgrenze.
- Typ III: Das unmittelbar subkardial entstandene Magenkarzinom, welches von aboral die Kardia infiltriert.

2. Klassifikation

2.1 Makroskopisch

Die japanische endoskopische Gesellschaft unterscheidet beim Magenfrühkarzinom makroskopisch folgende Untergruppen:

- Typ I: Exophytische Läsion
Typ IIa: Erhabene Läsion
Typ IIb: Flache Läsion
Typ IIc: Eingesunkene Läsion
Typ III: Ulzerierter Tumor

Adenokarzinome
des ösophago-
gastralen
Übergangs

Magenfrühkarzinom



Linitis plastica

Als *Linitis plastica (carcinomatosa)* wird eine Form des diffus infiltrierenden Karzinoms bezeichnet, die durch eine horizontale und vertikale transmurale Tumorausbreitung in der Magenwand, verdickte starre Wand und eingeengte Lichtung (Feldflaschenmagen) gekennzeichnet ist.

2.2 Mikroskopisch

Mikroskopisch werden entsprechend der WHO-Klassifikation von 2000 die in Tab. 1 aufgeführten Typen des Magenkarzinoms unterschieden.

Tabelle 1: WHO-Klassifikation des Magenkarzinoms (2000)

Adenokarzinom
Tubuläres Adenokarzinom
Papilläres Adenokarzinom
Muzinöses Adenokarzinom
Siegelringzellkarzinom
Adenosquamöses Karzinom
Platteneithelkarzinom
Kleinzelliges Karzinom
Undifferenziertes Karzinom
Sonstige

Histopathologische Kriterien der Karzinomtypen

Die weitaus meisten Karzinome des Magens sind Adenokarzinome. Darunter sind *tubuläre Adenokarzinome*, die vorwiegend aus verzweigten tubulären Drüsen aufgebaut sind (z.T. kombiniert mit azinären u. soliden Anteilen) am häufigsten.

Papilläre Adenokarzinome, bestehend aus fingerförmigen Epithelstrukturen mit fibrovaskulärem Stroma, wachsen typischerweise polypös in die Magenlichtung und weisen oft eine scharf begrenzte Invasionsfront auf.

Muzinöse Adenokarzinome sind definiert als Adenokarzinome mit beträchtlicher extrazellulärer Schleimbildung (mehr als 50 % des Tumors). Zwei Wachstumstypen werden unterschieden: gut differenzierter Typ aus Drüsen mit schleimbildendem Zylinderepithel und interstitiellem Schleim; schlecht differenzierter Typ mit Strängen und Nestern aus Tumorzellen, die von Schleim umgeben werden. Kombinationen sowie Vorkommen von Siegelringzellen (unter 50 %) sind möglich.

Siegelringzellkarzinome sind Adenokarzinome mit über 50 % (teils isoliert, teils in kleinen Gruppen gelagerten) Tumorzellen mit intrazytoplasmatischem Muzin (Siegelringzellen). Nach der Qualität und Quantität des Schleims können fünf Typen von Tumorzellen unterschieden werden.

Adenosquamöse Karzinome sind Karzinome, in denen eine Adeno- und Platteneithelkarzinom-Komponente kombiniert vorkommen, mit Übergängen dieser beiden Differenzierungsmuster.



Kleinzellige Karzinome des Magens verhalten sich histologisch, histochemisch, ultrastrukturell und klinisch wie kleinzellige Bronchialkarzinome (aggressiver Verlauf).

Undifferenzierte Karzinome weisen keinerlei drüsige Strukturen oder sonstige eindeutige Differenzierungsmerkmale auf. Ihre Abgrenzung gegenüber wenig differenzierten Adenokarzinomen, kleinzelligen Karzinomen oder Lymphomen erfordert zusätzliche enzym- bzw. immunhistochemische Untersuchungen (Hamilton u. Aaltonen, 2000).

2.3 Grading

Das Grading der Adenokarzinome erfolgt in gut (G1), mäßig (G2) und wenig differenzierte (G3) Karzinome, entsprechend der Ausreifung der Drüsen und Epithelien. Als G3-Karzinome gelten auch Adenokarzinome, die wie das Siegelringzellkarzinom zumindest stellenweise wenig differenzierte Areale aufweisen. Undifferenzierte Karzinome und das kleinzellige Karzinom werden als G4 klassifiziert.

2.4 Sonstige histopathologische Definitionen und Klassifikationen

Insbesondere im angloamerikanischen Schrifttum wird zwischen einem Magenfrühkarzinom (Early Gastric Cancer) und einem fortgeschrittenen Karzinom (Advanced Gastric Cancer) unterschieden. Das Magenfrühkarzinom ist definiert als invasives Karzinom mit maximaler Invasionstiefe bis in die Submukosa. Dabei kann zwischen einem Mukosatyp (Infiltration der Lamina propria, aber nicht jenseits der Lamina muscularis mucosae) und einem Submukosatyp (Infiltration bis in die Submukosa) differenziert werden. Frühkarzinome sind überwiegend im distalen Magendrittel lokalisiert. Magenfrühkarzinome treten in 5–12 % multizentrisch auf, wobei die multizentrischen Tumorareale im weiteren Verlauf konfluieren.

Das Frühkarzinom ist unabhängig vom Nachweis eventueller Lymphknotenmetastasen definiert. Sie finden sich beim Mukosatyp in 0–11 % und beim Submukosatyp in 4–19 %.

Das Carcinoma in situ des Magens ist definiert als intraepitheliales Karzinom, welches nicht die Lamina propria infiltriert hat. Diese Diagnose kann insbesondere am Biopsiematerial nicht mit Sicherheit gestellt werden.

Die Tumorklassifikation nach Laurén (Tab. 2) hat sich in epidemiologischen Studien sehr bewährt. Von Bedeutung für chirurgische Therapieverfahren ist die Beobachtung, dass beim diffusen Typ die makroskopisch feststellbare Tumorgrenze oft nicht der mikroskopischen Tumorgrenze entspricht. Mikroskopischer Nachweis von Tumorzellen ist noch bis zu 10 cm vom makroskopischen Rand entfernt möglich. Dagegen ist beim intestinalen Typ oft eine genaue makroskopische Tumorabgrenzung möglich.

Die Tumorausdehnung zum Ösophagus und zum Duodenum hin lässt sich gegebenenfalls durch eine intraoperative Schnellschnittuntersuchung mit Beurteilung der Resektionsränder festlegen.

Carcinoma in situ



Laurén- Klassifikation

Etwa 46 % der Magenkarzinome sind vom intestinalen und 37 % vom diffusen Typ. Die nicht eindeutig nach Laurén klassifizierbaren Karzinome (Mischtyp, ca. 15–20 %) sollten dem diffusen Typ zugeordnet werden.

Tabelle 2: Klassifikation der Magenkarzinome nach Laurén

Intestinaler Typ:

- Bildet überwiegend Drüsen
- Tumorzellen ähneln atypischen intestinalen Zylinderepithelien mit meist nur geringer Schleimbildung
- Expansives Wachstum mit meist guter Begrenzung
- Oft ausgeprägte zelluläre Stromareaktion

Diffuser Typ:

- Dissoziiert liegende Tumorzellen mit reichlicher Schleimbildung (oft Siegelringzellen)
- Ausgedehnte Infiltration der Magenwand
- Unschärfe Tumorbegrenzung
- Meist nur geringe, vorwiegend lymphozytäre Stromareaktion

3. Tumorausbreitung

3.1 Lokale Tumorausbreitung

Etwa zwei Drittel der Magenkarzinome haben zum Zeitpunkt der Operation bereits per continuitatem die Serosa infiltriert bzw. penetriert. Insbesondere erreicht der diffuse Typ frühzeitig die Serosa und die subserösen Lymphgefäße und bildet somit die Basis für eine Metastasierung, vor allem für die peritoneale Aussaat.

Das Magenkarzinom kann per continuitatem auf die Nachbarorgane wie Leber, Milz, Pankreas, Colon transversum, Netz, Zwerchfell oder Bauchwand übergreifen. In bis zu 20 % findet sich ein Übergreifen auf das Duodenum (Remmele, 1996).

3.2 Lymphogene Metastasierung

Die Lymphdrainage der Magenwand erfolgt durch ein dichtes Gefäßnetz, das an der Magenoberfläche subserös verläuft. Da die Lymphgefäße in großer Zahl bis in die Mukosa reichen, erklärt sich die relativ hohe lymphogene Metastasierungsrate des Magenfrühkarzinoms.

Die Metastasierung erfolgt zunächst in die regionären Lymphknoten. Regionäre Lymphknoten sind die perigastrischen Lymphknoten entlang der kleinen und großen Magenkurvatur und die Lymphknoten entlang der Aa. gastrica sinistra, hepatica communis, hepatoduodenalis, lienalis und coeliaca. Ein Befall von anderen intra-abdominalen Lymphknoten, wie retropankreatischen, mesenterialen oder paraaortalen Lymphknoten gilt bereits als Fernmetastasierung (MLYMPH).

Die in den Ductus thoracicus gelangten Tumorzellen können in die linksseitigen supraclavikulären Lymphknoten („Virchow-Drüse“) metastasieren.



Bei ca. 60–83 % der resezierten Magenkarzinome bestehen bereits Lymphknotenmetastasen, in Abhängigkeit vom Typ des Primärtumors (ca. 90 % beim diffusen Typ, ca. 60 % beim intestinalen Typ).

Aus operationstechnischen Gründen wird von der Japanese Research Society for Gastric Cancer (JRS GC) vorgeschlagen, die Lymphabflußwege in verschiedene Kompartimente einzuordnen:

Kompartiment I:

Alle direkt an der großen und kleinen Magenkurvatur lokalisierten Lymphknoten.

Kompartiment II:

Alle Lymphknotenstationen am Pankreasrand, in erster Linie im Bereich des Truncus coeliacus (mit Ausdehnung bis in die Leberpforte bzw. den Milzhilus).

Kompartiment III:

Retroperitoneale Lymphknotenstationen paraaortal retropankreatisch, bis zum linken Nierenstiel reichend oder retroduodenal hinter dem Pankreaskopf gelegene Lymphknoten sowie Lymphknoten im Bereich der Mesenterialwurzel.

Eine Sonderstellung nehmen die im retroperitonealen Teil des Magenfundus lokalisierten proximalen Karzinome ein, die aufgrund ihrer anatomischen Lage frühzeitig wie retroperitoneale Tumoren nach links paraaortal in Richtung auf die linke Nebenniere und in den linken Nierenhilus metastasieren.

3.3 Fernmetastasierung

Hämatogene Metastasen des Magenkarzinoms entstehen über das Pfortadersystem in erster Linie in der Leber. Dies trifft besonders für Tumoren vom intestinalen Typ nach Laurén zu. Zum Zeitpunkt der Erstoperation haben über 15 % der Patienten makroskopisch erkennbare Lebermetastasen. In Sektionsstatistiken sind sogar in 55 % der Fälle Lebermetastasen beschrieben. Bei fortgeschrittener lymphogener Metastasierung, die insbesondere beim diffusen Typ vorkommt, können über den Ductus thoracicus Tumorzellen in den pulmonalen Kreislauf eingeschwemmt werden und zu Lungen- und Pleurametastasen führen. Ferner finden sich häufiger Nebennieren- und Skelettmetastasen.

Häufig sind peritoneale Metastasen in Netz (ca. 10–20 %), Mesenterium (ca. 10 %), Darm und Bauchwand. Bilaterale Ovarialmetastasen (transperitoneal oder hämatogen) werden v. a. bei Siegelringzellkarzinomen beobachtet und als „Krukenberg-Tumoren“ bezeichnet.

Die Wahrscheinlichkeit einer Metastasierung wird von verschiedenen Parametern des Primärtumors bestimmt. Sie steigt mit abnehmender Differenzierung, zunehmender lokaler Tiefeninfiltration und dem Ausmaß der lymphogenen Metastasierung.



4. Stadieneinteilung

4.1 TNM-Klassifikation

Die TNM-Klassifikation des Magenkarzinoms ist in Tabelle 3 zusammenfassend wiedergegeben. Sie dient einer exakten und einheitlichen Bestimmung der anatomischen Ausdehnung der Erkrankung. Diese Klassifikation gilt nur für Karzinome. Eine histologische Diagnosesicherung ist daher erforderlich.

Das TNM-System beruht auf der Feststellung von drei Komponenten: der Ausdehnung des Primärtumors (T), dem Fehlen bzw. Vorhandensein und der Ausdehnung von Lymphknotenmetastasen (N), und dem Fehlen bzw. Vorhandensein von Fernmetastasen (M). Die klinische (prätherapeutische) Klassifikation, bezeichnet als TNM oder cTNM, entspricht bei den Magenkarzinomen der pathologischen (postoperativen histopathologischen) Klassifikation, bezeichnet als pTNM; letztere beinhaltet als weitere Information über den Primärtumor das histologische Grading. Das Fehlen oder Vorhandensein von Residual- bzw. Resttumor nach Behandlung kann durch die R-Klassifikation beschrieben werden. Sie umfasst sowohl den Lokaltumor als auch verbliebene Lymphknoten- bzw. Fernmetastasen. Für die R-Klassifikation ist somit die Kenntnis der klinischen und pathologischen Befunde erforderlich (Sobin u. Wittekind, 1997).

Tabelle 3 : TNM-Klassifikation des Magenkarzinoms
(UICC, TNM-Klassifikation; 5. Auflage, 1997).

T	Primärtumor
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ: intraepithelialer Tumor ohne Infiltration der Lamina propria
T1	Tumor infiltriert Lamina propria oder Submukosa
T2	Tumor infiltriert Muscularis propria oder Subserosa
T3	Tumor penetriert Serosa (viszerales Peritoneum), infiltriert aber nicht benachbarte Strukturen ^{1,2,3}
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 bis 6 regionären Lymphknoten
N2	Metastasen in 7 bis 15 regionären Lymphknoten
N3	Metastasen in mehr als 15 regionären Lymphknoten
M	Fernmetastasen
MX	Das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen



G Histopathologisches Grading

GX	Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden
G1	Gut differenziert
G2	Mäßig differenziert
G3	Schlecht differenziert
G4	Undifferenziert

R Klassifikation (Residualtumor)

RX	Vorhandensein von Residualtumor kann nicht beurteilt werden
RO	Kein Residualtumor
R1	Mikroskopischer Residualtumor
R2	Makroskopischer Residualtumor

Anmerkungen:

1. Ein Tumor kann sich über die Muscularis propria in das Ligamentum gastrocolicum oder hepatogastricum oder in das große oder kleine Netz ausbreiten, ohne in das diese Strukturen bedeckende viszerale 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, Nebennieren, Nieren, Dünndarm und Retroperitoneum.
3. Intramurale Ausbreitung in Duodenum oder Ösophagus wird nach der tiefsten Infiltration in diesen Organen oder im Magen klassifiziert.

4.2 Stadiengruppierung nach UICC

Die aus der TNM-Klassifikation abgeleitete Stadiengruppierung des Magenkarzinoms ist in Tabelle 4 dargestellt. In dieser UICC-Stadiengruppierung werden sieben Stadien unterschieden, wobei das Carcinoma in situ dem Stadium 0 entspricht.

Tabelle 4: Stadiengruppierung des Magenkarzinoms (UICC, TNM-Klassifikation; 5. Auflage, 1997)

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	T4	N1, N2, N3	M0
	T1, T2, T3	N3	M0
	jedes T	jedes N	M1



5. Prognose

Die Prognose von Patienten mit Magenkarzinom wird im wesentlichen durch das Tumorstadium und das davon abhängige Resektionsausmaß (R0 vs. R1/2-Resektion) bestimmt. Während in den Stadien I und II bei bis zu 80 % der Patienten eine R0-Resektion möglich ist, so können in den lokal-fortgeschrittenen Stadien III und IV (M0) nur noch ca. 40 % der Patienten komplett reseziert werden. Nach kompletter Resektion beträgt die 5-Jahresüberlebensrate im Stadium I 70–80 %, im Stadium II 40–50 %, im Stadium III 20–40 % und im Stadium IV < 5 %. Ist bei einem lokal-fortgeschrittenen Tumor keine komplette Resektion möglich oder liegen Fernmetastasen vor, so beträgt die mediane Überlebenszeit ohne Chemotherapie 4–6 Monate. Andere, in der Literatur diskutierte Prognosefaktoren wie Alter, Geschlecht, freie Tumorzellen im Bauchraum etc., spielen in der klinischen Routine für die Therapieentscheidung derzeit keine Rolle.



C. Diagnostik

1. Klinik

Symptome treten beim Magenkarzinom meist erst im fortgeschrittenen Krankheitsstadium auf. Aber auch dann bestehen sie in uncharakteristischen Oberbauchbeschwerden wie Appetitlosigkeit, Völlegefühl, frühem Sättigungsgefühl, Erbrechen, epigastralen Schmerzen, neu aufgetretener Dyspepsie, Leistungsschwäche und Gewichtsverlust oder in Symptomen einer Magenblutung (Hämatemesis, Melaena) oder Anämie. Bei kardiaher Tumorlokalisation kann es zur Dysphagie kommen. Wegen des Fehlens spezifischer Symptome kommt der großzügigen Indikationsstellung zur endoskopischen Untersuchung von Risikogruppen entscheidende Bedeutung zu. Generell sollte bei länger als zwei Wochen anhaltenden Oberbauchbeschwerden eine Gastroskopie durchgeführt werden.

2. Diagnostische Maßnahmen

Die **Endoskopie** bietet bei geringem Untersuchungsrisiko ein Höchstmaß an Aussagekraft und Treffsicherheit und stellt die Methode der Wahl in der Diagnostik des Magenkarzinoms dar. Aus dem Tumor sollten 10 bis 15 Biopsien (getrennt nach Tumorzentrum (mindestens 3) und Tumorrandbereich) entnommen werden, die Auskunft über Tumortyp, Differenzierungsgrad und die Laurén-Klassifikation geben. Die Einsendung an den Pathologen sollte Angaben zur Größe, Lokalisation und makroskopischen Form des Tumors enthalten. Zur Abklärung der zugrundeliegenden Erkrankung sollten die Tumorbiopsate durch je zwei Biopsien aus der tumorfernen Antrum- und Korpusmukosa ergänzt werden.

Bei Vorliegen einer starren Magenwandung kann es sich um ein szirrhöses, diffus unterhalb der Mukosa wachsendes Karzinom handeln. In diesem Fall empfiehlt sich eine zusätzliche Schlingenbiopsie oder die Durchführung einer Knopflochbiopsie, um auch tiefer gelegene Mukosaabschnitte zu erreichen.

Zur Diagnostik des Magenfrühkarzinoms („early gastric cancer“) hat in den letzten Jahren die **Chromoendoskopie** zunehmend an Bedeutung gewonnen. Für den Magen empfiehlt sich die Anwendung von Indigokarmin als sog. „Kontrastfärbemittel“ in 0,1 bis 1,0% wässriger Lösung oder eine sequenzielle Behandlung der Mukosa mit Kongorot (0,3%ige Bicarbonatlösung) und Methylenblau (0,5 bis 1%). Nach Aufsprühen auf die Mukosa lassen sich insbesondere Gastritis-ähnliche Frühkarzinome besser gegenüber der normalen Mukosa abgrenzen.

Die **Endosonographie (EUS)** hat beim präoperativen Staging (T- und N-Kategorie) eine große Bedeutung gewonnen (Massari et al., 1996, Kida et al., 1998). Nach Literaturübersichten aus den Jahren 1995 (Rösch) und 2001 (Bollschweiler) beträgt die Treffsicherheit der Endosonographie in spezialisierten Zentren für das Magenkarzinom im T-Stadium 78% und im N-Stadium 65–70% und ist damit der CT

Methode der Wahl



überlegen. Die Endosonographie dient weiterhin zum Ausschluss transmuralen Tumorstadiums beim Magenfrühkarzinom und zur Erfassung submuköser Tumorausläufer bei der Planung des Resektionsverfahrens (primär chirurgisches Vorgehen vs. endomukosale Resektion). Auch regionale Lymphknotenmetastasen und Infiltrationen in Nachbarorgane wie Pankreas und Leber können dargestellt werden. Schmale Aszitesräume können einen Hinweis auf eine Peritonealkarzinose geben. Die konventionelle Endosonographie mit hochfrequenten 7,5–12 MHz Ultraschallköpfen ist in den letzten Jahren ergänzt worden durch die Anwendung sog. Minisonden (12–20 MHz) mit einem Durchmesser von ca. 2 mm, die durch den Arbeitskanal eines Routine-Endoskops geschoben werden können (Menzel u. Domschke, 2000). Mit den Minisonden werden der konventionellen EUS vergleichbare Ergebnisse bei Läsionen < 4 cm Durchmesser erzielt (Akahoshi et al., 1998). Bei größeren Läsionen ist die Treffsicherheit geringer und abhängig vom T-Stadium (92,1 % bei T1 m, 62,8 % bei T1 sm vs. 50 % bei T4, Kida et al., 1998). Der tatsächliche Stellenwert der Minisondenultrasonographie zum Staging des Magenfrühkarzinoms im Vergleich zur konventionellen EUS muss in weiteren prospektiven Studien geklärt werden.

Die **Magenbreipassage** hat lediglich noch Bedeutung bei unauffälliger Gastroskopie und klinischem Karzinomverdacht zur Diagnose der Linitis plastica (Wandstarre) und regionaler Motilitätsstörungen, da die Sensitivität und Spezifität der Gastroskopie zur Diagnosestellung des Magenkarzinoms bei weitem nicht erreicht wird. Dabei wird die Untersuchung des Magens in Doppelkontrasttechnik bevorzugt. Auch bei guter Doppelkontrastdarstellung lassen sich Frühkarzinome des Magens jedoch erst ab 20 mm Durchmesser relativ sicher erkennen. Erforderlich ist eine exakte Darstellung der Schleimhautläsionen und der Umgebungsreaktion, die sich besonders bei ulzerösem Typ erkennen lassen. Karzinome unter 10 mm Durchmesser sind praktisch nicht nachweisbar. Äußerst schwierig ist die Differenzierung flach infiltrierender Frühkarzinome von Ulkusnarben. Insgesamt liegt die Treffsicherheit der radiologischen Diagnostik des Frühkarzinoms in der Doppelkontrasttechnik zwischen 30 % und 90 %. Kriterien für einen malignen Prozess sind die Schrumpfung der Magenwand in der Umgebung der Läsion mit Verengung der Schleimhautfaltungen sowie eine scharfe Abgrenzung dieser Läsion in der normalen Schleimhaut.

Die **Oberbauchsonographie** dient der Beurteilung von Fernmetastasen und paraortalen Lymphknotenmetastasen. Für den Nachweis eines Tumors ist eine exzentrische oder konzentrische echoarme Wandverdickung charakteristisch. Eine fehlende Peristaltik kann den Tumorverdacht erhärten.

Die **Computertomographie (CT)** dient nicht primär dem Tumornachweis, sondern der Bestimmung des Ausbreitungsgrades, insbesondere wenn Infiltrationen des Magenkarzinoms in den extragastralen Bereich (meist Pankreas, Leber und Colon transversum) zu vermuten sind. Sie lassen sich ebenso wie mesenteriale Lymph-



knotenmetastasen sowie Fern-, insbesondere Lebermetastasen, mittels CT gut beurteilen. Voraussetzung für die gute Beurteilbarkeit der Magenwand ist ein distendierter Magen. T1-Tumoren werden nur als umschriebene Wandverdickung erfasst. Größere Magentumoren erscheinen als lokale Schleimhautverdickung unterschiedlicher Densität. Lymphknotenmetastasen in der Magenwand sind dem CT schwer zugänglich. Die perigastrische Lymphknotenmetastasierung entlang der Gefäße ist in der Computertomographie häufig erkennbar. Lymphknotenvergrößerungen im Bereich des Ligamentum hepatoduodenale bilden meistens ein gut erkennbares Lymphknotenkonglomerat. Hinsichtlich der Beurteilung einer Peritonealkarzinose hat die Computertomographie nur geringe Treffsicherheit.

Die **Kernspintomographie** erbringt keine zusätzlichen Erkenntnisse. Sie ist nur zur weiteren Abklärung von unklaren Leberherden indiziert.

Die diagnostische **Laparoskopie** ist beim Magenkarzinom im Rahmen neoadjuvanter Therapiekonzepte obligat. Die Indikation sollte auch bei primär operabel erscheinender Situation großzügig gestellt werden. Auf der einen Seite kann mit ihr eine Aussage über die lokoregionäre Tumorausbreitung unter der Frage der Resektabilität getroffen werden, auf der anderen Seite zeigt die Laparoskopie das Vorliegen kleiner Leber-, Milz-, Lymphknoten- oder Peritonealmetastasen, die mit anderen bildgebenden Verfahren nur schlecht oder gar nicht nachgewiesen werden können. Die Laparoskopie in Verbindung mit Ultraschalluntersuchung führte beim Karzinom zu einer Verdopplung der Anzahl der Patienten mit positivem Metastasenachweis im Vergleich zur Laparoskopie allein (Romijn et al., 1998). Ggf. kann eine Laparoskopie bei operablem Situs zur Laparotomie erweitert werden.

Eine Erweiterung der Laparoskopie in der Diagnose einer Peritonealkarzinose stellt die **peritoneale Lavage** dar. Der immunzytochemische Nachweis freier peritonealer Tumorzellen als unabhängiger Prognosefaktor wurde in 2 neueren Arbeiten bestätigt (Nekarda et al., 1999, Hayes et al., 1999). Es fand sich bei Patienten mit freien peritonealen Tumorzellen im Vergleich zu negativen Patienten eine signifikant kürzere mediane Überlebenszeit (11 Monate vs. 72 Monate) sowie eine reduzierte 5-Jahres-Überlebensrate (8 % vs. 60 %) und eine deutlich erhöhte Rezidivrate (91 % vs. 38 %, Nekarda et al., 1999).

Die Bestimmung von **Tumormarkern** ist nicht für die Früherkennung geeignet. Sie kann zur Verlaufskontrolle unter Therapie sinnvoll sein. Beim Magenkarzinom findet man Erhöhungen von CEA, CA-19-9 und CA-72-4.



D. Therapie

1. Chirurgische Therapie

Die operative Therapie ist das bisher einzige kurative Therapieprinzip des Magenkarzinoms. Durch die o.g. Untersuchungen sollte primär abgeklärt werden, ob eine R0-Resektion möglich ist. Eine primäre Resektion sollte immer dann durchgeführt werden, wenn die Aussicht auf eine R0-Resektion besteht.

Ziel der Operation ist die Entfernung des tumortragenden Magenabschnittes im Gesunden, einschließlich des perigastralen Lymphabflußgebietes, wozu auch das große und das kleine Netz zählen. Während distal das Duodenum grundsätzlich 2 cm unterhalb des Pylorus durchtrennt wird, ist die proximale Resektionsgrenze in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation und dem histologischen Typ zu wählen.

Standardverfahren stellen die (totale) Gastrektomie und die subtotale Magenresektion (4/5-Resektion) dar. Die Gastrektomie "en principe" wird nicht mehr gefordert.

Beim Frühkarzinom können Verfahren mit eingeschränkter Radikalität derzeit noch nicht als Standard eingestuft werden.

Intestinale Tumoren der Klassifikation nach Laurén im Stadium T1 und T2, die in der distalen Magenhälfte lokalisiert sind, können mit einer subtotalen Gastrektomie (4/5-Resektion) unter der Voraussetzung behandelt werden, dass die Lymphabfluswege des Kompartiments I komplett mitreseziert werden. Der Sicherheitsabstand sollte oral mindestens 5 cm betragen.

Bei diffusen Karzinomen sollte die Gastrektomie erfolgen, da sich sonst der notwendige Abstand zwischen proximalem Tumorrand und Resektionsebene von 10 cm nicht erzielen lässt.

Beim Kardiakarzinom Typ I (Barrett-Karzinom) ist eine transmediastinale oder transthorakale subtotale Ösophagusresektion und Fundektomie notwendig. Die Rekonstruktion der Nahrungspassage erfolgt durch Magenhochzug. Das Kardiakarzinom Typ II (eigentl. Kardiakarzinom) und III (subkardiales Karzinom mit Infiltration des distalen Ösophagus) ist meist mit einer abdominalen transhiatalen Gastrektomie und distaler Ösophagusresektion ausreichend behandelt.

Bei lokal ausgedehntem Tumor ohne Aussicht auf eine R0-Resektion und gleichzeitig gutem Allgemeinzustand sollte eine neoadjuvante Chemotherapie bevorzugt im Rahmen von Studien erfolgen. Beim metastasierten Karzinom ist die Möglichkeit einer primären alleinigen Chemotherapie ohne palliative Operation zu überprüfen (s. Kapitel D.1.6).



1.1 Subtotale Gastrektomie

Findet sich zum Zeitpunkt der Operation ein kleiner Tumor im distalen Magen (< 2 cm Durchmesser, T1 oder T2) und ist präoperativ eine intestinale Wachstumsform verifiziert, so kann eine subtotale Gastrektomie durchgeführt werden. Aus verschiedenen Untersuchungen lässt sich der Schluss ziehen, dass ein ausreichender Sicherheitsabstand wichtiger ist als die Entscheidung Gastrektomie oder subtotale Gastrektomie. Ist der Abstand zum Tumor weit genug für eine subtotale Gastrektomie (mindestens 5–6 cm beim intestinalen Typ), so kann diese durchgeführt werden. Allerdings lassen sich ausreichende Sicherheitsabstände bei der Mehrzahl der Patienten nur durch eine Gastrektomie erzielen. Seitens der Operationssicherheit (Mortalität und Morbidität) war die subtotale Gastrektomie in einem Teil der Studien von Vorteil gegenüber der Gastrektomie, in anderen aber nicht. Heutzutage kann die Gastrektomie mit hoher Sicherheit durchgeführt werden und weist wahrscheinlich kein erhöhtes Risiko gegenüber der subtotalen Gastrektomie auf. Untersuchungen zur postoperativen Symptomatik und Lebensqualität zeigten keine Unterschiede zwischen der subtotalen Gastrektomie und der Gastrektomie.

Die subtotale Gastrektomie erfordert eine Resektion von etwa 4/5 der Magenfläche. Die Resektion soll im Bereich der kleinen Kurvatur unmittelbar subkardial, d.h. 1–2 cm aboral der Kardie erfolgen, ohne diese einzuengen. Im Bereich der großen Kurvatur liegt sie am Ursprung der Arteria gastroepiploica sinistra. Die Lymphadenektomie erfolgt in gleichem Ausmaß wie bei der totalen Gastrektomie, d.h. alle subdiaphragmalen Lymphknoten um den Ösophagus herum müssen ausgeräumt werden.

Die Rekonstruktion nach subtotaler Magenresektion erfolgt nach den gleichen Prinzipien wie bei der klassischen Billroth-II-Resektion, d.h. mit antekolischer oder retrokolischer Gastroenterostomie und Braun'scher Fußpunktanastomose oder mit einer Y-Roux-Schlinge. Die Schlingenführung ist isoperistaltisch.

1.2 Gastrektomie und erweiterte Gastrektomie

Die Gastrektomie umfasst die Omentektomie unter Mitnahme des kranialen Peritonealblattes des Mesokolons und des Pankreasperitonealüberzuges im Sinne einer Bursektomie, ohne hierbei das Pankreasgewebe zu verletzen. Der Resektionsrand erstreckt sich nach aboral mindestens bis 2 cm postpylorisch, oralwärts sollte er im Bereich der anatomischen Kardie liegen. Nach Durchtrennen des Duodenums sowie Versorgung des Duodenalstumpfes erfolgt eine Lymphadenektomie der perigastralen Lymphknoten im Kompartiment I (Lymphknotenstationen 1–6). Die erweiterte Lymphadenektomie im Kompartiment II (Lymphknotenstation 7–11) resultierte in der holländischen und der britischen Multicenterstudie in einer Zunahme der perioperativen Morbidität und Mortalität, aber nicht in einem Überlebensvorteil.



Bei Korpus- und Fundus- bzw. subkardialen Karzinomen, die die Magen hinterwand überschritten haben und in Pankreaskorpus oder -schwanz eingebrochen sind, sowie bei isolierten Lymphknotenmetastasen in den Lymphabflussstationen 14 und 16 (Kompartiment III) kann durch eine Pankreaslinksresektion mit Splenektomie (sog. linksregionale Erweiterung) versucht werden, Tumorfreiheit zu erreichen. Die komplette Resektion (R0) ist der entscheidende prognostische Parameter für den Patienten.

Eine Infiltration des Pankreaskopfes oder Duodenums als Indikation für eine rechtsregional erweiterte Gastrektomie (partielle Duodenopankreatektomie) ergibt sich selten. Häufiger kann eine en bloc-Resektion des Querkolons vor allem beim Karzinom im BII-Magen notwendig werden (präoperative Darmvorbereitung) Eine linksseitige Lobektomie der Leber bei lokaler Infiltration sollte bei gutem Allgemeinzustand kein Hindernis für eine R0-Resektion darstellen.

Aufgrund einer stetigen Zunahme von Tumoren im Bereich des oberen Magendrittels ist als häufigste Form der Erweiterung die sog. transhiatal erweiterte Gastrektomie zu nennen. Hier wird nach Eröffnung des Hiatus oesophageus der mediastinale Ösophagus dargestellt, sodass auch proximale Tumoren, die bereits den Ösophagus infiltriert haben, mit einem entsprechenden oralen Sicherheitsabstand reseziert werden können. Der Eingriff umfasst auch die Lymphadenektomie im Bereich des unteren Mediastinums. Ein Zweihöhleneingriff über einen abdomino-thorakalen Zugang wird teilweise notwendig.

1.3 Lymphadenektomie

Die Lymphadenektomie in Kompartiment I umfasst die Entfernung sämtlicher Lymphknoten entlang der großen und kleinen Kurvatur. Im Endergebnis werden mit dieser Technik bei der Gastrektomie oder der subtotalen Magenresektion die Lymphabflussstationen 1–6 nach der japanischen Nomenklatur (s. Abb. 1) komplett entfernt.

Im Kompartiment II sind die Lymphabflussstationen 7–11 der japanischen Nomenklatur zusammengefasst. Ausgehend von der Arteria gastroduodenalis erfolgt die Lymphadenektomie zunächst entlang der Arteria hepatica communis in Richtung auf das Ligamentum hepatoduodenale, anschließend entlang des Pankreasoberrandes auf der Vorderwand der Arteria hepatica communis (Station 8) in Richtung auf den Truncus coeliacus (Station 9). Hier wird die Arteria gastrica sinistra radikal abgesetzt, die Lymphknoten entlang dieses Gefäßes bilden die Station 7. Die Lymphadenektomie wird entlang der Arteria lienalis (Station 11) fortgesetzt. Beim Antrumkarzinom wird dabei nicht regelmäßig bis zur peripheren Milzarterie disseziert, wenn die zentralen Lymphknoten (Stationen 8 und 9) unauffällig sind. Die Milzhiluslymphknoten bilden die Station 10. Eine nennenswerte Erweiterung der Lymphadenektomie ist durch eine alleinige Splenektomie nicht zu erwarten, diese wird erst durch eine ergänzende Pankreaslinksresektion erreicht (Indikation ggf. bei großkurvaturseitigem Fundus- oder Korpuskarzinom mit Infiltration ins Fettgewebe oder verdächtigen Lymphknoten). Ansonsten gehört die Splenektomie nicht mehr



als fester Bestandteil zur Gastrektomie, da eine Steigerung der Radikalität nur selten erreicht und andererseits die Morbidität erhöht wird. Zudem gibt es mehrere Studien, die die Splenektomie im Rahmen der Gastrektomie als negativen prognostischen Faktor identifiziert haben.

Die Lymphknoten des Kompartimentes III hinter dem Duodenum an der Pankreas-hinterwand bzw. parakaval und paraaortal (Station 13, 16) können nach ausreichender Mobilisierung des Duodenums und des Pankreaskopfes bis über die Aorta hinweg ohne Schwierigkeiten ausgeräumt werden. Die Entfernung dieser Lymphknoten kann zur diagnostischen Absicherung erfolgen, ihr Befall entspricht prognostisch einer Fernmetastasierung.

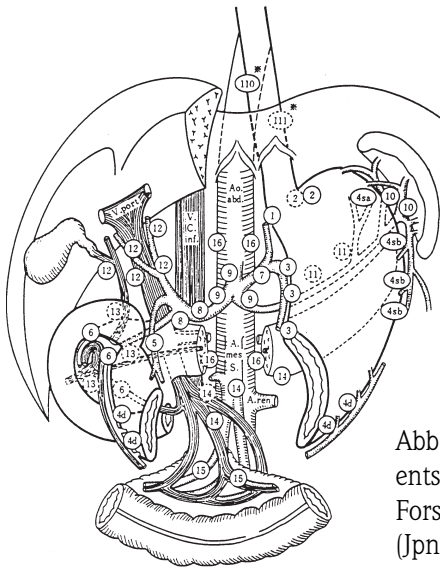


Abb. 1. Perigastrale Lymphknotenstationen entsprechend der Japanischen Forschungsgesellschaft des Magenkarzinoms (Jpn J Surg 1981; 11:127 – 139).

Stellenwert der Lymphadenektomie im Behandlungskonzept

Die Lymphadenektomie der Kompartimente I und II bildet die Grundlage für ein exaktes Staging. Mittlerweile liegen die Ergebnisse zweier prospektiv randomisierter Multicenterstudien aus Holland und Großbritannien vor. In beiden Studien war in der Gruppe mit Lymphadenektomie im Kompartiment II (D2-Dissektion) eine Zunahme der postoperativen Morbidität und Mortalität zu verzeichnen. Dies betraf im Wesentlichen die Patienten, bei denen eine Splenektomie und eine Pankreaschwanzresektion zur Entfernung der Lymphknotenstationen 10 und 11 für die Komplettierung der Lymphadenektomie notwendig wurde. In beiden Studien konnte nach 5 Jahren kein Überlebensvorteil bei den Patienten mit Lymphadenektomie im Kompartiment II festgestellt werden. Wurden allerdings die Patienten mit D2-Dissektion ohne Milzentfernung und Pankreasschwanzresektion separat analysiert, so war eine signifikante Senkung des Risikos für ein Lokalrezidiv um 12 % und eine Zunahme der 5-Jahres-Überlebensrate um 11 % feststellbar, sodass der Nutzen der Lymphadenektomie im Kompartiment II nicht abschließend geklärt werden konnte. Eine D2-Dissektion mit Splenektomie und Pankreasschwanzresektion kann



aufgrund der vorliegenden Daten nicht generell empfohlen werden (Bonenkamp 1999, Cuschieri 1999).

Die Lymphknotenklassifikation des Magenkarzinoms wurde 1997 von der AJCC/UICC überarbeitet. Die neue, auf der Anzahl und nicht der Lokalisation positiver Lymphknoten basierende Klassifikation zeichnet sich nach einer logistischen Regressionsanalyse der Daten von 587 Patienten durch eine im Vergleich zu der japanischen Klassifikation überlegene prognostische Aussagekraft aus (Ichikura et al., 1999, Shen et al., 1999). Das von Maruyama et al. (1989) entwickelte Computerprogramm, mit dem eine individuelle Vorhersage der Wahrscheinlichkeit des positiven Lymphknotenbefalls in verschiedenen Kompartimenten in Abhängigkeit von Alter, Grösse, Lokalisation, Invasionstiefe und Histologie des Tumors gemacht werden kann, hat sich in der westlichen Welt im Hinblick auf das Ausmaß der Lymphadenektomie nicht durchsetzen können. Die in den westlichen Ländern überwiegend durchgeführte D1-Lymphadenektomie weist eine niedrigere perioperative Mortalität bei vergleichbaren Überlebensraten auf; zudem hat eine Subgruppenanalyse nach der neuen Klassifikation eine hoch signifikante Korrelation zwischen der Anzahl der metastatischen Lymphknoten insgesamt sowie der Zahl der metastatischen perigastrischen Lymphknoten (D1) ergeben (Kodera et al., 1998).

In jüngster Zeit konnte durch die Verwendung sog. „Künstlicher neuronaler Netze“ (KNN, Simulation von Modellen biologischer Neurone mittels vorgegebener Datenstrukturen und mathematischer Algorithmen) eine Vorhersage von Metastasen für die einzelnen Lymphknotengruppen beim Magenkarzinom entwickelt werden. Der Vergleich der Sensitivität und Spezifität des KNN mit dem Maruyama Computerprogramm zur präoperativen Bestimmung von LK-Metastasen ergab an dem Patientengut der Chirurgischen Klinik der Universität Köln einen Vorteil zugunsten des KNN (mittlere Sensitivität von 77 vs. 68 %, mittlere Spezifität von 73 vs. 62 %; Bollschweiler, 2001). Inwieweit durch den kombinierten Einsatz beider Systeme in Zukunft weitere prognostische Aussagen mit klinischer Relevanz für das Ausmaß der durchzuführenden Lymphadenektomie gemacht werden können, kann erst durch zukünftige Studien beantwortet werden.

1.4 Rekonstruktion nach Gastrektomie

Je schlechter die Prognose des Patienten im Hinblick auf seine Grunderkrankung ist, desto einfacher und sicherer hat die Rekonstruktion zu sein. Es gibt drei grundsätzlich verschiedene Rekonstruktionsprinzipien:

1. Rekonstruktion durch eine einfache Ösophago-Jejunostomie (End-zu-Seit-Krückstock-Anastomose, Rekonstruktion nach Roux-Y) (s. Abb. 2).
2. Rekonstruktion mit Bildung eines Ersatzmagens durch zwei Dünndarmschlingen in Form einer Ösophago-Jejunoplicatio bei intraabdomineller Anastomose (Rekonstruktion nach Siewert-Peiper oder Hunt-Rodino).
3. Rekonstruktion mit ösophagoduodenaler Interposition eines über 35 cm langen Jejunuminterponats (Rekonstruktion nach Longmire).



Die funktionellen Ergebnisse nach Roux-Y-Rekonstruktion sind zwar im Vergleich zur Interposition oder zur Pouchbildung tendenziell etwas schlechter, die festgestellten Differenzen ergeben aber keinen tatsächlichen Nachteil für die Patienten im Vergleich zu den technisch aufwendigeren Rekonstruktionsverfahren. Vom Magenkarzinom sind überwiegend Patienten in der 6. und 7. Lebensdekade betroffen, die in der Mehrzahl der Fälle ein fortgeschrittenes Tumorstadium aufweisen und von denen in den westlichen Industrieländern nur eine Minderheit längerfristig überlebt. In dieser Situation ist eine schnelle, sichere Operationstechnik notwendig. Diese Anforderung erfüllt die Roux-Y-Rekonstruktion und hat sich deshalb als bevorzugte Rekonstruktionsform durchgesetzt. Wesentlich ist, dass durch die Ableitung des Duodenalinhaltes in Form einer Roux-Y-Anastomose ein alkalischer Reflux sicher vermieden wird, hierzu sollte die Fußpunktanastomose etwa 40 cm Distanz zur Ösophagojejunostomie aufweisen.

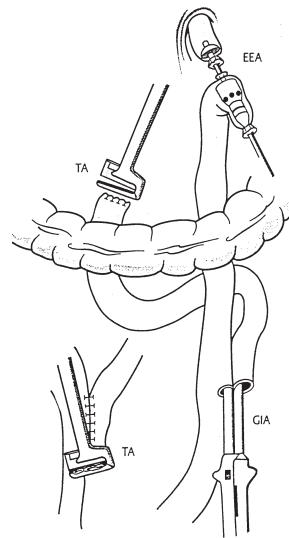


Abb. 2: End-zu-Seit-Krükstock-Anastomose, Rekonstruktion nach Roux-Y.

1.5 Ergebnisse der chirurgischen Therapie

Insgesamt ist es in den letzten Jahren durch eine Standardisierung der Operationstechniken sowie durch den Einsatz moderner Klammernahtgeräte bei der Rekonstruktion zu einer deutlichen Senkung der Morbidität und Letalität gekommen. Die Komplikationsraten liegen bei 20 % für die subtotale, 30 % für die totale und 40 % für die erweiterte Gastrektomie (etwa jeweils zur Hälfte kardiopulmonale und chirurgische Komplikationen wie Anastomoseninsuffizienz, Nachblutung, intraabdominale und Wundabszesse). Die Letalität für o.g. Resektionsverfahren liegt bei etwa 2–5 %, 3–6 % bzw. 6–8 %.

1.6 Palliative chirurgische Maßnahmen

Die palliative Magenresektion oder Gastrektomie ist zur Vermeidung von Komplikationen geeignet und zeigte in retrospektiven Studien in etwa eine verdoppelte Überlebenszeit von operierten gegenüber nicht operierten Patienten. Vermutlich liegt diesem Unterschied aber eine erhebliche Patientenselektion zugrunde. Eine Lymphadenektomie ist in dieser Situation nicht sinnvoll. Die palliative Magenresektion oder Gastrektomie ist vor allem indiziert bei drohenden oder eingetretenen Komplikationen (Blutung, Stenose, Perforation) und sollte gegenüber endoskopischen Maßnahmen abgewogen werden. Sie ist nicht indiziert bei einer ausgedehnten Peritonealkarzinose (Ober- und Unterbauch), einer ausgedehnten Leberfilialisierung oder bei der Linitis plastica.



2. Endoskopische Therapie

2.1. Endoskopische Mukosaresektion (EMR)

Die EMR wurde erstmals 1984 von Tada als sog. 'Streifenbiopsie' beschrieben und wird v.a. im japanischen Raum zur Behandlung des Magenfrühkarzinoms eingesetzt (Tada 1984, Tsujitani 1999). Aus den westlichen Ländern liegen bisher keine systematischen Berichte mit ausreichend langer Nachbeobachtung vor.

Bei der EMR wird endoskopisch ein submuköses Flüssigkeitsdepot gesetzt, wodurch sich die Mukosa und Anteile der Submukosa von der Muscularis propria abheben. Hierdurch wird die Beurteilbarkeit der Tiefenausdehnung mittels Endosonographie und die Sicherheit der Schlingenabtragung mittels Elektrokoagulation verbessert. Die Letalität der EMR ist extrem gering, das Nachblutungsrisiko liegt bei durchschnittlich 2 % (Spannbreite 1–11 %), die Perforationsrate bei durchschnittlich unter 1 % (Spannbreite 0,4–3,4 %) (Kojima 1998).

Kleine, gut differenzierte und auf die Mukosa beschränkte Magenfrühkarzinome vom polypösen Typ ('elevated type') metastasieren mit einer Rate von unter 1 % in die regionären Lymphknoten. Seit Anfang der 90er Jahre wurden Kriterien entwickelt, anhand derer Magenfrühkarzinome identifiziert werden können, die für eine EMR in Frage kommen. Dies trifft auf Läsionen zu, die auf die Mukosa beschränkt sind, eine intestinale Differenzierung (nach Laurén) aufweisen und dem erhabenen Typ ('elevated type', Typ I und IIa) mit einem Durchmesser von bis zu 20 mm oder dem eingesunkenen Typ ohne Ulzeration ('depressed type', Typ IIc) mit einem Durchmesser von bis zu 10 mm entsprechen (Tsujitani 1999).

Verschiedene Institutionen wenden die EMR auch bei Patienten an, die aufgrund ihrer generellen Konstitution für eine Magenresektion oder Gastrektomie nicht in Frage kommen. Es handelt sich um individuelle Therapieentscheidungen, die Indikation ergibt sich lediglich aus der Abwägung zwischen der Wahrscheinlichkeit einer zu erwartenden Lymphknotenmetastasierung und dem operativen Risiko für den Patienten.

Bei strikter Anwendung der genannten Kriterien für Magenfrühkarzinome wurde in 12 verschiedenen Beobachtungsstudien nach EMR mit einer Nachbeobachtungszeit von 4 Monaten bis 11 Jahren eine krankheitsspezifische Überlebensrate von 99 % beobachtet. Die Lokalrezidivrate betrug durchschnittlich 8 % (Spannbreite 0–30 %), 13 % der Patienten erhielten zu einem späteren Zeitpunkt eine erneute EMR, 16 % eine Nd-YAG Laserapplikation und weitere 18 % verschiedene endoskopische Behandlungsverfahren aufgrund von lokal noch nachweisbaren Tumorzellen. Immerhin wurden 41 % der Patienten einer konventionellen Gastrektomie mit Lymphadenektomie unterzogen, da die EMR als nicht ausreichend angesehen wurde (Kojima 1998). Die Ergebnisse zeigen, dass bei sorgfältiger Auswahl die EMR für Frühkarzinome in Einzelfällen eine Alternative zur Gastrektomie mit Lymphadenektomie darstellen kann.

Probleme bei der EMR stellen die teilweise inkomplette Abtragung der Magenfrühkarzinome und die unsichere Beurteilbarkeit in koagulierten Randbereichen des



Resektates dar. Die Rate der in toto abgetragenen Läsionen beträgt im Durchschnitt nur 68 % (Spannbreite 36–84 %). Offensichtlich kann ein erheblicher Teil der Frühkarzinome nur in mehreren Stücken abgetragen werden, eine komplette Abtragung der Läsion gelingt nur in durchschnittlich 74 % (Spannbreite 62–98 %) (Takeshita 1997, Kojima 1998). Durch die stückweise und zum Teil inkomplette Abtragung entsteht eine diagnostische Unsicherheit, die eine zusätzliche endoskopische Behandlung oder eine Operation erfordert. Bei 60 Patienten, die mittels als komplett beurteilter EMR behandelt wurden und endoskopisch nachgesorgt wurden, wurde in keinem Fall ein lokales Rezidiv beobachtet, während bei 22 % der Patienten, bei denen eine als inkomplett beurteilte EMR durchgeführt wurde, in der Folge ein lokales Rezidiv auftrat (Tada 1993).

Beim Einsatz der EMR ist die Zahl der synchron und metachron auftretenden Magenfrühkarzinomherde zu berücksichtigen. Synchroner Läsionen werden in 4–8 % der Fälle gefunden, metachrone Karzinome in 2–8 % (Kojima 1998). Die Therapie der Magenfrühkarzinome mittels EMR setzt somit endoskopische Erfahrung des Untersuchers voraus, um keine synchronen Läsionen zu übersehen. Außerdem müssen alle Patienten nach EMR in ein engmaschiges, lebenslanges endoskopisches Nachsorgeprogramm aufgenommen werden (s. Kap. Nachsorge).

Derzeit sollte die EMR beim Magenfrühkarzinom nur nach Einzelfallabwägung in erfahrenen Zentren und möglichst im Rahmen von Studien erfolgen.

2.2 Palliative endoskopische Therapie

Trotz aller Fortschritte in Diagnostik und Therapie entsteht bei mehr als der Hälfte der in Mitteleuropa behandelten Patienten mit Magenkarzinom im Verlauf der Erkrankung und deren Therapie eine palliative Situation. Damit entsteht bei einem erheblichen Anteil der von einem Magenkarzinom betroffenen Patienten eine Situation, die vom Therapeuten besonderes Wissen über die Möglichkeiten der palliativen symptomorientierten Behandlungsmöglichkeiten fordert. Neben allgemeinen Tumorsymptomen wie Kachexie, Schmerzen und unspezifischen Allgemeinsymptomen kann das Magenkarzinom spezifische Symptome zur Folge haben, die einer Behandlung bedürfen:

Obstruktionen bei lumenverlegendem Tumor

Bei Obstruktionsproblemen wird, abhängig vom Allgemeinzustand und von der Ausdehnung des Tumors, beim operablen Patienten und bei ausreichender Anastomosierungsfläche am nicht befallenen Magen die Anlage einer Gastroenterostomie (GE) auf operativem Wege (offen oder laparoskopisch) angestrebt. Diese GE wird meist mit einer Braun'schen Fußpunktanastomose kombiniert.

Auch bei regelrechter Operationstechnik treten bei palliativ angelegten Gastroenterostomien in 30 – 60 % der Fälle Funktionsprobleme, besonders innerhalb der ersten drei Wochen nach Operation, auf. Übelkeit, Erbrechen und Passagestörungen im Bereich des verbliebenen Magens und der ableitenden Dünndarm-Schlinge verschlechtern die Lebensqualität des Patienten erheblich. Neben Frühkomplikationen in den ersten postoperativen Tagen, die meistens in einer Schwellung der Anasto-



mose mit mangelnder Durchgängigkeit bedingt sind, sind im weiteren Verlauf funktionelle Entleerungsstörungen durch die gestörte Motilität zu beobachten, die auf eine medikamentöse Therapie in der Regel wenig ansprechen. In diesen Fällen hat eine endoskopische Diagnostik eine hohe diagnostische Treffsicherheit und bietet gleichzeitig therapeutische Optionen. Die endoskopische Einlage einer Ernährungs- / Entlastungssonde – heute am ehesten in Form einer Zwei- oder Dreilumensonde – kann die Zeit bis zum regelrechten Funktionieren der Anastomose überbrücken. Da gleichzeitig proximale Dekompression und distale Ernährung möglich sind, lassen sich die Symptome des Patienten bessern und die Ernährung sicherstellen.

Als Alternativen einer operativen Umgehung kann in vielen Fällen mit endoskopischen Methoden ablativer oder prothetischer Art – Laser-, Argonplasmakoagulation (APC) oder Stentimplantation – die Durchgängigkeit wiederhergestellt und dem Patienten eine orale Ernährung mit mindestens flüssiger oder passierter Kost ermöglicht werden. Meist wird die endoskopische Intervention als Kombination von endoskopischer Ablation und konsekutiver Prothetik durchgeführt, wobei die Wahl des Prothesentyps der Lumenweite, dem Lumenverlauf und der Konsistenz des Tumors individuell anzupassen ist. Selbst wenn der Magenausgang oder Teile des Duodenums von der Tumorstenose betroffen sind, kann zumeist durch einen präzise eingelegten Metallstent die Passage wiederhergestellt werden. Eine ausführlichere Darstellung der unterschiedlichen gastrointestinal verwendeten Stenttypen und deren Indikation wurde im Jahr 2001 publiziert (Baron, 2001).

Ist der Magenausgang für die Speisepassage durch den Tumor völlig verlegt, kann mit einem Feinkaliber-Endoskop die Passage bis in den proximalen Dünndarm erreicht werden. Durch eine doppelte endoskopische Enterostomie (PEG zur Ableitung im Bereich des proximalen Magens und EPJ (= endoskopisch perkutane Jejunostomie) im Bereich des proximalen Dünndarms) kann die Lebensqualität im terminalen Stadium in einzelnen Fällen verbessert werden; das quälende Überlauferebrechen wird ohne permanente Magensonde verhindert und eine enterale Flüssigkeitszufuhr möglich. Selbstverständlich sind solche eingreifenderen endoskopischen Maßnahmen individuell abzustimmen.

Störungen des Nahrungstransportes

Bei mechanischen Transportstörungen durch großflächigen Befall der Wand *ohne* eigentliche Lumeneinengung (speziell beim szirrhösen Karzinom vorkommend) sind die therapeutischen Möglichkeiten erheblich eingeschränkt. Falls die Gabe von Propulsiva (Metoclopramid, Domperidon, Erythromycin) nicht anschlägt, kann als Ultima ratio zur Vermeidung profusen Erbrechens mittels einer ableitenden PEG eine endoskopische Dekompression erreicht werden, so dass dem Patienten die Dauerableitung über eine Magensonde erspart bleibt.

Blutungen

Fortgeschrittene Magenkarzinome, vor allem wenn es sich um exulzerierte Tumoren handelt, führen häufig zur chronischen Anämie oder zu akuten Blutungen. Die-



se sind allerdings im Gegensatz zur Ulkusblutung selten primär kreislaufwirksam. Eine sehr effektive Hämostase ist durch endoskopische Methoden möglich, wobei heute die Argonplasmakoagulation (APC) als Mittel der Wahl den Laser und andere Blutstillungsverfahren verdrängt hat. Mit der APC lässt sich in den meisten Fällen eine sichere und längerfristige Blutstillung erreichen. Die Applikation kann je nach Bedarf wiederholt werden. Da die Behandlung ambulant erfolgen kann, lassen sich bei großzügiger Indikationsstellung Krankenhausaufenthalte und Transfusionsbehandlungen reduzieren oder vermeiden. Auf eine ausreichende Säuresuppression zur Vermeidung von Rezidivblutungen ist zu achten.

Blutungsepisoden sind auch als seltene Komplikation einer neoadjuvanten Chemotherapie oder Radiotherapie zu beobachten, wobei die endoskopische Therapie in ähnlicher Weise erfolgen kann.

3. Chemotherapie

Die Tatsache, dass bei zwei Drittel der Patienten mit einem Magenkarzinom bereits bei Erstdiagnose ein lokal fortgeschrittenes Tumorstadium und/oder Fernmetastasen vorliegen, verdeutlicht die Notwendigkeit einer effektiven Systemtherapie. Remissionsraten von 10–30% wurden für verschiedene Substanzen in der Monotherapie beschrieben (5-FU, Cisplatin, Doxorubicin, Epirubicin, Mitomycin C, Etoposid und als neue in der Erprobung befindliche Substanzen Paclitaxel, Docetaxel und Irinotecan). Das Magenkarzinom gilt heute als potentiell chemotherapiesensibler Tumor. Durch den Einsatz von Zytostatikakombinationen konnte die Rate partieller und kompletter Remissionen weiter verbessert werden.

3.1 Neoadjuvante Chemotherapie

Mehrere prospektive Studien haben hohe Ansprechraten auf eine Chemotherapie bei Patienten im Bereich des lokal fortgeschrittenen Tumors gezeigt. Ferner zeigten Studien, dass einzelne Patienten mit initial lokal begrenzten, irresektablen Tumorstadien nach chemotherapeutisch induzierter Remission kurativ reseziert werden konnten. Von Vorteil könnte sein, dass in der neoadjuvanten Situation die regionale Blutversorgung des Tumors nicht durch operative Eingriffe verändert ist. Zudem kann bei einem neoadjuvanten Ansatz das chemotherapeutische Ansprechen histologisch am Resektat überprüft werden. Wilke et al. konnten zeigen, dass durch eine neoadjuvante Chemotherapie mit EAP (Etoposid, Doxorubicin, Cisplatin) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen, irresektablen Magenkarzinomen, nachgewiesen durch eine explorative Laparotomie bei Diagnosestellung, eine sekundäre R0-Resektionsrate von 45–50% und eine 5-Jahres-Überlebensrate von 20% erreicht werden kann. Die Toxizität des EAP-Regimes war allerdings erheblich. Da für besser verträgliche Chemotherapieprotokolle wie 5-FU/Cisplatin oder ECF noch keine endgültigen Ergebnisse in der neoadjuvanten Situation vorliegen, sollte der präoperative Einsatz einer neoadjuvanten Chemotherapie möglichst im Rahmen von kontrollierten Studien (z. B. der seit 1999 laufenden EORTC-Studie) angestrebt wer-



den. Im Einzelfall ist bei primär fortgeschrittenem Tumor aufgrund der vorliegenden Daten aus Phase-II-Studien der Einsatz eines der besser verträglichen Therapieprotokolle wie 5-FU/Cisplatin in der neoadjuvanten Situation auch außerhalb von Studien vertretbar. Das neoadjuvante Vorgehen setzt eine enge Kooperation zwischen dem Operateur und dem internistischen Chemotherapeuten voraus. Eine neoadjuvante Radiochemotherapie ist Gegenstand von Phase-I/II-Studien und kann zur Zeit nicht in der klinischen Routine empfohlen werden.

3.2 Adjuvante Chemotherapie

Rationale für den unmittelbaren postoperativen Einsatz von Chemotherapeutika ist die hohe Rezidivrate des Magenkarzinoms nach potentiell kurativer Resektion (R0), die bereits im Stadium II mindestens 50 % nach alleiniger Chirurgie beträgt. Bislang besaßen aufgrund der vorliegenden Daten weder die adjuvante Strahlentherapie noch die adjuvante Chemotherapie in der Behandlung des komplett resezierten Magenkarzinoms einen gesicherten Effekt auf die Überlebenszeit. Eine Studie aus den USA (Macdonald et al., 2001), in der alleinige chirurgische Resektion mit chirurgischer Resektion, gefolgt von einer postoperativen Chemotherapie plus Radiochemotherapie verglichen wurde, zeigte für die adjuvant behandelten Patienten einen signifikanten Vorteil sowohl hinsichtlich des progressionsfreien als auch des Gesamtüberlebens (medianes Überleben 27 vs. 36 Monate, $p < 0.05$). Aufgrund dieser Ergebnisse gilt die adjuvante Radiochemotherapie in den USA nun als ein etabliertes Therapiekonzept für Patienten mit komplett reseziertem, lokal-fortgeschrittenem Magenkarzinom (Stadium II–IV (M0)). Im Rahmen von Studien werden derzeit optimierte Radiochemotherapiekonzepte geprüft. Patienten, die für eine solche Therapie in Frage kommen, sollten in diese laufenden Studien eingebracht werden. Ein entsprechendes Konzept wird auch an der Uniklinik Tübingen angeboten.

3.3 Additive Therapie bei R1/R2-Resektion

Der Nutzen einer postoperativen Chemotherapie bei R1-Resektion ist bisher nicht belegt, für die R2-Situation (makroskopischer Tumorrest) kann im Einzelfall versucht werden, mittels postoperativer Chemotherapie eine Tumorverkleinerung zu erzielen, um eine sekundäre Resektion des Resttumors zu ermöglichen.

3.4 Palliative Chemotherapie

3.4.1 First-Line-Therapie

Grundsätzlich besteht beim metastasierten Magenkarzinom die Indikation zu einer Chemotherapie, da sowohl eine Lebenszeitverlängerung als auch eine Symptomreduktion im Vergleich zu alleiniger supportiver Therapie nachgewiesen sind. Wegen des raschen Spontanverlaufs sollte die Therapie bereits bei Diagnosestellung eingeleitet werden. Da die therapeutische Intention die Reduktion tumorassoziierter Symptome unter Erhaltung einer akzeptablen Lebensqualität ist, sollten gut verträg-



liche Therapieschemata eingesetzt werden, die weitestgehend ambulant durchgeführt werden können. Potentiell nebenwirkungsreiche oder aufwendig durchzuführende Zytostatikaprotokolle wie EAP oder FAMTX sind in der palliativen Situation nicht indiziert. Eingesetzt werden können Regime wie Etoposid/Folinsäure/5-FU (ELF), 5-FU/Mitomycin-C, 5-FU/Folinsäure/Cisplatin oder Epirubicin/5-FU/Cisplatin (ECF). In einem prospektiv randomisierten Vergleich von FAMTX, ELF und 5-FU/Cisplatin zeigten sich hinsichtlich Ansprechrate (ELF 9%; FAMTX 12%; 5-FU/Cisplatin 22%) und medianer Überlebenszeit (ca. 7 Monate für alle 3 Regime) keine signifikanten Unterschiede. Signifikant bessere Ergebnisse wurde mit dem ECF-Regime im Rahmen eines randomisierten Vergleiches gegen FAMTX erzielt (Ansprechrate 46%; medianes Überleben 8,7 Monate). Eine weitere Verbesserung könnte durch Kombinationsregimes mit Einschluss neuer Substanzen wie der Taxane oder Irinotecan möglich sein. Daher sollten Patienten auch weiterhin im Rahmen laufender Studien behandelt werden. Außerhalb von klinischen Studien stellen bei fehlenden Kontraindikationen gegen die spezifisch eingesetzten Substanzen die Kombinationen 5-FU/Folinsäure/Cisplatin oder ECF die Therapieregimes der ersten Wahl dar. In Deutschland liegen weitverbreitete Erfahrungen mit dem 5-FU/FS/Cisplatin-Regime vor, wohingegen ECF bislang aufgrund der aufwendigeren Applikationsweise nur vereinzelt eingesetzt wird.

3.4.2 Second-Line-Therapie

Ein etabliertes Therapieschema für die Rezidivtherapie nach Versagen der primären Chemotherapie oder bei Frührezidiv existiert nicht. Wurde der Patient im Rahmen der Primärtherapie nicht mit kontinuierlich verabreichtem 5-FU behandelt, kann bei Therapiewunsch des Patienten eine palliative Therapie mit hochdosiertem 5-FU nach dem Ardan- bzw. AIO-Protokoll erwogen werden. Kurzzeitige Remissionen in 30% der Fälle und eine lokale Kontrolle des Tumorwachstums in 60% der Fälle wurden berichtet. Der Effekt auf die Lebenszeitverlängerung ist nicht nachgewiesen. Als potentielle Nebenwirkungen müssen insbesondere Mukositis und Diarrhöen bedacht werden. Für die kontinuierlichen Therapien mit hochdosiertem 5-FU sind dauerhafte zentrale Zugänge erforderlich. Die frühzeitige operative Anlage eines venösen Portsystems ist auch in Hinblick auf die Möglichkeit der parenteralen Ernährung des Patienten empfehlenswert. Weitere Therapiemöglichkeiten stellt eine Monotherapie mit Anthrazyklinen, Paclitaxel oder Irinotecan dar. Derzeit werden auch orale 5-FU-Derivate wie Capecitabine oder UFT hinsichtlich ihrer Wertigkeit beim Magenkarzinom geprüft. Diese könnten die Notwendigkeit der Portimplantation für die kontinuierliche 5-FU-Applikation überflüssig machen.

3.5 Intraperitoneale Chemotherapie

Aufgrund pharmakokinetischer Überlegungen und der Problematik einer hohen hepatischen und intraperitonealen Rezidivwahrscheinlichkeit werden intraperitoneale Cisplatin-Gaben im Rahmen von Studien zur adjuvanten Therapie nach kompletter Resektion des Magenkarzinoms untersucht. Zur Zeit liegen noch keine Re-



sultate über die zusätzliche Wertigkeit neben der systemischen Chemotherapie vor. Bei ausgeprägtem Aszites bei Peritonealkarzinose mit klinischen Beschwerden stellt die intraperitoneale Chemotherapie mit z. B. Mitoxantron, 5-FU oder Cisplatin eine sinnvolle palliative Maßnahme dar.

3.6 Chemotherapieprotokolle

1. Etoposid / 5-FU / FS (ELF):

Folinsäure	300 mg/m ²	über 10 min i.v.	Tag 1–3, sofort gefolgt von
Etoposid	120 mg/m ²	über 50 min i.v.	Tag 1–3, direkt im Anschluss
5-Fluorouracil	500 mg/m ²	über 10 min i.v.	Tag 1–3

Wiederholung: Tag 22

Bei Leukopenie vom WHO-Grad 4 oder Thrombopenie vom WHO-Grad 3 Etoposid im nachfolgenden Zyklus auf 100 mg/m² reduzieren, bei Mukositis oder Diarrhö vom WHO-Grad 2 die 5-FU-Dosis um 10 % reduzieren.

2. 5-FU / FS / Cisplatin (PLF):

Folinsäure	500 mg/m ²	i.v. über 2 h	Tag 1, 8, 15, 22, 29, 36, gefolgt von
5-FU	2000 mg/m ²	i.v. über 24 h	Tag 1, 8, 15, 22, 29, 36
Cisplatin	50 mg/m ²	i.v. über 1 h	Tag 1, 15, 29

Wiederholung: Tag 50

3. Epirubicin / Cisplatin / 5-FU (ECF):

Epirubicin	50 mg/m ²	in 100 ml NaCl 0,9% i.v. über 30 min	Tag 1
5-Fluorouracil	200 mg/m ²	in 100 ml NaCl 0,9% i.v. über 24 h	Tag 1–21
Cisplatin	60 mg/m ²	in 250 ml NaCl 0,9% i.v. über 1 h	Tag 1

Wiederholung: Tag 22

4. Ardan-Protokoll (second-line Therapie nach 5-FU-Bolus Vortherapie):

Folinsäure	500 mg/m ²	i.v. über 24 h, parallel zu
5-Fluorouracil	2600 mg/m ²	i.v. über 24 h

Wiederholung wöchentlich, Abbruch bei inakzeptablen Nebenwirkungen (Mukositis, Hand-Fuß-Syndrom) oder bei hämatologischer Toxizität > WHO-Grad 3. Zentralvenöser Zugang erforderlich (2-lumig, bei 1-lumigem zentralvenösem Zugang Folinsäure über 2 Stunden i.v. vor 5-FU-Dauerinfusion oder Einsatz von Natriumfolinat).



5. Paclitaxel-Monotherapie (second-line Therapie):

Paclitaxel 175 (–225) mg/m² i.v. über 3 h Tag 1

Wiederholung: Tag 22

6. Anthrazyklin-Monotherapie (second-line Therapie):

Adriamycin 60 mg/m² i.v. als Bolus Tag 1

Wiederholung: Tag 22

oder alternativ

Epirubicin 25 mg/m² i.v. als Bolus wöchentlich

7. Intraperitoneale Chemotherapie:

Mitoxantron 25–30 mg absolut intraperitoneal Tag 1

Wiederholung Tag 22

Vorgehen: Nach Ablassen des Aszites Gabe von Mitoxantron in 1000 ml angewärmter NaCl-0,9%-Lösung.

4. Strahlentherapie

Eine Bestrahlung kann prinzipiell präoperativ, adjuvant sowie palliativ bei lokal nichtresektablen Tumoren zum Einsatz kommen.

4.1 Präoperative Bestrahlung

In mehreren Studien wurde der Wert einer präoperativen Bestrahlung bei Magenkarzinom untersucht. Die neoadjuvante Radiotherapie kann eine Tumorregression bewirken, eine Verbesserung der Überlebensrate konnte in großen, randomisierten Studien bislang aber nicht nachgewiesen werden. Sie wird heute in einigen Zentren als neoadjuvante Radiochemotherapie getestet.

4.2 Postoperative Bestrahlung

Eine alleinige adjuvante Bestrahlung nach kurativ intendierter Operation wurde in mehreren Studien untersucht. Insgesamt ergibt sich kein sicherer Hinweis für ein verbessertes Überleben der Patienten. Dennoch haben mehrere Studien gezeigt, dass durch eine adjuvante Strahlentherapie das Lokalrezidivrisiko gesenkt werden kann. Eine routinemäßige Bestrahlung nach Magenresektion außerhalb von klinischen Studien ist nicht gerechtfertigt.

Im Gegensatz dazu zeigte eine kürzlich vorgestellte Studie, in der die alleinige chirurgische Resektion mit chirurgischer Resektion gefolgt von einer postoperativen Chemotherapie plus Radiochemotherapie untersucht wurde, einen signifikanten Vorteil für die kombiniert adjuvant behandelten Patienten und zwar sowohl bezüglich des progressionsfreien als auch des Gesamtüberlebens. In diese Studie wurden



556 Patienten mit den Tumorstadien I B bis IV (M0) eingeschlossen, wobei mehr als 60 % der Patienten T3/T4-Tumoren und 85 % Lymphknotenmetastasen aufwiesen. Die adjuvante Behandlung bestand aus einem Zyklus 5-FU / Folinsäure täglich über 5 Tage, gefolgt von einer Radiotherapie mit 45 Gy. Parallel zur Bestrahlung wurden an den Tagen 1 – 4 sowie an den letzten drei Tagen der Bestrahlung ebenfalls 5-FU / Folinsäure verabreicht. Daran schlossen sich zwei weitere, dem ersten Zyklus identische Chemotherapiekurse mit 5-FU/FS an. Die Ergebnisse zeigten sowohl eine Verbesserung des progressionsfreien Intervalls als auch eine Verbesserung des Gesamtüberlebens bei einem medianen Überleben von 27 Monaten für die alleinig resezierten vs. 36 Monate für die zusätzlich adjuvant behandelten Patienten. Aufgrund der Ergebnisse dieser Studie gilt die adjuvante Radiochemotherapie in den USA als etabliertes Konzept für Patienten mit Magenkarzinomen nach kompletter Resektion (Macdonald et al., 2001).

Basierend auf diesen Ergebnissen wurde an der Universitätsklinik Tübingen eine Phase II- Studie zur adjuvanten Radiochemotherapie mit einer Kombination aus Paclitaxel / 5-FU / Folinsäure / Cisplatin und Bestrahlung bei Patienten mit komplett reseziertem Magenkarzinom im Stadium II bis IV (M0) begonnen.

4.3 Strahlentherapietechnik

Für die adjuvante Strahlentherapie sollen die Bestrahlungsfelder mit eng konturieren, individuellen Blöcken das Tumorbett, die ehemalige Magenregion, die Anastomose, den Magenstumpf und die regionalen Lymphknotenstationen erfassen bei möglichst optimaler Schonung von Leber, Nieren, Knochen- / Rückenmark, Dün- und Dickdarm. Die Lymphknotenstationen mit dem Hauptrisiko befinden sich entlang der großen und kleinen Magenkurvatur, am Truncus coeliacus, dem Milzstiel sowie pankreatikoduodenal, suprapankreatisch und zur Leberpforte hin. Die Lymphknoten entlang der Pfortader, des Milzhilus und die coeliakalen Lymphknoten können mittels präoperativem CT bestimmt werden. Die übrigen Anteile der Truncus coeliacus-Lymphknoten werden durch die Feldausdehnung entlang des medialen Anteils der duodenalen C-Schlinge erfasst. Laterale Felder (3-Felder-/4-Felder-Technik) sind für einige Patienten mit ventraler Lokalisation des Magenfundus möglich, unter Berücksichtigung eines 1,5–2,0 cm großen dorsalen Sicherheitssaums hinter dem Magen und Schonung des Myelons. Diese Techniken werden durch die niedrige Strahlentoleranz der Leber (Gesamtorgan < 27 Gy Gesamtdosis mit Einzeldosis 1,8 Gy in 3 Wochen) eingeschränkt.

Falls der proximale Tumoranteil die gesamte Magenwand durchbricht, sollte der Hauptanteil des linken Zwerchfells (mediale 2/3 – 3/4 des Zwerchfells mit 1,5 cm Sicherheitssaum) ins Bestrahlungsfeld eingeschlossen und individuelle Blöcke zur Schonung des Herzens angepasst werden. Wenn das Magenkarzinom auf die Magenwand beschränkt oder distal lokalisiert ist, kann das linke Zwerchfell geschont werden. Mit täglichen Einzeldosen von 1,8 – 2 Gy können Bestrahlungsdosen von 45 Gy sicher eingestrahlt werden.



5. Ernährung

Die Ernährungsberatung hat eine besondere Wertigkeit in der Versorgung aller an einem Magenkarzinom erkrankten Patienten. Unter Einbeziehung der Angehörigen bzw. der Pflegekräfte können in vielen Fällen diätetische Fehler vermieden und die kalorische Bilanz verbessert werden. Entsprechende Ernährungsberatung ist z. T. an größeren Kliniken etabliert und durch eine „Ernährungsschwester“ sichergestellt, die die Patienten zu Hause, im Heim, oder in anderen Krankenhäusern besucht (z. B. Ernährungsschwester der Chirurgischen Endoskopie, Universitätsklinik Tübingen, Tel.: 298 6606 oder 298 5873).

Durch eine einfache Zusatzernährung mittels hochkalorischer Flüssigkeit, die allerdings nicht hyperosmolar sein darf (z. B. Fresenius Energan[®], Supportan[®], Fresubine[®], Meritene[®], Palenum[®] usw.), lässt sich in vielen Fällen der Allgemeinzustand der Patienten verbessern. Eine enterale oder parenterale Heimernährung kann durch die Ernährungsambulanz in Zusammenarbeit mit einem häuslichen Pflegedienst in die Wege geleitet werden.

Bei nicht kurativ behandelten Patienten entstehen Probleme durch den Tumor selbst wie z. B. Eisenmangel durch Blutungen, Transportstörungen, Inappetenz und Kachexie.

Nach Magenresektion oder Gastrektomie können typische Beschwerden durch Früh- oder Spätdumping und Diarrhöen durch Malabsorption, Maldigestion oder Laktoseintoleranz auftreten. Mangelzustände mit Untergewicht (postoperativer Gewichtsverlust 10–15%), Anämie und Knochenstoffwechselstörungen sind weitere Folgen.

Für operierte Patienten gelten folgende Empfehlungen

- Eine spezifische Ernährungsempfehlung gibt es nicht, der Patient darf essen und trinken, was ihm schmeckt und was er verträgt. Er sollte 6–8 Mahlzeiten über den Tag verteilt zu sich nehmen. Berücksichtigt werden sollte der (im Vergleich zum Gesunden um etwa 1/3 höhere) Energiebedarf nach Gastrektomie. Die Patienten sollen dazu angehalten werden, langsam zu essen und gut zu kauen, da die Reservoir- und Mahlfunktionen des Magens wegfallen.
- Bei ausgeprägter Appetitlosigkeit können Pepsinweine oder Tee aus Wermut, Bitterklee, Schafgarbe oder Salbei (aus Apotheke bzw. Reformhaus) eingesetzt werden (Sidroga[®], Salus von neuform[®], Kneipp, Quieta[®]).
- Getränke sollten vom Essen zeitlich getrennt aufgenommen werden, möglichst eine Stunde vor und nicht nach dem Essen, damit keine zusätzliche Beschleunigung der Darmpassage eintritt.
- Zu meiden sind reiner Zucker, stark gezuckerte Lösungen und Getränke. Kohlenhydrate sollten möglichst in komplexer Form und nicht als kurzkettige Kohlenhydrate verabreicht werden. Konzentrierte Brühen und Suppen können durch ihre Hyperosmolarität Dumping-Symptome auslösen und werden oft schlecht vertragen.



- Acarbose (Glucobay®) kann die Beschwerden durch ein Spätdumping-Syndrom (reaktiver Hyperinsulinismus mehr als 60 Minuten nach Nahrungsaufnahme) lindern, da der Glukoseeinstrom in die Blutbahn verzögert wird. Bei schwerer Dumping-Symptomatik kann Sandostatin® (u.U. in langwirkender Formulierung) eingesetzt werden, die Applikationsform (s.c. / i.m.) ist für den Patienten jedoch eher belastend.
- Bei etwa 60 % der Patienten tritt postoperativ eine funktionelle Laktoseintoleranz auf. Milch und Milchprodukte führen zu Diarrhöen und Kalziummangel. Je nach Restaktivität werden angegorene Milchprodukte (Joghurt, Quark) noch vertragen.
- Motilitätshemmende Anticholinergika (z.B. Buscopan®) präprandial oder 10–15g eines Pektinpräparates (z.B. Diarrhoesan®) oder eines anderen viskositätssteigernden Ballaststoffes (Johannisbrotkernmehl / Guar) zu den Mahlzeiten können zur Verlängerung der Passagezeit hilfreich sein.
- Bei einer verzögerten Magenentleerung, wie sie durchaus nach Magenteilresektion auftreten kann, kann ein Versuch mit Propulsiva (Metoclopramid, Domperidon, Erythromycin) unternommen werden.
- Ein Eisenmangel mit Auftreten einer hypochromen Anämie wird bei den meisten Patienten im ersten Jahr beobachtet. Zur Behandlung empfohlen wird ein flüssiges Präparat von zweiwertigem Eisen mit Vitamin-C-Supplementierung zur Reduktion des dreiwertigen Nahrungseisens (z. B. Lösferon® Brause-Tabletten oder Biolectra® Eisen-Brause-Tabletten jeweils 1–2 pro Tag).
- Gastrektomierte Patienten, häufig aber auch subtotal magenresezierte Patienten bleiben zeitlebens Vitamin B 12 substituierungspflichtig, da sonst eine makrozytäre Anämie oder nervale Ausfälle (funikuläre Myelose) auftreten. Ausreichend ist eine Applikation von 1.000 µg Vitamin B 12 s.c. oder i.m. alle drei Monate (z. B. Cytobion® 1 A.).
- Zu überlegen ist bei allen gastrektomierten Patienten eine Vitaminsubstitution, einschließlich Folsäure, da insbesondere fettlösliche Vitamine (A, D, E, K) vermindert absorbiert werden. Tatsächliche Mangelzustände sind allerdings nur für Vitamin D und Folsäure beschrieben worden (z. B. Multibionta plus® Brausetabletten oder Hermes® Multivitamin Extra Brausetabletten 1–2 / Tag).
- Knochendichteminderungen treten nach subtotaler Magenresektion oder Gastrektomie nach kurzer Zeit auf (1–3 Jahre postoperativ). Neben ausgeglichener Ernährung, körperlicher Aktivität und ausreichend Sonnenlicht und wie oben ausgeführt Vitamin D-Substitution (z. B. Vigantolette 500® 1 Tabl. täglich) sollte ausreichend Kalzium oral zugeführt werden, nötigenfalls als Brausetablette, wenn Milchpräparate aufgrund eingeschränkter Verträglichkeit nicht ausreichend zugeführt werden können.
- Bei Diarrhöe infolge Steatorrhoe kann der Einsatz von mittelkettigen Triglyceriden (MCT) (z. B. als ceres mct Diät-Margarine®) oder von Pankreasenzympräparaten (z. B. Kreon® 3x2 Kps. zu den Hauptmahlzeiten) die kalorische Bilanz und die Fettresorption verbessern.



- Wenn im Verlauf der Nachsorge keine befriedigende Gewichtszunahme gelingt oder eine Steatorrhoe fortbesteht, muß eine Malassimilations-Diagnostik unter Berücksichtigung von exkretorischer Pankreasinsuffizienz, bakterieller Überwucherung des oberen Gastrointestinaltraktes, glutensensitiver Enteropathie, Ulcera oder Fistelbildung durchgeführt werden.



E. Nachsorge

Ziel der regelmäßigen Nachsorge ist die individuelle Betreuung der Patienten einschließlich Sicherstellung der Ernährung und frühzeitiger Rezidivdiagnostik zur Vermeidung von Komplikationen.

In der frühen postoperativen Phase sind Komplikationen wie die Anastomoseninsuffizienz oder Ausbildung einer Anastomosenstenose zu erkennen und zu behandeln. Neu aufgetretene Symptome oder Laborveränderungen sollten rasch (innerhalb von 4 bis 6 Wochen) abgeklärt werden. Symptome der Passagestörung mit Dysphagie und/oder Erbrechen weisen auf ein Rezidiv hin und sollten zügig einer adäquaten Behandlung zugeführt werden.

Erfolgte die Behandlung eines auf die Schleimhaut begrenzten Frühkarzinoms durch Polypektomie, Mukosektomie oder lokale Magenwandexzision wird wegen des erhöhten Rezidivrisikos und der Möglichkeit einer kurativen radikalen Reoperation eine gastroscopische Überwachung in sechsmonatlichen Abständen empfohlen.

Für den Patienten ist die Wiedererlangung einer akzeptablen Lebensqualität nach Therapie von großer Bedeutung. Die Sicherstellung der Ernährung (siehe D.5) bedarf nachhaltiger Interaktion zwischen betreuendem Arzt, Patient und dessen Lebenspartnern. Darüber hinaus ist das Angebot einer psychosozialen Betreuung notwendig, da nicht nur der Organverlust, sondern auch die Auswirkungen auf Arbeitsplatz, Familie und soziales Umfeld verarbeitet werden müssen.



F. Studien

Eine Koordination von Studienaktivitäten für Tumoren im GI-Bereich erfolgt über das Zentrum für Gastrointestinale Onkologie (ZGO) am Interdisziplinären Tumorzentrum Tübingen.

Koordinierender Arzt: Dr. Burkart Tel.: 07071 / 298 2122

Sekretariat Frau Berger: Tel.: 07071 / 298 2121

(S. auch www.zgo-tuebingen.de)

Neoadjuvante Situation:

Präoperative Chemotherapie versus präoperative Chemoradiotherapie bei lokal fortgeschrittenen Adenokarzinomen (T3/T4) des ösophagogastralen Übergangs.

Multicenterstudie, Klinikum Essen-Mitte, Innere Medizin I, PD Dr. M. Stahl.

Ansprechpartner an der Universitätsklinik Tübingen: Prof. Dr. Teichmann (Universitätsklinik für Allgemein Chirurgie), Prof. Dr. Lamberts, Dr. Klump, Dr. Nehls (Med. Klinik, Abteilung I), Prof. Dr. Budach, Dr. Hehr (Klinik für Radioonkologie)

Adjuvante Situation:

Adjuvante Radiochemotherapie mit 5-Fluorouracil / Folinsäure / Paclitaxel / Cisplatin und Bestrahlung bei Patienten mit komplett reseziertem Magenkarzinom (R0) im Stadium II bis IV (M0).

Universität Tübingen, Ansprechpartner Prof. Dr. Bokemeyer, Dr. Kollmannsberger (Med. Klinik, Abt. II), Studiensekretariat Tel.: 07071 / 298 2795), Prof. Dr. Budach, Dr. Hehr (Klinik für Radioonkologie), PD Dr. Jehle (Universitätsklinik für Allgemein Chirurgie).

Palliative Situation:

„Phase-II-Studie zur Therapieoptimierung bei Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom mit Paclitaxel, 5-Fluorouracil und Cisplatin.“

a) First-line Therapie für unbehandelte Patienten

b) Second-line Therapie nach ELF- oder 5-Fluorouracil-Vortherapie

Universität Tübingen, Ansprechpartner Prof. Dr. C. Bokemeyer, Dr. Ch. Kollmannsberger (Med. Klinik, Abt. II).

„Phase-II-Studie mit BMS-247550, einem Epothilon-Analog bei Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des Magens nach Vortherapie mit einem Taxan (CA 163-014).“

Universität Tübingen, Ansprechpartner: Prof. Dr. C. Bokemeyer, Dr. Ch. Kollmannsberger (Medizinische Klinik, Abt. II).



G. Literatur

- Akahoshi K, Chijiwa Y, Hamada S et al.: Pretreatment staging of endoscopically early gastric cancer with a 15 MHz ultrasound catheter probe. *Gastrointest Endosc* 1998;48:470–476
- Appelt, B.: Die Ernährung nach Magenentfernung – ein Ratgeber für Betroffene, 3. Auflage 2000
- Asaka M, Takeda H, Sugiyama T, Kato M. What role does *helicobacter pylori* play in gastric cancer? *Gastroenterol* 1997;113:556–560
- Baron TH. Current Concepts: Expandable Metal Stents for the Treatment of Cancerous Obstruction of the Gastrointestinal Tract. *N Engl J Med* 2001;344:1681–1687
- Blaser MJ, Perez-Perez GI, Kleanthous H, Cover TL, Peek RM, Chyou PH, Stemmermann GN, Nomura A. Infection with *Helicobacter pylori* strains possessing *cagA* is associated with an increased risk of developing adenocarcinoma of the stomach. *Cancer Res* 1995;55:2111–2115
- Bollschweiler E, Mönig S, Hölscher AH. Lymphknotenmetastasierung- Kann man sie vorhersagen? *Onkologie* 2001;7:604–609
- Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, Van de Velde CJH, for the Dutch Gastric Cancer Group. Extended lymph-node dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 1999;340:908–914
- Cuschieri A, Weeden S, Fielding J, Bencewicz J, Craven J, Joypaul V, Sydes M, Fayers P for the Surgical Co-operative Group. Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial. *Br J Cancer* 1999;79:1522–1530
- Deutsche Krebsgesellschaft, Informationszentrum für Standards in der Onkologie, Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie, 2000, Magenkarzinom
- Eble MJ. Perkutane/intraoperative Radiotherapie beim Magenkarzinom. *Onkologie* 2001;7:649–656
- El Omar EM et al: Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature* 2000;404:398
- The EuroGast Study Group. An international association between *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. *Lancet* 1993;34:1359–1362
- Gabbert HE, Mueller W, Schneiders A, Meier S, Moll R, Birchmeier W, Hommel G.: Prognostic value of E-cadherin expression in 413 gastric carcinomas. *Int J Cancer* 1996;69:184–189
- Gretschel S, Kemmner W, Schlag PM. Prognosefaktoren beim Magenkarzinom. *Onkologie* 2001;7:623–631
- Hamilton SR, Aaltonen LA (eds) (2000) World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System. IARC Press, Lyon
- Haruma C et al: *Helicobacter pylori* infection is a major risk factor for gastric carcinoma in young patients. *Scand J Gastroenterol* 2000;3:255
- Hayes N, Wayman J, Wadehra V, Scott DJ, Raimes SA, Griffin SM.: Peritoneal cytology in the surgical evaluation of gastric carcinoma. *Br J Cancer* 1999;79:520–524
- Huang JQ, Hunt RH: Review article: *helicobacter pylori* and gastric cancer – the clinicians' point of view. *Aliment Pharmacol Ther*, 2000,14(suppl 3):48–54
- Huntsman DG, Carneiro F, Lewis FR, MacLeod PM, Hayashi A, Monaghan KG, Maung R, Seruca R, Jackson CE, Caldas C.: Early gastric cancer in young, asymptomatic carriers of germ-line E-cadherin mutations. *N Engl J Med* 2001;344,25:1904–1909
- Ichikura T, Tomimatsu S, Uefuji K, Kimura M, Uchida T, Morita D et al.: Evaluation of the New American Joint Committee on Cancer/International Union against Cancer classification of lymph node metastases from gastric carcinoma in comparison with the Japanese classification. *Cancer* 1999;86:553–558



- Japanese Research Society for Gastric Cancer (JRS GC) (1981) The general rules for the gastric cancer study in surgery and pathology. *Jpn J Surg* 11:127
- Kasper – Ernährungsmedizin und Diätetik – 8. Auflage Urban und Schwarzenberg Verlag
- Kida M, Tanabe S, Watanabe M et al.: Staging of gastric cancer with endoscopic ultrasonography and endoscopic mucosal resection. *Endoscopy* 1998;30(suppl 1):A64-A68
- Kodera T, Yamamura Y, Shimizu Y, Torii A, Hirai T, Yasui K et al.: The number of metastatic lymph nodes: a promising prognostic determinant for gastric carcinoma in the latest edition of the TNM classification. *J Am Coll Surg* 1998;187:597–603
- Kojima T, Parra-Blanco A, Takahashi H, Fujita R. Outcome of endoscopic mucosal resection for early gastric cancer: review of the Japanese literature. *Gastrointest Endosc* 48: 550–555 (1998)
- Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Scott A, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001;345/10:725ff
- Maruyama K, Gunven P, Okabayashi K, Sasako M, Kinoshita T.: Lymph node metastases of gastric cancer. General pattern in 1931 patients. *Ann Surg* 1989;210:596–602
- Massari M, Cioto U, De Simone M et al.: Endoscopic ultrasonography for preoperative staging of gastric carcinoma. *Hepatogastroenterology* 1996;43:542–546
- Mayer B, Johnson JP, Leitl F, Jauch KW, Heiss MM, Schildberg FW, Birchmeier W, Funke I.: E-cadherin expression in primary and metastatic gastric cancer: down regulation correlates with cellular dedifferentiation and glandular disintegration. *Cancer Res* 1993;53:1690–1695
- Menzel J, Domschke W.: Gastrointestinal miniprobe sonography: the current status. *Am J Gastroenterol* 2000;95:605–616
- Nekarda H, Geß C, Mueller JD, Fink U, Schenck U, Siewert JR: Immunocytochemically detected free peritoneal tumour cells (FPTC) are a strong prognostic factor in gastric carcinoma. *Br J Cancer* 1999;3:611–619
- Nomura A, Stemmermann GN, Chyou PH, Kato I, Perez GI, Blaser MJ. Helicobacter pylori infection and gastric carcinoma among Japanese Americans in Hawaii. *N Engl J Med* 1991;325:1132–1136
- Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, Chang Y, Vogelmann JH, Orentreich N, Sibley RK. Helicobacter pylori infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1991;325:1127–1131
- Remmele W (1996) Magen. In: Remmele W (ed). *Pathologie 2*. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg
- Rösch T.: Endosonographic staging of gastric cancer: A review of literature results. *Gastrointest. Endosc Clin North Am* 1995;5:549–558
- Romijn MG, van Overhagen H, Spillenaar Bilgen EJ, Ijzermans JN, Tilanus HW, Lamers JS.: Laparoscopy and laparoscopic ultrasonography in staging of oesophageal and cardiac carcinoma. *Br J Surg* 1998;85:1010–1012
- Sendler A, Böttcher K, Etter M, Siewert JR.: Das Magenkarzinom. *Internist* 2000;41:817–830
- Shen KH, Wu CW, Lo SS, Hsieh MC, Hsia CY, Chiang SC, Lui WY.: Factors correlated with number of metastatic lymph nodes in gastric cancer. *Am J Gastroenterol* 1999;94:104–108
- Siewert JR, Stein HJ. Classification of carcinoma of the oesophagogastric junction. *Br J Surg* 1998;85:1457–1459
- Sobin LH, Wittekind CH (eds) (1997) TNM classification of malignant tumours. Wiley-Liss, New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto
- Schröder W, Hölscher AH. Aktuelle Therapiestrategien beim Magenfrühkarzinom. *Onkologie* 2001;7:610–622
- Tada M, Murata M, Murakami F. Development of strip-off biopsy. *Gastroenterol Endosc* 1984;26:833



- Tada A, Murakami A, Karita M, Yanai H, Okita K. Endoscopic resection of early gastric cancer. *Endoscopy* 1993;25:445–450
- Takeshita K, Tani M, Inoue H, Saeki I, Honda T, Kando F, Saito N, Endo M. A new method of endoscopic mucosal resection of neoplastic lesions in the stomach: its technical features and results. *Hepato-Gastroenterol* 1997;44:1602–1611
- Tsujitani S, Oka S, Saito H, Kondo A, Ikeguchi M, Maeta M, Kaibara N. Less invasive surgery for early gastric cancer on the low probability of lymph node metastasis. *Surgery* 1999;125:148–154
- Uemura N, Mukai T, Okamoto S, Yamaguchi S, Mashiba H, Taniyama K, Sasaki N, Haruma K, Sumii K, Kajiyama G. Effect of helicobacter pylori eradication on subsequent development of cancer after endoscopic resection of early gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997;6:639–642
- Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M et al. Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001;345/11:784–789
- Vanhoefer U, Rougier P, Wilke H et al. Final results of a randomized phase III trial of sequential high-dose methotrexate, fluorouracil, and doxorubicin versus etoposide, leucovorin, and fluorouracil versus infusional fluorouracil and cisplatin in advanced gastric cancer: a trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 2000;18:2648–2657.
- Wanebo HJ, Kennedy BJ, Chmiel J et al.: Cancer of the stomach: a patient care study by the American College of Surgeons. *Ann Surg* 1993;218:583–592
- Waters JS, Norman A, Cunningham D, Scarffe JH, Webb A, Harpe P, Joffe JK, Mackean M, Mansi J, Leahy M, Hill A, Oates J, Rao S, Nicolson M, Hickish T. Long-term survival after epirubicin, cisplatin and fluorouracil for gastric cancer: results of a randomized trial. *Br J Cancer* 1999;80,269–272.
- Wilke H, Stahl M, Meyer H-J, Achterrath W, Preusser P, Vanhoefer U. Chemotherapie des Magenkarzinoms. *Onkologie* 2001;7:632–648
- Xu GP et al: Hypothesis on the relationship between gastric cancer and intragastric nitrosation: N-nitrosamines in gastric juice of subjects from a high-risk area for gastric cancer and the inhibition of N-nitrosamine formation by fruit juices. *Eur J Cancer Prev* 1993;2:25
- Yonemura Y, Nojima N, Kaji M, Fujimura T, Itah H, Ninomiya I, Miyazaki I, Endo Y, Sasaki T. E-cadherin and urokinase-type plasminogen activator tissue status in gastric carcinoma. *Cancer* 1995;76:941–953



H. Mitglieder der Arbeitsgruppe „Magenkarzinom“

Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer, Abteilung Innere Medizin II, Medizinische Universitätsklinik Tübingen (Sprecher der Arbeitsgruppe „Magenkarzinom“)

Dr. med. Christof Burkart, Zentrum für Gastrointestinale Onkologie am ITZ, Medizinische Universitätsklinik Tübingen

Dr. med. Hartmut Gräter, Abteilung Innere Medizin, Städtische Kliniken Esslingen

Prof. Dr. med. Karl Ernst Grund, Chirurgische Endoskopie, Universitätsklinik für Allgemeine Chirurgie Tübingen

Dr. med. Eberhard Günther, Medizinische Klinik, Kreiskrankenhaus Reutlingen

Priv. Doz. Dr. med. Holger Hebart, Abteilung Innere Medizin II, Medizinische Universitätsklinik Tübingen

Dr. med. Christina Jäger, Abteilung Allgemeinchirurgie, Marienhospital Stuttgart

Prof. Dr. med. Bernhard Jakober, Internist, Gastroenterologe, Endokrinologe, Tübingen

Dr. med. Gabriele Käfer, Abteilung Innere Medizin, Kliniken LK Sigmaringen GmbH

Dr. med. Karin Keller-Matschke, Universitätsklinik für Allgemeine Chirurgie, Nachsorgeambulanz, Tübingen

Dr. med. Gabriele Koch, Interdisziplinäres Tumorzentrum Tübingen

Dr. med. Christian Kollmannsberger, Abteilung Innere Medizin II, Medizinische Universitätsklinik Tübingen

Dr. med. Barbara Künzig, Medizinische Klinik, Krankenhaus Bad Cannstatt

Prof. Dr. med. Regina Lamberts, Abteilung Innere Medizin I, Medizinische Universitätsklinik Tübingen

Dr. med. Axel Ohmenhäuser, Medizinische Klinik, Kreiskrankenhaus Böblingen

Priv. Doz. Dr. med. Philippe Pereira, Abteilung Radiologische Diagnostik, Radiologische Universitätsklinik Tübingen

Priv. Doz. Dr. med. Ludwig Plasswilm, Universitätsklinik für Radioonkologie, Tübingen

Dr. med. Hans Scherieble, Abteilung Chirurgie, Städtische Kliniken Esslingen

Dr. med. Jan Schleicher, Klinik für Onkologie, Katharinenhospital Stuttgart

Dr. med. Martin Sökler, Abteilung Innere Medizin II, Medizinische Universitätsklinik Tübingen

Prof. Dr. med. Helmuth Steininger, Abteilung Pathologie, Städtisches Krankenhaus Friedrichshafen

Prof. Dr. med. Bertholt Steinke, Medizinische Klinik, Kreiskrankenhaus Rottweil

Priv. Doz. Dr. med. Manfred Wehrmann, Pathologisches Institut, Universitätsklinik Tübingen

Priv. Doz. Dr. med. Tilman Zittel, Universitätsklinik für Allgemeine Chirurgie, Tübingen



I. ICD 10 Codes Version 2.0 (ICD-10-SGB-V).

Ösophagus

- C15. Bösartige Neubildung des Ösophagus
Hinw.: Zwei Subklassifikationen stehen zur Auswahl:
0–.2 nach der anatomischen Bezeichnung, 3–.5 nach dem Drittel
- C15.0 Zervikaler Ösophagus
- C15.1 Thorakaler Ösophagus
- C15.2 Abdominaler Ösophagus
- C15.3 Ösophagus oberes Drittel
- C15.4 Ösophagus mittleres Drittel
- C15.5 Ösophagus unteres Drittel
- C15.8 mehrere Teilbereiche überlappend
- C15.9 Ösophagus, nicht näher bezeichnet

Magen

- C16. Bösartige Neubildung des Magens
- C16.0 Kardial, Ösophagogastrischer Übergang, Speiseröhren-Magen-Übergang
- C16.1 Fundus ventriculi
- C16.2 Corpus ventriculi
- C16.3 Antrum pyloricum
- C16.4 Pylorus, Canalis pyloricus, Präpylorus
- C16.5 Kleine Kurvatur, nicht näher bezeichnet,
Kleine Kurvatur nicht unter C16.1–C16.4 klassifizierbar
- C16.6 Große Kurvatur, nicht näher bezeichnet,
Große Kurvatur nicht unter C16.0–C16.4 klassifizierbar
- C16.8 mehrere Teilbereiche überlappend
- C16.9 Magen, nicht näher bezeichnet, Magenkrebs o. n. A.

Dünndarm

- C17. Bösartige Neubildung des Dünndarms
- C17.0 Duodenum
- C17.1 Jejunum
- C17.2 Ileum Exkl.: Ileozäkklappe [Bauhin] (C18.0)
- C17.3 Meckel-Divertikel
- C17.8 Dünndarm, mehrere Teilbereiche überlappend
- C17.9 Dünndarm, nicht näher bezeichnet

Metastasen

Lymphknotenmetastasen

- Exkl.: Bösartige Neubildung der Lymphknoten, als primär bezeichnet (C81–C87, C96.–)
- C77.0 Kopf, Gesicht, Hals, supraclaviculäre LK



- C77.1 Intrathorakale LK
- C77.2 Intraabdominale LK
- C77.3 Axilläre LK u. obere Extremität, pectorale LK
- C77.4 Inguinale LK u. untere Extremität
- C77.5 Intrapelvine LK
- C77.8 mehrere Regionen
- C77.9 Lymphknoten, nicht näher bezeichnet

Organmetastasen

C78. der Atmungs- und Verdauungsorgane

- C78.0 Lunge
- C78.1 Mediastinum
- C78.2 Pleura
- C78.3 sonstige und nicht näher bezeichnete Atmungsorgane
- C78.4 Dünndarm
- C78.5 Dickdarm, Rektum
- C78.6 Retroperitoneum, Peritoneum, Aszites durch bösartige Neubildung o.n.A.
- C78.7 Leber
- C78.8 sonstige und nicht näher bezeichnete Verdauungsorgane

C79. sonstige Lokalisationen

- C79.0 Niere, Nierenbecken
- C79.1 Harnblase, nicht näher bezeichnete Harnorgane
- C79.2 Haut
- C79.3 Gehirn, Hirnhäute
- C79.4 sonstige und nicht näher bezeichnete Teile des Nervensystems
- C79.5 Knochen, Knochenmark
- C79.6 Ovar
- C79.7 Nebenniere
- C79.8 sonstige näher bezeichnete Lokalisationen
- C79.81 Brustdrüse
Exkl.: Haut der Brustdrüse (C79.2)
- C79.82 Genitalorgane
- C79.88 sonstige, näher bezeichnete Lokalisationen

