

Aus dem Zentrum für Operative Medizin der Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral- und Tumorchirurgie

Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. A.H. Hölscher

**Metastasierungsmuster des Magenkarzinoms: Häufigkeit und prognostische
Relevanz von Kapseldurchbrüchen in Lymphknotenmetastasen**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln

vorgelegt von

Eva Simone Hartmann

aus Bonn

Promoviert am

24. Februar 2010

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. J. Klosterkötter

1. Berichterstatter: Professor Dr. med. S.P. Mönig
2. Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. med. S.E. Baldus

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie der Herstellung des Manuskriptes habe ich außer von Herrn Prof. Dr. med. S.P. Mönig, von Herrn Dr. med. G. Grass und von Herrn Dr. med. H. Alakus keine Unterstützungsleistung erhalten.

Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorliegenden Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Teilergebnisse der Arbeit wurden nach Zustimmung des Dekans veröffentlicht.

Köln, den 10. Juni 2009

Das Untersuchungsmaterial und die klinischen Daten der untersuchten Patienten wurden von mir persönlich aus dem Archiv der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral- und Tumorchirurgie der Universität zu Köln zusammengetragen und in einer von der chirurgischen Klinik erstellten Datenbank dokumentiert.

Die Nachuntersuchungen wurden von mir mit Unterstützung von Frau Lampert durchgeführt.

Die statistische Auswertung der Daten sind von Herrn Dr. med. H. Alakus mit Unterstützung von Herrn Dr. med. G. Grass (KKS Universität Köln) durchgeführt worden.

Danksagung

Für die Möglichkeit, meine Dissertation in der Klinik und Poliklinik für Viszeral- und Gefäßchirurgie der Universität zu Köln erstellen zu dürfen, danke ich dem Direktor der Klinik, Herrn Universitätsprofessor Dr. med. A.H. Hölscher.

Ganz besonders danken möchte ich Herrn Prof. Dr. med. S.P. Mönig für die Überlassung des Themas dieser Dissertation und die stets freundliche und wertvolle Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit.

Insbesondere danke ich auch Herrn Dr. med. H. Alakus für die überaus engagierte und hilfsbereite Betreuung.

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Das Magenkarzinom.....	1
1.1.1	Ätiologie und Pathogenese	1
1.1.2	Epidemiologie	4
1.1.3	Klassifikation und Einteilung	5
1.1.4	Infiltration und Metastasierung	11
1.1.5	Klinik.....	15
1.1.6	Diagnostik	16
1.1.7	Therapie und Nachsorge.....	19
1.1.8	Prognose und Prognoseparameter	24
1.2	Kapseldurchbruch.....	27
1.3	Fragestellung	32
2	Material und Methoden	33
2.1	Studienprotokoll	33
2.2	Datenerhebung.....	33
2.3	Statistische Analyse der Daten	34
3	Ergebnisse	36
3.1	Patientenkollektiv	36
3.2	Lymphknotenmetastasen.....	36
3.3	Häufigkeitsverteilung des Gesamtkollektivs nach histopathologischen Gesichtspunkten	42
3.4	Korrelationsanalyse	48
3.4.1	Korrelation nach Alter und Geschlecht	48
3.4.2	Korrelation nach histopathologischen Gesichtspunkten.....	50
3.5	Prognostische Relevanz des Kapseldurchbruchs.....	56
3.5.1	In Bezug auf den Lymphknotenstatus	56
3.5.2	In Bezug auf das N-Stadium der UICC	57
3.5.3	In der multivariaten Analyse	59
4	Diskussion	62
5	Zusammenfassung.....	66
6	Literaturverzeichnis.....	68
7	Erklärung zur Vorabveröffentlichung	80
8	Anhang	81
8.1	Tabellenverzeichnis.....	81

8.2	Abbildungsverzeichnis	82
9	Lebenslauf	83

1 Einleitung

1.1 Das Magenkarzinom

1.1.1 Ätiologie und Pathogenese

Als Ursache für die Entstehung eines Magenkarzinoms kommen genetische Faktoren, prädisponierende Erkrankungen sowie Umwelt- und Ernährungsfaktoren in Frage.

Genetische Faktoren

Hereditäre Neoplasien sind für etwa 5 % der gastrointestinalen Tumore verantwortlich. Dazu zählt das hereditäre diffuse Magenkarzinom (HDCG) und die familiäre adenomatöse Polyposis. Das hereditäre diffuse Magenkarzinom entsteht aufgrund einer Mutation des E-Cadherin-Gens (CDH1) (71; 13). Weltweit wurden bisher ungefähr 50 Familien mit einer E-Cadherin-Keimbahnmutation identifiziert (autosomal-dominantes Vererbungsmuster). Bei betroffenen Männern besteht ein Risiko von etwa 70 % an einem Magenkarzinom zu erkranken, bei Frauen sogar ein Risiko von etwa 80 %. Auch die familiäre adenomatöse Polyposis geht mit einem erhöhten Magenkarzinomrisiko einher; daher werden Patienten mit Mutationsnachweis in ein engmaschiges Vorsorgeprogramm eingebunden (13; 80).

Besonders der diffuse Typ nach Laurén scheint durch genetische Faktoren beeinflusst zu sein (73).

Prädisponierende Faktoren

Zu den Erkrankungen, die mit einem erhöhten Karzinomrisiko einhergehen, gehört die chronische, über Jahre bestehende Helicobacter pylori-Infektion (Typ B-Gastritis), die chronisch atrophische Autoimmungastritis (Typ A Gastritis), eine vorausgegangene Magenteilresektion, der Morbus Ménétrier und Magenadenome. Weitere Risikofaktoren für die Entstehung eines Magenkarzinoms sind sowohl Nikotinabusus und Alkoholkonsum, als auch der Verzehr von nitrathaltiger, stark gesalzener oder geräucherter Nahrung (71; 76; 70). Eine Ballaststoff- und Vitamin A, C und E-reiche Ernährung soll dagegen eine protektive Wirkung haben (21).

1994 definierte die WHO eine *Helicobacter pylori*-Infektion (Typ B-Gastritis) als Risikofaktor erster Ordnung für die Entstehung eines Adenokarzinoms des Magens (16; 72; 22). Zwischen dem Auftreten einer intestinalen Metaplasie und dem Grad der Aktivität einer *Helicobacter-pylori*-Gastritis konnte eine starke Korrelation gezeigt werden (47).

Durch eine Infektion mit diesem Bakterium lassen sich ca. 60 % aller Magenkarzinomfälle erklären (4). Im typischen Erkrankungsverlauf entwickelt sich aus der chronischen Gastritis zunächst eine Atrophie, später eine Metaplasie der Magenschleimhaut, aus der eine Dysplasie und schließlich das Magenkarzinom hervorgehen kann (48). Eine Studie aus Japan zeigt, dass eine *H.-pylori*-Eradikation bei infizierten Patienten die Magenkarzinomentstehung verhindern kann (38).

Eine chronische Gastritis, auch anderer Ursache, erhöht das Risiko für die Entstehung des intestinalen Magenkarzinoms. Die Infektion verursacht durch den Untergang der Belegzellen eine verminderte Produktion von Salzsäure, wodurch der pH-Wert des Magens und dadurch die Zahl der bakteriellen Anaerobier ansteigt. Die Anaerobier sind in der Lage, die mit der Nahrung aufgenommenen Nitrate in Nitrite umzuwandeln, woraus wiederum, zusammen mit den Gallensalzen, Nitrosamine mit mutagenen und karzinogenen Eigenschaften hervorgehen. Als Folge können Dysplasien der Magenschleimhaut und im letzten Schritt der intestinale Typ des Magenkarzinoms entstehen (71). Die protektive Wirkung von Ascorbinsäure liegt vermutlich in der Inhibierung der Nitrosamierung im Magen (4).

In der Literatur wird von seltenen Fällen ossifizierender Adenokarzinome berichtet, deren Pathologie zwar noch nicht abschließend geklärt ist, als Ursache wird aber entweder eine direkte osteoblastäre Metaplasie von Karzinomzellen oder eine Metaplasie pluripotenter Stammzellen durch Einflussfaktoren der Karzinomzellen vermutet (1).

Molekulargenetik

Tumore entstehen durch genetische Veränderungen, entweder in der DNA-Sequenz (Mutation), der Chromosomenstruktur oder der Anzahl von Chromosomenabschnitten

sowie durch eine Vervielfachung einzelner Gene. Diese Veränderungen können Tumor-Supressor-Gene, Proto-Onkogene und DNA-Reparatur-Gene betreffen (71).

Im Hinblick auf den Ort der Mutation unterscheidet man zwischen hereditären und sporadischen Karzinomen. Während beim sporadisch auftretenden Karzinom die Genmutation weitgehend nur im Tumorgewebe liegt, haben Patienten mit hereditären Karzinomen eine Keimbahnmutation, die alle Körperzellen erfasst (81).

In über 50 % der menschlichen Malignomen liegt eine Mutation des p53-Tumorsupressorgens auf dem Chromosom 17p vor. Kommt es zu einem DNA-Schaden der Zelle führt dieser Defekt nicht zu der durch das p53-Protein vermittelten Inhibition des Zellwachstums und Regulation weiterer Gene für die Zyklus- und Apoptosekontrolle. Inadäquate Zellproliferation und ein Überleben der Zelle trotz DNA-Fehler sind die Folge (71). Deveci et al. konnten die Expression dieses p53-Proteins als relativ frühen Marker während der Entwicklung von einem gut differenzierten zu einem schlecht differenzierten Tumor identifizieren und ihn mit der Lymphgefäßinvasion in Beziehung setzen (10).

Neben der Mutation des p53-Supressorgens finden sich beim Magenkarzinom häufig auch Veränderungen im APC-Gen (prädisponierend für die familiäre adenomatöse Polyposis) oder in den Protoonkogenen RAS und ERB-B2, die ein unkontrolliertes und beschleunigtes Zellwachstum zur Folge haben (16; 71; 56).

1.1.2 Epidemiologie

Das Magenkarzinom ist weltweit die zweithäufigste zum Tode führende maligne Erkrankung (67). Es steht bei Männern an der 6., bei Frauen an der 5. Stelle der häufigsten Tumorerkrankungen. Männer erkranken im Mittel mit 68, Frauen mit 74 Jahren. Insgesamt sind Männer im Vergleich zu Frauen fast doppelt so häufig betroffen (72). Im europäischen Vergleich liegt die Inzidenz des Magenkarzinoms in Deutschland im oberen Drittel (70). Dennoch hat sie sich insgesamt seit 1970 auf etwa 20 pro 100.000 Einwohner halbiert, parallel zu der Inzidenz der Helicobacter-pylori-Infektion. Dieser Rückgang steht auch in zeitlicher Korrelation mit der Einführung des Kühlschranks und der dadurch verbesserten Frischhaltung der Lebensmittel. Die Anzahl der Karzinome vom diffusen Typ geht allerdings nur leicht zurück und somit nimmt ihr Anteil an Magenkarzinomen zu. Man bezeichnet diesen deshalb auch als den sog. endemischen Typ (72; 16; 4).

Da der intestinale Typ überwiegend in Risikogebieten auftritt, wird er als epidemischer Typ bezeichnet (73). Das mit schlechten wirtschaftlichen und hygienischen Verhältnissen einhergehende erhöhte Erkrankungsrisiko lässt sich mit dem fehlendem Angebot von frischer und vitaminreicher Nahrung erklären (73; 16).

Ein weiterer Trend ist die Änderung der bevorzugten Topographie des Magenkarzinoms vom distalen zum proximalen Magendrittel (28).

In Ländern mit einer ausführlichen Screening-Untersuchung wie in Japan liegt der Anteil der Frühkarzinome an diagnostizierten Magenkarzinomen mit 40-50 % deutlich über dem in Deutschland (ca. 20 %) (68).

1.1.3 Klassifikation und Einteilung

Magenkarzinome lassen sich unter verschiedenen Gesichtspunkten klassifizieren.

Makroskopisch-endoskopische Klassifizierung

Unter der makroskopisch-endoskopischen Betrachtungsweise lässt sich sowohl das Magenfrühkarzinom, als auch das fortgeschrittene Magenkarzinom klassifizieren.

Das **Magenfrühkarzinom** befällt definitionsgemäß nur die Mukosa bzw. die Submukosa. Der Begriff Frühkarzinom bezieht sich dabei nicht auf einen zeitlichen Verlauf (es kann über mehrere Jahre in diesem Zustand bleiben), sondern auf seine oberflächliche Lage (73). Ist nur die Mukosa infiltriert, geht dies in 4-5 % der Fälle mit befallenen Lymphknoten einher, sobald aber die lymphgefäßreiche Submukosa betroffen ist, in bis zu 22 % der Fälle (72).

Die Klassifikation erfolgt für das Frühkarzinom nach endoskopisch-makroskopischen Gesichtspunkten, die von Murakami entwickelt wurden (72; 16).

- Typ I: vorgewölbte, polypöse Form
- Typ II: flache Form, wobei unterschieden wird ob der Tumor über (IIa), im (IIb) oder unterhalb (IIc) des Schleimhautniveaus gelegen ist
- Typ III: excavierte Form; der Ulcusgrund enthält dabei keine Tumorzellen, das Karzinom ist nur am Ulcusrand nachweisbar

Am häufigsten sind der Typ IIc mit 25 % und der Typ III mit 24 %; desweiteren lassen sich auch Mischformen nachweisen (72; 3). Ein besonderes Problem der Magenfrühkarzinome ist ihr multizentrisches Auftreten (73).

Das **fortgeschrittene Magenkarzinom** infiltriert bis mindestens in die Lamina muscularis propria und wird nach makroskopischen Gesichtspunkten in vier Typen unterteilt (Borrmann-Klassifikation):

- Typ I: Polypös und gut begrenzt
- Typ II: Ulzeriert mit scharfen Rand
- Typ III: ulzeriert mit unscharfen Rand
- Typ IV: nicht ulzeriert mit unscharfen Rand

Typ I und II entsprechen meist dem intestinalen Typ, Typ III und IV dem diffusen Typ nach Laurén (dazu sogleich). Aufgrund von morphologischen Ähnlichkeiten ist Typ IV häufig schwer von einem Morbus Ménétrier abzugrenzen (3; 72).

Histologische Klassifikation

Nach histologischen Gesichtspunkten gibt es verschiedene Möglichkeiten, Magenkarzinome zu klassifizieren:

Die **konventionelle Klassifikation** nach der WHO von 2000 beschreibt das Typing, das Wachstumsmuster des Tumors, nach histologisch- histogenetischen Gesichtspunkten. Dabei wird unterschieden zwischen dem papillären Adenokarzinom, dem tubulären Adenokarzinom, dem muzinösen Adenokarzinom, dem Siegelringkarzinom, dem adenosquamösen Karzinom, dem Plattenepithelkarzinom, dem kleinzelligen Karzinom und dem undifferenzierten Karzinom (3; 72). In über 95 % der Fälle handelt es sich dabei um Adenokarzinome (16).

Das **Grading** ordnet einen Tumor nach seiner histopathologischen Ausdifferenzierung ein. Die zytologischen Kriterien für die Zuteilung eines Malignitätsgrad sind Kernatypien, erhöhte Mitoseraten und atypische Mitosen. Der Malignitätsgrad steigt mit der Gradzahl an (63):

- G1: gut differenziert
- G2: mäßig differenziert
- G3: gering differenziert

Laurén unterschied im Jahr 1965 Magenkarzinome zwischen zwei histologischen Karzinomtypen:

- Der *intestinale Typ* (ca. 40 %) mit drüsigen Strukturen ist in der Regel scharf abgrenzbar, da eine Ausbreitung in geschlossenen Zellformationen stattfindet. Die Tumorzellen sind meist hochdifferenziert und ähneln den intestinalen Zylinderzellen.
- Der *diffuse Typ* (ca. 60 %) hingegen ist gekennzeichnet durch ein unstrukturiertes Wachstum der Tumorzellen und schlechter Tumorabgrenzung. Dies ist bei der chirurgischen Therapie von Bedeutung, da man erst bei einem Abstand von 6-10cm zum makroskopisch sichtbaren Tumor keine Tumorzellen mehr vorfindet. Das diffuse Zellwachstum beruht möglicherweise auf der Unfähigkeit der Zellen das Adhäsionsmolekül E-Cadherin zu bilden, weil das entsprechende Gen mutiert ist (3).

Jedoch sind bis zu 15 % der Karzinome keinem der beiden Typen genau zuzuordnen (16; 72). Auch die Differenzierung der beiden Subtypen anhand einer Biopsie ist durchaus problematisch (15). Meist sind die Magenkarzinome vom diffusen Typ zum Zeitpunkt der Diagnosestellung größer und haben tiefer infiltriert, der intestinale Typ dagegen geht häufiger mit Fernmetastasen über den hämatogenen Weg einher (16).

Ming unterschied beim fortgeschrittenen Magenkarzinom zwischen einem expansiven und einem infiltrierenden Typ. Die Differenzierung beruht auf der Histogenese des Tumors und richtet sich nur nach dem Erscheinungsbild am Tumorrand.

- *Expansiver Typ*: liegt in etwa 67 % der Fälle vor und entspricht dem intestinalen Typ nach Laurén. Die einzelnen Zellkolonien beinhalten Zellen unterschiedlicher Reife und Differenzierung, sind aber vom umliegenden Gewebe scharf abgrenzbar.
- *Infiltrativer Typ*: diesem Typ werden alle Karzinome zugeteilt, deren Randabschnitt entweder infiltratives oder gemischt expansiv-infiltratives Wachstum aufweist. Das Wachstum ist geprägt durch Tumorzellen, die in ihrem Verband tief infiltrieren (51; 73).

Die Ming-Klassifikation korreliert signifikant mit den gebräuchlichen Klassifikationen des Magenkarzinoms (Laurén, Goseki, WHO-Klassifikation, Borrmann, Grading) und der UICC-Klassifikation (45).

Weiterhin kann das Magenkarzinom nach **Goseki** klassifiziert werden, wobei hierfür zum einen der Differenzierungsgrad der Drüsen, zum anderen die vorhandene Menge an Schleim im Zytoplasma berücksichtigt werden:

- Gruppe I: gute Differenzierung der Drüsenstruktur, wenig Schleim im Zytoplasma
- Gruppe II: gute Differenzierung der Drüsenstruktur, viel Schleim im Zytoplasma
- Gruppe III: geringe Differenzierung der Drüsenstruktur, wenig Schleim im Zytoplasma
- Gruppe IV: geringe Differenzierung der Drüsenstruktur, viel Schleim im Zytoplasma (19).

Tenascin, ein in Tumorgewebe vorkommendes extrazelluläres Glycoprotein, konnte deutlich häufiger in den wenig Schleim produzierenden Tumoren nach Goseki (Gruppe I und III) als in den Gruppen II und IV, die viel Schleim im Zytoplasma aufweisen, nachgewiesen werden. Ebenso korrelierte Tenascin signifikant mit dem intestinalen Typ nach Laurén (87).

Histopathologische Klassifikation

Die **pTNM-Klassifikation** von der WHO (postoperative histopathologische oder autoptische Klassifikation) beschreibt mit dem Faktor T die Tiefeninfiltration des Primärtumors, mit dem Faktor N den Lymphknotenstatus und mit dem Faktor M das Vorhandensein von Fernmetastasen und so die Ausdehnung des malignen Tumors (16).

Tabelle 1: Stadien der WHO-Klassifikation

pT1	Tumor infiltriert Mukosa und die Subserosa
pT2	Tumor infiltriert Muscularis propria oder Subserosa
pT2a	Tumor infiltriert M. propria
pT2b	Tumor infiltriert Subserosa
pT3	Tumor penetriert die Serosa, wächst aber nicht in Nachbarorgane ein
pT4	Tumor infiltriert Nachbarorgane

pN0	Keine Metastasen in regionären Lymphknoten
pN1	Metastasen in 1-6 regionären Lymphknoten
pN2	Metastasen in 7-15 regionären Lymphknoten
pN3	Metastasen in mehr als 15 regionären Lymphknoten

pM0	Keine Fernmetastasen
pM1	Fernmetastasen vorhanden

Die **Klassifikation nach der UICC** (Unio Internationalis Contra Cancrum) von 2002 beruht auf klinischen und pathologischen Kriterien der TNM-Klassifikation und fasst deren verschiedenen Stufen in Stadien zusammen (72). Diese sind für die Beurteilung der Prognose von Bedeutung.

Tabelle 2: Stadien der UICC-Klassifikation

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

Aus dieser Tabelle ergibt sich für die einzelnen Tumorsituationen:

- Magenfrühkarzinome vom Mukosatyp: Stadium I
- Lokalisierte Magenkarzinome: Stadium IB, II, evtl. Stadium IIIA
- Lokal fortgeschrittene Magenkarzinome: Stadium IIIB
- Fernmetastasierende Tumoren: Stadium IV (70).

1.1.4 Infiltration und Metastasierung

Infiltration und Metastasierung sind wichtige Eigenschaften eines malignen Tumors. Die Infiltration bezeichnet das aktive Einwachsen von Tumorzellen in das umliegende Gewebe und die Destruktion der normalen Gewebestruktur (3). Unter Metastasierung versteht man eine Absiedlung von Tumorzellen vom Primärtumor an eine andere Stelle mit Entstehung eines sog. Tochtergeschwulstes. Diese Verschleppung kann lymphogen, hämatogen oder kavitär erfolgen (3). Die Krebsmortalität beruht zu ca. 90 % auf der Metastasierung (6).

Für die Ansiedlung einer Metastase sind kaskadenförmige Schritte nötig. So müssen die Tumorzellen unter anderem in der Lage sein, zu migrieren, sich in dem anderen Organ anzusiedeln und dort zu proliferieren (3). Eine zentrale Rolle für jeden dieser Schritte sind sog. Tetraspanine, eine Familie von Membranproteinen, die für eine Reihe von Signaltransduktionswegen verantwortlich sind (89). Eine weitere Voraussetzung für die Metastasierung aber ist auch eine entsprechende Reaktion der Umgebung (6).

Ob ein Magenkarzinom metastasiert oder nicht, wird signifikant von der Tumorgröße, der Infiltrationstiefe und der Lymphgefäßinvasion beeinflusst (59).

Bereits 1889 beschrieb Stephen Paget das sogenannte „seed and soil“-Konzept, wonach eine Tumorzelle für gewisse Organe Präferenzen aufweist (6). Eine solche Präferenz ist auch bei den beiden Subtypen nach Laurén zu erkennen: sie bevorzugen unterschiedliche Wege der Metastasierung. So finden sich beim intestinalen Typ hauptsächlich Metastasen in der Leber, beim diffusen Typ im Peritoneum (70).

Lymphogene Metastasierung

Wird eine Tumorzelle mit dem Lymphstrom abgeschwemmt, gelangt sie zunächst in einen sog. Wächterlymphknoten, auch „sentinel node“ genannt. Häufig kann der Befall weiterer Lymphknoten bei einem freien „Sentinel“-Lymphknoten als unwahrscheinlich eingeordnet werden. Ob dies auch für das Magenkarzinom bedeutsam ist, wird noch diskutiert, da sich der Lymphabfluss aus der Magenwand auf komplizierte Weise verteilt und daher eine relativ hohe Zahl an „Skip“-Metastasen resultiert (5; 40). Solche „Skip“-Metastasen entstehen, wenn im Verlauf der Strombahn hintereinander geschaltete Lymphknoten nicht nacheinander befallen werden, sondern Stationen dabei

übersprungen werden (3). In einer Studie aus Japan wurden bei 6,7 % von insgesamt 1985 behandelten Patienten“Skip“-Metastasen gefunden (64).

Die aus der Magenwand stammende Lymphe drainiert entlang der Magenoberfläche unterhalb der Serosa und verläuft über verschiedene Bahnen zu einer Sammelstelle an der Mesenterialwurzel (73). Aufgrund der embryonalen Magenentwicklung und der damit verbundenen Rotation streuen Lymphknoten vom Magen aus nicht nur in das große und das kleine Netz, sondern auch in den Retroperitonealraum (70).

Für die lymphogene Metastasierung des Magenkarzinoms bedeutsamen **Lymphabflussstationen** werden klassifiziert durch die Japanese Gastric Cancer Society und wiederum drei Kompartimenten zugeteilt.

- Kompartiment I: direkt an der kleinen und großen Kurvatur des Magens gelegene Lymphknotenstationen (Station 1-6)
- Kompartiment II: Lymphknotenstationen im Bereich des truncus coeliacus, der A. hepatica propria und der A. lienalis (Station 7-12)
- Kompartiment III: paraaortale und mesenteriale Lymphknotenstationen (72).

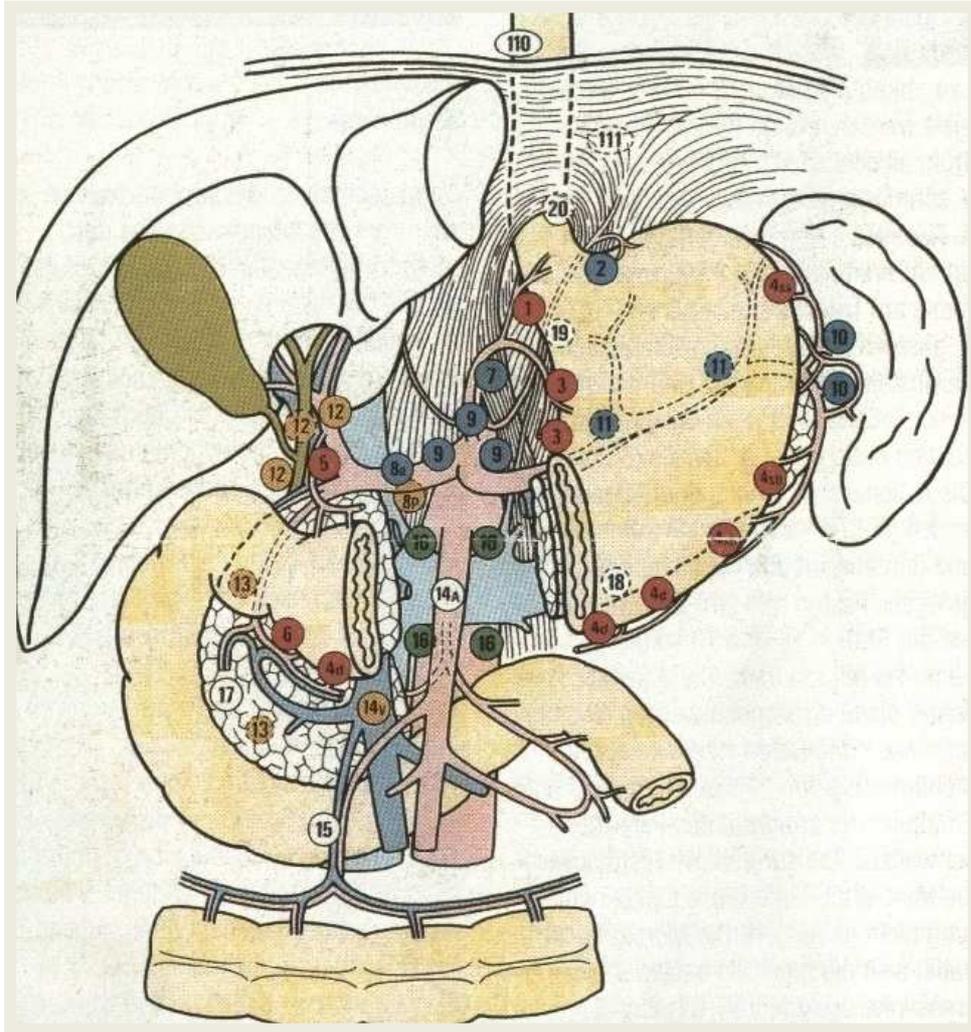


Abbildung 1: Klassifikation und Nummerierung der Lymphknotenstationen beim Magenkarzinom gemäß der japanischen Nomenklatur

Wohin der Tumor bevorzugt metastasiert, hängt von seiner Lage ab. Sitzt er an der kleinen Krümmung, folgen die absiedelnden Tumorzellen der Lymphdrainage entlang der A. gastrica sinistra in Richtung Cardia. Von der unteren großen Krümmung aus verläuft die Lymphe zum Pylorus. In den meisten Fällen sitzt das Karzinom an der unteren kleinen Krümmung und streut entlang der kleinen und der unteren großen Krümmung (3). Man konnte feststellen, dass Tumormetastasen in den Lymphknoten rund um die Aorta abdominalis diese bevorzugt über die Lymphbahnen entlang der A. gastrica sinistra erreichen (57).

Im frühesten Stadium der Metastasierung sind die Tumorzellen nur im Sinus, besonders im Randsinus, nachweisbar. Später greifen sie auf das eigentliche Lymphknotenparenchym über und finden dann an das örtliche Gefäßsystem Anschluss. Ist die Metastase unter 2 mm groß ist sie manchmal nur unter Anwendung von

speziellen Techniken identifizierbar (PAS-Färbung, immunhistochemische epitheliale Marker) (79).

Erst die Entdeckung von Zytokeratinen als epitheliale Marker und die Herstellung monoklonaler Antikörper ließen einen immunhistochemischen Nachweis auch kleinster Zellkomplexe und somit Mikrometastasen zu (78). Als Mikrometastasen werden einzelne Tumorzellen und kleine Tumorzellgruppen im Sinus oder der Pulpa eines Lymphknotens ohne umgebende Stromareaktion bezeichnet (39). Metastasen in Lymphknoten können zu einer Obstruktion des Lymphabflusses mit Ausbildung von Kollateral-Lymphgefäßen oder zu einem Rückstau der Lymphe führen (7).

Zum Zeitpunkt der Diagnose haben bereits 70 % der Patienten Lymphknotenmetastasen, die Häufigkeit richtet sich dafür nach dem Primärtumor: Karzinome vom diffusen Typ haben in über 90 % der Fälle Lymphknotenmetastasen, vom intestinalen in etwa 60 % der Fälle (73).

Hämatogene Metastasierung

Bricht das Magenkarzinom in Blutgefäße ein (Intravasation), kann es zu hierdurch zu einer hämatogenen Streuung, bevorzugt in die Leber, kommen. Zum Zeitpunkt der Operation haben ca. 12 % der Patienten mit Magenkarzinom makroskopisch erkennbare Lebermetastasen. Andersherum wurde im Rahmen einer Studie gezeigt, dass 6,2 % der aufgrund von Metastasen entstandenen Adenokarzinome in der Leber von einem Karzinom des Magens ausgehen (37).

Kavitäre Metastasierung

Die kavitäre Metastasierung des Magenkarzinoms erfolgt nach Infiltration der Serosa meist in das Peritoneum (3; 72; 73). Bei Frauen kann dies durch Absinken von Tumorzellen in den Douglas-Raum zur Ausbildung eines Krukenberg-Tumors der Ovarien kommen (70).

Zum Zeitpunkt der Diagnose eines Magenkarzinoms weisen rund 30 % der Patienten eine Peritonealkarzinose auf und selbst nach kurativer Resektion entwickeln sich noch bei bis zu 60 % der Patienten mit T3- oder T4-Karzinomen im Verlauf peritoneale Metastasen (30).

1.1.5 Klinik

Das Magenkarzinom bleibt lange symptomlos oder zeigt nur uncharakteristische abdominelle Beschwerden. Das fortgeschrittene Magenkarzinom führt in 83 % zu einer Gewichtsabnahme, 69 % der Patienten leiden an Bauchschmerzen. Desweiteren werden Erbrechen, Appetitlosigkeit und körperliche Schwäche beschrieben. Ist der Tumor im Bereich der Cardia lokalisiert kommen häufig Schluckbeschwerden hinzu, im Bereich des Pylorus kann es durch Magenentleerungsstörungen zu entlastendem, schwallartigen Erbrechen kommen (16; 21).

1.1.6 Diagnostik

Die Diagnose wird durch die zunächst oft fehlenden oder unspezifischen Symptome häufig erst spät gestellt.

Ziel der prätherapeutischen Diagnostik ist es, den Tumor möglichst früh nachzuweisen, histologisch einzuordnen und eine geeignete Therapie zu wählen.

Die Diagnostik kann mittels Endoskopie, Endosonographie, Sonographie, Kernspintomographie, Computertomographie oder Laparoskopie erfolgen.

Endoskopie

Die Endoskopie erlaubt eine Beurteilung der lumenseitigen Magenwand, insbesondere der Schleimhaut und stellt die Basis der Diagnostik dar (12). Sie ist durch ihre enorme Treffsichersicherheit und der Möglichkeit von Biopsieentnahmen von großer Bedeutung. Es sollten zunächst die Lokalisation, die Ausdehnung, die Beziehung zu Cardia und Pylorus und die oberflächliche Beschaffenheit des Karzinoms nach Borrmann identifiziert werden. Durch die Probeentnahme werden der histologische und der histopathologische Typ festgelegt (12; 70). Dafür sollte eine Zahl von 6-8 Biopsien mit bevorzugt großvolumigen Biopsiezangen erfolgen (48).

Die Diagnostik der Tumoren Typ III und IV nach Borrmann ist häufig schwierig, da sie sich in der Submukosa weit unterhalb der gesunden Schleimhaut ausbreiten können und somit für Biopsien schlecht zugänglich sind. Hierfür muss eine weitere tiefe Biopsie an der Stelle einer vorangegangenen entnommen werden (3).

Endosonographie

Im nächsten Schritt erfolgt eine Endosonographie für die genaue Beurteilung der Invasionstiefe des Karzinoms, da diese eine der wichtigsten prognostischen Parameter darstellt (16; 72). Die diagnostische Genauigkeit des endoluminalen Ultraschalls liegt für das T-Stadium zwischen 80 und 85 %. Schwierigkeiten tauchen besonders in der Unterscheidung zwischen T2 und T3 auf, indessen ist gerade diese Differenzierung zwischen dem lokalen und dem lokal fortgeschrittenen Tumorwachstum für die Therapiewahl entscheidend. Weiterhin lässt sich mit einer 60-80 %-igen Sicherheit der N-Status der magenwandnahen Lymphknoten erfassen (70).

Weitere bildgebende Verfahren

Fernmetastasen können am besten mit Hilfe der Computertomographie erfasst werden. Die für die Erfassung von Lebermetastasen verwendete abdominale Ultraschallsonographie und das Spiral-CT haben eine Sensitivität von 85-90 %, Probleme treten hierbei bei einer Größe der Metastasen von unter 0,5 cm Durchmesser auf (70). Problematisch ist auch, dass eine Peritonealkarzinose mittels CT erst dann festgestellt werden kann, wenn es bereits zum Aszites gekommen ist (70).

Auch für die Beurteilung des Lymphknotenstatus stehen die Computertomographie und die Endosonographie zu Verfügung. Ein Nachteil der bildgebenden Verfahren allerdings liegt darin, dass das Beurteilungskriterium für die Lymphknoten hauptsächlich die Größe ist. Man geht hier bei einem über 10 mm großen Lymphknoten von einem metastatischen Befall aus, doch haben Untersuchungen ergeben, dass die Lymphknotengröße kein zuverlässiges Dignitätskriterium ist (54). Schwierig ist auch, dass sich Lymphknoten von < 5 mm durch die herkömmlichen bildgebenden Verfahren nicht erfassen lassen, kleine Lymphknotenmetastasen aber häufig vorkommen (53). Zwar steigt die Wahrscheinlichkeit eines Befalls mit der Größe des Lymphknotens, eine absolut sichere Aussage lässt sich aber nicht machen (5).

Die Positronenemissionstomographie (PET) erfasst die Stoffwechselaktivität eines Gewebes und kann in Kombination mit dem CT die Lokalisation erkrankter Lymphknoten angeben. Desweiteren eröffnet die MR-Lymphangiographie Ausblick auf ein N-Staging unter Berücksichtigung von mikroskopischen Tumorinvasionen und Entzündung des peritumoralen Gewebes (18).

Eine aussagefähigere Diagnostik, auch bezüglich der „Sentinel“-Lymphknoten, könnte die Indikation zur radikalen Lymphadenektomie differenzierter stellen (40). In einer Studie zum Adenokarzinom des Kolons erwies sich aber trotz verbesserter Untersuchung des „Sentinel“-Lymphknotens kein Überlebensvorteil für die Patienten (62).

Laparoskopie

Für lokal fortgeschrittene Magenkarzinome (cT3/T4) wird zusätzlich auch die Laparoskopie als Stagingverfahren eingesetzt. Dieser minimal-invasive Eingriff

ermöglicht eine Inspektion der Bauchhöhle, eine Beurteilung der Resektabilität des Tumors und durch Biopsieentnahmen eine Diagnostik von intraabdominellen Metastasen (65). Insbesondere die schwierige Diagnostik hinsichtlich der Infiltration von Nachbarstrukturen und der Erkennung des Lymphknotenbefalls kann so verbessert werden (14). Auch kann nach einer Spülung eine Lavage Aussagen über freie Tumorzellen machen. Durch intralaparoskopischen Ultraschall können zudem kleinste Lebermetastasen gefunden werden (70).

Diagnostik des „Sentinel“-Lymphknotens

Die Diagnostik des „Sentinel“-Lymphknotens wird momentan untersucht. Dabei gilt es ein geeignetes Verfahren herauszufinden, um so für Patienten mit Magenfrühkarzinom ein individuelles minimalinvasives chirurgisches Konzept erstellen zu können. Denn durch eine Minimalisierung des operativen Eingriffs erhofft man sich eine bessere Lebensqualität und eine verkürzte postoperative Rekonvaleszenzphase (40; 55). Neben der Radiokolloidtechnik wird die Färbetechnik für die Detektion des Sentinel-Nodes eingesetzt. Unter endoskopischer Sicht wird dabei eine blaue Farbinjektion an vier Stellen um den Tumor herum in die Submucosa gegeben, die innerhalb von 5-10 min nahe gelegene Lymphknoten verfärbt. Diese werden als „Sentinel“-Lymphknoten definiert und im Zuge einer laparoskopischen Gastrektomie mit entfernt. Dieses Verfahren zeitigte bei Magenfrühkarzinomen zufriedenstellende Ergebnisse, nicht allerdings bei fortgeschrittenen Karzinomen (40; 60).

Tumormarker

Für das Magenkarzinom gibt es keine spezifischen Tumormarker; CEA (carcinoembryonales Antigen), CA 19-9 und das CA 72-4 sind in erster Linie bei Patienten mit fortgeschrittenem Karzinom erhöht (70). Sie spielen weder für die Therapieplanung, noch für die Prognoseeinschätzung eine Rolle und werden lediglich für die Verlaufskontrolle herangezogen, wenn sie zum Zeitpunkt der Diagnose stark erhöht sind (48). In diesen Fällen können sie zur Erkennung von Rezidiven herangezogen werden.

1.1.7 Therapie und Nachsorge

Nach der Identifizierung des klinischen Stadiums erfolgt eine stadiengerechte und leitlinienorientierte Therapie.

Die chirurgische Therapie stellt nach wie vor den Goldstandard für die Therapie des Magenkarzinoms dar. Eine Ausnahme bildet das Frühkarzinom (T1) vom Mukosatyp, bei dem aufgrund der geringen Häufigkeit von Lymphknotenmetastasen eine limitierte Resektion ohne Lymphadenektomie gerechtfertigt erscheint. Bei lokal fortgeschrittenen Karzinomen (cT3/T4) wird aktuell eine neoadjuvante Therapie erwogen. Magenkarzinome mit Fernmetastasen werden in der Regel einer palliativen Radiochemotherapie unterzogen.

Das Resektionsausmaß wird unterschieden in luminal und extraluminal.

Luminales Resektionsausmaß:

Das luminale Resektionsausmaß zielt auf ein Entfernen des Primärtumors im Gesunden ab (R0-Resektion). Für den sog. Residualtumor sollte nach einer Operation immer die pathologische R-Klassifikation angegeben werden:

- R0: Das Karzinom wurde aus chirurgischer und pathologischer Sicht in toto reseziert und kein Tumor zurückgelassen. Es besteht kein Anhalt für Lymph- oder Fernmetastasen. Es handelt sich um eine kuratible Resektion.
- R1: Der Tumor wurde makroskopisch entfernt, doch mikroskopisch sind zurückgelassene Tumoranteile zu erkennen, der Resektatsrand ist nicht tumorfrei
- R2: Es sind makroskopisch sichtbare Tumorteile stehen gelassen worden; nach palliativen Resektionen (73).

Die Magenresektion kann je nach Situation subtotal oder total erfolgen.

Vorteile einer subtotalen Magenresektion sind eine langfristig bessere Lebensqualität und geringere durch Nahrungsaufnahme verursachte Schmerzen (9). Für eine totale

Gastrektomie sprechen hingegen die mögliche Vermeidung eines Tumorrezidivs oder eines Zweittumors und das sichere Entfernen von multizentrischen Tumoren (17).

Das Ausmaß der chirurgischen Therapie hängt sowohl von der Laurén-Klassifikation und dem T-Stadium als auch der Lage des Primärtumors im Magen ab (52).

Sitzt das Karzinom im Antrum kann eine subtotale Magenresektion (4/5-Magenresektion) ausreichen, sofern es sich um einen intestinalen Typ handelt und der Tumor höchstens dem T2 Stadium angehört (52; 88). Im Falle eines diffusen Typs wird, genauso wie bei einer Lokalisation eines Magenkarzinoms im Korpus, eine totale Gastrektomie gewählt. Neben dem gesamten Magen werden auch das Omentum majus und minus reseziert. Bei proximalen Karzinomen mit Beteiligung des ösophagoastralen Übergangs ist eine transhiatal erweiterte Gastrektomie mit Resektion des distalen Ösophagus indiziert (52). Der histologische Typ des Magenkarzinoms nach Laurén ist von großer Bedeutung für das operative Vorgehen; bei dem sich innerhalb der Submukosa ausbreitenden diffusen Typ sind größere Sicherheitsabstände nötig (16; 52). Der Sicherheitsabstand für intestinale Karzinome beträgt 5 cm, für ein Karzinom vom diffusen Typ sollten 10 cm zwischen dem makroskopischen Tumorrand und dem Rand des Präparates liegen (12).

In der Regel erfolgt die Operation offen chirurgisch, doch auch nach laparoskopischen Eingriffen werden gute Erfahrungen beschrieben (29). Randomisierte Studien zum Vergleich der beiden Verfahren liegen bislang nicht ausreichend vor.

Nach einer Gastrektomie kann eine Rekonstruktion durch verschiedene Techniken erfolgen. Für eine subtotale Magenresektion wird zumeist eine Billroth-II-Rekonstruktion, für die Gastrektomie eine Ösophagojejunostomie mit Roux-Y-Rekonstruktion empfohlen (72).

Extraluminale Resektionsausmaß:

Neben der luminalen Resektion gehört die systematische Lymphadenektomie (extraluminale Resektion) zum Standardverfahren in der Therapie des Magenkarzinoms (52).

Auf die extraluminale Resektion kann nur bei einem Magenfrühkarzinom vom Mukosatyp (T₁m), also Karzinome des Stadiums IA, verzichtet werden. Erfüllt es dabei auch noch die sog. „Low-risk“-Kriterien (Tumorgröße ≤ 20 mm, intestinaler Typ nach

Laurén, G₁ - G₂ in der Tumordifferenzierung, kein ulzerierendes Karzinom) ist ein endoskopisches oder ein kombiniert endoskopisch-laparoskopisches Verfahren einem offenen chirurgischen Eingriff vorzuziehen (33; 52; 58). Beim kombiniert endoskopisch-laparoskopischen Verfahren wird ein Teil der Magenwand als Ganzes entfernt und lässt dadurch eine pathologische Überprüfung der klinisch gestellten Diagnose zu. Um ein Magenfrühkarzinom von über 20 mm auch endoskopisch in einem Stück abtragen zu können, wurde ein Verfahren mit Dissektion der Submukosa getestet. Dieses zeigte sich für eine R0-Resektion zwar als geeignet, fordert aber einen sehr erfahrenen Operateur (31).

Die Bestätigung, ob es sich tatsächlich um eine Karzinom im Stadium IA handelt, ist sehr wichtig, weil, sobald die Submukosa infiltriert wird, ein radikales luminales Operationsverfahren einschließlich extraluminärer Resektion indiziert ist. Die genaue Differenzierung zwischen dem Mukosa- und dem Submukosakarzinom durch die Endosonographie wird aufgrund der nur ca. 75%-igen Treffsicherheit in der Literatur als schwierig beschrieben.

Das Ausmaß der Lymphadenektomie lässt sich in verschiedene Formen einteilen:

- D1-Lymphadenektomie: einfache Lymphadenektomie, beinhaltet die Entfernung des I. Kompartiments (LK 1-6)
- D2-Lymphadenektomie: Zusätzliche Lymphadenektomie der Stationen 7-15, entsprechend dem II. Kompartiment
- D3-Lymphadenektomie: Lymphadenektomie der Kompartimente I-III

Die Dissektion der Lymphknoten entlang der kleinen und großen Kurvatur erfolgt meist automatisch mit der Gastrektomie, um auch das Kompartiment II zu resezieren, sind weitere Schritte nötig (69).

Die Durchführung der D2-Lymphadenektomie setzt eine Erfahrung in dieser Technik und in der Beherrschung von möglichen postoperativen Komplikationen voraus (34). Die kontrovers diskutierte Frage, ob dadurch tatsächlich die Prognose verbessert werden kann oder ob es nur zu einem unnötigen Anstieg der postoperativen Mortalitäts- und Morbiditätsraten kommt, muss differenziert beantwortet werden. Bei ausreichender Erfahrung des Operateurs sollte die D2-Lymphadenektomie bei allen lokal

fortgeschrittenen Magenkarzinomen erfolgen. Die Indikation zur erweiterten Gastrektomie mit Splenektomie oder zusätzlich mit Pankreaslinksresektion sollte hingegen nur zurückhaltend gestellt werden, da es hier in verschiedenen Studien zu schlechten Ergebnissen gekommen ist und die Häufigkeiten von Lymphknotenmetastasen am Milzhilus gering ist (2; 26; 51; 52).

Sind Nachbarstrukturen infiltriert (pT4), müssen diese für eine R0-Resektion ebenso entfernt werden (72).

Weitere Therapiemaßnahmen

Eine Studie aus England (MAGIC-Trial) wies ein signifikant verbessertes Gesamtüberleben für Patienten mit Adenokarzinomen ab dem Stadium T2 ohne Fernmetastasen (M0) nach, die eine perioperative Chemotherapie erhielten, gegenüber nur operativ versorgten Patienten (8). Allerdings werden Schwächen der Studie in der Methodik und in der praktischen Umsetzung kritisiert (44).

Für die adjuvante Therapie besteht nur dann eine Indikation, wenn der Tumor nur unvollständig reseziert wurde (keine R0-Resektion) oder eine nach heutigem Therapiestandard unzureichende Lymphknotenresektion stattgefunden hat. In einem solchen Fall kann die postoperative Radiochemotherapie das Entstehen eines Rezidivs reduzieren und das Überleben der Patienten verlängern (46; 67).

Palliative Therapie

Patienten mit einem weit fortgeschrittenen Magenkarzinom haben oft bereits Fernmetastasen. In diesem Stadium ist eine R0-Resektion nicht mehr zu erwarten.

Da die palliative Resektion keinen Überlebensvorteil bringt, sollte eine Resektion nur bei Blutung, Perforation oder kompletter Stenose erfolgen. In diesem Stadium stellt die Chemotherapie die Therapie der ersten Wahl dar (25).

Für die palliative Therapie stehen weiterhin endoskopische Verfahren wie die Argon-Plasma-Koagulation, die Einlage von Stents oder jejunalen Ernährungssonden zu Verfügung (88).

Nachsorge

Die Nachsorge nach einer Tumoroperation dient der Früherkennung und Behandlung von Rezidiven und Metastasen des Magenkarzinoms. Diese chirurgisch zu therapieren ist nicht indiziert, da sich dadurch die Prognose nicht verbessern lässt (24).

Unerwünschte Folgen nach einer Gastrektomie können unter anderem Malnutrition, Malabsorption, Dumpingsyndrom oder die alkalische Refluxösophagitis sein (72). Grund hierfür sind die physiologischen Veränderungen, die eine Gastrektomie mit sich bringt. Der Patient sollte daher über eine entsprechende Ernährung aufgeklärt werden, die zum Beispiel kleinere, dafür häufigere Mahlzeiten beinhaltet. Außerdem ist eine lebenslange parenterale Substitution mit Vitamin B₁₂ erforderlich (66).

1.1.8 Prognose und Prognoseparameter

Prognose

Für die Prognose des Magenkarzinoms ist sowohl die Prävention und Früherkennung, als auch eine risikoadaptierte Therapie von Bedeutung. Es konnte gezeigt werden, dass sich eine Behandlung eines Magenkarzinompatienten in spezialisierten Zentren günstig auf die Prognose auswirkt (4).

Die Prognose ist stark von dem Tumorstadium abhängig, so beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate des T₁- und des T₂-Stadiums bis zu 80 %, die des fortgeschrittenen Karzinoms (T₄) nur noch etwa 10 % (16). Für das Magenfrühkarzinom hängt die Prognose von dem Wachstumsmuster nach Murakami ab, der TNM-Klassifikation, dem UICC-Stadium, dem Differenzierungsgrad und der Laurén-Klassifikation; diese ist nach einer kurativen Resektion gut (16; 71). Doch das Magenkarzinom wird häufig erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert, die mittlere Lebenserwartung liegt dann bei 6-8 Monaten (84).

Um nähere prognostische Aussagen machen zu können, wird das Karzinom -wie oben genannt- den UICC-Stadien zugeteilt. Dabei schätzt man die 5-Jahres-Überlebensrate wie folgt: IA 90 %, IIB 85 %, II 45%, IIIA 35%, IIIB 20 % und IV 0% (21). Einem Befall der Lymphknoten im III. Kompartiment kommt damit dieselbe Prognose zu, wie dem Vorliegen von Fernmetastasen (72).

Betrachtet man die Prognose des Magenkarzinoms der verschiedenen Stadien nach Borrmann, so ergeben sich 5-Jahres-Überlebensraten von:

- Typ I: 34 %
- Typ II: 38 %
- Typ III: 19 %
- Typ IV: 10 % (72; 73)

Prognoseparameter

Als prognostische Faktoren für die Überlebensraten werden in der Literatur Lymphknotenmetastasen und die R-Klassifikation beschrieben (69; 72). Bereits 80 % der Patienten im T3-Stadium haben Lymphknotenmetastasen (43). Sowohl Vorliegen als auch Ausmaß der Lymphknotenmetastasen fließen in diesen wichtigen prognostischen Faktor ein. Dabei ist es zum einen von Bedeutung, welche Lymphknotenstationen und wie viele Lymphknoten betroffen sind, zum anderen auch das Verhältnis von befallenen zu nicht-befallenen Lymphknoten (83). Der sog. Lymphknotenquotient beschreibt die Relation von befallenen zu entfernten Lymphknoten und geht mit einer guten Prognose einher, wenn er unter 0,2 liegt. Der Grund, warum mehr Lymphknoten entfernt werden müssen, als befallen sind, erklärt sich durch die im histopathologischen Routineschnitt nicht erkennbaren Mikrometastasen. Eine Beobachtung der Prognose in Abhängigkeit von diesem Quotienten ergab für die Patienten mit weniger als 20 % befallenen Lymphknoten einen hochsignifikanten Überlebensvorteil von 83,5 Monaten gegenüber dem Patientenkollektiv mit mehr als 20 % Lymphknotenmetastasen, deren mediane Überlebenszeit bei 9,4 Monaten lag. Dabei spielte dieser Wert vor allem im N1-Stadium eine Rolle, während seine Bedeutung mit der absoluten Zahl der befallenen Lymphknoten geringer wurde (69).

Die Anzahl der betroffenen Lymphknoten hat einen höheren Einfluss auf die Überlebensrate als die Lokalisation (35).

Da nun aber auch eine erhebliche Anzahl Patienten mit einem pN0-Stadium an rezidivierenden Metastasen versterben, richtete sich das Augenmerk auch zunehmend auf Nachweismethoden von Mikrometastasen durch immunhistologische Färbetechniken (43). Unentdeckte Tumoreinzelzellen oder kleine Tumorzellgruppen im Sinus oder der Pulpa des Lymphknotens können die Prognose eines Patienten erheblich verschlechtern, wenn sie lokal tatsächlich zu Metastasen werden. 90 % der im Rahmen einer Studie untersuchten N0-Patienten zeigten eine Mikrokarzinose, die Häufigkeit für Mikrometastasen stieg dabei mit dem T-Stadium. Gleichzeitig war zu erkennen, dass sie besonders im Zusammenhang mit dem diffusen oder dem Mischtyp nach Laurén und bei geringer Differenzierung auftauchen. Die Prognose ist sowohl von der Anzahl der durch Mikrometastasen befallenen Lymphknoten als auch von der Zahl der dort vorgefundenen Tumorzellen abhängig (39).

Die aus einer im Anschluss an eine Gastrektomie durchgeführte Lavage des Peritonealraumes gewonnenen Marker CA125 und CEA können auch als Prognoseparameter dienen. Überschreiten die Marker ein Level von 200 bzw. 0,4 ng/ml, so geht dies mit einer schlechteren Lebenserwartung einher (85).

Weitere mit der Prognose assoziierte Faktoren sind die Größe des Primärtumors, das Infiltrieren von Lymph- oder Blutgefäßen, das T-Stadium und das N-Stadium (7). Bei einer Studie zur Ming-Klassifikation lag zwar die 3-Jahres-Überlebensrate für den infiltrativen Typ unter dem des expansiven, als unabhängiger Prognosefaktor erwies sich die Ming-Klassifikation aber nicht (45).

Keinen Einfluss auf die Prognose haben dem gegenüber das Alter und das Geschlecht des Patienten (7). Auch für die postoperative Mortalität und Morbidität ist das Alter des gastrektomierten Patienten kaum von Bedeutung (61).

1.2 Kapseldurchbruch

Es wird angenommen, dass die Lymphknoten für die metastasierenden Tumorzellen als Filter und somit schützend vor einer systemischen Ausbreitung des Karzinoms wirken (52).

Der Kapseldurchbruch definiert eine Ausdehnung von Tumorzellen über die Lymphknotenkapsel hinaus in das umliegende Gewebe, was für eine hohe Aggressivität des Primärtumors spricht (83).

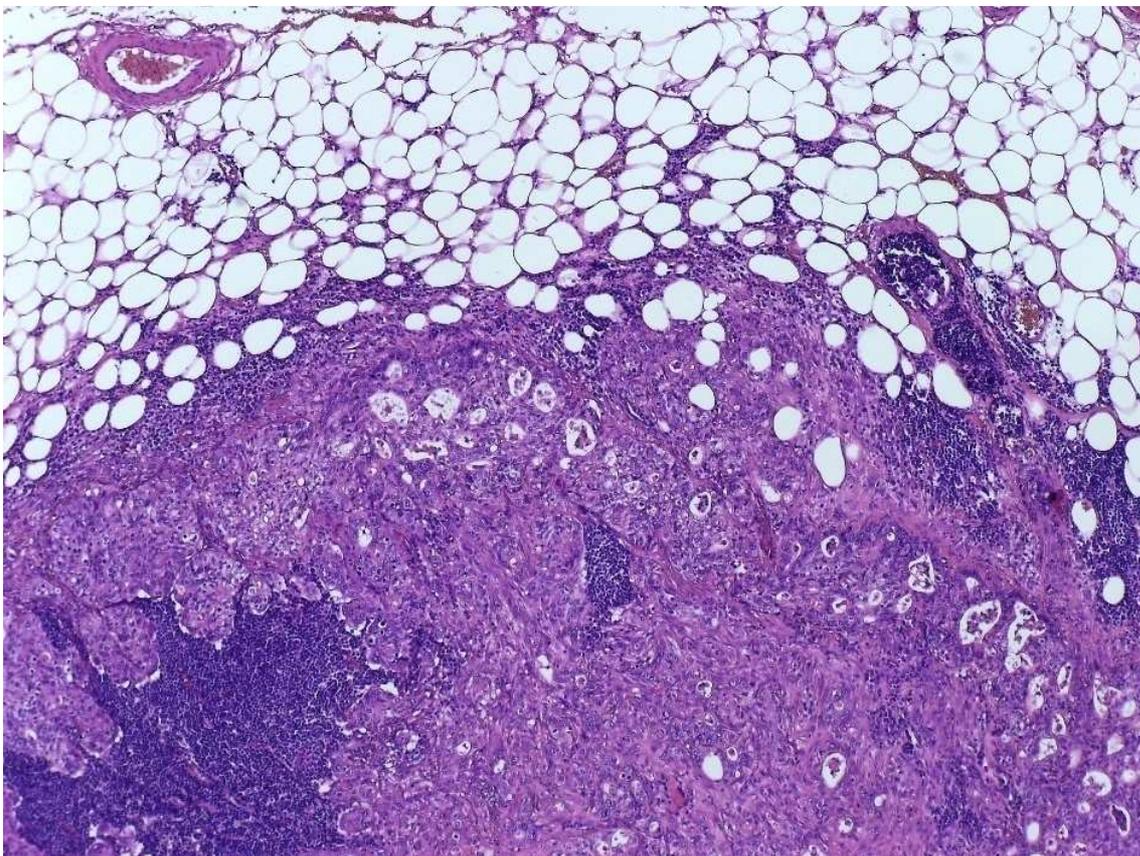


Abbildung 2: Lymphknotenmetastase mit Kapseldurchbruch

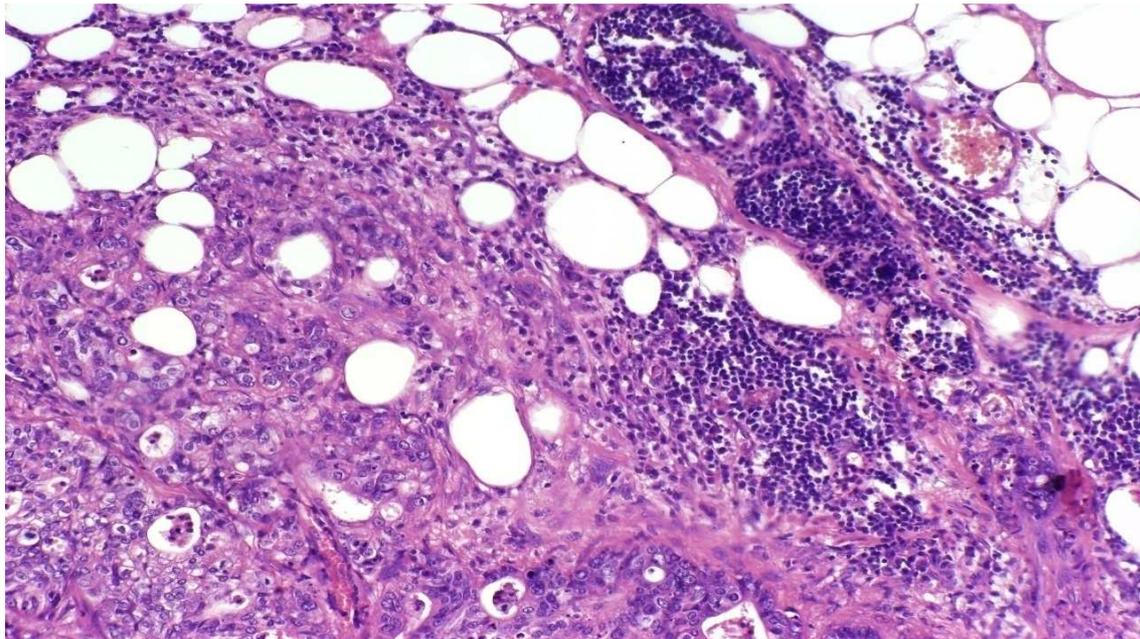


Abbildung 3: Ausschnitt aus Abbildung 2; Kapseldurchbruch

Die bisher zu diesem Thema veröffentlichten Studien zeigen einen negativen Einfluss des Kapseldurchbruchs auf das Überleben. Fasst man deren verschiedene Daten zusammen, so besteht bei 41 % der Magenkarzinompatienten ein Kapseldurchbruch (83).

Mehrere Studien zu verschiedenen soliden Tumoren zeigen, dass der Kapseldurchbruch als ein eigenständiger Prognoseparameter zu werten ist und dass das Vorhandensein von Kapseldurchbrüchen dabei mit dem T-Stadium, dem N-Stadium und der Infiltration der Serosa korreliert (7; 11; 32).

Eine aktuelle Studie macht betont die Bedeutung des Kapseldurchbruchs. Die Prognose von Patienten mit Ösophaguskarzinom war signifikant davon abhängig, ob ein Kapseldurchbruch vorlag oder nicht. Ein Kapseldurchbruch wurde in dieser Untersuchung signifikant häufiger bei Adenokarzinomen als bei Plattenepithelkarzinomen beobachtet (49).

Di Giorgio et al. berechneten für das Auftreten von extrakapsulären Metastasen bei Magenkarzinomen folgende prozentuale Werte in Abhängigkeit von T- und N-Stadien:

Tabelle 3: Häufigkeitsverteilung von extrakapsulären Metastasen nach Di Giorgio et al.

pTN	Extrakapsuläre Metastasen (%)
T ₁₋₂ N ₁	37,5
T ₃ N ₁	48,6
T ₁₋₂ N ₂	52,6
T ₃ N ₂	62,8

Bei dieser Untersuchung kam heraus, dass die zwei Variablen, die einen signifikanten Einfluss auf das Überleben haben, zum einen das T-Stadium des vorliegenden Tumors und zum anderen der Status der Lymphknotenmetastasierung (ob nur intra- oder auch extrakapsulärer Befall) sind, während er für das N-Stadium (N1 oder N2) nicht nachzuweisen war. Die Patienten in dieser Studie wurden alle einer Gastrektomie und einer D2-Lymphadenektomie unterzogen (11).

Ferner scheint die Prognose besser zu sein, wenn der Kapseldurchbruch in einem tumornahen als in einem tumorfernen Lymphknoten vorliegt (43). Als Einflusswert für die Entstehung von Kapseldurchbrüchen fand man den Befall von mehr als 3 Lymphknoten mit Metastasen (32).

Betrachtet man Ergebnisse von Studien bezüglich der 5-Jahres-Überlebensrate, so liegt diese für Patienten mit Lymphknotenmetastasen ohne Kapseldurchbruch zwischen 35-61 % und ist bei solchen mit Kapseldurchbruch auf 5-23 % erniedrigt (83). Eine Studie von Lerut, T. et al. aus dem Jahr 2003 zeigte für Karzinome des Ösophagus, dass die 5- und 10-Jahres-Überlebensraten von Patienten mit Kapseldurchbruch etwa mit denen von Patienten mit entfernten Lymphknotenmetastasen (M1_{Lym}) übereinstimmen, bei Vorliegen von intrakapsulären Lymphknotenmetastasen unterschieden sich diese Raten kaum von N0-Patienten (43).

Lagarde et al. erkannten für Tumore des Ösophagus und des gastroösophagealen Überganges eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine Kapselüberschreitung je tiefer der Primärtumor infiltriert hatte. Zusätzlich bestand eine positive Korrelation zwischen der Zahl der Metastasen und der Zahl der Kapseldurchbrüche: je mehr positive Lymphknoten, desto mehr Kapseldurchbrüche wurden nachgewiesen. Als prognostisch

bedeutsam zeigte sich auch, ob nur ein einzelner Kapseldurchbruch oder zwei oder mehr Kapseldurchbrüche vorlagen (42).

Eine Untersuchung aus den USA zum Mammakarzinom ergab einen großen Einfluss der Kapselüberschreitung des Sentinel-Lymphknotens für den Befall weiterer Lymphknoten. Rückschlüsse für das Magenkarzinom sind aber schwer zu ziehen, da - wie oben genannt- die Rolle eines Wächterlymphknotens hier nicht ganz geklärt ist (77).

Auch eine Studie über Karzinome des oberen Aerodigestivtraktes verdeutlichte anhand von Überlebensraten den Faktor Kapseldurchbruch als negativen Prognoseparameter. Hier beeinflusste er entscheidender das Überleben als das bisher zur Prognostizierung allein angewandte Kriterium der Lymphknotenmetastasierung (82).

Imre et al. ermittelten für Karzinome des Larynx und des Hypopharynx einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Tumorgröße und dem N-Stadium mit einem Kapseldurchbruch (32). Für Larynxkarzinome wurde auf Grund der prognostischen Bedeutsamkeit sogar bereits 1993 die TNM-Klassifikation insofern modifiziert, dass bei Anwesenheit eines Kapseldurchbruchs der Tumor dem N3-Stadium zugeteilt wird, unabhängig von Größe und Anzahl von Lymphknotenmetastasen (75).

Diagnose des Kapseldurchbruchs

Ein Kapseldurchbruch kann makroskopisch erkennbar sein, es existieren aber auch nur mikroskopisch erkennbare Kapseldurchbrüche mit weitgehend intakter Kapselstruktur (75).

Steinkamp et al. untersuchten die Wertigkeit der Magnetresonanztomographie für die Beurteilung von Kapseldurchbrüchen zervikaler Lymphknoten bei Patienten mit Tumoren im Kopf-Hals-Bereich. Kriterien für die Diagnose von Kapseldurchbrüchen mittels MRT ist die diffuse Lymphknotenrandschärfe (wolkige Auflockerungen im Kapselbereich, gelegentlich mit hypointensen Arealen). Da dieses Verfahren kleine (unter 1 cm) und mikroskopisch kleine Kapseldurchbrüche nicht erkennt, stellte die

Studie eine unzufrieden stellende Sensitivität von 74,4 % und eine Spezifität von 72,2 % fest (75).

Die Sonographie scheint für die Identifizierung eines Kapseldurchbruchs geeigneter, allerdings gilt dies nur für eine Tiefe von 4-6cm von der Oberfläche und wurde nur für Tumoren im Kopf-Hals-Bereich untersucht. Hier ließen sich die befallenen Lymphknoten häufig durch eine Vergrößerung und der Kapselbruch durch eine unregelmäßige Kapselbegrenzung erkennen (74).

1.3 Fragestellung

Die Spannweite der Überlebensrate innerhalb eines TNM-Stadiums ist relativ groß und wirft die Frage nach weiteren und genaueren Prognoseparametern auf. Choi et al. empfehlen anhand ihrer Ergebnisse, sowohl die Anzahl der Lymphknotenmetastasen, als auch etwaige Kapseldurchbrüche für die Festlegung des N-Stadiums zu berücksichtigen (7).

Ziel dieser retrospektiven Studie ist es, die prognostische Relevanz von Kapseldurchbrüchen in Lymphknotenmetastasen beim Magenkarzinom zu untersuchen.

Es sollen dabei folgende Fragestellungen beantwortet werden:

- Wie häufig lassen sich Metastasen mit Kapseldurchbruch in Bezug auf befallene Lymphknoten nachweisen?
- Wie häufig befinden an den einzelnen Lymphknotenstationen
 - Lymphknotenmetastasen?
 - Kapseldurchbrüche?
 - Wie viel Prozent macht die Anzahl der Kapseldurchbrüche an den befallenen Lymphknoten an den verschiedenen Stationen aus?
- Wie ist die Häufigkeitsverteilung von Kapseldurchbruch zu N+ unter Betrachtung von
 - Alter und Geschlecht?
 - klinisch-pathologischen Parametern?
- Korreliert der Kapseldurchbruch mit
 - Alter und Geschlecht?
 - Klinisch-pathologischen Parametern?
- Welche prognostische Relevanz hat der Kapseldurchbruch
 - In Bezug auf den Lymphknotenstatus?
 - In Bezug auf das N-Stadium?
 - In der Multivariaten Analyse?
- Welche Bedeutung haben die Ergebnisse für die TNM-Klassifikation?

2 Material und Methoden

2.1 Studienprotokoll

In dieser Studie wurden die Daten von Patienten mit primärem Magenkarzinom, die im Zeitraum von März 1996 bis Januar 2005 in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Tumor Chirurgie der Universität zu Köln operiert wurden, retrospektiv analysiert.

Alle 159 Patienten unterzogen sich einer Gastrektomie, 21 Patienten mit lokal fortgeschrittenem Karzinom wurden zusätzlich einer neoadjuvanten Chemotherapie unterzogen.

2.2 Datenerhebung

Für diese Arbeit wurden Patientenakten aus dem Archiv der Chirurgischen Klinik ausgewertet. Hierzu wurden verschiedene Daten zunächst in einem Erhebungsbogen zum Magenkarzinom gesammelt und anschließend in eine Datenbank (Microsoft Access 2000) übertragen.

Bereits in der Datenbank dokumentierte Fälle wurden hinsichtlich der Fragestellung nach Kapseldurchbrüchen an den verschiedenen Lymphknotenstationen ergänzt.

Alle Patienten wurden für das klinische Staging mit Hilfe von Gastroskopie, endoluminalen Ultraschall und CT-Thorax und –Abdomen untersucht.

Die verwendeten Informationen zur Pathologie und Histologie des Magenkarzinoms stammen aus den gutachtlichen Stellungnahmen des Instituts für Pathologie der Universität zu Köln unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. H.P. Dienes. Dort wurden die Resektate aus den Operationen makroskopisch und mikroskopisch diagnostiziert und klassifiziert. Dabei wurden alle Lymphknoten auf Kapseldurchbrüche hin evaluiert. Anhand dieser Berichte ließen sich die für die vorliegende Arbeit entscheidenden Fragen zum Kapseldurchbruch beantworten. Dabei war von Interesse, ob an der jeweiligen Lymphknotenstation ein Kapseldurchbruch vorhanden war und wenn ja, bei wie vielen der befallenen Lymphknoten.

Um eine Überlebensstatistik aufstellen zu können, wurden für das Jahr 2007 die aktuellen Daten für jeden Patienten dokumentiert. Hierfür wurden zunächst die Sterbedaten aus den Unterlagen des Tumornachsorgeprogramms der Chirurgischen Klinik entnommen und für die restlichen Patienten die entsprechenden Einwohnermeldeämter angeschrieben.

Das untersuchte Patientenkollektiv wurde für die Ausarbeitung entsprechend ihrer resezierten Lymphknoten in drei Gruppen geteilt.

Es wurde unterschieden in:

- Patienten ohne Lymphknotenmetastasen (N0)
- Patienten mit Lymphknotenmetastasen ohne Kapseldurchbruch (P-)
- Patienten mit Lymphknotenmetastasen mit Kapseldurchbruch (P+)

Die für die Diskussion der Fragestellung dieser Arbeit wichtigen Daten wurden in SPSS für Windows, Version 15.0 (Chicago IL) importiert.

2.3 Statistische Analyse der Daten

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Bedeutung des Kapseldurchbruchs von befallenen Lymphknoten in Bezug auf verschiedene klinisch-pathologische Parameter zu untersuchen. Hierfür wurden Korrelationsanalysen unter jeweiliger Berücksichtigung von Alter, Geschlecht, histopathologischen Parametern, Tumorlokalisation und Lymphknotenstationen erstellt.

Um eine eventuelle Korrelation zwischen dem Kapseldurchbruch der befallenen Lymphknoten (P-/P+) und den einzelnen Parametern zu erhalten, wurde der Kendall-Tau b-Test angewandt.

Der Einfluss auf das Gesamtüberleben der Patienten wurde anhand der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Um eine Aussage darüber machen zu können, ob die beobachteten Unterschiede als signifikant zu bezeichnen sind, wurde der Logranktest verwendet.

Anhand der Cox-Regression wurden prognostische Faktoren statistisch bestimmt. In die multivariate Analyse wurden nur potentielle prognostisch bedeutsame Parameter eingeschlossen.

p-Werte $<0,05$ wurden als statistisch auffällig angenommen. Sofern nicht anders angegeben, wurden die p-Werte anhand bivariater Korrelationen ermittelt.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv für diese Untersuchung setzt sich aus 159 Patienten zusammen, die im Zeitraum von März 1996 bis Januar 2005. in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Tumorchirurgie an einem primären Magenkarzinom operiert wurden. Die Patienten waren zwischen 32 und 87 Jahre alt, das mittlere Alter liegt bei 65,5 Jahren.

102 (64,1 %) der operierten Magenkarzinompatienten (64,2 %) waren Männer, 57 (35,8 %) Frauen.

Die mittlere Nachverfolgungszeit (Follow-Up) für alle Patienten beträgt 25,3 Monaten, im Einzelnen liegt sie zwischen 0 und 137 Monaten.

3.2 Lymphknotenmetastasen

Die Anzahl der entfernten Lymphknoten pro Patient liegt im Schnitt bei 37 Lymphknoten (Range 15-80)

63 (39,6 %) der Patienten hatten keine Lymphknotenmetastasen (pN0). Von den 96 (60,3 %) Patienten mit Lymphknotenmetastasen wurden 43 (27,0 %) als pN1, 25 (15,7 %) als pN2 und 28 (17,6 %) als pN3 klassifiziert.

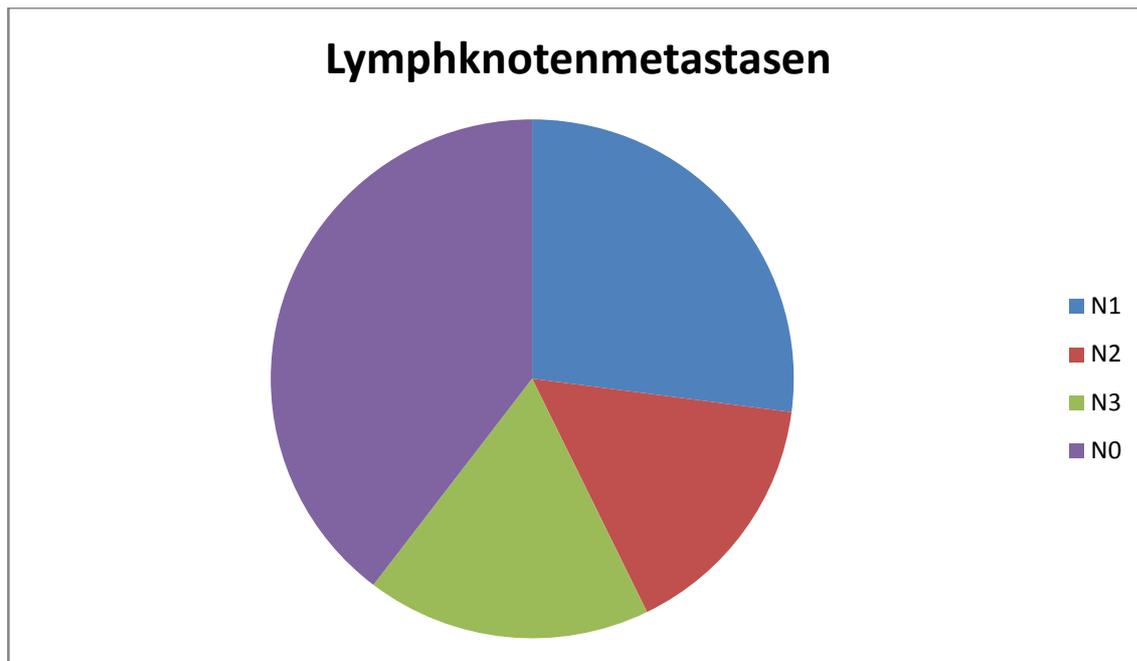


Abbildung 4: Häufigkeitsverteilung der Lymphknotenmetastasen nach pN-Stadium

Ein Kapseldurchbruch lag bei 57 Patienten vor, also bei 59,4 % der Patienten mit befallenen Lymphknoten. Das Verhältnis von Lymphknoten mit Kapseldurchbruch zu Lymphknoten ohne Kapseldurchbruch entsprach 0,21 (Schwankungsbereich von 0-1).

Von den 96 Patienten mit befallenen Lymphknoten wurden für jede Station auch die absoluten Zahlen von vorhandenen Metastasen und Kapseldurchbrüchen dokumentiert. Es wurden alle Metastasen von allen untersuchten Patienten für die zu untersuchende Station zusammengerechnet. Die nachfolgenden Tabellen erlauben einen Überblick über die Häufigkeit, mit der eine bestimmte Lymphknotenstation von Metastasen und Kapseldurchbrüchen betroffen war.

Zählt man die Lymphknotenmetastasen der einzelnen Stationen zusammen, lässt sich eine bevorzugte Streuung in die Lymphknotenstationen eins bis sieben erkennen. Die meisten Metastasen wurden in den Lymphknoten entlang der kleinen Krümmung (26,7 %), an der Cardia (15,3 %) und entlang der großen Krümmung (12,2 %) durch die Pathologie diagnostiziert.

Tabelle 4: Häufigkeitsverteilung von befallenen Lymphknoten nach Lymphknotenstationen

Lymphknotenstation	n (Anzahl)	%
1	229	15,3
2	86	5,7
3	400	26,7
4	184	12,2
5	78	5,2
6	161	10,7
7	143	9,5
8	46	3,1
9	73	4,9
10	12	0,8
11	35	2,3
12	21	1,4
13	5	0,3
14	0	0
15	0	0
16	2	0,2
17	13	0,9
Paraösophagial	10	0,6
Gesamt	1498	100

Kapseldurchbrüche:

Die folgende Tabelle zeigt die Häufigkeit von Kapseldurchbrüchen an den einzelnen Lymphknotenstationen. Die Stationen mit meisten Kapseldurchbrüchen sind Station 3 mit 26,5 %, gefolgt von den Stationen 1 (16,1 %), 4 (13,4 %) und 6 (12,3 %).

Tabelle 5: Häufigkeitsverteilung von Kapseldurchbrüchen nach Lymphknotenstationen

Lymphknotenstation	n (Anzahl)	%
1	85	16,1
2	18	3,4
3	140	26,5
4	71	13,4
5	11	2,1
6	65	12,3
7	53	10,0
8	18	3,4
9	36	6,8
10	6	1,1
11	11	2,1
12	3	0,6
13	3	0,6
14	0	0
15	0	0
16	0	0
17	9	1,7
Paraösophageal	0	0
Gesamt	529	100

Anteil des Kapseldurchbruchs an befallenen Lymphknoten:

Aus der Dokumentation ließ sich der prozentuale Anteil des Kapseldurchbruchs an den Lymphknotenmetastasen der verschiedenen Stationen berechnen. Der Prozentsatz schwankt zwischen 0 und ca. 70 %, im Schnitt hatten 35,3 % aller 1498 entfernten Lymphknotenmetastasen die Kapsel überschritten.

Tabelle 6: Anteil des Kapseldurchbruchs an befallenen Lymphknoten

Lymphknotenstation	n (N+)	n (P+)	Anteil P+ an N+ in %
1	229	85	37,1
2	86	18	20,9
3	400	140	35,0
4	184	71	38,6
5	78	11	14,1
6	161	65	40,4
7	143	53	37,1
8	46	18	39,1
9	73	36	49,3
10	12	6	50,0
11	35	11	31,4
12	21	3	14,3
13	5	3	60,0
14	0	0	-
15	0	0	-
16	2	0	0
17	13	9	69,2
Paraösophageal	10	0	0
Gesamt	1498	529	35,3

Die Abbildung 5 zeigt die Häufigkeiten der Metastasen an den Stationen im Überblick:

Die blauen Säulen stellen die Lymphknotenmetastasen und die lila Säulen die Kapseldurchbrüche dar.

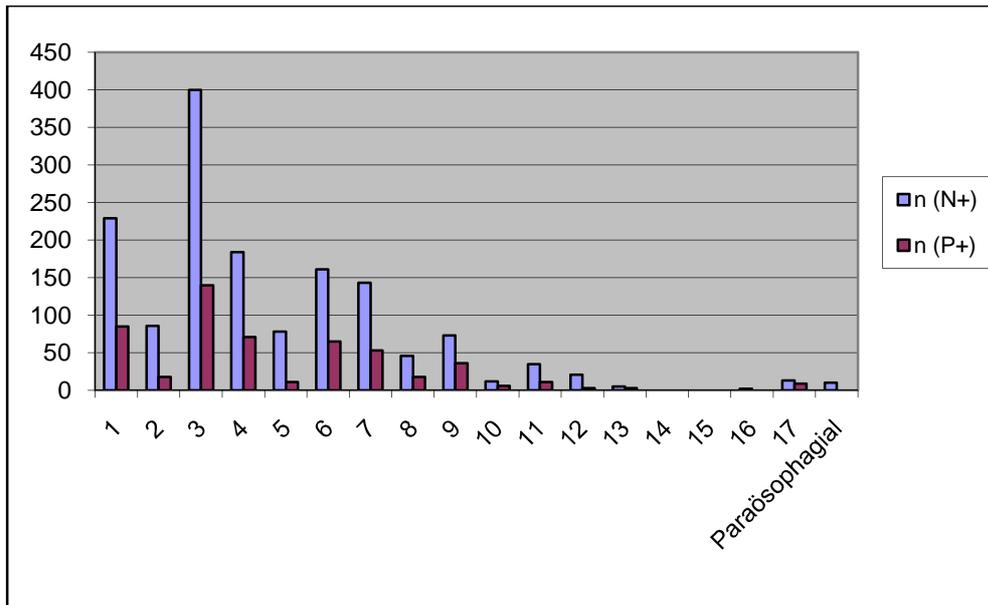


Abbildung 5: Häufigkeitsverteilung der Lymphknotenmetastasen (blau) und Kapseldurchbrüche nach Lymphknotenstationen

3.3 Häufigkeitsverteilung des Gesamtkollektivs nach histopathologischen Gesichtspunkten

Klassifikation nach Borrmann

28 (19,4 %) der Tumore waren Magenfrühkarzinome, 13 (9,0 %) der fortgeschrittenen Karzinome wurden dem Typ I, 24 (16,7 %) dem Typ II, 32 (22,2 %) dem Typ III und 47 (32,6 %) dem Typ IV nach Borrmann zugeteilt.

Tabelle 7: Häufigkeitsverteilung nach der Borrmann-Klassifikation

Typ nach Borrmann	n (Anzahl)	%
Magenfrühkarzinom	28	19,4
Typ I	13	9,0
Typ II	24	16,7
Typ III	32	22,2
Typ IV	47	32,6
Gesamt	144	100
Fehlende Angabe	15	-

WHO- Klassifikation

Von den insgesamt 156 untersuchten Karzinomen entsprachen 83, also über die Hälfte (52,2 %) dem tubulären, 5 (3,1 %) dem papillären und 6 (3,7 %) dem muzinösem Adenokarzinom. Weitere 49 (30,8 %) waren Siegelringzell-Karzinome und 6 (3,7 %) undifferenziert.

Tabelle 8: Häufigkeitsverteilung nach WHO-Typ

Typen nach WHO	n (Anzahl)	%
Tubuläres Adenokarzinom	83	52,2
Papilläres Adenokarzinom	5	3,1
Muzinöses Adenokarzinom	6	3,7
Siegelringzellkarzinom	49	30,8
Andere	16	10,1
Gesamt	159	100

Differenzierungsgrad

Bei der Klassifikation nach ihrem Differenzierungsgrad zeigte sich in einem Fall (0,7 %) ein gut differenziertes Karzinom, in 50 Fällen (33,3 %) ein mäßig differenziertes Karzinom und in 99 (66,6 %) der untersuchten Tumoren ein gering differenziertes Karzinom.

Tabelle 9: Häufigkeitsverteilung nach Differenzierungsgrad

Differenzierungsgrad	n (Anzahl)	%
G1	1	0,7
G2	50	33,3
G3	99	66,6
Gesamt	150	100
Fehlende Angabe	6	

Laurén-Klassifikation

Hinsichtlich der Klassifikation nach Laurén waren 63 (41,2 %) der untersuchten Magenkarzinome vom intestinalen Typ und 68 (44,4 %) vom diffusen Typ. Weitere 22 (14,4 %) wurden dem Mischtyp zugeordnet.

Tabelle 10: Häufigkeitsverteilung nach Laurén-Typ

Typ nach Laurén	n (Anzahl)	%
Intestinaler Typ	63	41,2
Diffuser Typ	68	44,4
Mischtyp	22	14,4
Gesamt	153	100
Fehlende Angabe	3	

Ming-Klassifikation

Nach der Einordnung in verschiedenen Typen nach Ming ergab sich für den expansiven Typ eine Zahl von 53 (36,6 %) Karzinomen, 92 (63,4 %) entsprachen dem infiltrativen Typ.

Tabelle 11: Häufigkeitsverteilung nach Ming-Typ

Typ nach Ming	n (Anzahl)	%
Expansiver Typ	53	36,6
Infiltrativer Typ	92	63,4
Gesamt	145	100
Fehlende Angabe	11	

Goseki-Klassifikation

67 (42,1 %) der Magenkarzinome wurden der Gruppe I zugeteilt, 13 (8,2 %) entsprachen der Gruppe II, 33 (20,8 %) der Gruppe III und 46 (28,9 %) der Gruppe III.

Tabelle 12: Häufigkeitsverteilung nach Goseki-Typ

Typ nach Goseki	n (Anzahl)	%
I	67	42,1
II	13	8,2
III	33	20,8
IV	46	28,9
Gesamt	159	100

pTNM-Klassifikation

Tiefeninfiltration: In 34 (21,4 %) der Fälle entsprach die Tiefeninfiltration des Tumors dem pT1-Stadium, in 52 (32,7 %) dem pT2-Stadiums. Mit 60 Fällen hatten die meisten Tumore (37,7 %) bereits das T3-Stadium erreicht, 13 (8,2 %) befanden sich im T4-Stadium.

Tabelle 13: Häufigkeitsverteilung nach pT-Stadium

T-Stadium	n (Anzahl)	%
T1	34	21,4
T2	52	32,7
T3	60	37,7
T4	13	8,2
Gesamt	159	100

Lymphknotenstatus: Von den 159 untersuchten Karzinomen wiesen 63 (39,6 %) keinerlei befallene Lymphknoten auf, 43 (27,0 %) entsprachen den pN1-Stadium, 25 (15,7 %) bereits den N2-Stadium und 28 (17,6 %) wurden dem Lymphknotenstatus N3 zugeteilt. Insgesamt ergab sich für den Status N+ eine Zahl von 96 (60,4 %).

Tabelle 14: Häufigkeitsverteilung nach pN-Stadium

N-Stadium	n (Anzahl)	%
N0	63	39,6
N1	43	27,0
N2	25	15,7
N3	28	17,6
Gesamt	159	100

Fernmetastasen: 33 (20,8 %) der Magenkarzinome wurden mit pM1 klassifiziert. Darunter fielen lokale Peritonealkarzinosen, Fernmetastasen in Lymphknoten und einzelnen Lebermetastasen. Die übrigen 126 (79,2 %) der 159 Magenkarzinome bildeten keine Fernmetastasen aus.

Tabelle 15: Häufigkeitsverteilung nach pM-Stadium

M-Stadium	n (Anzahl)	%
M0	126	79,2
M1	33	20,8
Gesamt	159	100

UICC-Klassifikation:

In Bezug auf die UICC-Stadien wurden 26 (18,6 %) dem Stadium Ia, 21 (15 %) dem Stadium Ib und 25 (17,9 %) der Fälle dem Stadium II zugeteilt. 15 (10,7 %) entsprachen Stadium IIIa und 9 (6,4 %) IIIb. Die Mehrzahl der Karzinome (31,4 %) gehörte dem Stadium IV an.

Tabelle 16: Häufigkeitsverteilung nach UICC-Stadium

UICC-Stadium	n (Anzahl)	%
Ia	26	18,6
Ib	21	15
II	25	17,9
IIIa	15	10,7
IIIb	9	6,4
IV	44	31,4
Gesamt	140	100
Fehlende Angabe	16	

3.4 Korrelationsanalyse

Aus dem Gesamtkollektiv der 159 untersuchten Patienten hatten 63 (39,6%) keine Metastasen (N0). Die anderen 96 (60,3%) wiesen befallene Lymphknoten (N+) auf, davon 39 (24,5%) ohne Kapseldurchbruch (P-) und 57 (35,8%) mit Kapseldurchbruch (P+).

In den folgenden Tabellen bedeutet:

- N0 : Anzahl der Fälle ohne Lymphknotenmetastasen
- P-: Lymphknotenbefall *ohne* Kapseldurchbruch
- P+ : Lymphknotenbefall *mit* Kapseldurchbruch

Es gilt: P- und P+ ergeben zusammen N+.

In den Feldern der Tabellen werden angegeben:

- Die absoluten Zahlen
- In Klammern der jeweilige Anteil an allen Karzinomen (mit und ohne Lymphknotenmetastasen) des in der Zeile beschriebenen Parameters

3.4.1 Korrelation nach Alter und Geschlecht

Alter:

Das Alter zum Zeitpunkt der Operation hat keinen signifikanten Einfluss auf die Entstehung von Kapseldurchbrüchen ($p=0,439$).

Tabelle 17: Korrelation zwischen Kapseldurchbruch und Alter

Alter (Jahre)	P-	P+	N0	Gesamt
30-34	1 (50 %)	1 (50 %)	0	2 (100 %)
35-39	1 (25 %)	2 (50 %)	1 (25 %)	4 (100 %)
40-44	5 (62,5 %)	2 (25 %)	1 (12,5%)	8 (100 %)
45-49	3 (37,5 %)	3 (37,5 %)	2 (25 %)	8 (100 %)
50-54	5 (38,5 %)	4 (30,8 %)	4 (30,8 %)	13 (100 %)
55-59	3 (16,7 %)	8 (44,4 %)	7 (38,8 %)	18 (100 %)
60-64	4 (18,2 %)	7 (31,8 %)	11 (50 %)	22 (100 %)
65-69	7 (28 %)	9 (36 %)	9 (36 %)	25 (100 %)
70-74	9 (25,7 %)	12 (34,3 %)	14 (40 %)	35 (100 %)
75-79	1 (6,7 %)	4 (26,7 %)	10 (66,7 %)	15 (100 %)
80-84	0	5 (83,3 %)	1 (16,6 %)	6 (100 %)
85-89	0	0	2 (100 %)	2 (100 %)
90-94	0	0	0	0
95-98	0	0	1 (100 %)	1 (100 %)
Gesamt	39	57	63	159

Geschlecht:

Die geschlechtsspezifische Korrelationsanalyse ließ keinen statistischen Zusammenhang zum Kapseldurchbruch erkennen ($p=0,382$). Von den 102 männlichen Patienten hatten 23,5% ($n=24$) Metastasen ohne Kapseldurchbruch und 39,2% ($n=40$) Metastasen mit Kapseldurchbruch. Keinen Kapseldurchbruch hatten 26,3% ($n=15$) der Frauen, bei 29,8% ($n=17$) der Frauen lag einer vor.

Tabelle 18: Korrelation zwischen Kapseldurchbruch und Geschlecht

Geschlecht	P-	P+	N0	Gesamt
Männer	24 (23,5 %)	40 (39,2 %)	38 (37,3 %)	102 (100 %)
Frauen	15 (26,3 %)	17 (29,8 %)	25 (43,9 %)	57 (100 %)
Gesamt	39	57	63	159

3.4.2 Korrelation nach histopathologischen Gesichtspunkten

Borrmann-Klassifikation:

Eine Korrelation zwischen dem Kapseldurchbruch und den Borrmann-Typen des Magenkarzinoms ist nicht gegeben ($p=0,247$).

Vier (14,4 %) der insgesamt 28 Magenfrühkarzinome bildeten Metastasen in Lymphknoten aus, wovon es bei keinem zu einem Kapseldurchbruch kam. Unter 13 Typ I-Karzinomen gab es fünf Fälle (38,5 %) von Metastasen ohne Kapseldurchbruch und fünf mit Kapseldurchbruch. Typ II zeigte bei 17 Tumoren (70,8 %) Metastasen, davon 11 (45,8 %) mit Kapseldurchbruch. Sieben (21,9 %) aus 32 von Typ III metastasierten mit und 15 (46,9 %) ohne Kapseldurchbrüchen. 14 Karzinome mit P- Metastasen (29,8 %) und 23 (48,9 %) mit Kapseldurchbrüchen gehörten zum Typ IV.

Tabelle 19: Korrelation zwischen Kapseldurchbruch und Borrmann-Typ

Borrmann-Typ	P-	P+	N0	Gesamt
Frühkarzinom	4 (14,4 %)	0	24 (85,7 %)	28 (100 %)
Typ I	5 (38,5 %)	5 (38,5 %)	3 (23,1 %)	13 (100 %)
Typ II	6 (25 %)	11 (45,8 %)	7 (29,2 %)	24 (100 %)
Typ III	7 (21,9 %)	15 (46,9 %)	10 (31,3 %)	32 (100 %)
Typ IV	14 (29,8 %)	23 (48,9 %)	10 (21,3 %)	47 (100 %)
Gesamt	36	54	54	144

WHO-Klassifikation:

Auch zu den Karzinomtypen der WHO-Klassifikation korreliert der Kapseldurchbruch nicht ($p=0,462$). Die papillären Adenokarzinome wiesen in einem Fall befallene Lymphknoten und in zwei Fällen Metastasen mit Kapseldurchbrüchen auf. Von den 49 metastasierten tubulären Adenokarzinomen hatten 32 Kapseldurchbrüche. Zwei muzinöse Adenokarzinome wurden mit Kapseldurchbruch und vier ohne gefunden. Die 28 Siegelringzellkarzinome mit Metastasen hatten in 15 Fällen einen Kapseldurchbruch.

Tabelle 20: Korrelation zwischen Kapseldurchbruch und WHO-Typ

Typen der WHO	P-	P+	N0	Gesamt
Papillär	1 (20 %)	2 (40 %)	2 (40 %)	5 (100 %)
Tubulär	17 (20,5 %)	32 (38,6 %)	34 (41 %)	83 (100 %)
Muzinös	4 (66,7 %)	2 (33,3 %)	0	6 (100 %)
Siegelringzellen	13 (26,5 %)	15 (30,6 %)	21 (42,9 %)	49 (100 %)
Andere	4 (25 %)	6 (37,5 %)	6 (37,5 %)	16 (100 %)
Gesamt	39	57	63	159

Differenzierungsgrad:

Der Grad der Differenzierung eines Magenkarzinoms korreliert nicht mit dem Kapseldurchbruch von Lymphknotenmetastasen ($p=0,741$). Das einzige gut differenzierte Karzinom streute nicht, 11 der 20 Metastasen aufweisenden mäßig differenzierten Karzinome hatten Kapseldurchbrüche. Desweiteren hatten die schlecht differenzierten Magenkarzinome 42 Fälle mit und 29 Fälle ohne Kapseldurchbrüche.

Tabelle 21: Korrelation zwischen Kapseldurchbruch und Differenzierungsgrad

Differenzierungsgrad	P-	P+	N0	Gesamt
G1	0	0	1 (100 %)	1 (100 %)
G2	9 (18 %)	11 (22 %)	30 (60 %)	50 (100 %)
G3	29 (29,3 %)	42 (42,4 %)	28 (28,3 %)	99 (100 %)
Gesamt	38	53	59	150

Laurén-Klassifikation:

Es besteht kein Zusammenhang zwischen dem histopathologischen Typ nach Laurén und der Entstehung von Kapseldurchbrüchen ($p=0,944$). Von 63 Karzinomen vom intestinalen Typ hatten 16 (25,4 %) einen Kapseldurchbruch. Beim diffusen Typ zeigten

28 (41,2 %) der 68 Karzinome und beim Mischtyp 11 (50 %) von insgesamt 22 einen Kapseldurchbruch.

Tabelle 22: Korrelation zwischen Kapseldurchbruch und Laurén-Klassifikation

Typ nach Laurén	P-	P+	N0	Gesamt
Intestinal	10 (15,95 %)	16 (25,4 %)	37 (58,7 %)	63 (100 %)
Diffus	22 (32,4 %)	28 (41,2 %)	18 (26,5 %)	68 (100%)
Mischtyp	6 (27,3 %)	11 (50,0 %)	5 (22,7%)	22 (100 %)
Gesamt	38	55	60	153

Ming-Klassifikation:

Auch das histopathologische Erscheinungsbild nach Ming korreliert nicht mit dem Kapseldurchbruch von befallenen Lymphknoten ($p=0,758$).

Es hat bei 14 (26,4 %) von 53 expansiven Karzinomtypen und bei 42 (45,7 %) von 92 infiltrativen Typen ein Kapseldurchbruch stattgefunden.

Tabelle 23: Korrelation zwischen Kapseldurchbruch und Ming-Klassifikation

Typ nach Ming	P-	P+	N0	Gesamt
Expansiv	8 (15,1 %)	14 (26,4 %)	31 (58,5 %)	53 (100 %)
Infiltrativ	28 (30,4 %)	42 (45,7 %)	22 (23,9 %)	92 (100 %)
Gesamt	36	56	53	145

Goseki-Klassifikation:

Die Ausbildung von Lymphknotenmetastasen mit Kapseldurchbruch steht in keinem statistischen Zusammenhang mit der Klassifikation der Magenkarzinome nach Goseki ($p=0,768$).

Es hatten 20 (29,9 %) der Goseki-I-Karzinome und 6 (46,2 %) der Typ-II-Karzinome einen Kapseldurchbruch. Von den 30 dokumentierten Karzinomen von Typ III entwickelten 18 (54,5 %) und von 43 Typ-IV-Karzinomen 13 (28,3 %) einen Kapseldurchbruch.

Tabelle 24: Korrelation zwischen Kapseldurchbruch und Goseki-Klassifikation

Typ nach Goseki	P-	P+	N0	Gesamt
I	13 (19,4 %)	20 (29,9%)	34 (50,7%)	67 (100 %)
II	3 (23,1%)	6 (46,2 %)	4 (30,8 %)	13 (100 %)
III	8 (24,2 %)	18 (54,5 %)	7 (21,2 %)	33 (100 %)
IV	15 (32,6 %)	13 (28,3%)	18 (39,1 %)	46 (100 %)
Gesamt	39	57	63	159

pTNM-Klassifikation:

Tiefeninfiltration:

Die Infiltrationstiefe des Primärtumors spielt statistisch gesehen keine Rolle für das Ereignis eines Kapseldurchbruchs ($p=0,200$).

Keines der fünf T1-Tumoren, die Metastasen ausbildeten, hatten Kapseldurchbrüche. 20 (38,5 %) der insgesamt 52 Karzinome des T2-Stadiums, 29 (48,3 %) der 60 T3-Karzinome und 8 der 13 T4-Karzinome enthielten Lymphknotenmetastasen mit Kapseldurchbrüchen.

Tabelle 25: Korrelation zwischen Kapseldurchbruch und T-Stadium

T-Stadium	P-	P+	N0	Gesamt
T1	5 (14,7 %)	0	29 (85,3 %)	34 (100 %)
T2	12 (23,1 %)	20 (38,5 %)	20 (38,5 %)	52 (100 %)
T3	18 (30 %)	29 (48,3 %)	13 (21,7 %)	60 (100 %)
T4	4 (30,8 %)	8 (61,5 %)	1 (7,7 %)	13 (100 %)
Gesamt	39	57	63	159

Lymphknotenstatus:

Für den Lymphknotenstatus konnte ein signifikanter Zusammenhang zum Kapseldurchbruch gezeigt werden ($p < 0,001$).

So fand man bei 78,6 % (22 Fälle) der Patienten im N3-Stadium einen Kapseldurchbruch, hingegen nur 37,2 % (16 Fälle) bei den N1 klassifizierten Karzinomen.

Tabelle 26: Korrelation zwischen Kapseldurchbruch und N-Stadium

N-Stadium	P-	P+	N0	Gesamt
N0	0	0	63 (100 %)	63 (100 %)
N1	27 (62,7 %)	16 (37,2 %)	0	43 (100 %)
N2	6 (24 %)	19 (76 %)	0	25 (100 %)
N3	6 (21,4 %)	22 (78,6 %)	0	28 (100 %)
Gesamt	39	57	63	159

Fernmetastasierung:

Das Vorhandensein von Kapseldurchbrüchen korreliert signifikant mit der Fernmetastasierung ($p = 0,019$).

Bei denjenigen Patienten, die Fernmetastasen aufwiesen, wurden bei 72,7 % Kapseldurchbrüche gefunden, hingegen nur in 26,2 % der untersuchten M0-Fälle.

Tabelle 27: Korrelation zwischen Kapseldurchbruch und M-Stadium

M-Stadium	P-	P+	N0	Gesamt
M0	31 (24,6 %)	33 (26,2 %)	62 (49,2 %)	126 (100 %)
M1	8 (24,2 %)	24 (72,7 %)	1 (3 %)	33 (100 %)
Gesamt	39	57	63	159

UICC-Klassifikation:

Aufgrund der signifikanten Korrelation des Kapseldurchbruchs mit den N- und den M-Stadien, ergibt sich auch eine statistische Bedeutung für die UICC-Klassifikation ($p=0,003$).

Alle Karzinome, die in das Ib-Stadium gehörten, hatten keinen Kapseldurchbruch. In Stadium II zeigten 28 % und im Stadium IIIa bereits 33,3 % der Tumore Kapseldurchbrüche; 77,8 % der 9 zu Stadium IIIb entsprechenden Fälle und 68,2 % der UICC-IV-Karzinome.

Tabelle 28: Korrelation zwischen Kapseldurchbruch und UICC-Klassifikation

UICC-Stadium	P-	P+	N0	Gesamt
Ia	0	0	26 (100 %)	26 (100 %)
Ib	4 (19 %)	0	17 (81 %)	21 (100 %)
II	8 (32 %)	7 (28 %)	10 (40 %)	25 (100 %)
IIIa	9 (60 %)	5 (33,3 %)	1 (6,7 %)	15 (100 %)
IIIb	2 (22,2 %)	7 (77,8 %)	0	9 (100 %)
IV	13 (29,5 %)	30 (68,2 %)	1 (2,3 %)	44 (100 %)
Gesamt	36	49	55	140

3.5 Prognostische Relevanz des Kapseldurchbruchs

3.5.1 In Bezug auf den Lymphknotenstatus

Es wurde die prognostische Relevanz des Kapseldurchbruchs in Bezug auf den Lymphknotenstatus nach Kaplan-Meier analysiert. Dabei ließ sich für Patienten mit Kapseldurchbruch eine signifikant schlechtere Überlebensprognose erkennen als für Patienten mit Lymphknotenbefall ohne Kapseldurchbruch; $p=0,001$ (Mantel-Cox-Longranktest).

Die Überlebenskurve wurde für Patienten ohne Lymphknotenbefall (N0), Patienten mit Lymphknotenbefall ohne Kapseldurchbruch (P-) und Patienten mit Lymphknotenbefall und Kapseldurchbruch (P+) erstellt.

Während die Gruppe der Patienten ohne Lymphknotenbefall ein 5-Jahres-Überleben von 60 % hatte, ergab sich für die Patienten mit Lymphknotenbefall ohne Kapseldurchbruch eine 5-Jahres-Überlebensrate von 39 % und für Patienten mit Lymphknotenbefall mit Kapseldurchbruch lediglich eine 5-Jahres-Überlebensrate von 13 %.

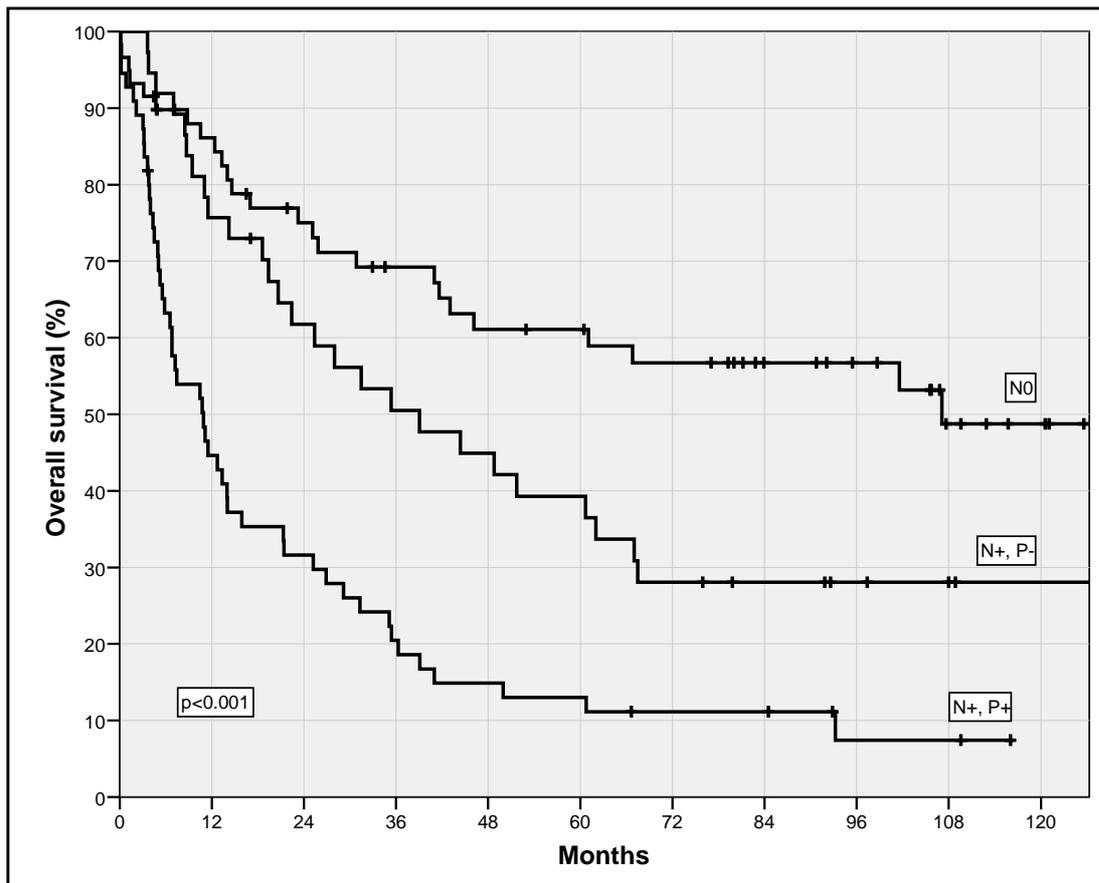


Abbildung 6: Überlebenskurve zur Kaplan-Meier-Analyse in Bezug auf den Lymphknotenstatus

3.5.2 In Bezug auf das N-Stadium der UICC

Es wurde der Unterschied für die Prognose von P- zu P+ innerhalb der einzelnen pN-Stadien untersucht. Für die Patienten im N1-Stadium ergab sich ein signifikanter Einfluss des Kapseldurchbruchs auf die 5-Jahres-Überlebensrate ($p=0,041$), während er in den Stadien N2 und N3 nicht nachzuweisen war.

Tabelle 29: 5-Jahres-Überlebensrate in den N-Stadien in Abhängigkeit vom Kapseldurchbruch

	Zahl der Patienten	5-Jahres-Überlebensrate	p-Wert
pN0	59		
pN1 P+	16	18,8	0,041
P-	42	52,5	
pN2 P+	18	11,9	0,444
P-	5	0	
pN3 P+	21	9,5	0,190
P-	6	16,7	

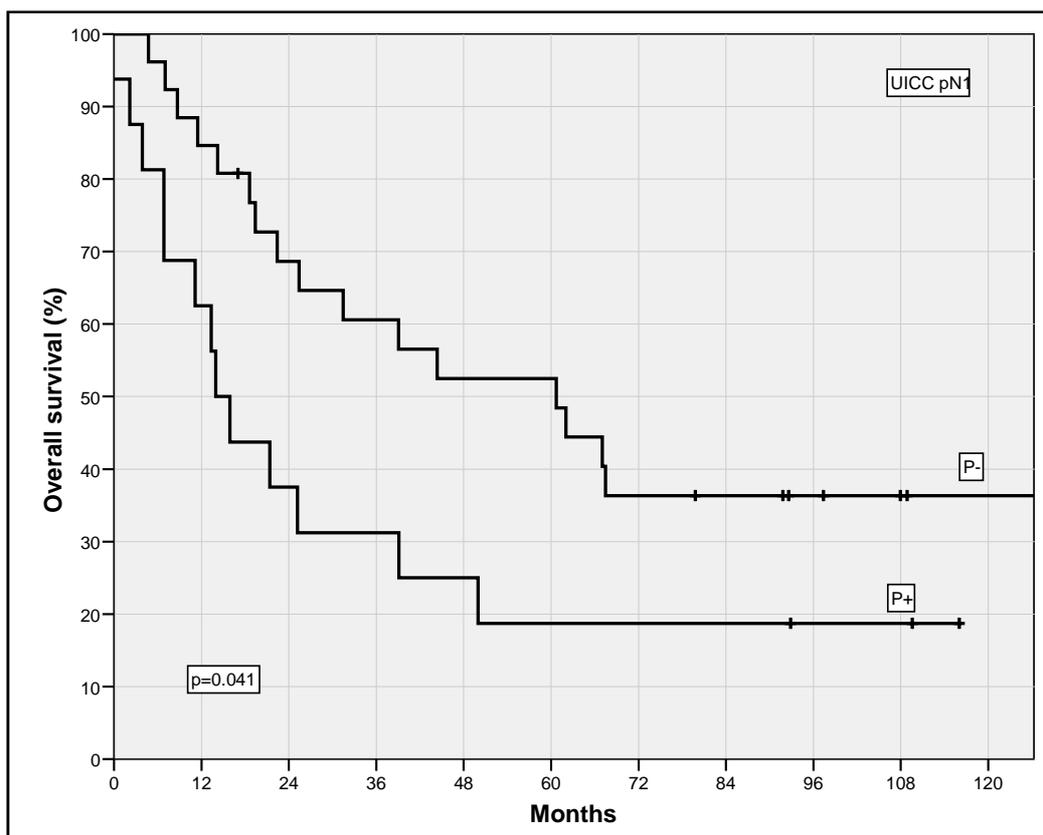


Abbildung 7: Überlebenskurve zur Kaplan-Meier-Analyse in Bezug auf das UICC pN1-Stadium

3.5.3 In der multivariaten Analyse

Um herauszufinden, welche der verschiedenen Faktoren für eine Prognose zur Überlebenszeit bedeutsam sind, wurde deren Einfluss in einer multivariaten Analyse untersucht.

In die multivariate Analyse wurden nur die prognostisch relevanten Einflussfaktoren berücksichtigt, in diesem Falle waren dies pT, pN, pM und das luminale Resektionsausmaß (R-Status). Um hinterher mit den Ergebnissen einen direkten Vergleich zwischen dem Kapseldurchbruch und der UICC-Klassifikation in ihrer Bedeutung für die Prognose ziehen zu können, wurden in die Analyse nur die 96 Patienten mit Lymphknotenmetastasen (N+) eingeschlossen. Die multivariate Analyse wurde getrennt für pN und den Kapseldurchbruch durchgeführt.

In der Berechnung mit pN als eine der Kovariaten ging diese Größe als Einflussfaktor für die Prognose unter, während pM im Vergleich dazu seine unabhängige Bedeutung als Vorhersagewert bewahren konnte ($p=0,015$).

Tabelle 30: Multivariate Analyse der Überlebenszeit mit pN als Kovariate

Kovariate	p-Wert	HR (Hazard ratio)	95% Konfidenzintervall
pT- Stadium	0,119		
• pT1		1	
• pT2	0,878	21594,217	0 – 4,627E+059
• pT3	0,870	40108,145	0 – 8,678E+059
• pT4	0,877	22966,707	0 – 4,974E+059
pN-Stadium	0,504		
• pN1		1	
• pN2	0,348	1,337	0,730 – 2,448
• pN3	0,279	1,390	0,766 – 2,520
pM-Stadium (M0/M1)	0,015	1,981	1,142 – 3,439
Resektionsausmaß (R0/R1)	0,089	1,957	0,904 – 4,236

In der multivariaten Analyse mit dem Kapseldurchbruch als Kovariate erscheinen als unabhängige Werte das pM-Stadium und das Resektionsausmaß. Als wichtigste Größe für die Prognose des Patienten tritt der Kapseldurchbruch hervor.

Tabelle 31: Multivariate Analyse der Überlebenszeit mit Kapseldurchbruch als Kovariate

Kovariate	p-Wert	HR	95% Konfidenzintervall
pT-Stadium	0,22		
• pT1		1	
• pT2	0,883	13626,3	0 – 1,062E+059
• pT3	0,873	29755,6	0 – 2,319E+059
• pT4	0,883	13392,3	0 – 1,045E+059
Kapseldurchbruch (P-/P+)	0,001	2,57	1,49 – 4,43
pM-Stadium (M0/M1)	0,011	1,99	1,17 – 3,39
Resektionsausmaß	0,002	3,72	1,60 – 8,65

Zusätzlich wurde eine Kaplan-Meier Überlebenskurve für Patienten mit Lymphknotenmetastasen (N+) angefertigt. Dazu wurden vier Gruppen gebildet, die sich jeweils nach den beiden unabhängigen Prognosefaktoren (das pM-Stadium und der Kapseldurchbruch) richten.

Hier liegt ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Kapseldurchbruch und einer geringeren Lebenserwartung in der Gruppe der Patienten ohne Fernmetastasen (M0 N+) entsprechend dem Logranktest vor ($p=0,011$). Hingegen macht es statistisch gesehen für die Überlebensrate keinen signifikanten Unterschied, ob entweder Fernmetastasen (M1 P-) oder ein Kapseldurchbruch (M0 P+) vorliegt ($p=0,344$).

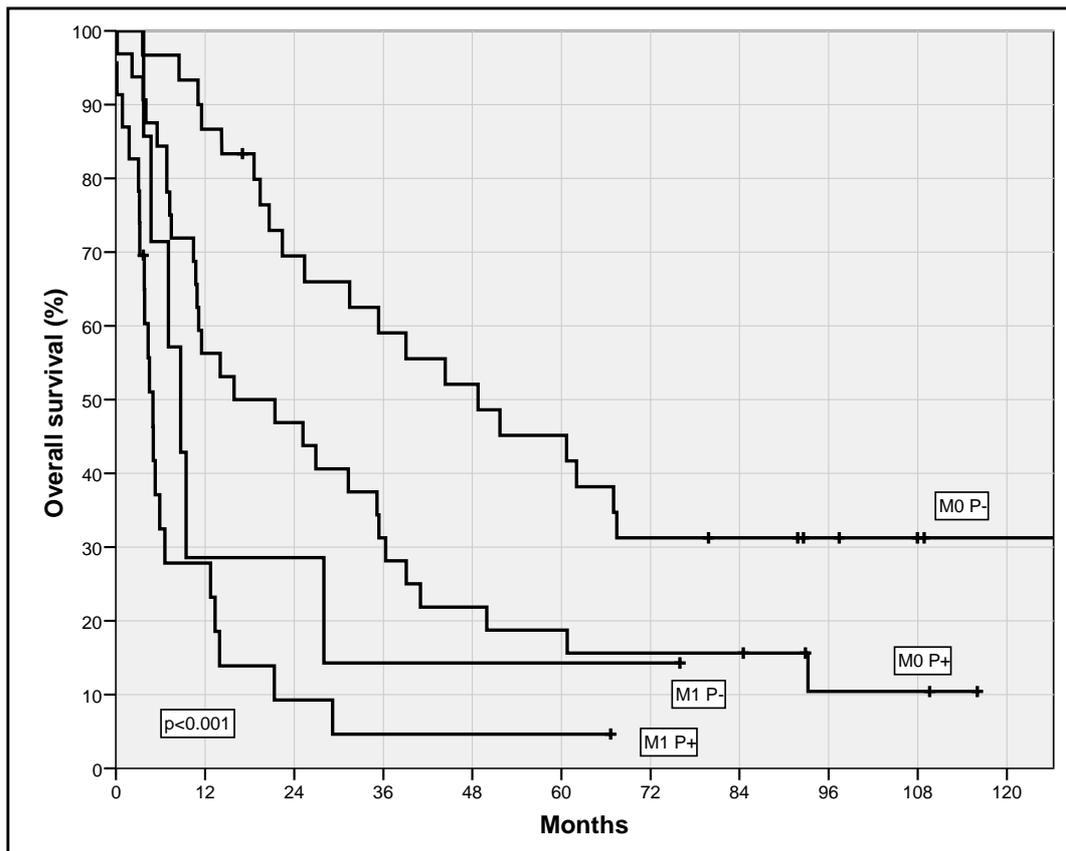


Abbildung 8: Gesamtüberleben der Patienten mit Lymphknotenmetastasen separiert nach M-Stadium und Kapseldurchbruch

4 Diskussion

Das Magenkarzinom steht weltweit nach wie vor an zweiter Stelle der zum Tode führenden malignen Erkrankungen (67).

Schon seit langem gilt als bedeutendster prognostischer Faktor für die Überlebensraten der Befall von Lymphknoten. Das in der aktuellen TNM-Klassifikation geläufige N-Stadium bezieht sich dabei ausschließlich auf die Anzahl der befallenen Lymphknoten. Da aber die Spannweite der Überlebensraten innerhalb eines TNM-Stadiums relativ groß ist, richtet sich das Augenmerk nun vermehrt auch auf weitere und genauere Prognoseparameter. Viele Studien belegten den Kapseldurchbruch in dieser Hinsicht als bedeutend (7; 11; 32; 47).

Die vorliegende Studie hat sich mit der prognostischen Relevanz des Kapseldurchbruchs beschäftigt. Dabei war von Interesse, welchen Einfluss das Überschreiten der Kapsel durch eine Lymphknotenmetastase auf das Überleben des Patienten ausübt. Weiterhin wurde der Frage nach möglichen Korrelationen des Kapseldurchbruchs mit klinisch-pathologischen Parametern nachgegangen.

Diskussion der Häufigkeit von Kapseldurchbrüchen:

In dem untersuchten Patientenkollektiv hatten 35,8 % der Patienten einen Kapseldurchbruch. Von den insgesamt 60,4 % der Patienten mit Lymphknotenmetastasen kam es in über der Hälfte der Fälle zu einem Kapseldurchbruch.

Der Anteil der Patienten mit Kapseldurchbruch liegt in unserer Studie somit etwas unterhalb der Ergebnisse eines systematischen Reviews mit 41% (83).

Zum Zeitpunkt der Diagnose hatten etwa 60 % der Patienten Lymphknotenmetastasen, der Anteil ist somit 10 % niedriger als in der Literatur beschrieben (73).

Von den insgesamt 1498 entfernten befallenen Lymphknoten hatten 35,3 % einen Kapseldurchbruch.

Diskussion zur Korrelationsanalyse von Kapseldurchbruch mit klinisch-pathologischen Parametern:

In unserer Studie steht der Kapseldurchbruch in keinem statistisch signifikanten Zusammenhang mit dem Geschlecht ($p=0,382$) oder dem Alter des Patienten ($p=0,439$). Weiterhin ist es statistisch gesehen ohne signifikante Bedeutung für das Entstehen eines Kapseldurchbruchs, wie das Primärkarzinom nach Borrmann ($p=0,247$), der WHO ($p=0,462$), Laurén ($p=0,944$), Goseki ($p=0,768$) oder Ming ($p=0,758$) klassifiziert worden ist.

Auch der Grad der Differenzierung des Magenkarzinoms hat keinen statistisch signifikanten Einfluss auf den Kapseldurchbruch ($p=0,741$).

Die Faktoren Alter, Geschlecht und histopathologischer Karzinomtyp korrelierten auch in der Untersuchung zum Magenkarzinom von Choi et al. nicht mit dem Kapseldurchbruch (7).

Der Einfluss des Geschlechts, des Alters oder des Differenzierungsgrades auf den Kapseldurchbruch zum Ösophaguskarzinom war auch in der Studie von Lerut et al. nicht gegeben (43).

Während Imre et al. bei laryngealen und hypopharyngealen Karzinomen und Lagarde et al. für Tumore des Ösophagus eine Korrelation zwischen dem pT-Stadium und der Entstehung von Kapseldurchbrüchen sahen (32; 42), konnte diese für unser Kollektiv der Magenkarzinompatienten nicht als statistisch signifikant gezeigt werden ($p=0,2$).

Doch fanden sich einige Parameter, die für den Kapseldurchbruch von Bedeutung sind. So korreliert statistisch signifikant der Kapseldurchbruch mit dem N-Stadium ($p<0,001$). Je höher die N-Kategorie, also je mehr Lymphknoten befallen waren, desto größer wurde auch der Anteil der Lymphknoten mit Kapseldurchbruch. Das bedeutet, dass mit steigender Zahl von betroffenen Lymphknoten auch die Wahrscheinlichkeit für einen Kapseldurchbruch steigt.

Hinzu kommt, dass der Kapseldurchbruch statistisch signifikant mit dem Vorliegen von Fernmetastasen korreliert ($p=0,019$). Dies könnte die Theorie stützen, dass die Lymphknoten eine Art Filterfunktion ausüben (52). Haben Tumorzellen die Kapsel eines regionären Lymphknotens durchbrochen, könnten sie so mit dem Lymphstrom weitergeleitet werden und Fernmetastasen ausbilden. Eine weitere Hypothese wäre, dass

die durch einen Kapseldurchbruch entstehende Obstruktion (7) des betroffenen Lymphabflussweges die Entstehung von Kollateralkreisläufen fördert und es daher vermehrt zu einer hämatogenen Streuung kommt. Wind et al. erwägen den Zusammenhang zwischen dem Kapseldurchbruch und einer besonderen Aggressivität des Primärtumors (83).

Aufgrund der Korrelation des Kapseldurchbruchs mit dem pN-Stadium und dem pM-Stadium ergibt sich ein statistischer Zusammenhang auch mit der UICC-Klassifikation ($p=0,003$).

Diskussion zur prognostischen Relevanz des Kapseldurchbruchs:

Schwerpunkt der hier vorgestellten Studie war es, die prognostische Relevanz des Kapseldurchbruchs beim Magenkarzinom herauszuarbeiten.

Lagarde et al. beschrieben 2006 den negativen Einfluss des Kapseldurchbruchs bei Karzinomen des Ösophagus und des gastroösophagealen Überganges für die Prognose (42). Diese Ergebnisse konnten im eigenen Krankenhaus für das Ösophaguskarzinom bestätigt werden (49). Eine Studie zum Mammakarzinom zeigt ebenfalls prognostische Bedeutung des Kapseldurchbruchs im Sentinel-Lymphknoten (77). Wenzel et al. schlussfolgerten aus ihren Untersuchungen zu Tumoren des oberen Aerodigestivtraktes, dass der Kapseldurchbruch ein wichtigeres Kriterium für das Gesamtüberleben darstellt als die Zahl der Lymphknotenmetastasen (82).

Die 5-Jahres-Überlebensrate unserer Patienten mit befallenen Lymphknoten ohne Kapseldurchbruch lag bei 39 %, wurde die Kapsel durchbrochen, sank die 5-Jahres-Überlebensrate auf lediglich 13 %. Der statistische Zusammenhang zwischen der 5-Jahres-Überlebensrate und dem Kapseldurchbruch ist statistisch signifikant ($p<0,001$).

Unsere Zahlen stimmen mit denen von Wind et al in einem systematischen Review zusammengefassten Ergebnissen anderer Studien überein, die eine 5-Jahres-Überlebensrate für N+P- -Patienten zwischen 35-61% und für Patienten mit Kapseldurchbruch zwischen 5-23 % ergaben (83).

Die Bedeutung des Kapseldurchbruchs zeigte sich in unserer Studie besonders im pN1-Stadium. Hier betrug die 5-Jahres-Überlebensrate für Patienten mit Kapseldurchbruch

18,8 %, hingegen lag sie bei Patienten ohne Kapseldurchbruch bei 52,5 % ($p=0,041$). Sind also nur wenige Lymphknoten befallen, ist es durchaus entscheidend ob die Kapsel überschritten wurde. Steigt die Zahl der Lymphknotenmetastasen (N2 und N3), ist der Einfluss des Kapseldurchbruchs auf das Überleben geringer ($p=0,444$ für N2; $p=0,190$ für N3).

Die Auswertung der Überlebensraten für Patienten mit Lymphknotenmetastasen, aber ohne Fernmetastasen (M0 N+) zeigt eine signifikante Korrelation zwischen Kapseldurchbruch und einer verminderten Lebenserwartung ($p=0,011$). Hat der Primärtumor also noch nicht in Form von Fernmetastasen gestreut, ist es von entscheidender Bedeutung, ob regionäre Lymphknotenmetastasen die Kapsel überschritten haben oder nicht. Dieses Ergebnis könnte die oben genannte Hypothese von Wind et al. stützen, dass der Kapseldurchbruch für einen besonders aggressiven Primärtumor spricht. Denn ist ein Kapseldurchbruch (M0 P+) vorhanden, so ist die Prognose vergleichbar mit der Prognose von Patienten mit Fernmetastasen (M1 P-). Somit kann postuliert werden, dass der Kapseldurchbruch die Prognose ähnlich wie Fernmetastasen beeinflusst.

Für das Magenkarzinom analysierten Di Giorgio et al. im Rahmen ihrer Studie Einflussfaktoren für das Überleben der Patienten. Diese Untersuchung ergab, dass der Kapseldurchbruch einen unabhängigen Prognosefaktor darstellt, während dies für das N-Stadium (N1 oder N2) nicht mehr nachzuweisen war (11).

In den vorliegenden Studien zu diesem Thema wurden Magenkarzinompatienten mit Fernmetastasen nicht eingeschlossen. Während das pN-Stadium in der multivariaten Analyse unserer Studie keinen unabhängigen Prognosefaktor darstellt, tritt neben dem pM-Stadium und dem Resektionsausmaß als wichtigster unabhängiger Faktor der Kapseldurchbruch ($p=0,001$) in Erscheinung.

Zusammenfassend stellt das Vorliegen eines Kapseldurchbruchs beim Magenkarzinom einen unabhängigen Prognosefaktor dar. Daher sollte für die Zukunft eine Aufnahme des Lymphknotenkapseldurchbruchs in die TNM-Klassifikation des Magenkarzinoms erwogen werden.

5 Zusammenfassung

An 159 Patienten mit primärem Magenkarzinom, die im Zeitraum von März 1996 bis Januar 2005 in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Tumorchirurgie der Universität zu Köln operiert worden sind, wurde in einer retrospektiven Studie die Bedeutung des Lymphknotenkapseldurchbruchs untersucht.

Hintergrund dieser Analyse ist die relativ große Spannweite der Überlebensraten für Patienten mit Magenkarzinomen innerhalb eines TNM-Stadiums und die damit verbundene Frage nach weiteren und genaueren Prognoseparametern.

Ziel der Studie war es, eine Aussage über Häufigkeit, Korrelation mit klinisch-pathologischen Parametern und insbesondere über die prognostische Relevanz des Kapseldurchbruchs machen zu können.

96 (60,3 %) der untersuchten Patienten hatten Lymphknotenmetastasen (N+ -Status). Ein Kapseldurchbruch lag bei 57 Patienten vor, also bei 59,4% der Patienten mit befallenen Lymphknoten. Von den 1498 entfernten befallenen Lymphknoten hatten insgesamt 35,3 % einen Kapseldurchbruch.

In unserer Studie konnte kein statistischer Zusammenhang des Kapseldurchbruchs mit dem Geschlecht (0,382), dem Alter (0,439), dem Grad der Differenzierung (0,741), dem pT-Stadium (0,2) und den Klassifikationen nach Borrmann (0,247), WHO (0,462), Laurén (0,944), Goseki (0,768), oder Ming (0,758) aufgezeigt werden. Dagegen korrelierte der Kapseldurchbruch statistisch signifikant mit dem pN-Stadium ($p=0,001$), dem pM-Stadium ($p=0,019$) und daher auch mit der UICC-Klassifikation ($p=0,003$).

Die 5-Jahres-Überlebensrate der Patienten mit befallenen Lymphknoten ohne Kapseldurchbruch lag bei 39 %, während Patienten mit Lymphknotenkapseldurchbruch eine signifikant schlechtere Prognose von 13 % aufwiesen.

In der multivariaten Analyse erwies sich der Kapseldurchbruch neben dem pM-Stadium und dem Resektionsausmaß als unabhängiger Prognoseparameter.

Zusammenfassend stellt das Vorliegen eines Kapseldurchbruchs beim Magenkarzinom einen unabhängigen Prognosefaktor dar. Daher sollte für die Zukunft eine Aufnahme

des Lymphknotenkapseldurchbruchs in die TNM-Klassifikation des Magenkarzinoms erwogen werden.

6 Literaturverzeichnis

1. Baldus, S.E., Mönig, S.P., Schneider, P.M., Hölscher, A.H., Dienes, H.P.:

Adenokarzinom des Magens mit heterotroper Ossifikation, Fallbericht und Diskussion der Pathogenese

Der Pathologe 23, 156-160 (2002)

2. Bittorf B.R., Günther, F., Merkel, S., Horbach, T., Hohenberger, W., Günther, K:

D3- versus D2-Dissektion beim Magenkarzinom, Eine Fall-Kontroll-Studie hinsichtlich postoperativer Morbidität, Letalität, und onkologischen Frühergebnissen

Chirurg 73, 336–347 (2002)

3. Böcker, Denk, Heitz: Pathologie, 3.Auflage

Urban & Fischer Verlag, München 2004

4. Bollschweiler E., Ziegler, C., Wolfgarten, E.: Aktuelle chirurgische Epidemiologie des Ösophagus- und Magenkarzinoms in Deutschland

Viszeralchirurgie 40, 236-241(2005)

5. Boschweiler, E., Mönig, S.P., Hölscher, A.H.: Lymphknotenmetastasierung- Kann man sie vorhersagen?

Onkologie 7, 604–609 (2001)

6. Burger, M.M.: Mechanismen der Metastasierung

Ther Umsch. 12, 695-700 (2001)

7. Choi, W.H., Kim, S., Shen, J., Cheong, J.H., Hyung, W.J., Kim, Y.I., Choi, S.H., Noh, S.H., Park, C.I.: Prognostic Significance of perinodal Extension in gastric cancer

J Surg Oncol. 95(7), 540-5 (2007)

8. Cunningham, D., Allum, W.H., Stenning, S.P., Thompson, J.N., Van de Velde, C.J.H., Nicolson, M., Scarffe, J.H., Lofts, F.J., Falk, S.F., Iveson, T.J., Smith, D.B., Langley R.E., Verma, M., Weeden, S., Chua, Y.J.: Perioperative Chemotherapy versus Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Cancer

N Engl J Med. 335, 11-20(2006)

9. Davies, J., Johnston, D., Sue-Ling, H.: Total or subtotal gastrectomy for gastric carcinoma? A study of quality of life

World J Surg. 22, 1048-1055 (1998)

10. Deveci, M.S., Deveci, G.: Prognostic value of p53 protein and MK-1 (a tumor-associated antigen) expression in gastric carcinoma

Gastric Cancer 10, 112-116 (2007)

11. Di Giorgio, A., Botti, C., Sammartino, P., Mingazzini, P., Flammia, M., Stipa, V.: Extracapsular Lymphnode Metastases in the Staging and prognosis of Gastric Cancer

Int Surg. 76, 218-221 (1991)

12. Düx, M., Grenacher, L., Lubienski, A., Schipp, A., Richter, G.M., Hansmann, J.: Das Magenkarzinom, Stellenwert der bildgebenden Verfahren für Primärdiagnose und präoperatives Tumorstaging

Fortschr Röntgenstr. 172, 661-669 (2000)

13. Fendrich, V., Bartsch, D.K.: Hereditäre gastrointestinale Neoplasien

Z Gastroenterol. 43, 219-225 (2005)

14. Feußner, H., Härtl, F.: Staginglaparoskopie in der Onkologie

Chirurg 77, 971-980 (2006)

15. Flucke, U., Mönig, S.P., Baldus, S.E., Zirbes, T.K., Bollschweiler, E., Thiele, J., Dienes, H.P., Hölscher, A.H.: Differences between biopsy -or specimen- related Laurén and World Health Organization classification in gastric cancer

World J Surg. 26 (2), 137-40 (2002)

16. Gerok, W., Huber, Chr., Meinertz, Th., Zeidler, H.: Die Innere Medizin, 10. Auflage

Schattauer, Stuttgart 2000

17. Gockel, I., Pietzka, S., Junginger, Th.: Lebensqualität nach subtotaler Magenresektion und Gastrectomie beim Magenkarzinom

Chirurg 76, 250-257 (2005)

18. Golder, W.A.: Lymph Node Diagnosis in Oncologic Imaging:A Dilemma Still Waiting to Be Solved

Onkologie 27, 194–199 (2004)

19. Goseki, N., Takizawa, T., Koike, M.: Differences in the mode of the extension of gastric cancer classified by histological type: new histological classification of gastric carcinoma

Gut. 33, 606-612 (1992)

20. Grenacher, L., Hansmann, J.: Radiologische Bildgebung des oberen Gastrointestinaltraktes

Radiologie 47, 71-88 (2007)

21. Greten, H.: Innere Medizin, 12. Auflage

Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2005

22. Hof, H., Dörries, R.: Medizinische Mikrobiologie

Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2002

23. Höhler, T., Rödel, C., Hölscher, A.H., Al-Batran, S.-E.: Neoadjuvante und palliative Therapie des Ösophagus- und Magenkarzinoms

Onkologie 30 (suppl 2):23-26 (2007)

24. Hölscher, A.H., Bauer, T.H.: Nachsorge und Rehabilitation noch zeitgemäß? Aus Sicht der chirurgischen Onkologie

Tumordiagn u Ther. 21, 39-44 (2002)

25. Hölscher, A.H., Beckurts, K.T.E., Schneider, P.M., Metzger, R.: Palliative chirurgische Onkologie am oberen Verdauungstrakt - Stellenwert in Zeiten multimodaler Therapiekonzepte

Viszeralchirurgie 37, 340-344 (2002)

26. Hölscher, A.H., Bollschweiler, E., Metzger, R., Mönig, S.P.: D2- doch besser als D1-Lymphadeneektomie beim Magenkarzinom - endgültige Resultate der holländischen Magenkarzinomstudie

Zentralbl Chir. 128, 786-787 (2003)

27. Hölscher, A.H., Mönig, S.P., Schneider, P.M.: Was gibt es Neues in der Chirurgie des oberen Gastrointestinaltrakts?

Zentralbl Chir. 126, 863-856 (2000)

28. Hölscher, A.H., Schlag, P.M.: Aktuelle Trends beim Magenkarzinom

Onkologie 11, 627-628 (2005)

29. Huscher, G.C., Mingoli, A., Sgarzini, G., Sansonetti, A., Lirici, M., Napoletano, C., Piro, F.: Extendend indications of laparoscopic procedures to advanced gastric cancer

Surg Endosc. 19, 737 (2005)

30. Iesalnieks, I., Kullmann, F., Dahlke, M., Ghali, N., Agha, A., von Breitenbusch, P., Schoelmerich, J., Schlitt, H.J., Piso, P.: Chirurgische Behandlung von peritoneal disseminierten gastrointestinalen Tumoren

Z Gastroenterolog. 44, 1237-1245 (2006)

31. Imagawa, A., Okada, H., Kawahara, Y., Takenaka, R., Kato, J., Kawamoto, H., Fujiki, S., Takata, R., Yoshino, T., Shiratori, Y.: Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: results and degrees of technical difficulty as well as success

Endoscopy 38 (10), 987-990 (2006)

32. Imre, K., Pinar, E., Oncel, S., Calli, C., Tatar, B.: Predictors of extracapsular spread in lymph node metastasis

Eur Arch Otorhinolaryngol. 265, 337-339 (2008)

33. Ishikawa, S., Togashi, A., Inoue, M., Honda, S., Nozawa, F., Toyama, E., Miyanari, N., Tabira, Y., Baba, H.: Indications for EMR/ESD in cases of early gastric

cancer: relationship between histological type, depth of wall invasion, and lymph node metastasis

Gastric Cancer 10, 35-38 (2007)

34. Jähne, J.: Lymphadenektomie beim Magenkarzinom?

Zentralbl Chir. 127, 550-552 (2002)

35. Karpeh, M.S., Leon, L., Klimstra, D., Brennan, M.F.: Lymph Node Staging in Gastric cancer: Is Lokalisation more than a number?

Ann. Surg. 232 (3), 362-371 (2000)

36. Kase, S., Osaki, M., Honjo, S., Adachi, H., Ito, H.: Tubular adenoma and intramucosal intestinal-type adenocarcinoma of the stomach: what are the pathobiological differences?

Gastric Cancer 6, 71-79 (2003)

37. Kasper, H.-U., Drebber, U., Dries, V., Dienes, H.P. : Lebermetastasen: Inzidenz und histogenetische Einordnung

Z Gastroenterolog . 43, 1149-1157 (2005)

38. Kato, M., Asaka, M., Nakurama, T., Azuma, T., Tomita, E., Kamoshida, T., Sato, K., Inaba, T., Shirasaka, D., Okamoto, S., Takahashi, S., Terao, S., Suwaki, K., Isomoto, H., Yamagata, H., Nomura, H., Yagi, K., Sone, Y., Urabe, T., Akamatsu, T., Ohara, S.: Helicobacter pylori eradication prevents the development of gastric cancer – results of a long-term retrospective study in Japan

Alim. Pharmacol. Ther. 24 (Suppl. 4), 203–206 (2006)

39. Kestlmeier, R., Busch, R., Fellbaum, Ch., Boettcher, K., Reich, U., Siewert, J.R., Höfler, H.: Häufigkeit und prognostische Bedeutung von epitheloidzelligen Reaktionen und Mikrokarzinosen in den regionären Lymphknoten beim Magenkarzinom

Pathologe 18, 124–130 (1997)

- 40. Kitagawa, Y., Kitajima, M.:** Sentinel-Lymphknoten-Technik beim Magenkarzinom - aktueller Stand und klinische Relevanz
Viszeralchirurgie 40, 266-271 (2005)
- 41. Kunisaki, C., Akiyama, H., Nomura, M., Matsuda, G., Otsuka, Y., Ono, H., Shimada, H.:** Surgical Outcome in Superficially Spreading Early Gastric Cancer
Oncology 68, 52-57 (2005)
- 42. Lagarde, S.M., ten Kate, F.J.W., de Boer, D.J., Busch, O.R.C., Obertop, H., van Lanschot, J.J.B.:** Extracapsular Lymph Node Involvement in Node-Positive Patients With Adenocarcinoma of the Distal Esophagus or Gastroesophageal Junction
Am J Surg Pathol. 30, 171-176 (2006)
- 43. Lerut, T., Coosemans, W., Decker, G., De Leyn, P., Ectors, N., Fieuwa, S., Moons, J., Nafteux, P., Van Raemdonck, D.:** Extracapsular lymph node involvement is a negative prognostic Factor in T3 adenocarcinoma of the distal esophagus and gastroesophageal junction
J Thorac Cardiovasc Surg. 126, 1121-8 (2003)
- 44. Lordick, F., Siewert, J.R.:** Perioperative Chemotherapie vs. alleinige Chirurgie bei resektablen gastroösophagealen Karzinomen
Chirurg 77, 1166-1167 (2006)
- 45. Luebke, Th., Baldus, S. E., Grass, G., Bollschweiler, E., Thiele, J., Dienes, H.-P., Hölscher, A.H., Mönig, S.P. :** Histological Grading in Gastric Cancer by Ming Classification: Correlation with Histopathological Subtypes, Metastasis, and Prognosis
World J Surg. 29, 1422-1427 (2005)
- 46. MacDonald, J.S., Smalley, S.R., Benedetti, J., Hundahl, S. A., Estes, N.C., Stemmermann, G.N., Haller, D.G., Ajani, J.A., Gunderson, L.L., Jessup, J.M., Martenson, J.A.:** Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction
N Engl J Med. 345, 725-30 (2001)

- 47. Meining, A., Stolte, M.:** Close Correlation of Intestinal Metaplasia and Corpus Gastritis in Patient Infected with *Helicobacter pylori*
Z Gastroenterol. 40, 557-560 (2002)
- 48. Menges, M.:** Diagnostik, Therapie und Staging des Magenkarzinoms
Z Gastroenterol. 42, 767-773 (2004)
- 49. Metzger, R., Drebber, U., Baldus, S.E., Mönig, S.P., Hölscher, A.H., Bollsweiler, E.:** Extracapsular Lymph Node Involvement Differs Between Squamous Cell and Adenocarcinoma of the Esophagus
Ann Surg Oncol. 16, 447-453 (2009)
- 50. Ming, S.C.** Gastric carcinoma. A pathobiological classification
Cancer 39, 2475-2485 (1977)
- 51. Mönig, S.P., Collet, P.H., Baldus, S.E., Schmackpfeffer, K., Schröder, W., Thiele, J., Dienes, H.P., Hölscher, A.H.:** Splenectomy in Proximal Gastric Cancer: Frequency of Lymph Node Metastasis to the Splenic Hilus
J. Surg. Oncol. 76 (2), 89-92 (2001)
- 52. Mönig, S.P., Lübke, T., Baldus, S.E., Hölscher, A.H.:** Primärtherapie des Magenkarzinoms: Ausmaß der chirurgischen Intervention
Onkologie 28, 589–592 (2005)
- 53. Mönig, S.P., Schröder, W., Baldus, S.E., Hölscher, A.H.:** Preoperative Lymph-Node Staging in Gastrointestinal Cancer – Correlation between Size and Tumor Stage
Onkologie 25, 342–344 (2002)
- 54. Mönig, S.P., Zirbes, T.K., Schröder, W., Baldus, S.E., Lindemann, D.G., Dienes, H.P., Hölscher, A.H.:** Staging of Gastric Cancer: Correlation of Lymph Node Size and Metastatic Infiltration
Am J Roentgenol. 173, 365-367 (1999)
- 55. Moreto M.:** Diagnosis of esophagogastric Tumors

Endoscopy 37 (1), 26-32 (2005)

56. Murken, Grimm, Holinski-Feder: Taschenlehrbuch Humangenetik, 7.Auflage

Georg Thieme Verlag, Stuttgart (2006)

57. Nomura, E., Misasako, T., Yamamoto, S., Sano, T., Tsujinaka, T., Kinoshita, T., Furukawa, H., Shimizu, T., Hiratsuka, M., Kobayashi, O., Kurokawa, Y. and Tanigawa, N.: Risk Factors for Para-aortic Lymph Node Metastasis of Gastric Cancer from a Randomized Controlled Trial of JCOG9501

Jpn J Clin Oncol. 37 (6), 429-433 (2007)

58. Nomura, S., Kaminishi, M.: Surgical Treatment of Early Gastric Cancer

Dig Surg. 24, 96-100 (2007)

59. Ohashi, S., Okamura, S., Urano, F., Maeda, M.: Clinicopathological variables associated with lymph node metastasis in submucosal invasive gastric cancer

Gastric Cancer 10, 241–250 (2007)

60. Orsenigo, E., Tomajer, V., Di Palo, S., Albarello, L., Doglioni, C., Masci, E., Viale, E., Staudacher, C.: Sentinel node mapping during laparoscopic distal gastrectomy for gastric cancer

Surg Endosc. 22, 118-121 (2008)

61. Orsenigo, E., Tomajer, V., Di Palo, S., Carlucci, M., Vignalli, A., Tamburini, A., Staudacher, C.: Impact of age on postoperative outcomes in 1118 gastric cancer patients undergoing surgical treatment

Gastric Cancer 10, 39-44 (2007)

62. Read, T.E., Fleshman, J.W., Caushaj, P.F.: Sentinel-Lymph-Node-Mapping beim Adenokarzinom des Kolons verbessert nicht die Genauigkeit des Tumorstagings

Coloproctology 27, 145–52 (2005)

63. Riede, U.-N., Werner, M., Schaefer, H.-E.: Allgemeine und spezielle Pathologie, 5. Auflage

Thieme Verlag, Stuttgart (2004)

64. Saito, H., Tsujitani, S., Ikeguchi, M. Clinical significance of skip metastasis in patient with gastric cancer

Gastric Cancer 10, 87-91 (2007)

65. Schlag, M.P., Hünerbein, M., Rau, B.: The Importance of Staging Laparoscopy for the Treatment of Gastric Cancer

Onkologie 21, 486–491 (1998)

66. Schmidt-Matthiesen, A., Bechstein, W.O.: Magenkarzinom

Viszeralchirurgie 40, 68-74 (2005)

67. Schneider, P.M., Metzger, R., Mönig, S.P., Brabender, J., Hölscher, A.H.:

Neoadjuvante und adjuvante Therapie des Magenkarzinoms

Viszeralchirurgie 40, 260–265 (2005)

68. Schröder, W., Mönig, S.P., Hölscher, A.H.: Magenfrühkarzinom: Endoskopische Ablation oder onkologische Resektion aus der Sicht eines Visceralchirurgen

Chir. Praxis 58, 29 (2001)

69. Schuhmacher, C., Novotny, A., Ott, K., Feith, M., Siewert, J.R.:

Lymphadenektomie bei Tumoren des oberen Gastrointestinaltraktes

Chirurg 78, 203-216 (2007)

70. Sendler, A., Böttcher, K., Etter, M., Siewert, J.R.: Das Magenkarzinom

Internist 41, 817–830 (2000)

71. Siegenthaler, W., Blum, H.E., klinische Pathophysiologie, 9.Auflage

Georg Thieme Verlag Kg, Stuttgart (2006)

72. Siewert, J.R.: Chirurgie, 8. Auflage

Springer Medizin Verlag, Heidelberg (2006)

- 73. Siewert, J.R., Hartder, F., Allgöwer, M., Peiper H.-J.:** Chirurgische Gastroenterologie 2, 2.Auflage
Springer Verlag, Würzburg (1990)
- 74. Steinkamp, H.J., Beck, A., Werk, M., Rademarker, J., Felix, R.:** Kapseldurchbrüche zervikaler Lymphknotenmetastasen: Diagnostischer Stellenwert der Sonographie
Ultraschall in Med. 24, 323-330 (2003)
- 75. Steinkamp, J.H., Beck, A., Werk, M., Felix, R.:** Kapseldurchbrüche zervikaler Lymphknotenmetastasen: Diagnostischer Stellenwert der Magnetresonanztomographie
Fortschr Röntgenstr. 174, 50-55 (2002)
- 76. Stemmermann, G.N., Nomura, A.M.Y., Chyou, P.-H., Hankin, J.:** Impact of Diet and Smoking on Risk of Developing Intestinal Metaplasia of the Stomach
Dig Dis Sci. 35, 433-138 (1990)
- 77. Stitzenberg, K.B., Meyer, A.A., Stern, S.L., Cance, W.G., Calvo, B.F., Klauber-DeMore, N., Kim, H.J., Sansbury, L., Ollila, D.W.:** Extracapsular Extension of the Sentinel Lymph Node Metastasis: A Predictor of Nonsentinel Node Tumor Burden
Ann Surg. 237(5): 607-613 (2003)
- 78. Stosiek, P., Gerber, B., Kasper, M.:** Zur prognostischen Bedeutung von Mikrometastasen in axillären Lymphknoten beim Mammakarzinom
Pathologe 17, 433-439 (1996)
- 79. Thomas, C.:** Histopathologie, Lehrbuch und Atlas zur Befunderhebung und Differenzialdiagnostik, 14. Auflage
Schattauer GmbH, Stuttgart (2006)
- 80. Vogelsang, H., Ott, K., Mehler, J., Keller, G., Siewert, J.G.:** Prophylaktische Chirurgie des Magens
Chirurg 76, 1115-1124 (2005)

- 81. Weitz, J., Knaebel, H.-P., Hartel, M., Büchler, M.W.:** Chirurgische Prävention bei Hereditären Krebsyndromen
Viszeralchirurgie 39, 61-68 (2004)
- 82. Wenzel, S., Sagowski, C., Kehrl, W., Aksima, T., Metternich, F.U.:** Die Kapselruptur metastatisch befallener Lymphknoten als entscheidendes prognostisches Kriterium bei Karzinomen des oberen Aerodigestivtraktes - Hamburger Erfahrungen
Laryngo-Rhino-Otol. 82, 707-712 (2003)
- 83. Wind, J., Lagarde, S.M., ten Kate, F.J.W., Ubbink, D.T., Bemelmann, W.A., van Landschot, J.J.B.:** A systematic review on the significance of extracapsular lymph node involvement in gastrointestinal malignancies
EJSO 33, 401-408 (2007)
- 84. Wolschke, Ch., Goekkurt, E., Al-Batran S.-E., Hossfeld, D.K., Stoehlmacher, J.:** Pharmacogenetics of Extraordinary Responses to 5-FU/Cisplatin Chemotherapy in Advanced Gastric Cancer – Report of 2 Cases
Onkologie 28, 589–592 (2005)
- 85. Yamamoto, M., Baba, H., Toh, Y., Okamura, T., Maehara, Y.:** Peritoneal lavage CEA/CA125 is a prognostic factor for gastric cancer patients
J Cancer Res Clin Oncol. 133, 471-476 (2007)
- 86. Ziqiang, W., Feng, Q., Zhimin, C., Miao, W., Lian, Q., Huaxing, L., Peiwu, Y.:** Comparison of laparoscopically assisted and open radical distal gastrectomy with extended lymphadenectomy for gastric cancer management
Surg Endosc. 20, 1738–1743 (2006)
- 87. Zirbes, T.K., Baldus, S.E., Mönig, S.P., Schmitz, K., Thiele, J., Hölscher, A.H., Dienes, H.P.:** Tenascin expression in gastric cancer with special emphasis on the WHO-, Lauren-, and Goseki-classification
Int J Mol Med. 4 (1):39-42 (1999)
- 88. Zittel, T.T.:** Die Therapie des Magenkarzinoms

Viszeralchirurgie 37, 262-268 (2002)

89. Zöller, M.: Gastrointestinal Tumors

Z Gastroenterolog. 4,,: 573-586 (2006)

7 Erklärung zur Vorabveröffentlichung

Nach Zustimmung des Dekans, Herrn Univ.-Prof. Dr. med. J. Klosterkötter, wurden Teilergebnisse der Dissertationsschrift in folgendem Artikel vorabveröffentlicht:

Extracapsular lymph node spread: a new prognostic factor in gastric cancer

Hakan Alakus, Guido Grass, Arnulf H. Hölscher, Eva Hartmann, Christian Schulte, Uta Drebber, Stephan E. Baldus, Elfriede Bollschweiler, Ralf Metzger, Stefan P. Mönig

Cancer, in press

8 Anhang

8.1 Tabellenverzeichnis

Tabellenverzeichnis:

Tabelle 1: Stadien der WHO-Klassifikation	9
Tabelle 2: Stadien der UICC-Klassifikation	10
Tabelle 3: Häufigkeitsverteilung von extrakapsulären Metastasen nach Di Giorgio et al.	29
Tabelle 4: Häufigkeitsverteilung von befallenen Lymphknoten nach Lymphknotenstationen	38
Tabelle 5: Häufigkeitsverteilung von Kapseldurchbrüchen nach Lymphknotenstationen	39
Tabelle 6: Anteil des Kapseldurchbruchs an befallenen Lymphknoten.....	40
Tabelle 7: Häufigkeitsverteilung nach der Borrmann-Klassifikation	42
Tabelle 8: Häufigkeitsverteilung nach WHO-Typ	43
Tabelle 9: Häufigkeitsverteilung nach Differenzierungsgrad	43
Tabelle 10: Häufigkeitsverteilung nach Laurén-Typ	44
Tabelle 11: Häufigkeitsverteilung nach Ming-Typ	44
Tabelle 12: Häufigkeitsverteilung nach Goseki-Typ	45
Tabelle 13: Häufigkeitsverteilung nach pT-Stadium	45
Tabelle 14: Häufigkeitsverteilung nach pN-Stadium.....	46
Tabelle 15: Häufigkeitsverteilung nach pM-Stadium	46
Tabelle 16: Häufigkeitsverteilung nach UICC-Stadium	47
Tabelle 17: Korrelation zwischen Kapseldurchbruch und Alter	49
Tabelle 18: Korrelation zwischen Kapseldurchbruch und Geschlecht	49
Tabelle 19: Korrelation zwischen Kapseldurchbruch und Borrmann-Typ	50
Tabelle 20: Korrelation zwischen Kapseldurchbruch und WHO-Typ.....	51
Tabelle 21: Korrelation zwischen Kapseldurchbruch und Differenzierungsgrad	51
Tabelle 22: Korrelation zwischen Kapseldurchbruch und Laurén-Klassifikation	52
Tabelle 23: Korrelation zwischen Kapseldurchbruch und Ming-Klassifikation.....	52
Tabelle 24: Korrelation zwischen Kapseldurchbruch und Goseki-Klassifikation	53
Tabelle 25: Korrelation zwischen Kapseldurchbruch und T-Stadium	53
Tabelle 26: Korrelation zwischen Kapseldurchbruch und N-Stadium.....	54

Tabelle 27: Korrelation zwischen Kapseldurchbruch und M-Stadium	54
Tabelle 28: Korrelation zwischen Kapseldurchbruch und UICC-Klassifikation.....	55

8.2 **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Klassifikation und Nummerierung der Lymphknotenstationen beim Magenkarzinom gemäß der japanischen Nomenklatur	13
Abbildung 2: Lymphknotenmetastase mit Kapseldurchbruch	27
Abbildung 3: Ausschnitt aus Abbildung 2; Kapseldurchbruch.....	28
Abbildung 4: Häufigkeitsverteilung der Lymphknotenmetastasen nach pN-Stadium....	37
Abbildung 5: Häufigkeitsverteilung der Lymphknotenmetastasen (blau) und Kapseldurchbrüche nach Lymphknotenstationen	41
Abbildung 6: Überlebenskurve zur Kaplan-Meier-Analyse in Bezug auf den Lymphknotenstatus	57
Abbildung 7: Überlebenskurve zur Kaplan-Meier-Analyse in Bezug auf das UICC pN1-Stadium.....	58
Abbildung 8: Gesamtüberleben der Patienten mit Lymphknotenmetastasen separiert nach M-Stadium und Kapseldurchbruch.....	61

9 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Eva Simone Hartmann
Geburtsdatum	05.06.1984
Geburtsort	Bonn
Staatsangehörigkeit	Deutsch
Familienstand	Ledig
Wohnort	Hummelsbergstr. 3 50939 Köln

Bildungsweg

1990-1994	Grundschule Erlangen Bruck
1994-1999	Gymnasium Fridericianum Erlangen <ul style="list-style-type: none">• Latein ab Klasse 5• Englisch ab Klasse 7
1999-2003	Ernst-Moritz-Arndt Gymnasium Bonn
2003	Abitur am Ernst-Moritz-Arndt Gymnasium Bonn
seit 2003	Studium der Humanmedizin an der Universität zu Köln <ul style="list-style-type: none">• Physikum im Sommer 2005• Abschluss des klinischen Studienabschnitts und Beginn des Praktischen Jahres im August 2008

Köln, den 10. Juni 2009