

Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge

Ösophagus- und Magenkarzinom

Autoren:

J. T. Hartmann (Sprecher)

W. Bohle

Ch. Burkart

F. Gräpler

K. E. Grund

S. Hiller

G. Käfer

K. Keller-Matschke

R. Ladurner

A. Ohmenhäuser

J. Schleicher

W. Stammer

N. Stauder

Th. Wanner

M. Wehrmann

S. Welz

M. Weinmann

1. Auflage Januar 2009

Gedruckt mit freundlicher Unterstützung von:

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Berlin

Chugai Pharma Marketing Ltd., Frankfurt

**Schriftenreihe „Therapieempfehlungen“ des Südwestdeutschen
Tumorzentrum – Comprehensive Cancer Center Tübingen
ISSN 1862-6734**

**Alle aktuellen Therapieempfehlungen des Südwestdeutschen
Tumorzentrum – CCC Tübingen sind auch online abrufbar unter
www.tumorzentrum-tuebingen.de, Link: Patientenversorgung**

Folgende Therapieempfehlungen sind derzeit in Vorbereitung:

- Schmerztherapie bei Tumorpatienten (13. Aufl.)
- Kolonkarzinom, Rektumkarzinom, Analkarzinom (3. Aufl.)
- Pankreaskarzinom (2. Aufl.)
- Prostatakarzinom (2. Aufl.)

Impressum

Herausgeber:

Südwestdeutsches Tumorzentrum
Comprehensive Cancer Center Tübingen
Universitätsklinikum Tübingen

Herrenberger Str. 23, 72070 Tübingen

Telefon: (07071) 29-85235/-87059

Telefax: (07071) 29-5225

E-Mail: tumorzentrum@med.uni-tuebingen.de

www.tumorzentrum-tuebingen.de

Redaktion:

Prof. Dr. med. Jörg T. Hartmann (Sprecher der Projektgruppe)

Silke Schwitalla (Geschäftsstelle Tumorzentrum)

Satz: seitenweise, Tübingen

Druck: Druckerei Maier, Rottenburg

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

1. Auflage Januar 2009

Vorwort

Sehr verehrte Frau Kollegin, sehr geehrter Herr Kollege,

seit 1995 gibt es Tübinger Empfehlungen für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Erkrankungen sowie für den Umgang mit anderen, onkologisch bedeutsamen Themenbereichen wie zum Beispiel die Aufklärung von Tumorpatienten, die Supportive Therapie von Tumorerkrankungen und die Schmerztherapie bei Tumorpatienten, die sich regen Interesses erfreuen.

Die Empfehlungen werden durch zahlreiche interdisziplinäre Projektgruppen des Südwestdeutschen Tumorzentrums – Comprehensive Cancer Center Tübingen und seiner tumorspezifischen Zentren unter Zusammenarbeit aller beteiligten Fachdisziplinen erarbeitet. In den Therapieempfehlungen sollen der nach dem derzeitigen Kenntnisstand für optimal erachtete Behandlungsweg und regionale Spezifika auf der Grundlage nationaler und internationaler Leitlinien aufgezeigt werden. Es ist nicht beabsichtigt, einen umfassenden Überblick über alle therapeutischen Möglichkeiten zu geben. Diese können in Lehrbüchern der Onkologie nachgelesen werden.

Die Empfehlungen werden innerhalb des Südwestdeutschen Tumorzentrums – CCC Tübingen als verbindlich angesehen. Im Entscheidungskorridor der Empfehlungen gewährleisten interdisziplinäre Tumorkonferenzen, multidisziplinär erstellte Patientenpfade und das integrierte Qualitätsmanagement eine individuelle qualitätsgesicherte Behandlung der Patienten. Die Anwendung der Empfehlungen unterliegt im Einzelfall jedoch stets der individuellen ärztlichen Verantwortung.

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

Das Tumorzentrum ist bestrebt, die Empfehlungen regelmäßig zu überarbeiten und auf dem neuesten Stand zu halten. Dennoch wer-

den sich immer wieder Fragen der Abstimmung verschiedener Diagnose- und Therapiemaßnahmen ergeben. Deshalb sollte die Möglichkeit der Besprechung von Patienten mit schwierigen Krankheitsverläufen in den zehn interdisziplinären Tumorkonferenzen des Tumorzentrums genutzt werden. Für alle Fragen bei der Behandlung Ihrer Patienten stehen Ihnen die Experten des Universitätsklinikums Tübingen zur Verfügung. Diese können Sie dem Merkblatt „Onkologische Beratung und Konsile“ entnehmen, das Sie auf den Internetseiten des Tumorzentrums unter www.tumorzentrum-tuebingen.de, Link: Patientenversorgung, einsehen können.

Wir hoffen, mit diesen Behandlungsempfehlungen zu einer weiteren Verbesserung der Betreuung von Tumorkranken beizutragen und Behandlern eine sinnvolle Unterstützung zu bieten.

Professor Dr. med. Diethelm Wallwiener
Direktor des Südwestdeutschen Tumorzentrums
Comprehensive Cancer Center Tübingen

Vorwort des Sprechers zur 1. Auflage

Nach wie vor stellen das Ösophagus- und das Magenkarzinom Malignome mit schlechter Prognose dar. Nach Erscheinen der 1. Auflage des Ösophaguskarzinoms 1996 sowie der 2. Auflage des Magenkarzinoms 2001 sind inzwischen einige Jahre vergangen. Diese waren geprägt durch vielseitige Neuerungen in den Behandlungskonzepten. Es schien daher dringend nötig, auch die Therapieempfehlung zum Ösophagus- sowie zum Magenkarzinom neu aufzulegen, diesmal in einer gemeinsamen Fassung.

Dankenswerterweise hat sich eine Reihe von Kollegen als Autoren an der Überarbeitung der Ihnen vorliegenden Therapieempfehlung beteiligt. Es wurde von Seiten der Autoren wie in der Voraufgabe Wert darauf gelegt, eine praxisnahe und anwendbare Information für Sie zu erstellen und dabei alle Aspekte, von der Epidemiologie, den Risikofaktoren, der Prävention über die Diagnostik, Details zu Therapien, interdisziplinäre Konzepte bis zur Nachsorge aktualisiert darzustellen.

Mit der zunehmenden Komplexität der Behandlungskonzepte, deren Aggressivität und der damit verbundenen akuten Morbidität, ist für die hauptamtlich in der Tumorbehandlung involvierten Disziplinen die enge interdisziplinäre Abstimmung noch wichtiger geworden. Dies gilt nicht nur im Hinblick auf den Erfolg der Tumorthherapie, sondern auch auf die kritische Bewertung neuer Therapiemodalitäten sowie antitumoraler und supportiver Medikamente auch unter ökonomischen Aspekten.

Ich möchte an dieser Stelle darauf hinweisen, dass individuelle Therapieempfehlungen mit einem erfahrenen, interdisziplinär ausgerichteten onkologischen Zentrum abzustimmen bzw. dort durchzuführen sind und dass möglichst viele Patienten im Rahmen geeigneter klinisch kontrollierter Studien behandelt werden sollten, um die Therapie in jeglicher Hinsicht weiter zu optimieren.

Trotz größtmöglicher Sorgfalt seitens der Autoren können Fehler in den Angaben zur Dosierung und zu den Applikationsweisen der spezifischen Therapiemodalitäten nicht völlig ausgeschlossen werden. Bei Unkenntnis der Originaldaten sollten diese Angaben möglichst zweifelsfrei mit Hilfe der entsprechenden Referenzen geprüft werden.

Ich möchte mich, auch stellvertretend für die Mitautoren, für die Unterstützung des Tumorzentrums bei Organisation und Drucklegung bedanken.

Prof. Dr. med. Jörg T. Hartmann
Sprecher der Projektgruppe
„Ösophagus- und Magenkarzinom“

Inhaltsverzeichnis

1	Epidemiologie/Risikofaktoren	1
1.1	Ösophaguskarzinom bzw. Karzinom des ösophagogastralen Übergangs	1
1.2	Magenkarzinom	1
2	Pathologie (WHO-Klassifikation)	3
2.1	Ösophaguskarzinom	3
2.1.1	Plattenepithelkarzinom des Ösophagus	3
2.1.1.1	Lokalisation und Makroskopie	3
2.1.1.2	Histopathologie, Varianten und Grading	3
2.1.1.3	Tumorausbreitung und Stadieneinteilung	4
2.1.1.4	Prognose und prognostische Faktoren	6
2.1.2	Adenokarzinom des Ösophagus	7
2.1.2.1	Epidemiologie, Ätiologie und Lokalisationen	7
2.1.2.2	Histopathologie	7
2.1.2.3	Tumorausbreitung und Stadieneinteilung	7
2.1.2.4	Prognose und prognostische Faktoren	8
2.1.3	Sonstige Karzinome des Ösophagus	8
2.2	Adenokarzinome des ösophagogastralen Übergangs.	8
2.2.1	Definition, Diagnosekriterien und Ätiologie	8
2.2.2	Histopathologie	10
2.2.3	Tumorausbreitung und Stadieneinteilung	10
2.2.4	Prognose und prognostische Faktoren	10
2.3	Adenokarzinom des Magens	11
2.3.1	Pathogenese	11
2.3.2	Lokalisation und Makroskopie	11
2.3.3	Histopathologie, Varianten und Grading	12
2.3.4	Tumorausbreitung und Stadieneinteilung	14
2.3.5	Prognose und prognostische Faktoren	16
2.4	Seltene Varianten des Magenkarzinoms	17
3	Diagnostik	18
3.1	Klinisches Bild	18
3.2	Endoskopie	18
3.3	Endoskopischer Ultraschall.	19
3.4	Perkutane Sonographie	20
3.5	Computertomographie Thorax, Abdomen und Hals	20

3.6	Magnetresonanztomographie bei Verdacht auf Leberfiliae	20
3.7	Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und PET/CT	20
3.8	Ösophagusbreischluck/Magen-Darm-Passage	21
3.9	Laparoskopie	22
4	Kurativ intendierte Therapie	23
4.1	Plattenepithelkarzinom des Ösophagus	23
4.1.1	Chirurgie.	23
4.1.1.1	Einleitung	23
4.1.1.2	Vorgehen.	24
4.1.2	Radiochemotherapie	26
4.1.2.1	Adjuvante Strahlentherapie	26
4.1.2.2	Neoadjuvante Radiochemotherapie	26
4.1.2.3	Primäre Radiochemotherapie	27
4.1.2.4	Strahlentherapietechnik.	28
4.1.3	Endoskopische Mukosaresektion (EMR)	29
4.1.3.1	Allgemeines	29
4.1.3.2	EMR des Ösophaguskarzinoms	32
4.1.3.3	Zusammenfassung	35
4.2	Adenokarzinome unterer Ösophagus und Karzinome des ösophagogastralen Übergangs	35
4.2.1	Neoadjuvante Chemotherapie	35
4.2.2	Chirurgische Therapie	36
4.3	Magenkarzinom	37
4.3.1	Chirurgische Therapie	37
4.3.2	Strahlentherapie des Magenkarzinoms.	39
4.3.2.1	Adjuvante Therapie.	39
4.3.2.2	Primäre Therapie	42
4.3.2.3	Neoadjuvante Therapie	43
4.3.3	Endoskopische Mukosaresektion (EMR)	43
4.3.3.1	Allgemeines	43
4.3.3.2	EMR des Magenkarzinoms	43
4.3.3.3	Zusammenfassung	44
5	Palliativ intendierte Therapie	45
5.1	Palliative endoskopische Therapie	45
5.1.1	Allgemeine Vorbemerkung.	45
5.1.2	Methoden der endoskopischen Palliativtherapie für das Ösophagus- und Magenkarzinom	46

5.1.3	Ösophaguskarzinom	46
5.1.3.1	Ziele der Palliativtherapie.	47
5.1.3.2	Strategie und Taktik	47
5.1.3.3	Problemstenosen	48
5.1.4	Magenkarzinom	49
5.1.4.1	Passagestörungen	49
5.1.4.2	Obstruktionen bei lumenverlegendem Tumor.	49
5.1.4.3	Blutungen	50
5.2	Palliative Chemotherapie	51
5.2.1	Plattenepithelkarzinom des Ösophagus	51
5.2.1.1	Therapie mit Einzelsubstanzen	51
5.2.1.2	Polychemotherapie	52
5.2.1.3	Therapieprotokolle	53
5.2.2	Magenkarzinom	54
5.2.2.1	Allgemeines	54
5.2.2.2	Zweitlinien-Therapie	54
5.2.2.3	Chemotherapieprotokolle	55
5.3	Palliative Strahlentherapie	56
6	Nachsorge	57
7	Ernährung/Best Supportive Care	58
8	Aktuelle Studien des Zentrums für Gastrointestinale Onkologie	62
8.1	Studienprotokoll beim Ösophaguskarzinom	62
8.2	Studienprotokolle beim Magenkarzinom	62
8.2.1	Adjuvante Therapie.	62
8.2.2	Palliative Therapie	62
8.2.2.1	Firstline-Therapie	62
8.2.2.2	Secondline-Therapie	64
9	Psychoonkologische Aspekte	65
9.1	Zur psychischen Situation von Tumorpatienten	65
9.2	Psychoonkologische und psychosoziale Hilfsangebote für Patienten	66
9.2.1	Psychoonkologischer Dienst (POD) und ambulante Psychosoziale Krebsberatungsstelle (KBS) des Südwestdeutschen Tumorzentrums – Comprehensive Cancer Center Tübingen	66
9.2.2	Sozialdienste	67

9.2.3	Tübinger Projekt: Häusliche Betreuung Schwerkranker . .	67
9.2.4	Selbsthilfe	68
10	Literaturverzeichnis	69
11	Mitarbeiter der Projektgruppe	75

1 Epidemiologie/Risikofaktoren

1.1 Ösophaguskarzinom bzw. Karzinom des ösophago-gastralen Übergangs

Das Ösophaguskarzinom macht etwa 1% aller Malignome aus und ist in Deutschland für etwa 1,8% (Männer) bzw. 0,8% (Frauen) aller tumorbedingten Todesfälle verantwortlich. Die Inzidenz liegt dabei bei 7,5/100 000 für Männer und bei 2/100 000 für Frauen, entsprechend ca. 3700 Neudiagnosen pro Jahr bei Männern und ca. 1000 Neudiagnosen bei Frauen (DKG 2002).

Ätiologisch wichtige Faktoren sind Rauchen und Alkoholkonsum (vor allem beim Plattenepithelkarzinom) bzw. der chronische gastroösophageale Reflux (Adenokarzinom). Andere und durch Studien schlechter zu belegende Faktoren sind Mangelernährung, Achalasie, Laugenverätzungen des Ösophagus, nitrosaminhaltige Lebensmittel, genetische Faktoren und Übergewicht.

1.2 Magenkarzinom

Das Magenkarzinom macht etwa 10% der Malignome bei Männern und etwa 6% aller Malignome bei Frauen aus, mit stetiger Abnahme der Inzidenz in den westlichen Industrienationen. In Deutschland liegt die Inzidenz bei ca. 30/100 000, wobei das Verhältnis von Männern zu Frauen bei ungefähr 1,5:1 liegt. Im Jahr 2002 betraf die Neu-diagnose 11200 Männer und 8250 Frauen (DKG 2002).

Mögliche ätiologische Faktoren sind häufiger Verzehr von Grill-/Pökelprodukten und geräuchertem Fisch, Nitrosamine sowie Rauchen. Andere Faktoren wie Alkohol, Kaffee, schwarzer Tee und Nitrate sind wahrscheinlich nicht auslösend. Für Gemüse, Früchte und Vitamin C ist die Risikosenkung beschrieben.

Eine atrophische Gastritis geht mit einer Erhöhung des relativen Risikos für die Entwicklung eines Magenkarzinoms einher, insbesondere in Kombination mit dem Vorliegen einer perniziösen Anämie. Sichere Empfehlungen zu einem Screening bzw. Überwachungsprogramm für betroffene Patienten existieren jedoch nicht. Die American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE) empfiehlt lediglich

eine (einmalige) Screening-Gastroskopie bei Diagnose einer perniziösen Anämie (Hirota et al. 2006).

Auch der Nachweis einer intestinalen Metaplasie geht mit einer Erhöhung des relativen Risikos für die Entwicklung eines Magenkarzinoms einher. Von der ASGE wird hieraus jedoch keine allgemeine Empfehlung für eine endoskopische Überwachung abgeleitet (Hirota et al. 2006).

Eine Infektion mit *Helicobacter pylori* ist mit einem ca. sechsfach erhöhten Magenkarzinom-Risiko assoziiert. Die durch die Infektion getriggerte Entzündung führt hierbei über Atrophie, Metaplasie und schließlich Dysplasie zur erhöhten Karzinominzidenz. Hierbei spielen sowohl Virulenzfaktoren des Keimes als auch prädisponierende Faktoren auf Seiten des Patienten eine Rolle. Von den im sogenannten Maastricht-2-Consensus-Report empfohlenen Indikationen für eine Eradikation von *Helicobacter* zielen die folgenden auf die Bedeutung von *Helicobacter pylori* als Karzinogen: Atrophische Gastritis; nach Magenresektion bei Karzinom; erstgradige Verwandte von Patienten mit Magenkarzinom.

Ein genetisch erhöhtes Risiko besteht für enge Verwandte von Magenkarzinompatienten (Risiko ca. zwei- bis dreifach) sowie in Familien mit hereditärem nichtpolypösem kolorektalem Karzinom (HNPCC). Auch bei der familiären adenomatösen Polypose (FAP) und dem Peutz-Jeghers-Syndrom besteht eine erhöhte Inzidenz.

Als Konsensus-Kriterien für das familiäre Magenkarzinom gelten: Zwei oder mehr Fälle von Magenkarzinomen des diffusen Typs bei Verwandten 1. und 2. Grades (davon einer vor dem 50. Lebensjahr) **oder** drei oder mehr Fälle von Magenkarzinomen des diffusen Typs bei Verwandten 1. und 2. Grades unabhängig vom Lebensalter. Der häufige Nachweis von Mutationen im E-Cadherin-Gen sowie Hypermethylierungen des E-Cadherin-Promoters sprechen für eine Bedeutung von E-Cadherin als Tumorsuppressorgen. Beim Nachweis einer Keimbahn-Mutation von E-Cadherin sollte eine genetische Beratung der Betroffenen und Prüfung der Indikation zur prophylaktischen Gastrektomie erfolgen.

2 Pathologie (WHO-Klassifikation)

2.1 Ösophaguskarzinom

2.1.1 Plattenepithelkarzinom des Ösophagus

2.1.1.1 Lokalisation und Makroskopie

Lokalisation

Ca. 90% liegen im mittleren und unteren Ösophagusdrittel und nur ca. 10% im oberen Drittel.

Makroskopie

Makroskopisch werden drei Typen unterschieden: Flach, polypös und ulzeriert.

2.1.1.2 Histopathologie, Varianten und Grading

Histopathologie

Maligner epithelialer Tumor mit Plattenepithelzellendifferenzierung, charakterisiert durch keratinozytenartige Zellen mit Interzellularbrücken und/oder Verhornung. Per definitionem liegt eine Infiltration neoplastischer Zellen durch die Basalmembran zumindest bis in die Lamina propria vor. Diese Invasion geht zumeist von einem Carcinoma in situ aus. Die Häufigkeit einer Lymph- oder Hämangiosis steigt mit Zunahme der Invasionstiefe. Ein expansives Wachstumsmuster (breite und glatte Invasionsfront) wird von einem infiltrativen Wachstumsmuster (Tumorzelldissoziation und unscharfe Invasionsfront) unterschieden. Das Ausmaß einer desmoplastischen und/oder inflammatorischen Stromareaktion sowie Verhornung ist sehr variabel. Kleine Herde mit glandulären Formationen oder schleimbildenden Zellen dürfen enthalten sein.

Varianten

- **Verruköses Karzinom:** Definiert durch exophytisch-papilläres Wachstumsmuster, minimale Zellatypien und expansiv-zapfenförmige Invasionsfront. Klinisch liegt eine langsame Tumorprogression und eine sehr geringe Metastasierungsrate vor.
- **Spindelzellkarzinom:** Charakteristisch ist ein makroskopisch polypöses Wachstumsmuster. Histologisch liegen spindelförmige Tumorzellen mit sarkomatösem Aspekt vor. Immunhistoche-

misch und elektronenmikroskopisch kann eine epitheliale Differenzierung in variabler Graduierung nachgewiesen werden.

- **Basaloides Plattenepithelkarzinom:** Solides Wachstumsmuster aus basaloiden Tumorzellen mit Komedonekrosen und hoher Mitose- und Apoptoserate. Weitgehend identische Prognose wie das gewöhnliche Plattenepithelkarzinom.

Grading

Basierend auf den Parametern Anisonukleose, Ausmaß der Keratinisierung und Mitoseaktivität werden gut differenzierte (G1), mäßig differenzierte (G2), schlecht differenzierte (G3) und undifferenzierte (G4) Karzinome graduiert.

Da keine generell akzeptierten morphologischen Kriterien zur Gewichtung der Graduierungsparameter bestehen, liegt eine große Interobservervariabilität vor. Ca. 2/3 der Plattenepithelkarzinome werden als mäßiggradig differenziert.

2.1.1.3 Tumorausbreitung und Stadieneinteilung

Tumorausbreitung

Infolge des Fehlens einer Serosa kann das Ösophaguskarzinom leicht per continuitatem in die Umgebung infiltrieren (Trachea, Bronchien, Mediastinum). Intramural findet sich häufig eine unterminierende Ausdehnung des Karzinoms in der Submukosa. Es empfiehlt sich daher eine intraoperative Schnellschnittuntersuchung der Resektionsränder.

Häufigster Sitz von Metastasen sind die regionären Lymphknoten. Das Risiko einer lymphogenen Metastasierung beträgt ca. 5% für Karzinome, die auf die Mukosa begrenzt sind, 30% für Karzinome mit Infiltration der Submukosa und über 80% für Karzinome mit Infiltration von benachbarten Strukturen oder Organen. Karzinome des oberen Ösophagusdrittels metastasieren zumeist in zervikale und mediastinale Lymphknoten, wohingegen Karzinome des mittleren Drittels in mediastinale, zervikale und obere gastrische Lymphknoten metastasieren. Karzinome des unteren Ösophagusdrittels streuen bevorzugt in untere mediastinale und abdominale Lymphknoten. Häufigste Lokalisationen hämatogener Metastasen sind die Lunge und die Leber. Seltener Lokalisationen sind das Skelettsystem, die Nebennieren und das Gehirn.

TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung

Die TNM-Klassifikation (6. Auflage, 2002) ist in Tabelle 1 zusammenfassend wiedergegeben. Die aus dieser Klassifikation abgeleitete Stadiengruppierung ist in Tabelle 2 dargestellt. Die Klassifikation gilt nur für Karzinome. Die histologische Diagnosesicherung und Unterteilung der Fälle nach histologischem Typ ist erforderlich. Die pT-, pN- und pM-Kategorien entsprechen den T-, N- und M-Kategorien. Das Fehlen oder Vorhandensein von Residualtumoren nach Behandlung kann durch die R-Klassifikation beschrieben werden: R0 = kein Residualtumor, R1 = mikroskopischer Residualtumor, R2 = makroskopischer Residualtumor.

Tabelle 1 TNM-Klassifikation des Ösophagus

T – Primärtumor

TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor infiltriert Lamina propria oder Submukosa
T2	Tumor infiltriert Muscularis propria
T3	Tumor infiltriert Adventitia
T4	Tumor infiltriert Nachbarstrukturen

N – Regionäre Lymphknoten

NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen Üblicherweise sollten 6 oder mehr Lymphknoten histologisch untersucht werden

M – Fernmetastasen

MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Für Tumoren des unteren thorakalen Ösophagus

M1 a	Metastase(n) in zöliakalen Lymphknoten
M1 b	Andere Fernmetastasen

Für Tumoren des oberen thorakalen Ösophagus

M1 a	Metastase(n) in zervikalen Lymphknoten
M1 b	Andere Fernmetastasen

Für Tumoren des mittleren thorakalen Ösophagus

M1 a	Nicht anwendbar
M1 b	Nichtregionäre Lymphknoten oder andere Fernmetastasen

Tabelle 2		Stadiengruppierung	
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium IIA	T2,T3	N0	M0
Stadium IIB	T1,T2	N1	M0
Stadium III	T3	N1	M0
	T4	Jedes N	M0
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M1
Stadium IVA	Jedes T	Jedes N	M1 a
Stadium IVB	Jedes T	Jedes N	M1 b

2.1.1.4 Prognose und prognostische Faktoren

Prognose

Die Gesamtprognose des Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus ist mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von durchschnittlich 10% schlecht.

Prognostische Faktoren

Wichtigster morphologischer Faktor für die Prognose ist das Ausmaß der Tumorausbreitung (TNM-Klassifikation). Sämtliche prognostischen Studien zeigen, dass der Grad der Tiefeninvasion und das Vorhandensein von nodalen oder hämatogenen Metastasen unabhängige prognostische Faktoren darstellen. Insbesondere ist eine Lymphknotenbeteiligung unabhängig von der Ausdehnung des Primärtumors Indikator für eine schlechte Prognose. Die Mehrzahl der prognostischen Studien zeigt keinen signifikanten Einfluss des Tumorgradings auf die Überlebensraten. Weitere histopathologische Befunde assoziiert mit einer schlechten Prognose sind eine Lymphangiosis und/oder Hämangiosis carcinomatosa und der infiltrative Wachstumstyp des Primärtumors. Eine starke lymphozytäre Stromareaktion ist mit einer besseren Prognose assoziiert.

Biomolekulare Faktoren: Der immunhistochemische Proliferationsindex (MiB1/Ki-67) stellt keinen unabhängigen prognostischen Faktor dar. Die Determination der DNA-Ploidie bringt keine prognostischen Zusatzinformationen. Verschiedene molekulare Faktoren (Wachstumsfaktoren und deren Rezeptoren, Onkogene wie c-erb-B2, Tumor-

suppressorgene, Matrixproteinasen) konnten in den bisherigen Studien keine klinische Bedeutung für die Praxis erzielen.

2.1.2 Adenokarzinom des Ösophagus

2.1.2.1 Epidemiologie, Ätiologie und Lokalisationen

Epidemiologie

In Industrieländern hat die Inzidenz der Adenokarzinome des Ösophagus und der Adenokarzinome des ösophagogastralen Übergangs mit einer jährlichen Zuwachsrate von 5–10% dramatisch zugenommen. Es besteht eine starke Dominanz für das männliche Geschlecht.

Ätiologie

Wichtigste Vorläuferläsion und Risikofaktor für ein Adenokarzinom im distalen Ösophagus und auch in der ösophagogastralen Übergangszone (siehe Kapitel 2.2) ist die Barrett-Schleimhaut, definiert als intestinale Metaplasie im distalen Ösophagus. Diese ist typischerweise assoziiert mit einer gastroösophagealen Refluxkrankheit.

Lokalisation

Adenokarzinome entstehen zumeist im unteren Ösophagusdrittel in einer vorbestehenden Barrett-Mukosa und hier insbesondere in den proximalen Ausläufern. Selten sind sie im mittleren und proximalen Ösophagusdrittel lokalisiert, ausgehend von heterotopen Inseln einer gastralen Mukosa, deren Häufigkeit ca. 10% beträgt.

2.1.2.2 Histopathologie

Adenokarzinome ausgehend von einer Barrett-Mukosa weisen typischerweise papilläre und/oder tubuläre Wachstumsmuster auf. Karzinome vom diffusen Typ bzw. Siegelringzellkarzinome und muzinöse Adenokarzinome sind eher selten. Adenokarzinome der Barrett-Schleimhaut zeigen überwiegend einen hohen bis mäßigen Differenzierungsgrad.

2.1.2.3 Tumorausbreitung und Stadieneinteilung

Tumorausbreitung

Das lokale Ausbreitungsmuster entspricht dem Plattenepithelkarzinom. Eine distale Ausbreitung per continuitatem in den Magen ist

möglich. Barrett-assoziierte Adenokarzinome metastasieren in para-ösophageale und paragastrische Lymphknoten der kleinen Kurvatur sowie in zervikale Lymphknoten. Hämatogene Metastasen treten spät auf.

Die **Stadieneinteilung** erfolgt nach TNM-Klassifikation (siehe Tabelle 1).

2.1.2.4 Prognose und prognostische Faktoren

Prognose

Die 5-Jahres-Überlebensrate nach chirurgischer Resektion beträgt in den meisten Studien weniger als 20%. Eine deutlich bessere Prognose weisen superfizielle Adenokarzinome (pT1) auf mit 5-Jahres-Überlebensraten zwischen 65 und 80%.

Prognostische Faktoren

Die wichtigsten prognostischen Faktoren sind das Ausmaß der Tiefeninvasion (T-Stadium) und das Vorliegen von Lymphknoten- und/oder Fernmetastasen.

2.1.3 Sonstige Karzinome des Ösophagus

- **Adenosquamöses Karzinom:** Charakterisiert durch eine jeweils signifikante squamöse und glanduläre Komponente.
- **Mukoepidermoides Karzinom und adenoidzystisches Karzinom:** Seltene primäre Neoplasien des Ösophagus, wohl von ortsständigen ösophagealen Drüsen ausgehend und in ihrer Morphologie den gleichnamigen Neoplasien der Speicheldrüsen entsprechend.
- **Kleinzelliges endokrines Karzinom des Ösophagus:** Sehr seltene primäre Neoplasie des Ösophagus, hinsichtlich des morphologischen Bildes und der Prognose kleinzelligen Karzinomen der Lunge entsprechend.

2.2 Adenokarzinome des ösophagogastralen Übergangs

2.2.1 Definition, Diagnosekriterien und Ätiologie

Definition und Diagnosekriterien

Adenokarzinome, die den ösophagogastralen Übergang überschreiten.

Diese Definition beinhaltet viele Tumoren, die früher als Kardiakarzinome bezeichnet wurden. Dagegen werden Plattenepithelkarzinome, die in der ösophagogastralen Übergangszone lokalisiert sind, dem distalen Ösophagus zugerechnet.

Dieser neu in der WHO-Klassifikation enthaltenen Definition liegt zugrunde, dass nach aktueller Ansicht die Kardia keine definierte anatomische Region darstellt und die bislang als Kardiomukosa bezeichnete Schleimhaut (geschlängelte, tubuläre Drüsen aus schleimbildenden Zylinderepithelien) keine für die Topographie beweisende Morphologie darstellt: Die sogenannte Kardiomukosa kann auch im distalen Ösophagus vorkommen und reicht selten weiter als 2–3 mm aboral der Plattenepithelgrenze im distalen Ösophagus. Zudem zeigen neuere anatomische Studien, dass der proximale Magen ausschließlich von oxyntischen Epithelien ausgekleidet wird. Einige Autoren kommen daher aktuell zu der Auffassung, dass die sogenannte Kardiomukosa keine normale Magenschleimhaut, sondern eine erworbene Mukosaform infolge einer chronischen Entzündung im distalen Ösophagus darstellt. Die nachfolgenden Richtlinien wurden demzufolge in der aktuellen WHO-Klassifikation definiert:

- Adenokarzinome, die den anatomischen ösophagogastralen Übergang überschreiten, werden als Adenokarzinome des ösophagogastralen Übergangs definiert, unabhängig von der Lokalisation der Haupttumormasse.
- Adenokarzinome, die vollständig proximal des anatomischen ösophagogastralen Übergangs lokalisiert sind, werden als Adenokarzinome des Ösophagus bezeichnet.
- Adenokarzinome, die vollständig distal des anatomischen ösophagogastralen Übergangs lokalisiert sind, werden nicht mehr als Kardiakarzinome, sondern als Karzinome des proximalen Magens bzw. des Magenkorpus bezeichnet.

Ätiologie/Pathogenese

Die intestinale Metaplasie auf dem Boden eines gastroösophagealen Reflux wird als Vorläuferläsion für Adenokarzinome des ösophagogastralen Übergangs angeschuldigt. Dabei fällt auf, dass das Karzinomrisiko für Patienten mit intestinaler Metaplasie im Ösophagus (Barrett-Mukosa) deutlich höher ist als für Patienten mit intestinaler Metaplasie im proximalen Magen.

2.2.2 Histopathologie

Papilläre, tubuläre, muzinöse und Siegelringzell-Adenokarzinome treten auf. Dabei sind muzinöse Karzinome und Siegelringzellkarzinome im proximalen Magen viel seltener als im distalen Magen.

2.2.3 Tumorausbreitung und Stadieneinteilung

Tumorausbreitung

Adenokarzinome des ösophagogastralen Übergangs weisen häufig eine Tendenz zur proximalen submukösen lymphogenen Ausbreitung in den Ösophagus auf. Daher ist eine intraoperative Schnellschnittuntersuchung des proximalen Resektionsrandes erforderlich. Lymphknotenmetastasen liegen bevorzugt im ösophagogastrischen Winkel und entlang der A. gastrica sinistra. Zudem können parazervikale und paraaortale Lymphknotenstationen befallen sein. Die regionalen Lymphknoten sind bislang für Karzinome des ösophagogastralen Übergangs nicht ausreichend definiert.

Stadieneinteilung

Für Karzinome des ösophagogastralen Übergangs gibt es bislang keine eigenständige TNM-Klassifikation. Daher werden Karzinome, die überwiegend auf der gastralen Seite lokalisiert sind, nach TNM für gastrale Tumoren klassifiziert (Tabelle 4) und Karzinome, die überwiegend auf der ösophagealen Seite liegen, nach TNM für Ösophaguskarzinome (Tabelle 1).

2.2.4 Prognose und prognostische Faktoren

Es liegt eine signifikante Beziehung zwischen dem Grading und der Prognose vor. So liegt die 5-Jahres-Überlebensrate für G1- und G2-Karzinome bei 31% gegenüber 17% bei G3-Karzinomen. Zudem ist der Lymphknotenstatus von signifikanter prognostischer Bedeutung.

2.3 Adenokarzinom des Magens

2.3.1 Pathogenese

Die Ätiologie ist multifaktoriell, wobei zumeist eine länger bestehende atrophische Gastritis beim intestinalen Typ zugrunde liegt. Für den intestinalen Subtyp liegt eine pathogenetische Beziehung mit der Ernährung vor. Hohe Salzeinnahmen, geräucherter und gepökelter Fisch und Chilipepper erhöhen das Risiko. Frisches Obst und Gemüse vermindern durch ihre antioxidativen Effekte das Risiko. Eine Risikoerhöhung besteht bei Gallereflux, insbesondere nach einer Billroth-II-Operation.

Wichtigster Risikofaktor ist die *Helicobacter-pylori*-Gastritis. Diese induziert phänotypische Veränderungen der Magenschleimhaut, charakterisiert durch eine Mukosaatrophie, intestinale Metaplasie und intraepitheliale Neoplasie. Magenkarzinome können im Rahmen eines hereditären, nicht polypösen Kolonkarzinom-Syndroms (HNPCC) entstehen. Es handelt sich dabei um intestinale Typen des Magenkarzinoms, ohne Assoziation mit einer *Helicobacter-pylori*-Infektion.

2.3.2 Lokalisation und Makroskopie

Lokalisation

Häufigste Primärlokalisierung ist das Magenantrum, einschließlich der Pylorusregion. Karzinome des Magenkorpus sind typischerweise entlang der großen oder kleinen Kurvatur lokalisiert.

Makroskopie

Beim Magenfrühkarzinom (Definition: Karzinom limitiert auf die Mukosa und/oder Submukosa, unabhängig vom Lymphknotenstatus) werden endoskopisch-makroskopisch 5 Varianten unterschieden:

- Typ I exophytische Läsion
- Typ IIa erhabene Läsion
- Typ IIb flache Läsion
- Typ IIc eingesunkene Läsion
- Typ III ulzerierte Läsion

Das makroskopische Erscheinungsbild des fortgeschrittenen Magenkarzinoms wird entsprechend der Borrmann-Klassifikation in 4 Formen unterteilt:

- Typ I polypoid
- Typ II pilzförmig
- Typ III ulzeriert
- Typ IV infiltrativ

Unter den intestinalen Adenokarzinomen dominieren die Typen II und III, beim diffusen Karzinom Typ IV unter Ausbildung plaqueartiger Läsionen. Bei fortgeschrittener diffuser Infiltration entsteht eine Linitis plastica (Feldflaschenmagen) mit verdickter starrer Magenwandung und eingeengter Lichtung.

2.3.3 Histopathologie, Varianten und Grading

Histopathologie

Nach WHO-Klassifikation werden die vier nachfolgenden Wachstumsmuster unterschieden. Diese können gemischt und kombiniert vorliegen, wobei die diagnostische Typisierung nach dem prädominierenden Anteil erfolgt.

Varianten

- **Tubuläres Adenokarzinom:** Enthält runde oder spaltförmige und auch verzweigte Tubuli mit variablem Durchmesser. Diese werden von kubischen bis zylindrischen Tumorzellen ausgekleidet. In der gering differenzierten Variante sind die Tumorzellen überwiegend solide angeordnet. Das Ausmaß einer desmoplastischen und lymphozytären Stromareaktion ist variabel.
- **Papilläres Adenokarzinom:** Zumeist gut differenzierte und exophytisch gewachsene Karzinome aus fingerförmigen fibrovaskulären Septen, die von kubischen bis zylindrischen Tumorzellen überzogen werden. Selten liegen mikropapilläre Formen vor. Eine Kombination mit tubulären Drüsen ist häufig (tubulo-papilläres Adenokarzinom).
- **Muzinöses Adenokarzinom:** Enthalten per definitionem mehr als 50% extrazelluläre Schleimmassen. Zwei Varianten werden unterschieden: Einerseits ausgebildete Drüsen mit schleimbildenden Epithelien und interstitiellen Muzinen. Andererseits Ketten und

Cluster aus unregelmäßig angeordneten, in den Schleimmassen flottierenden Tumorzellen. Siegelringzellen können enthalten sein.

- **Siegelringzellkarzinom:** Per definitionem müssen mehr als 50% des Karzinoms aus Tumorzellen mit intrazytoplasmatischen Muzinvakuolen bestehen. Fünf zytologische Varianten werden differenziert (klassische Siegelringzellen, histiozytenartige Tumorzellen, eosinophile Tumorzellen, kleine Tumorzellen mit nur wenigen Muzinen, anaplastische Zellen mit nur wenigen Muzinen). Diese Zelltypen kommen in variabler Häufigkeit und Durchmischung vor. Die Tumorzellen liegen zumeist dissoziiert, können aber auch drüsige und solide Muster bilden. Typisch ist eine starke desmoplastische Stromareaktion. Eine immunhistochemische Zytokeratindarstellung in den Tumorzellen ist in der Beurteilung von Resektionsrändern und Lymphknoten hilfreich.

Die Tumorklassifikation nach Laurén (Tabelle 3) hat sich in epidemiologischen Studien sehr bewährt. Von Bedeutung für chirurgische Therapieverfahren ist die Beobachtung, dass beim diffusen Typ die makroskopisch feststellbare Tumorgrenze oft nicht der mikroskopischen entspricht. Mikroskopischer Nachweis von Tumorzellen ist noch bis zu 10 cm vom makroskopischen Rand entfernt möglich. Dagegen ist beim intestinalen Typ zumeist eine genaue makroskopische Tumorabgrenzung möglich. Eine intraoperative Beurteilung der Resektionsränder mittels Schnellschnittuntersuchung sollte erfolgen. Etwa 46% der Magenkarzinome sind vom intestinalen Typ und ca. 37% vom diffusen Typ. Tumoren mit in etwa gleich häufiger intestinaler und diffuser Komponente werden als gemischte Karzinome benannt. Zu stark undifferenzierte Karzinome werden nach Laurén als indeterminate klassifiziert.

Tabelle 3 Klassifikation des Magenkarzinoms nach Laurén

Intestinaler Typ:	<ul style="list-style-type: none">• Bildet überwiegend Drüsen• Tumorzellen ähneln atypischen intestinalen Zylinderepithelien• Meist nur geringe Schleimbildung• Expansives Wachstum mit meist guter Begrenzung• Oft ausgeprägte lymphozytäre Stromareaktion
Diffuser Typ:	<ul style="list-style-type: none">• Dissoziiert liegende Tumorzellen• Oft reichliche Schleimbildung• Ausgedehnte Infiltration der Magenwand• Sehr unscharfe Tumorbegrenzung• Eher geringe lymphozytäre Stromareaktion

Grading

Dieses erfolgt nach WHO für Adenokarzinome des Magens dreistufig und gilt streng genommen nur für tubuläre Karzinome. Die anderen Typen des Magenkarzinoms werden nicht graduiert. Gut differenzierte Karzinome weisen wohlgeformte Drüsen auf mit Tumorzellen, die an metaplastisches, intestinales Epithel erinnern. Schlecht differenzierte Karzinome (G3) enthalten stark irreguläre sowie solide Strukturen oder enthalten dissoziiert und in Clustern angeordnete Tumorzellen mit Muzinbildung. Mäßig differenzierte Karzinome (G2) weisen ein morphologisches Bild zwischen G1 und G3 auf.

2.3.4 Tumorausbreitung und Stadieneinteilung

Tumorausbreitung

Insbesondere der diffuse Typ des Magenkarzinoms infiltriert bzw. penetriert frühzeitig die Serosa und die subserösen Lymphgefäße als Basis für eine peritoneale Dissemination. Eine Infiltration von Nachbarorganen erfolgt zumeist in das Duodenum, insbesondere beim diffusen Typ. Die Lymphdrainage des Magens erfolgt durch ein dichtes Lymphgefäßnetz, das bis in die Mukosa reicht, wodurch sich die relativ hohe lymphogene Metastasierungsrate des Magenfrühkarzinoms erklärt. Die in den Ductus thoracicus gelangten Tumorzellen können zu einer linksseitigen supraklavikulären Lymphknotenme-

tastase führen („Virchow-Drüse“). Die Häufigkeit von Lymphknotenmetastasen ist ab T2-Karzinomen beim intestinalen und diffusen Typ in etwa gleich häufig. Die hämatogene Metastasierung erfolgt beim intestinalen Karzinom bevorzugt in die Leber. Des Weiteren finden sich nicht selten Nebennieren- und Skelettmetastasen. Das diffuse Magenkarzinom metastasiert bevorzugt in die peritoneale Oberfläche. Bilaterale Ovarialmetastasen (transperitoneal oder hämatogen) sind typisch für das diffuse Magenkarzinom und werden als Krukenbergtumoren bezeichnet.

Stadieneinteilung

Die TNM-Klassifikation des Magenkarzinoms ist in Tabelle 4 zusammengefasst wiedergegeben.

Tabelle 4 TNM-Klassifikation des Magens

T – Primärtumor

TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ: Intraepithelialer Tumor ohne Infiltration der Lamina propria
T1	Tumor infiltriert Lamina propria oder Submukosa
T2	Tumor infiltriert Muscularis propria oder Subserosa
T2a	Tumor infiltriert Muscularis propria
T2b	Tumor infiltriert Subserosa
T3	Tumor penetriert Serosa (viszerales Peritoneum), infiltriert aber nicht benachbarte Strukturen
T4	Tumor infiltriert benachbarte Strukturen

N – Regionale Lymphknoten

NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in 1–6 regionären Lymphknoten
N2	Metastasen in 7–15 regionären Lymphknoten
N3	Metastasen in mehr als 15 regionären Lymphknoten Üblicherweise sollten 15 oder mehr Lymphknoten histologisch untersucht werden

M – Fernmetastasen

MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Die aus der TNM-Klassifikation abgeleitete Stadiengruppierung des Magenkarzinoms nach UICC ist in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5 Stadiengruppierung			
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1	N0	M0
Stadium IB	T1	N1	M0
	T2 a/b	N0	M0
Stadium II	T1	N2	M0
	T2 a/b	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadium IIIA	T2 a/b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
Stadium IIIB	T3	N2	M0
Stadium IV	T4	N1,N2,N3	M0
	T1,T2,T3	N3	M0
	Jedes T	Jedes N	M1

2.3.5 Prognose und prognostische Faktoren

Die wichtigsten Prognosefaktoren sind im TNM-Stadium enthalten. So haben Patienten mit T1-Karzinomen, limitiert auf die Mukosa oder Submukosa, eine 5-Jahres-Überlebensrate von ca. 95%. Bei Karzinomen mit Infiltration der Muscularis propria beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate 60–80%, wohingegen sie bei Karzinomen mit Infiltration der Subserosa bei ca. 50% liegt. Der Lymphknotenstatus ist ein wichtiger Prognosefaktor. Im Nodalstatus N2 beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate ca. 11%. Hinsichtlich der histologischen Tumortypisierung wird in den meisten Studien angeführt, dass der diffuse Typ nach Laurén-Klassifikation eine schlechtere Prognose gegenüber dem intestinalen Typ des Magenkarzinoms aufweist. Karzinome mit starker inflammatorischer Stromareaktion weisen zumeist eine bessere Prognose auf.

2.4 Seltene Varianten des Magenkarzinoms

- **Adenosquamöses Karzinom:** Karzinome mit gemischtem Aufbau aus Adenokarzinom- und Plattenepithelkarzinom-Komponenten mit morphologischen Übergängen. Neoplasien mit distinkter Grenze zwischen diesen beiden Komponenten werden als Kollisionsstumoren bezeichnet.
- **Plattenepithelkarzinom:** Plattenepithelkarzinome des Magens sind sehr selten.
- **Undifferenzierte Karzinome:** Weisen keinerlei Differenzierungsmerkmale auf außer dem Nachweis eines epithelialen Zellphänotyps (z.B. immunhistochemische Zytokeratin-Expression).
- Weitere sehr seltene primäre Magenkarzinome: Kleinzelliges endokrines Karzinom, Choriokarzinom, embryonales Karzinom, hepatoides Adenokarzinom.

3 Diagnostik

3.1 Klinisches Bild

Symptome treten sowohl beim Ösophagus- als auch beim Magenkarzinom meist erst im fortgeschrittenen Krankheitsstadium auf. Während die beim Ösophaguskarzinom (und Kardiakarzinom) typische Dysphagie für den Patienten erst wahrnehmbar wird, wenn bereits mehr als die Hälfte des Ösophaguslumens verlegt ist, sind die Beschwerden beim Magenkarzinom noch uncharakteristischer. Hierzu gehören Leistungsschwäche, uncharakteristische Oberbauchbeschwerden, Appetitlosigkeit, Völlegefühl, frühes Sättigungsgefühl, Erbrechen, epigastrische Schmerzen und Dyspepsie. Für die Abklärung einer Dyspepsie existieren diagnostische Empfehlungen, die insbesondere bei Vorliegen von Alarmsymptomen zur Durchführung einer Ösophagogastroduodenoskopie raten (Talley et al. 2005).

Alarmsymptome bei Dyspepsie

- Lebensalter > 55 Jahre beim Neuaufreten einer Dyspepsie
- Karzinome im oberen Gastrointestinaltrakt in der Familienanamnese
- Unbeabsichtigter Gewichtsverlust
- Gastrointestinale Blutung
- Zunehmende Dysphagie
- Odynophagie
- Unerklärte Eisenmangelanämie
- Persistierendes Erbrechen
- Tastbare Resistenz oder Lymphknotenschwellungen
- Ikterus

3.2 Endoskopie

Es sollten sieben bis zehn Biopsien aus dem tumorverdächtigen Areal entnommen werden (Jacobson et al. 2003). Aus Ulzerationen im Magen sollen Biopsien aus allen vier Quadranten am Rand sowie aus dem Ulkusgrund entnommen werden (Hatfield et al. 1975). Polypöse Läsionen des Magens sollten biopsiert werden und bei Nachweis eines Adenoms oder einer Größe über zwei Zentimeter mit der

Schlinge abgetragen werden (Ginsberg et al. 1996, Hirota et al. 2006). Eine Säuresuppressionstherapie wird empfohlen (ReMine et al. 1981). Nach Abtragung eines Adenoms im Magen wird eine endoskopische Kontrolle nach einem Jahr empfohlen (Hirota et al. 2006).

Chromoendoskopische Verfahren können einen Beitrag in der Frühdiagnostik zur besseren Beurteilung diskreter Schleimhautveränderungen leisten. Auch lassen sich mit Färbeverfahren zusätzliche Informationen über die Ausdehnung des Befundes gewinnen. Dies gilt insbesondere für die Anwendung der Lugol'schen Lösung im Ösophagus, womit auch das Aufspüren diskreter Zweitbefunde erleichtert wird. Bei der Überwachung des Barrett-Ösophagus kann die Anwendung von Methylenblau eine gezielte Biopsie Dysplasie- oder Karzinom-verdächtiger Areale erleichtern. Eine verbesserte Visualisierung insbesondere von dysplastischen Arealen und Frühkarzinomen kann durch Verstärkung der Reliefstruktur der Schleimhaut durch Verwendung von Indigokarmin erzielt werden. Durch moderne Vergrößerungs-Verfahren („Zoom-Endoskopie“) kann die diagnostische Ausbeute alleine oder in Kombination mit Färbemethoden weiter gesteigert werden.

3.3 Endoskopischer Ultraschall

Der Endoskopische Ultraschall (EUS) ist die Methode der Wahl zum lokoregionären Staging von Ösophagus- und Magenkarzinomen. Beim Ösophaguskarzinom ist sie zur Planung einer stadiengerechten Therapie unabdingbar. Ebenso notwendig ist sie zur Beurteilung einer lokal-ablativen Therapiemöglichkeit bei frühen oberflächlichen Tumoren von Magen und Ösophagus.

Die endosonographisch geführte Feinnadelpunktion (EUS-FNP) verbessert das Ergebnis des Lymphknotenstagings beim Ösophaguskarzinom noch weiter.

Auch beim Verlaufsstaging nach neoadjuvanter Radiochemotherapie zeigt die EUS gute Resultate, wenngleich nicht sicher zwischen posttherapeutisch-entzündlichen und vital-neoplastischen Wandveränderungen unterschieden werden kann. Eingeschränkt ist in dieser Situation auch die Beurteilung von Lymphknotenvergrößerungen; auch hier kann jedoch die EUS-FNP die Ergebnisse verbessern.

3.4 Perkutane Sonographie

Die perkutane Sonographie des Abdomens dient im Rahmen des Staging zum Nachweis von Fernmetastasen und Lymphknotenmetastasen. Gegebenenfalls sollte sie durch eine Sonographie der zervikalen und supraclaviculären Regionen bei hochsitzendem Ösophaguskarzinom ergänzt werden.

3.5 Computertomographie Thorax, Abdomen und Hals

Dazu ist eine gute orale Kontrastierung (möglichst mit negativem Kontrastmittel, z.B. mit Wasser) sinnvoll. Seit der Einführung der Mehrzeilentchnologie kann eine genauere Darstellung der Tumorausdehnung mit Möglichkeiten der multiplanaren Rekonstruktion durchgeführt werden. Eine kontrastverstärkte Computertomographie (CT) des Halses und des Abdomens dient zur Detektion von Fernmetastasen. Die Abdominal-CT dient insbesondere dem Nachweis von Lymphknotenmetastasen im Oberbauch und von Lebermetastasen (komplementär zur Oberbauchsonographie).

3.6 Magnetresonanztomographie bei Verdacht auf Leberfiliae

Die Magnetresonanztomographie (MRT, auch Kernspintomographie) erbringt keine wesentlichen Zusatzinformationen bezüglich Tumorausdehnung. Ihre Hauptindikation besteht in der Charakterisierung sonographisch und CT-morphologisch unklarer Leberläsionen (Stufendiagnostik). Zur Frage der Tumorf infiltration des Herzens kann eine Kardio-MRT mit Cine-Technik nützlich sein.

3.7 Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und PET/CT

Ösophaguskarzinome zeigen eine intensive [18F]-FDG-Anreicherung und können in der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) bzw. PET/CT mit hoher Sensitivität nachgewiesen werden. Wie mehrere klinische Studien in den letzten Jahren zeigen konnten, ist die diagnostische Genauigkeit der FDG-PET im Nachweis von nicht-regionalen Lymphknoten- und Fernmetastasen signifikant höher als die der der-

zeitigen Standarddiagnostik mit alleinigem CT und EUS. Nach (neoadjuvanter) Radiochemotherapie kann das histologische Ansprechen von Ösophaguskarzinomen in der PET frühzeitig mit einer diagnostischen Genauigkeit von etwa 80% festgestellt werden, während im CT und EUS nicht sicher zwischen Nekrose und vitalem Resttumor unterschieden werden kann. Patienten mit vitalem Tumorgewebe in der PET nach neoadjuvanter Radiochemotherapie (= Nonresponder) weisen auch nach Tumorresektion eine sehr schlechte Prognose auf. Deshalb wird die FDG-PET bzw. PET/CT bei Verfügbarkeit zum Staging (Ausschluss M1) und in der Verlaufskontrolle nach neoadjuvanter Therapie beim Ösophaguskarzinom empfohlen.

3.8 Ösophagusbreischluck/Magen-Darm-Passage

Zur Abklärung einer Dysphagie bzw. zum Ausschluss oder Nachweis von Tumoren in Ösophagus und Magen ist die Endoskopie die Methode der Wahl. Röntgendarstellungen können jedoch wichtige zusätzliche Informationen liefern.

Die Kontrastdarstellung (Doppelkontrasttechnik) des Ösophagus dient zur Einordnung der pathologischen Veränderungen in den anatomischen Gesamtzusammenhang. Metrische Angaben sollten eine exakte Tumorlokalisierung zum oberen Ösophagussphinkter, zur Trachealbifurkation und Kardia ermöglichen. Des Weiteren dient sie zur Beurteilung von Stenosen, Knickbildungen, Achsabweichungen und Fistelbildungen (bei bestehendem Fistelverdacht sollte die Untersuchung mit wasserlöslichem Kontrastmittel durchgeführt werden). Sie eignet sich zusätzlich zur postinterventionellen Kontrolle, z. B. nach endoskopischer Stentimplantation (mit wasserlöslichem Kontrastmittel). Für eine primäre Endoskopie sprechen im Falle einer Stent-Dysfunktion die Möglichkeiten zu einer sofortigen Therapie im Rahmen der Endoskopie (Bolusentfernung, Argon-Plasma-Koagulation, Einlage eines weiteren Stents).

Eine Magen-Darm-Passage kann zur Beurteilung der Magenkonfiguration vor einer eventuellen operativen Therapie (Magenhochzug) hilfreich sein.

Für die Diagnostik des Magenkarzinoms spielt die Magen-Darm-Passage nur noch eine untergeordnete Rolle. Besonders bei der Linitis

plastica können eine radiologisch nachweisbare Wandstarre und Motilitätsstörungen zur Diagnosefindung beitragen.

3.9 Laparoskopie

Die Laparoskopie, durchgeführt als konventionelle oder Minilaparoskopie, ist das sensitivste Verfahren zum Nachweis einer Peritonealkarzinose oder kleiner, der Bildgebung entgehender Lebermetastasen. Sie ist indiziert, wenn klinische Hinweise, wie Aszites (besonders sensitiver Nachweis durch die EUS) oder Linitis plastica, auf ein fortgeschrittenes Tumorleiden vorliegen, die Bildgebung aber einen resektablen Tumor suggeriert.

4 Kurativ intendierte Therapie

4.1 Plattenepithelkarzinom des Ösophagus

4.1.1 Chirurgie

4.1.1.1 Einleitung

Im Gegensatz zum Adenokarzinom des Ösophagus, welches, von wenigen Ausnahmen abgesehen, auf dem Boden einer Barrett-Dysplasie entsteht und deshalb praktisch nur im distalen Drittel lokalisiert ist, können Plattenepithelkarzinome im gesamten Verlauf der Speiseröhre auftreten. Dies macht unterschiedliche chirurgisch-therapeutische Konzepte notwendig.

Plattenepithelkarzinome im distalen Drittel im Tumorstadium T1 und T2 können chirurgisch wie Barrett-Karzinome behandelt werden. Während der Embryogenese entwickelt sich der distale Ösophagus mit der Nabelschleife und metastasiert daher lymphogen vor allem in die Lymphknoten am Truncus coeliacus. Im Gegensatz dazu hat der orale Ösophagus entwicklungsgeschichtlich eine enge Lagebeziehung zum Tracheobronchialsystem, die die chirurgische Radikalität erheblich einschränkt.

Plattenepithelkarzinome sind zumeist durch ein diffuses und submuköses Wachstum gekennzeichnet. Sie erreichen früh die in der Submukosa verlaufenden Lymphgefäße, die longitudinal angelegt sind und eine frühe lymphogene Metastasierung ermöglichen. Aufgrund des submukösen Wachstums sind daher größere Sicherheitsabstände erforderlich.

Beim Barrett-Karzinom sind durch chronisch entzündliche Reaktionen aufgrund einer mehrjährigen Refluxösophagitis die Lymphbahnen verödet, weshalb eine Metastasierung in den Lymphbahnen erst später auftritt.

Die Resektion stellt nach wie vor die Standardtherapie dar. In spezialisierten endoskopischen Zentren werden vermehrt auf die Mukosa begrenzte Tumore mit guten Ergebnissen endoskopisch Mukosa-reseziert. Lokal fortgeschrittene Tumore (T3, eingeschränkt T4) werden überwiegend einer neoadjuvanten Radiochemotherapie zugeführt und erst dann operiert.

Bei allen Operationen an der Speiseröhre ist jedoch immer noch eine vergleichsweise hohe Morbidität (bis zu 30%) und eine Letalität von

10% sowie eine bescheidene Prognose trotz chirurgisch radikaler Therapie zu berücksichtigen. Gerade Patienten mit Plattenepithelkarzinomen weisen nahezu regelhaft pulmonale und/oder hepatische Komorbiditäten auf.

4.1.1.2 Vorgehen

Plattenepithelkarzinom

Oberhalb der Bifurkation:

T1 → Resektion¹

T2,3 → neoadjuvante Radiochemotherapie → Resektion¹

T(3),4 → definitive Radiochemotherapie

Unterhalb der Bifurkation:

T1,2 → Resektion²

T3,(4) → neoadjuvante Radiochemotherapie → Resektion²

T4 → definitive Radiochemotherapie

Adenokarzinom

T1 → Merendino-Operation

T2,3 → Resektion²

Zugang: posterolaterale Thorakotomie rechts, wobei ein thorakaler Periduralkatheter wünschenswert und eine seitengetrennte Intubation Voraussetzung ist.

Nach Eröffnen des rechten Hemithorax und Inspektion der Pleurahöhle werden das Ligamentum pulmonale durchtrennt und die kollabierte Lunge nach ventral gehalten. Die Pleura mediastinalis wird medial vom Durchtritt der Vena cava inferior durch das Zwerchfell am Herzbeutel entlang hinauf bis zum rechten Hauptbronchus inzidiert. Lateral verläuft die Inzision medial der Vena azygos. Nur in Ausnahmefällen (z. B. sehr distales Adenokarzinom) wird auf die Durchtrennung der Vena azygos im Mündungsbereich verzichtet. Der

¹ Resektion: abdomino-rechtsthorakale-zervikale modifizierte en-bloc-Resektion mit 2-Felder-Lymphadenektomie und orthotoper Mageninterposition mit zervikaler Anastomose.

² Resektion: abdomino-rechtsthorakale modifizierte en-bloc-Resektion mit 2-Felder-Lymphadenektomie und Mageninterposition mit intrathorakaler Anastomose.

Ösophagus wird en bloc mit dem mediastinalen Fettgewebe und den Hiluslymphknoten reseziert. Dorsale Resektionslinie ist die Adventitia der Aorta, ventral der Herzbeutel und beide Hauptbronchien bzw. die Trachea. Wichtig ist die zwerchfellnahe Umstechung bzw. sichere Ligatur des Ductus thoracicus. Die Lymphknotendissektion links der Trachea ist bei Lokalisation unterhalb der Bifurkation nicht obligatorisch erforderlich (D2-Lymphknoten); dabei muss der Nervus laryngeus recurrens sinister jedoch beachtet werden. Das Absetzen des Präparates nach kranial erfolgt je nach Lokalisation oberhalb der Vena azygos in der Pleurakuppe bzw. zervikal.

Mediane Laparotomie: Das Ligamentum gastrocolicum und gastrolienale werden entlang der großen Krümmung unter Erhaltung der Arkaden von Arteria und Vena gastroepiploica dextra durchtrennt. Anschließend werden das Duodenum nach Kocher und unter Umständen auch die rechte Kolonflexur mobilisiert. Lymphknotendissektion entlang der Arteria hepatica communis, der Arteria lienalis und Durchtrennung der Arteria gastrica sinistra am Abgang. Die Lymphknotendissektion reicht bis zur Pfortader bzw. Vena lienalis und den Zwerchfellschenkeln.

Durchtrennung des Magens vom Angulus bis zur Funduskuppe (Grenzgebiet gastroepiploica dextra und sinistra) mit einem Stapler (z. B. TEA 90) und anschließend Übernäherung der Klammernaht. Nachdem zuvor bereits der Ösophagus aus dem Hiatus von kaudal her mobilisiert worden war, kann das gesamte Präparat, bestehend aus proximalem Magen, Ösophagus und den anhängenden dissezierten Lymphknoten, en bloc entfernt werden. Je nachdem, ob eine zervikale Anastomose an der linken Halsseite oder eine intrathorakale Anastomose an der Pleurakuppe nötig ist, wird der Schlauchmagen nach intrathorakal bzw. weiter nach zervikal hochgezogen und End zu Seit anastomosiert.

Ein schlauchförmiges Mageninterponat stellt als Ösophagusersatz immer die erste Wahl dar. Ist in der Vorgeschichte bereits eine Magenresektion (z. B. Billroth II) erfolgt, muss als Interponat der Dickdarm gewählt werden. Hier kann ein über die Arteria ileocolica versorgtes Segment aus Endileum und Kolon ascendens oder ein über die Arteria colica media versorgtes Segment aus Querkolon und oberem Kolon descendens gewählt werden. Als Route für die Interposi-

tion stehen der transmediastinale (altes Ösophagusbett) und der retrosternale Weg zur Verfügung.

4.1.2 Radiochemotherapie

4.1.2.1 Adjuvante Strahlentherapie

Zur Frage der adjuvanten Radiatio bzw. Radiochemotherapie sowohl von Plattenepithel- als auch Adenokarzinomen des Ösophagus besteht derzeit keine gesicherte Indikation bei spärlichen und zum Teil widersprüchlichen Daten. Bei R1-resezierten Tumoren kann sie jedoch im Rahmen individueller Therapieentscheidungen durchgeführt werden.

4.1.2.2 Neoadjuvante Radiochemotherapie

Bezüglich der Indikationsstellung zur neoadjuvanten Radiochemotherapie bei prinzipiell operablen Ösophaguskarzinomen liegen neben retrospektiven Datensätzen mehrere randomisierte Phase-III-Studien vor. In diesen Studien sowie in zwei Metaanalysen (Fiorica et al. 2004, Gebski et al. 2007) konnte ein Überlebensvorteil für die neoadjuvante Radiochemotherapie (13% nach 2 Jahren) gegenüber der alleinigen Resektion gezeigt werden (Gebski et al. 2007).

Weiterhin wurde in Phase-III-Studien geprüft, inwieweit in diesen Patientenkollektiven nach neoadjuvanter Chemotherapie/Chemoradiotherapie eine Resektion notwendig ist oder ob eine definitive Radiochemotherapie als gleichwertig anzusehen ist.

In der Studie von Bedenne (T3-4 NO-1 Mo) wurde nach einer neoadjuvanten 5-FU/Cisplatin-Radiochemotherapie zwischen Resektion und Fortsetzung der Radiochemotherapie randomisiert. Bezüglich des Überlebens waren keine Unterschiede nachweisbar. Die Mortalität im OP-Arm war deutlich höher, wohingegen behandlungsbedürftige Spätnebenwirkungen eher nach definitiver Radiochemotherapie auftraten (Bedenne et al. 2007).

Die Ergebnisse der deutschen Studie (FLEP) sind im Wesentlichen inhaltlich deckungsgleich. Ein wichtiger Befund ist die Tatsache, dass der wichtigste Parameter für das Überleben unabhängig vom Behandlungsarm das Ansprechen auf die Chemotherapie war (~50% Überleben nach drei Jahren versus ~10% bei Nichtansprechen). Konnte bei Nichtansprechen und Resektion eine RO-Situation er-

reicht werden, so betrug das Überleben nach 3 Jahren immerhin 30% (Stahl et al. 2005).

Die Quintessenz aus beiden Studien ist die Tatsache, dass eine Operation nach einer Radiochemotherapie zwar die lokale Kontrolle verbessert, das Mortalitätsrisiko des Eingriffs aber diesen Vorteil aufbraucht.

Da letale Komplikationen des operativen Eingriffs in erfahrenen Händen (Stahl et al. 2005) und bei Patienten in gutem Allgemeinzustand weniger häufig auftreten, profitieren möglicherweise diese Patienten von einer Resektion nach neoadjuvanter Radiochemotherapie, während ansonsten eine definitive Radiochemotherapie sinnvoller erscheint. Zur Therapieentscheidung kann außerdem ein Restaging unmittelbar nach Ende der neoadjuvanten Radiochemotherapie herangezogen werden. In Abhängigkeit der genannten Parameter kann dann die Resektion erfolgen oder aber die Radiochemotherapie bis zum Erreichen einer kurativen Dosis fortgesetzt werden.

4.1.2.3 Primäre Radiochemotherapie

Bei inoperablen Patienten liegen bezüglich der Indikationsstellung zu einem kurativen Therapieansatz neben retrospektiven Datensätzen einige wesentliche randomisierte Phase-III-Studien vor.

Im Rahmen der ersten Studie (RTOG 85-01) wurde die Überlegenheit einer Cisplatin- und 5-FU-basierten Radiochemotherapie gegenüber der alleinigen Strahlentherapie mit einem 10-Jahres-Überleben von 20% versus 0% belegt (Cooper et al. 1999, Herskovic et al. 1992). In der zweiten Studie (RTOG 94-05) wurde versucht, durch eine Dosiserhöhung die Kontrollraten zu verbessern. Hier zeigte sich durch eine „Übersterblichkeit“ keine verbesserte Wirkung einer Dosiserhöhung. Diese Beobachtung ist kritisch zu werten, da zwar das Ergebnis formal signifikant ist, die Übersterblichkeit aber kardial vermittelt war und jeweils sehr früh in der Therapie auftrat (d. h. vor der Dosiserhöhung) (Minsky et al. 2002).

Eingeschlossen wurden Patienten mit eher wenig fortgeschrittenen Tumoren (~80% cT2, ~10% cN1). Hier muss bei der Indikationsstellung somit bedacht werden, dass gerade dieses Kollektiv für neoadjuvante Ansätze in Frage kommt. Inwieweit die Ergebnisse auf lokal sehr weit fortgeschrittene Stadien (cT3, cT4, cN+, cM1a) übertragen werden können, ist nicht klar.

Die optimale Indikation für ein entsprechendes Vorgehen ergibt sich daher für Patienten mit cT2/cT3 und cN0 und hohem Operations-Risiko. Im Universitätsklinikum Tübingen wird das Konzept als Option auch für Patienten mit einer cN+ und cT3/cT4 Situation angeboten. Auf der Basis der publizierten Daten besteht das Therapiekonzept aus einer Induktionschemotherapie mit Cisplatin/5-FU gefolgt von einer Radiochemotherapie mit diesen Substanzen.

Vorbestehende Stents stellen keine absolute Kontraindikation für die definitive Radiochemotherapie dar, sind aber nicht primär erstrebenswert.

4.1.2.4 Strahlentherapietechnik

Aus der genannten Literatur ergeben sich derzeit keine zwingenden Vorgaben bezüglich Zielvolumen und zu applizierender Dosis. Am Universitätsklinikum Tübingen gelten folgende Punkte als Richtlinie für die Durchführung der Therapie.

Zielvolumen

Die Strahlentherapie erfolgt zwingend CT-geplant.

Nach Definition des makroskopischen Tumolvolumens sind zur Generierung des Planungszielvolumens Sicherheitssäume in kranio-kaudaler Richtung aufgrund der ausgeprägten submukösen Ausbreitung von etwa 5 cm notwendig. Nach lateral sind Sicherheitssäume von etwa 1,5–2 cm adäquat. Das Boostvolumen umfasst den Primärtumor mit 2 cm in kranio-kaudaler Richtung und ~1 cm in dorsolateraler Richtung.

Bei hochsitzendem Karzinom (Tumoranteile oberhalb von 26–28 cm ab Zahnreihe) sollte der angrenzende supraklavikuläre Lymphabstrom erfasst werden. Bei Tumoren, die im Übergang zum Hypopharynx liegen, sollte eine IMRT-Planung angestrebt werden.

Neoadjuvantes Dosiskonzept

Die primäre Dosis beträgt 40 Gy in 2 Gy Einzeldosen. Danach erfolgen ein Reststaging und die Entscheidung über die weitere Therapie.

Falls eine Entscheidung zur definitiven Radiochemotherapie getroffen wird, wird die perkutane Strahlentherapie möglichst ohne Pause um 10 Gy bis 50 Gy fortgesetzt. Es erfolgt eine Boost-Bestrahlung von 10 Gy mit 2 Gy Einzeldosen bei T3-Tumoren. Alternativ können

15 Gy mit hyperfraktionierten $2 \times 1,5$ Gy/Tag appliziert werden. Falls möglich erfolgt bei T3-Tumoren ein brachytherapeutischer Boost.

Chemotherapie:

Induktionstherapie mit 2 Zyklen 1000 mg/m^2 5-FU an den Tagen 1–4 sowie 75 mg/m^2 Cisplatin an Tag 1.

Parallel zur Strahlentherapie weitere 2 Zyklen.

Primäres Dosiskonzept

Die primäre Dosis beträgt 50 Gy mit 2 Gy Einzeldosen/Tag. Eine Enddosis (Boostdosis 10 Gy) von 60 Gy ist anzustreben. Hier sind ein perkutaner Boost oder eine Afterloadingtherapie als Möglichkeiten vorhanden. Vor der Boostentscheidung erfolgen ein Kontroll-CT und eine Re-Endoskopie bei etwa 45 Gy. Eine Biopsie zu diesem Zeitpunkt ist kontraindiziert.

Ein Afterloading-Boost ist sinnvoll bei kleinvolumigem ($< 1 \text{ cm}$ Tumordicke)/kurzstreckigem Primärtumor.

Parallele Chemotherapie:

1000 mg/m^2 5-FU an den Tagen 1–4

75 mg/m^2 Cisplatin an Tag 1

Therapiebeginn in der 1. Bestrahlungswoche, Wiederholung in der 5. Woche sowie in der 8. und 11. Woche, d. h. 2 Zyklen während und 2 Zyklen nach der Strahlentherapie.

4.1.3 Endoskopische Mukosaresektion (EMR)

4.1.3.1 Allgemeines

Die Endoskopische Mukosaresektion (EMR) ist eine relativ neue endoskopische Alternative zur chirurgischen Resektion mukosaler neoplastischer Läsionen (Lightdale 2004). Läsionen, die auf die Mukosa (und das obere Drittel der Submukosa) beschränkt sind, können endoskopisch mit gleicher Sicherheit und weniger Komplikationen als bei der bislang als Standard geltenden chirurgischen Resektion therapiert werden. Die Penetrationstiefe des Tumors muss aber vor dem Eingriff sorgfältig evaluiert werden. Mittels hochauflösendem endoskopischem Ultraschall (Ultraschallendoskope $\geq 7,5$ MHz bzw. Minisonden ≥ 20 MHz) wird die Eindringtiefe des Tumors exakt erfasst, um die Indikation für eine kurative Resektion der Läsionen korrekt stellen zu können. Die EMR wurde in Japan von Tada erstmals

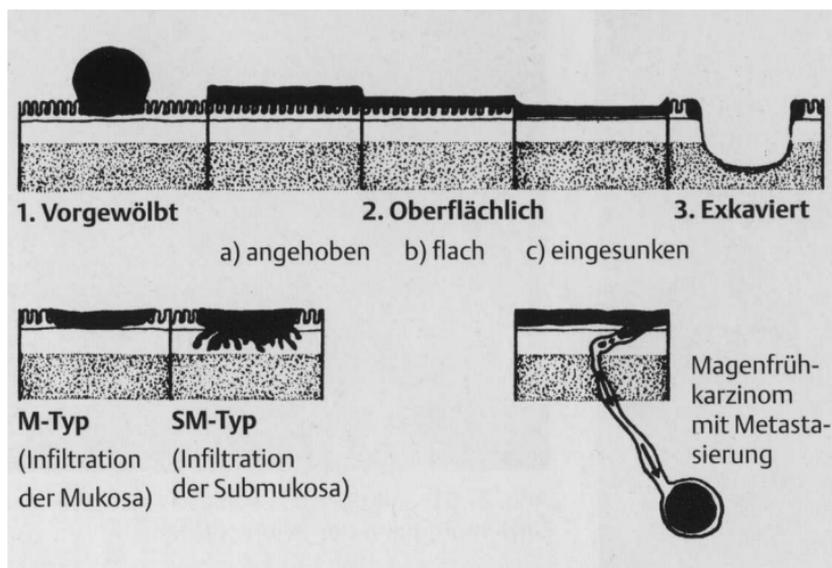


Abbildung 1: Japanische Klassifikation der Magenfrühkarzinome (Shimizu et al. 2002)

1984 beim Magenfrühkarzinom durchgeführt. Mittlerweile wird sie auch im Ösophagus und Kolon angewandt und im Sinne einer submukösen Dissektion (ESD) erweitert.

Die anerkannte Klassifikation der JSGE (Japanese Society of Gastroenterology 1999) für Magenfrühkarzinome (Abbildung 1) wird inzwischen auch auf Karzinome an anderer Stelle im Gastrointestinaltrakt übertragen.

Mittlerweile wurde 2002 in Paris in einer Konsensuskonferenz eine weitergehende Klassifikation erstellt (The Paris endoscopic classification 2003) (Abbildung 2).

Hierbei werden die Mukosa und Submukosa in jeweils drei Schichten unterteilt, um die Tiefeninfiltration exakter festzulegen. Noch vor einem Jahr war die sm-Einteilung in Europa umstritten. Inzwischen ist hier zumindest die Einteilung in sm1 und sm2 anerkannt.

Nach dieser Pariser Klassifikation zeigen eingesenkte Läsionen meist eine Infiltration der Submukosa. Der Verdacht auf eine tiefe Submukosainfiltration besteht bei Läsionen > 15 mm, bei glatten Rändern ohne Riffelung oder Auszackung, bei erhabenen und eingesenkten Läsionen IIa und IIc und wenn die Läsion sich nicht durch Untersprit-

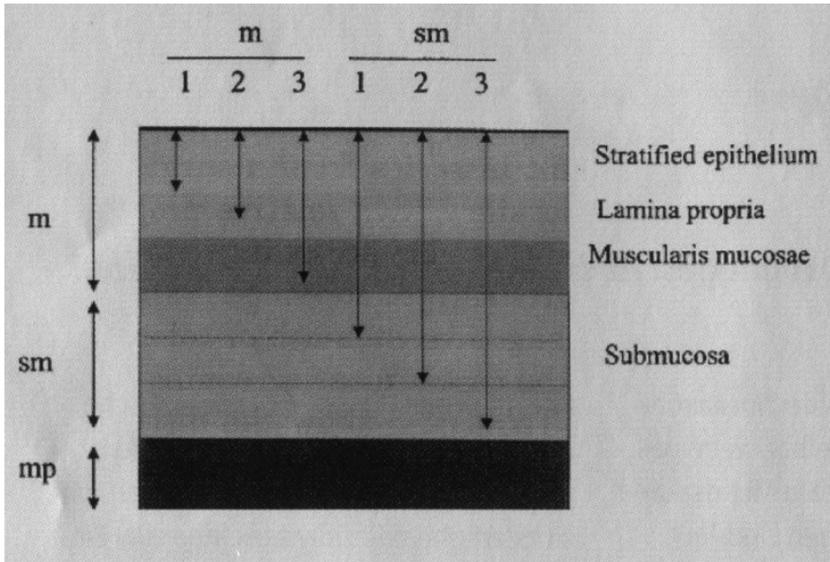


Abbildung 2: Paris-Klassifikation der Infiltrationstiefe (Shimizu et al. 2002)

zen von Kochsalzlösung von der Submukosa abheben lässt (negatives Lift-off-sign).

Die endoskopische Resektion ist mit unterschiedlichen Techniken möglich. Keine der Techniken hat sich bislang als eindeutig überlegen erwiesen. Geschicklichkeit und Erfahrung des Operators scheinen relevanter zu sein als die Wahl der Methode. An der Verbesserung des bislang noch z.T. ineffektiven und unhandlichen Instrumentariums wird gearbeitet.

Der Eingriff selbst ist wie eine konventionelle Gastroskopie in Sedierung oder Analgosedierung möglich.

Die Komplikationsrate bei der EMR ist gering und betrifft hauptsächlich Perforation (< 1%) und Blutung (< 3%). Ein Teil der Perforationen und die allermeisten lokalen Blutungen sind endoskopisch beherrschbar [Clipping, Unterspritzung, Argonplasmakoagulation (APC)]. Durch sorgfältige initiale Unterspritzung des tumortragenden Schleimhautabschnitts lassen sich Komplikationen reduzieren.

Bei der ESD größerer und großflächiger Tumoren sind die ersten Ergebnisse aus Japan exzellent. Eine En-bloc-Resektion war in 98% möglich, mit tumorfreien Rändern in 93%. Akutblutungen traten in

7%, verzögerte Blutungen in 6% und Perforationen in 4% auf. Alle Komplikationen bis auf eine konnten endoskopisch versorgt werden (Oda et al. 2005). Erste Erfahrungen liegen auch in Deutschland vor. Problematisch sind aber sicherlich die Forderung nach einer En-bloc-Resektion und die erheblichen technischen Schwierigkeiten. Aufgrund der notwendigen speziellen Expertise und der Operationszeiten von vielen Stunden bleiben solche Methoden derzeit noch Zentren vorbehalten. Mit verbesserter Technologie und zunehmender Erfahrung hat die ESD aber sicherlich eine vielversprechende Zukunft.

4.1.3.2 EMR des Ösophaguskarzinoms

Barrett-Frühkarzinom/Hochgradig intraepitheliale Neoplasie (HIN) und Plattenepithelfrühkarzinom

Für die Therapie dieser Tumoren gibt es keinen international anerkannten Standard. Das gilt sowohl für Operation, Bestrahlung und Chemotherapie als auch für die endoskopischen Methoden.

Akzeptierte Kriterien der JSGE für die endoskopische Therapie des frühen Ösophaguskarzinoms besagen (Takeshita et al. 1997):

- Karzinom ≤ 2 cm
- Weniger als ein Drittel der Zirkumferenz der Ösophaguswand
- Limitation auf die Mukosa des Ösophagus (m1–3, allenfalls noch sm1)

Die Arbeit von Tajima (Tajima et al. 2000) zeigt, dass ein Tumorstadium in der obersten Schleimhautschicht (m1 – m3) sehr selten mit einer Lymphknotenmetastasierung einhergeht (m1 – m2: 0% und m3: 5%). Hierbei ist die 5-Jahres-Überlebenszeit 100%. Bei Infiltration in sm1 steigt jedoch die Wahrscheinlichkeit der Lymphknotenmetastasierung auf 8–19% an. Bei sm2 und sm3 treten in bis zu 40% Lymphknotenmetastasen auf, bei Infiltration der Muskularis propria sogar in > 50%.

Tabelle 6 EMR-Tiefe und LK-Filiae (Kodama et al. 1998)

Infiltrationstiefe	TU-Lymphknoten (%)
T1a Mukosa m1 – m2	0–2
T1a Mukosa m3	8–19
T1b Submukosa sm1	43–44
T1b Submukosa sm2 – sm3	> 50

Die 5-Jahres-Überlebenszeiten von Patienten mit endoskopisch operierten Mukosakarzinomen (m1 – m3) unterscheiden sich offensichtlich nicht von denen der Normalbevölkerung. Die Prognose sinkt erst mit der Tumordinfiltration in die Submukosa (Abbildung 3).

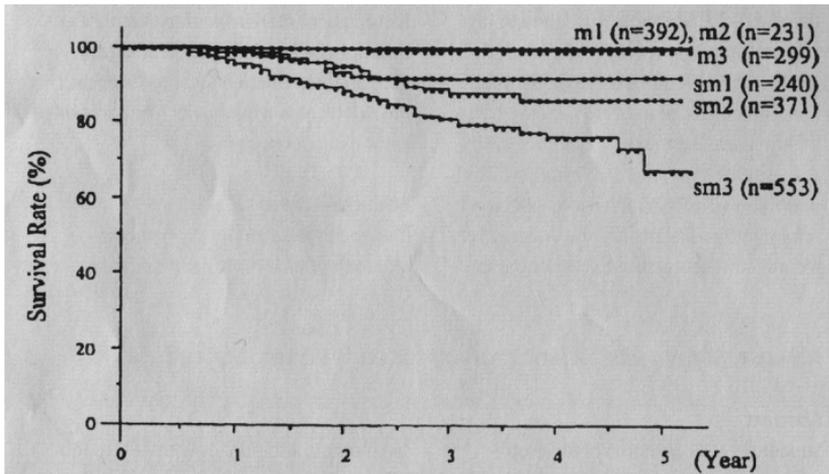


Abbildung 3: Ösophaguskarzinom-Überlebensraten nach Infiltrationstiefe (Shimizu et al. 2002)

Lediglich bei m3 und sm1 (< 200 µm Schichttiefe) ohne Lymphgefäß- oder Gefäßeinbruch mit G1,2 besteht ebenfalls noch kein erhöhtes Risiko für Lymphknotenmetastasen.

Daten hierzu liefert auch Shimizu, der zeigt, dass die EMR versus radikale Chirurgie bei Stadium T1 m3/sm1 bzgl. der 5-Jahres-Überlebenszeit keinen Unterschied erbringt (Shimizu et al. 2002).

Die Entscheidung für eine EMR oder eine operative Therapie orientiert sich einerseits am Risiko der Lymphknotenmetastasierung,

andererseits am individuellen Operationsrisiko des Patienten (wobei nicht nur die Letalität, sondern auch die Komplikationsrate zu berücksichtigen ist).

Es wird auch zunehmend über großflächigere ($\gg 2$ cm), teilweise zirkulär im Ösophagus wachsende Läsionen berichtet, die erfolgreich abgetragen werden konnten (Giovannini et al. 2004). Andererseits ist bekannt, dass z. B. das Barrettkarzinom fast immer multifokal auftritt und die Repräsentanz endoskopischer Biopsien völlig unzureichend ist.

In den USA werden andere Positionen vertreten (Spechler 2005). Bereits bei hochgradiger intraepithelialer Neoplasie wird z. B. die Ösophagektomie bzw. die Ablation mittels photodynamischer Therapie gefordert, in anderen Arbeiten reicht die Spannweite von der Ösophagektomie bis zur alleinigen Beobachtung. Ein Konsens ist nicht erkennbar. Die EMR hat dort noch keinen Stellenwert. Hauptsächliche Bedenken von chirurgischer Seite bestehen hinsichtlich der häufig vorhandenen Multizentrität von Tumoren, dem bleibenden Rezidivrisiko und der oft schwierigen Diagnostik von Frühläsionen. Es gibt jedoch jetzt auch erste Daten aus den USA von 29 Patienten, die allein mittels EMR behandelt wurden und nach knapp 2 Jahren Nachbeobachtung keine Rezidive aufwiesen (Laghi et al. 2005).

In einer retrospektiven japanischen Studie wird darauf hingewiesen, dass das Lokalrezidivrisiko bei initial multifokalen Plattenepithelfrühneoplasien deutlich höher ist als bei initialem Solitärherd. Die kumulative Rezidivrate 3 Jahre nach Ersttherapie liegt bei Patienten mit initial multiplen Läsionen bei 39%, bei Patienten mit einer singulären Läsion lediglich bei 14%.

In einer ersten westlichen Serie von 39 Patienten, die mittels EMR behandelt wurden, zeigte sich in ca. 80% ein sehr gutes 5-Jahres-Überleben für Patienten mit mukosalen Karzinomen bzw. HIN (Pech et al. 2004).

Möglicherweise kann bei inoperablen Patienten oder Patienten mit sehr hoch sitzenden Tumoren die endoskopische Therapie bei Submukosainfiltration oder tiefer Mukosainfiltration bei Plattenepithelfrühkarzinomen durch eine Kombination mit Radiochemotherapie günstig ergänzt werden.

4.1.3.3 Zusammenfassung

Die EMR von Frühneoplasien in Ösophagus und Magen hat sich als Alternative zum chirurgischen Vorgehen mit niedriger Morbidität und Letalität in Zentren etabliert. Diese Therapieoption hat einen hohen Stellenwert bei Läsionen, die auf die Mukosaschichten (m1 – m3) begrenzt sind, und ist sicherlich noch bei einer Tumorausdehnung bis in die obere Submukosaschicht (sm1) unter bestimmten Voraussetzungen anwendbar (leicht erhöhtes Risiko für Lymphknotenmetastasen). Läsionen vom Typ IIc (insbesondere ≥ 1 cm) und III sollten aber nicht primär endoskopisch therapiert werden.

Die EMR ist prinzipiell nicht auf Läsionen von maximal 2 cm Größe beschränkt. Technisch sind auch Großflächenresektionen im Magen oder zirkuläre Wandresektionen im Ösophagus möglich. Über die Effizienz und Radikalität des Eingriffs entscheidet eine subtile und aufwendige pathologisch-anatomische Aufarbeitung. Unvollständige bzw. mehrfache Resektionen eines Tumors gehen mit einem erhöhten Risiko an Rezidiven bzw. metachronen Karzinomen einher. Die 5-Jahres-Überlebensraten bei endoskopischer Therapie sind sehr hoch und mindestens den chirurgischen Verfahren äquivalent. Die Komplikationsrate der EMR ist absolut und relativ sehr niedrig und betrifft Blutungen und selten Perforationen. Die Patienten bedürfen allerdings regelmäßiger Kontrolluntersuchungen. Die EMR in Ösophagus und Magen zur kurativen Therapie von HIN und von Frühkarzinomen ist in Zentren schon als alternative Methode zum derzeit noch geltenden Standard der radikal chirurgischen Resektion etabliert. Die EMR sollte allerdings nur von versierten und in diesen Methoden erfahrenen interventionellen Endoskopikern an entsprechenden Zentren mit entsprechendem technischen Equipment durchgeführt werden.

4.2 Adenokarzinome unterer Ösophagus und Karzinome des ösophagogastralen Übergangs

4.2.1 Neoadjuvante Chemotherapie

Die neoadjuvante Chemotherapie des Magenkarzinoms und der Karzinome des gastroösophagealen Übergangs hat sich in mehreren Phase-II-Studien als durchführbar erwiesen.

Die erste Studie, die hier eine Verlängerung nicht nur des progressionsfreien, sondern auch des Gesamtüberlebens zeigt, ist die englische MAGIC-Studie (Cunningham et al. 2006). Hier wurden insgesamt 503 Patienten randomisiert, 250 zu jeweils 3 Zyklen ECF prä- und postoperativ, 253 Patienten wurden direkt operiert. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 4 Jahren zeigte sich eine deutliche Verbesserung des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens bei den perioperativ chemotherapierten Patienten. Die postoperative Komplikationsrate war in beiden Armen vergleichbar.

Zu ähnlichen Ergebnissen kommt die ACCORD07-FFCD9703-Studie (Boige et al. 2007). Eingeschlossen wurden Patienten unter 75 Jahren mit einem ECOG < 2 mit primär resektablem Tumor. Auch hier zeigte sich im randomisierten Vergleich eine Verbesserung des progressionsfreien und Gesamtüberlebens für die Patienten (n = 111), die präoperativ 2 Zyklen einer Kombinationschemotherapie aus 5-Fluorouracil und Cisplatin erhielten, postoperativ wurde bei etwa der Hälfte der Patienten (und zwar denjenigen, bei denen ein Ansprechen dokumentiert oder Lymphknoten befallen waren) ein weiterer Zyklus gegeben. Nach 5 Jahren waren im alleinigen OP-Arm 24%, im neoadjuvant therapierten Kollektiv 38% der Patienten am Leben.

Zusammenfassend kann bei lokal fortgeschrittenem Adenokarzinom des unteren Ösophagus, des ösophagealen Übergangs und des Magens ab einem prätherapeutischen Tumorstadium uT3 oder 4, bei Nachweis tumorbefallener Lymphknoten bereits im Stadium uT2 (Stadium II nach UICC), die präoperative Chemotherapie mit 2–3 Zyklen einer platinhaltigen Therapie zur Verbesserung des progressionsfreien und Gesamtüberlebens empfohlen werden. Daten zur Kombination von Chemo- und Radiotherapie sind noch limitiert (Stahl et al. 2007), aber Gegenstand von laufenden Studien.

4.2.2 Chirurgische Therapie

Zunächst muss auf endoskopischem Weg die histologische Artdiagnose gesichert werden. Wie bereits beim Ösophaguskarzinom können auch am ösophagokardialen Übergang Adenokarzinome oder Plattenepithelkarzinome auftreten. Handelt es sich um ein Adenokarzinom, ist zusätzlich der histologische Nachweis einer Barrett-Mukosa in der Tumorumgebung anzustreben. Endoskopisch auszuschließen

ist außerdem das Vorliegen eines Adenokarzinoms des ösophagogastralen Übergangs vom Typ II bzw. III, weil sich hieraus andere therapeutische Konsequenzen ergeben (z.B. transhiatale erweiterte Gastrektomie).

Der Eingriff wird ebenso durchgeführt wie oben für das Ösophaguskarzinom ausführlich dargestellt. In dieser Situation empfiehlt es sich aber, mit dem abdominalen Teil des Eingriffs zu beginnen, um sicher zu gehen, dass der Tumor radikal resektabel ist. Die rechtsseitige Thorakotomie in Linksseitenlage erfolgt erst nach Beendigung des abdominalen Teils.

Da die distalen Ösophaguskarzinome (Typ I) und die eigentlichen Kardiakarzinome (Typ II) einen direkten Lymphabfluss nach retroperitoneal hin zum Hilus der linken Niere haben können, sollte man diesen Bereich bis hin zur Vena renalis darstellen.

4.3 Magenkarzinom

4.3.1 Chirurgische Therapie

Die chirurgische Therapie des Magenkarzinoms beinhaltet die partielle Magenresektion und die Gastrektomie. In die Entscheidung für eines der beiden Verfahren gehen vor allem der histologische Typ und der sich aus der Tumorlokalisation ergebende Sicherheitsabstand ein.

Subtotale Magenresektion

- Frühkarzinom des Antrums
- Karzinom des Antrums vom intestinalen Typ (T₁/T₂, N₁, Mo)

Gastrektomie

- Magenkarzinom mit D₂-Lymphknotenmetastasen
- Karzinom vom diffusen Typ
- Karzinom vom Mischtyp
- Frühkarzinom/Karzinom im Korpus und Fundus ventriculi
- Multizentrisches Karzinom
- Kardiakarzinom (Typ III)

Als kurative Voraussetzung gilt ein Sicherheitsabstand beim intestinalen Typ von mindestens 5 cm und beim diffusen Typ von 8 cm.

Eine sogenannte D2-Lymphknotendissektion (Omentum majus und minus, Arteria hepatica, Truncus coeliacus und Arteria lienalis) ist ausreichend. Die Splenektomie ist bei fortgeschrittenen Tumoren der oberen Magenhälfte, Funduskarzinomen und bei suspekten Lymphknoten im Milzhilus erforderlich.

Die subtotale Magenresektion (4/5-Resektion) beginnt nach der Laparotomie mit dem Nachweis der Resektabilität durch die Exploration der Abdominalhöhle. Ablösen des Omentum majus vom Querkolon, Durchtrennen des Ligamentum gastrocolicum/duodenocolicum nach Darstellen und Absetzen der Arteria und Vena gastroepiploica dextra an ihrem Abgang aus der Arteria gastroduodenalis bzw. an ihrer Einmündung in die Vena mesenterica superior. Nach links Absetzen des Omentum majus bis zum unteren Milzpol, dann großkurvaturseits kranial bis zum Versorgungsgebiet der Vasa gastroepiploica sinistra.

Das kleine Netz wird lebernah durchtrennt, womit die Entfernung des Lymphknotenkompartiment I abgeschlossen ist. Die Arteria gastrica dextra wird dargestellt und abgesetzt. Durchtrennung des Bulbus duodeni mittels Klammernahtgerät und Übernähen des Duodenalstumpfes. Schrittweise Lymphknotendissektion entlang der Arteria hepatica sinistra und der Arteria hepatica communis bis zum Truncus coeliacus bzw. bis zum Abgang des Truncus coeliacus aus der Aorta. Dabei werden der linke Rand der Vena lienalis und der Vena portae freigelegt. Eine sorgfältige Lymphknotendissektion schließt auch das Areal dorsal der Arteria hepatica mit Präparation entlang der Vena portae bis zur Vena cava und medial bis zu den Zwerchfellschenkeln ein. Absetzen der Arteria gastrica sinistra am Abgang aus dem Truncus coeliacus. Fortsetzen der Lymphknotendissektion entlang der Arteria lienalis und nach kranial entlang der Zwerchfellschenkel retroösophageal (Lymphknotenkompartiment II).

Bei der subtotalen Resektion wird der Magen ca. 2 cm unterhalb der Kardie und großkurvaturseits am Übergang zur Arteria und Vena gastroepiploica sinistra mit einem Klammernahtgerät verschlossen und abgesetzt.

Ist eine Gastrektomie vorgesehen, wird großkurvaturseits die Absetzung aller Gastricae-breves-Gefäße bis in den Hiatus fortgeführt. Kleinkurvaturseitig werden das kleine Netz und anschließend medial die Membrana phrenoösophagea durchtrennt. Der Ösophagus wird

einige Zentimeter in das Mediastinum verfolgt und durchtrennt. Vorlegen einer Tabaksbeutelnaht an der Speiseröhre und Einbringen der Gegendruckplatte eines Zirkularstaplers.

Von den zahllosen Rekonstruktionstechniken hat sich die retrokolische Interposition einer hochgezogenen, nach Roux ausgeschalteten Jejunumschlinge etabliert. Im Fall der subtotalen Resektion erfolgt die Anastomosierung mit dem Magenstumpf.

Die Anzahl der tumorinfiltrierten Lymphknoten reflektiert den Krankheitsfortschritt und gibt einen Anhalt für die weitere Prognose.

4.3.2 Strahlentherapie des Magenkarzinoms

4.3.2.1 Adjuvante Therapie

Die Indikation zur adjuvanten Therapie nach kompletter Resektion von Magenkarzinomen ergibt sich aus dem klinischen Auftreten von lokalen bzw. lokoregionären Rezidiven in (stadienabhängigen) 19–38% nach alleiniger chirurgischer Therapie. Pathologische Untersuchungen weisen Rezidive in bis zu 60% nach. Entsprechend sind für Antrum-, Korpus- und Kardiakarzinome 5-Jahres-Überlebensraten von lediglich 31%, 24% und 16% beschrieben.

Die Datenlage für die alleinige, adjuvante perkutane Strahlentherapie ergibt Hinweise auf die Effektivität bezüglich der lokalen Kontrolle, jedoch nicht auf das Überleben.

Eine weitere Möglichkeit der Strahlentherapie besteht in der intraoperativen Radiotherapie (IORT). Hierbei können zwischen 20 und 30 Gy als Einzeittherapie auf das Tumorbett appliziert werden. Auch die Kombination mit einer nachfolgenden perkutanen Therapie ist möglich. Für die IORT konnte ein klarer Effekt auf die lokale Kontrolle und ein Überlebensvorteil gegenüber der alleinigen Chirurgie gezeigt werden. Letzterer bezieht sich jedoch auf Patienten aus dem asiatischen, v. a. japanischen Raum und konnte für westliche Patienten bisher nicht reproduziert werden.

Nachdem gezeigt werden konnte, dass die adjuvante Radiochemotherapie der alleinigen Strahlentherapie überlegen ist, wurde die kombinierte Therapie weiter untersucht. 2001 konnte eine große, prospektiv randomisierte Studie (INT 0116) mit 556 Patienten eine signifikant bessere lokale Kontrolle und konsekutiv ein signifikant besseres krankheitsfreies und Gesamtüberleben für die Radiochemotherapie

bei Patienten ab dem Stadium IB nachweisen (MacDonald et al. 2001). Nach kompletter Resektion war zwischen keiner weiteren Therapie und einer nachfolgenden Radiochemotherapie mit $5 \times 1,8-45$ Gy und paralleler 5-FU/Leukovoringabe eingebettet in 2 Zyklen Chemotherapie mit 5-FU und Leukovorin randomisiert worden. Die adjuvante Therapie erzielte einen signifikanten Überlebensvorteil von 36 vs. 27 Monaten (mediane Überlebenszeit).

In den USA stellt dieses Vorgehen seitdem den Therapiestandard dar. In Europa wurde die Studie aufgrund der überwiegend nicht als D2-Dissektion durchgeführten Lymphonodektomie kritisiert. Die Argumentation, die adjuvante Radiochemotherapie kompensiere nur eine inadäquate Lymphonodektomie, wird gestützt durch vergleichbare Überlebensraten der INTO116-Studie und Studien, die eine D2-Lymphonodektomie ohne adjuvante Radiochemotherapie durchgeführt hatten. Andererseits liefern mehrere Phase-II-Studien Belege, dass die adjuvante Radiochemotherapie auch bei einer Do/D1-Lymphonodektomie wirksam ist.

Seit der Publikation der MAGIC-Studie, die einen Überlebensvorteil für eine perioperative ECF-Chemotherapie bei Karzinomen des gastroösophagealen Übergangs gezeigt hatte (Cunningham et al. 2006), existieren somit zwei große, prospektiv randomisierte Studien, die einen Überlebensvorteil gegenüber der alleinigen Chirurgie erzielen. Da beide Konzepte nicht gegeneinander getestet wurden, muss die Therapie derzeit individuell mit dem einzelnen Patienten und interdisziplinär besprochen werden. Als Richtschnur könnte die Abwägung dienen, ob das Lokalrezidivrisiko (eher adjuvante Radiochemotherapie) oder das Fernmetastasierungsrisiko (eher perioperative Chemotherapie) im Vordergrund steht. Auch für eine aggressivere adjuvante Radiochemotherapie unter Verwendung von Taxanen, Cisplatin und 5-FU wurde inzwischen gezeigt, dass vielversprechende Kontrollraten bei akzeptabler Toxizität erzielt werden können (Kollmannsberger et al. 2005).

Prinzipiell ergibt sich die Indikation zur adjuvanten Radiochemotherapie ab einem Stadium IB.

Strahlentherapietechnik

Für die Bestrahlungsplanung ist ein komplettes Staging sowie eine seitengetrennte Kreatininclearance und bei adjuvanter Therapie das Vorliegen des Operationsberichts sowie der Histologie unabdingbar.

Adjuvantes Zielvolumen

Das klinische Zielvolumen (clinical target volume = CTV) schließt die regionären Lymphknoten, die Anastomosenregion und das Tumorbett (neoadjuvant oder primär den sichtbaren Primärtumor) mit mindestens 4 cm mukosalem Sicherheitsabstand ein. Meist ist dadurch ein vorhandener Restmagen Zielvolumen. Bei T1-T2-Tumoren kann dieser auch partiell ausgespart werden. Die Zielvolumendefinition orientiert sich im übrigen auch an vorhandenen operativen Clipmarkierungen, die integriert werden sollten, sowie an der Tumorklassifikation in der präoperativen Bildgebung. Für lokal begrenzte, nicht wandüberschreitende, komplett resezierte Magenkarzinome, die nach suffizienter Lymphonodektomie (LNE) einen pNO-Status zeigen, kann ein Verzicht auf die Bestrahlung der Lymphknotenengebiete erwogen werden.

Die Definition der regionären Lymphknoten hängt von der Tumorklassifikation ab und beinhaltet das Kompartiment I sowie in der Regel die zöliakalen, paraaortalen, hepatoduodenalen, pankreatikoduodenalen sowie die Lymphknoten des Milz- und Leberhilus. Auf Letztere kann bei distalem bzw. an der großen Krümmung sitzendem Tumor verzichtet werden. Weiterhin sollte bei einem die Magenwand überschreitenden proximalen Tumor das angrenzende linke Zwerchfell mit eingeschlossen werden. Bei proximaler Lokalisation sollte der distale Ösophagus (etwa 3 cm), bei distaler Lokalisation der proximale Anteil des Duodenums in das Zielvolumen integriert werden. Soweit möglich, sollte auf die Integrierung des lokoregionären Peritoneums geachtet werden, da auch hier Rezidive beobachtet worden sind (al-lal).

Für das Planungszielvolumen (planning target volume = PTV) muss die Lagerungsunsicherheit sowie die Atemverschieblichkeit des CTV berücksichtigt werden. Hierfür sollten zirkulär etwa 1 cm und kranio-kaudal etwa 1,5 cm angesetzt werden. Bei Einsatz eines Atemgating-Systems können die Sicherheitssäume entsprechend reduziert werden.

Um die Dosisrestriktionen für die Risikoorgane einhalten zu können, ist zwingend eine 3D-Planung und meist eine Mehrfeldertechnik erforderlich. Wenn diese auch mit komplexen Bestrahlungstechniken wie kranio-kaudale Halbfelder mit unterschiedlichen Einstrahlrichtungen nicht einzuhalten sind, müssen entweder die Sicherheits-säume reduziert oder adjuvante Regionen im CTV gekürzt werden.

Dosis

Aufgrund der umgebenden Risikoorgane sollten Einzeldosen von 1,8 bis maximal 2 Gy für eine adjuvante Therapie nicht überschritten werden. Unter Beachtung der Strahlentoleranz der Risikostrukturen sollten Gesamtdosen von 45 bis 50,4 Gy appliziert werden.

Chemotherapie

Parallel zur Strahlentherapie wird 5-FU in einer Dosierung von 225 mg/m²/d als kontinuierliche Infusion (z.B. über eine Baxter-Pumpe zur Vermeidung eines stationären Aufenthalts) an allen Bestrahlungstagen als abgewandeltes Schema nach der INTO116-Studie appliziert. Auf Basis der am Universitätsklinikum Tübingen durchgeführten AIO/ARO/ACO-Studie (Kollmannsberger et al. 2005) kann auch ein aggressiveres Schema mit einer prä- und postradiotherapeutischen Polychemotherapie angewandt werden.

Begleitende Therapie

Vor Beginn einer adjuvanten Radio- bzw. Radiochemotherapie ist es notwendig, den Patienten ausreichend Zeit zur Rekonvaleszenz zu lassen. Auch wenn der frühe Beginn tumorbiologisch sinnvoll erscheint, werden meist 4–6 Wochen benötigt. Hauptsächlich problematisch ist der oft unzureichende Ernährungszustand der Patienten, bei dem aber mit vielen kleinen Mahlzeiten und hochkalorischer Ernährung die Durchführung einer Radiochemotherapie möglich ist. Alternativ kann eine jejunale Ernährungssonde implantiert werden. In jedem Fall muss eine engmaschige Überwachung erfolgen.

4.3.2.2 Primäre Therapie

Nach der derzeitigen Datenlage ergibt sich kein sinnvoller primärer Therapieansatz durch eine Radio- oder Radiochemotherapie. Bei pri-

märer Inoperabilität ergibt sich entweder die Möglichkeit einer neoadjuvanten Therapie oder es besteht eine palliative Situation.

4.3.2.3 Neoadjuvante Therapie

Für die alleinige neoadjuvante Strahlentherapie mit einer Dosis von 40 Gy konnte randomisiert (für Adenokarzinome des ösophagogastralen Übergangs) ein signifikanter Vorteil bezüglich der lokalen Kontrolle und des Gesamtüberlebens gezeigt werden (Zhang et al. 1998). Entsprechende Daten, allerdings nicht für westliche Patientenkollektive, existieren für Korpus-/Antrumkarzinome.

Für die neoadjuvante Radiochemotherapie von Magenkarzinomen ergeben sich Erkenntnisse aus Phase-II-Studien, die pathologische Komplettremissionen nach Induktionschemotherapie (5-FU, Cisplatin) und einer Radiochemotherapie mit 45 Gy und paralleler Gabe von 5-FU und Paclitaxel in 20% erzielten (Ajani et al. 2005).

Auch in den Studien zum Ösophaguskarzinom (siehe Kapitel 4.1.2.2 und 4.2.1) waren z.T. Karzinome des ösophagogastralen Übergangs enthalten, welche einen Überlebensvorteil für die neoadjuvante Radiochemotherapie gegenüber der alleinigen Resektion gezeigt hatten (z. B. Walsh et al. 1996).

Insgesamt sind neoadjuvante, Strahlentherapie-basierte Therapie-schemata wirksam und mit vertretbarer Toxizität durchführbar. Unklar bleibt derzeit, ob die Therapie der Wahl die alleinige Radiatio, die Radiochemotherapie oder eine Kombination aus Induktionschemotherapie und Radiochemotherapie/Radiatio ist. Da für den neoadjuvanten Ansatz bisher im Gegensatz zur adjuvanten Situation beim Magenkarzinom keine randomisierten Studien vorliegen, sollte dieser weiterhin nur in Studien bzw. im Rahmen individueller Therapie-konzepte Anwendung finden.

4.3.3 Endoskopische Mukosaresektion (EMR)

4.3.3.1 Allgemeines

siehe Kapitel 4.1.3.1

4.3.3.2 EMR des Magenkarzinoms

Hier sind die Indikationen zur EMR einheitlicher als bei anderer Lokalisation. Die Empfehlungen basieren auf einer Zusammenstellung

von 343993 Patienten mit Magenfrühkarzinom, die an 104 japanischen Zentren behandelt wurden (Takekoshi 1994, Makucchi et al. 1999).

Akzeptierte Kriterien, wie sie durch die japanische Gesellschaft für gastroenterologische Endoskopie für die EMR des Magenfrühkarzinoms formuliert sind (Japanese Gastric Cancer Association 1999), beinhalten:

Low risk:

Größe ≤ 2 cm

Typ I, IIa, IIb

Typ IIc ≤ 1 cm

G1, G2

(L0, V0)

High risk und daher eingeschränkte oder keine Indikation zur EMR:

Größe > 2 cm

Typ III

G3

Bei den Low-risk-Karzinomtypen wurde in nur 0,01% der untersuchten Fälle eine nodale Metastasierung nachgewiesen (Sano et al. 1992). Nach den Empfehlungen der Japanese Gastric Cancer Association wird bei der endoskopischen Mukosaresektion für eine vollständige Tumorresektion ein Sicherheitsabstand von 1 mm oder histologisch „gesunden“ 10 Drüsen (Foveolae gastricae) zum Tumor gefordert (Japanese Gastric Cancer Association 1999). Eine subtile Aufarbeitung des Resektates ist also entscheidend, in Europa aber sicherlich nicht standardmäßig möglich (bis zu 200 histologische Schnitte pro Tumor!).

4.3.3.3 Zusammenfassung

siehe Kapitel 4.1.3.3

5 Palliativ intendierte Therapie

5.1 Palliative endoskopische Therapie

5.1.1 Allgemeine Vorbemerkung

Als grundlegendes Zielkriterium der palliativen Therapie gilt heute die bestmögliche Lebensqualität des Patienten, die früher als Hauptkriterium betrachtete Lebensverlängerung tritt dagegen in den Hintergrund. Anzustreben ist die Beseitigung von Dysphagie, Schmerz¹, Husten, Erbrechen, Blutung usw. Große Bedeutung gewinnt heute auch das Verhältnis zwischen Überlebenszeit und Therapiezeit; so sind (bei einer mittleren Überlebenszeit in der Palliativsituation von 3–6 Monaten beim Ösophaguskarzinom und von 4–12 Monaten beim Magenkarzinom) alle Verfahren, die einen längeren oder wiederholten stationären Aufenthalt mit sich bringen, im Sinne des Patienten fragwürdig. Dies gilt prinzipiell für jeden großen operativen Eingriff, aber auch für Radiotherapie und Chemotherapie mit stationärem oder sich häufig wiederholendem ambulanten Aufenthalt in der Klinik.

Die Art des Palliativverfahrens wird dabei individuell für jeden Patienten, seinen Tumor und das jeweilige Umfeld maßgeschneidert. Kriterien sind neben dem Primärbefund und dem Primärbefinden das Ansprechen auf die Therapie, die Erfüllung der therapeutischen Zielvorgaben, die Nebenwirkungen und vor allem die Tumordynamik. In diesem Zusammenhang ist auch an einen rechtzeitigen Wechsel der Therapieschiene bzw. an eine Kombinationsbehandlung von Anfang an zu denken. Eine maßgeschneiderte Palliativtherapie setzt allerdings die Kenntnis der therapeutischen Möglichkeiten in verschiedenen Fachdisziplinen und den Willen zur interdisziplinären Kooperation voraus.

¹ Siehe dazu auch die Schriftenreihe des Tumorzentrums Tübingen „Schmerztherapie bei Tumorpatienten“, 12. Auflage 2006.

5.1.2 Methoden der endoskopischen Palliativtherapie für das Ösophagus- und Magenkarzinom

1. Enterale „künstliche“ Ernährung, Ernährungssonden
 - 1.1 luminal
 - 1.2 transabdominell perkutan
 - 1.2.1 PEG (Perkutane Endoskopische Gastrostomie) mit und ohne Innenkatheter
 - 1.2.2 EPJ (Endoskopische Perkutane Jejunostomie im Sinne einer Dünndarmdirektpunktion)
2. Mechanische Lumenerweiterung
 - 2.1 Bougierung (verschiedene Bougies)
 - 2.2 Ballondilatation (hydraulisch, verschiedene Ballons)
3. Ablative Verfahren
 - 3.1 Laservaporisation und -koagulation (Nd:YAG-Therapielaser)
 - 3.2 Elektrokoagulation
 - 3.2.1 konventionell (monopolar, bipolar, Sonderformen)
 - 3.2.2 Argonplasmakoagulation (APC)
4. Prothetik
 - 4.1 Pertubation mit Plastiktuben (heute weitgehend obsolet)
 - 4.2 Implantation von selbstexpandierenden Metall- oder Plastikstents (SEMS, SEPS) (unbeschichtet/beschichtet)

5.1.3 Ösophaguskarzinom

Unter den derzeit verfügbaren Palliativverfahren für das Ösophaguskarzinom besitzen die aufgeführten endoskopischen Verfahren zweifelsfrei den höchsten Stellenwert, da sie unmittelbar die Hauptsymptome beseitigen und sofort wirksam werden. Chirurgische Methoden, wie palliative Resektion, Bypassverfahren, Stomata oder chirurgisch eingelegte Ernährungskatheter sind heute obsolet. Die verschiedenen Verfahren der Strahlentherapie und Chemotherapie, in jüngster Zeit oft kombiniert als Radio-/Chemotherapie ausgeführt, besitzen zwar im Rahmen einer sogenannten multimodalen Therapie ihren festen Stellenwert, werden aber als Monotherapie den Hauptsymptomen der Erkrankung nicht gerecht.

5.1.3.1 Ziele der Palliativtherapie

Primäres Ziel ist die schnelle Behebung der Dysphagie; schon nach der ersten endoskopischen Sitzung sollte wieder eine Ernährung mit flüssiger Kost möglich sein. In vielen Fällen ist eine Zusatzernährung (Sondenkost oral oder über PEG) sinnvoll und eine Ernährungsberatung durch eine kompetente Fachkraft dringend zu empfehlen.

Angestrebt wird ein langfristiger Effekt im ambulanten Setting ohne häufige Wiederholungssitzungen und ohne stationären Aufenthalt. Außerdem sollten Strategie und Logistik so geplant werden, dass die Möglichkeit zum Wechsel der Therapieschiene erhalten bleibt.

Mit den angeführten Methoden ist bei fast allen Patienten eine orale Ernährung mit initialer Gewichtszunahme bzw. Gewichtskonstanz über längere Zeit und eine entscheidende Verbesserung der Lebensqualität erreichbar.

5.1.3.2 Strategie und Taktik

Die explorative Endoskopie dient der Basisdiagnostik (Stenosencharakteristik, Histologiegewinnung und Staging) und sollte schon primär mit der Wiederherstellung der Passage kombiniert werden. Dann wird die Diagnostik vervollständigt und festgelegt, ob eine Therapie mit kurativem Ansatz für den jeweiligen Patienten sinnvoll erscheint. Ist das nicht der Fall (wie bei etwa 70–80% aller Ösophaguskarzinome), wird individuell das bestgeeignete Palliativverfahren gewählt. Oft ist – unabhängig von weiteren Entscheidungen – die primäre Anlage einer PEG indiziert.

Um für eine normale Ernährung ein ausreichendes Lumen zu schaffen, muss in den meisten Fällen ein ablatives Verfahren [in der Regel die Argonplasmakoagulation (APC)] eingesetzt werden. Bougierung/Dilatation allein führt nur zu kurzfristiger Besserung und ist keine adäquate Lösung.

Für die Mehrzahl der Patienten ist primär oder sekundär die Einlage einer Prothese sinnvoll, die langfristig das Lumen offenhält. Die heute verfügbaren selbstexpandierenden Metallstents sind auch bei Problemstenosen einsetzbar, gewährleisten ein großes Lumen und werden von den Patienten sehr gut toleriert. Da zudem die Implantation solcher Prothesen ohne Narkose in Analgosedierung möglich ist, liegen Komplikationsraten und Letalität sehr niedrig.

Bei progredientem Längenwachstum des Tumors ist ein Oversten-

ting, d.h. das Einsetzen einer weiteren Prothese in teleskopartiger Form möglich und sinnvoll.

Auch bei einer primären oder sekundären Fistel deckt ein gecoateter Stent in den meisten Fällen die Fistel suffizient ab und ermöglicht wieder eine orale Ernährung.

Die Indikation zur Anlage einer PEG oder EPJ ist schon initial relativ großzügig zu stellen, allerdings ist die Sondenernährung als adjuvante, nicht aber als alleinige Ernährungsmöglichkeit anzusehen. Der Patient sollte – schon aus Gründen einer adäquaten Lebensqualität – stets seinen Speichel und Flüssigkeit schlucken können.

5.1.3.3 Problemstenosen

Problematisch sind hoch oder sehr hoch sitzende (d.h. hinter dem Larynx oder schon im Pharynx beginnende) Tumoren im zervikalen Ösophagus, Geschwülste mit extremer Länge oder Enge, mit Achsenknick (Kinking) sowie insbesondere vorbestrahlte Tumoren oder Rezidive bzw. Anastomosenstenosen nach chirurgischer Therapie. Schwierigkeiten bereiten auch blutende Tumoren, wobei sich geringe Sickerblutungen aufsummieren und in relativ kurzer Zeit zur chronischen Anämie führen können. Als besonders problematisch erweist sich auch eine Trachealinfiltration mit drohender oder schon manifester Fistel ins Tracheobronchialsystem oder ins Mediastinum. Gerade in solchen schwierigen Situationen, die mit chirurgischen, radio- und chemotherapeutischen Mitteln nicht beherrschbar sind, zeigt sich das Potenzial endoskopischer Methoden.

Auch wenn eine alleinige oder zusätzliche Radiotherapie oder Radio-/Chemotherapie durchgeführt wird, ist ein engmaschiges endoskopisches Follow-up durchaus indiziert, da man nur so die relativ häufigen Nebenwirkungen wie eine akute erosiv-ulzerierende Strahlenfrühreaktion bzw. eine „Strahlenstenose“ als Spätreaktion rechtzeitig erkennen und therapeutisch beeinflussen kann. Ähnliches gilt für die Nachsorge nach operativer Therapie (Lokalrezidive, Anastomosenstenosen, sekundäre Passagestörungen usw.).

5.1.4 Magenkarzinom

5.1.4.1 Passagestörungen

Trotz aller Fortschritte in Diagnostik und Therapie entsteht bei mehr als der Hälfte der in Mitteleuropa behandelten Patienten mit Magenkarzinom im Verlauf der Erkrankung eine palliative Situation. Dies fordert vom Therapeuten besonderes Wissen über die Möglichkeiten der palliativen symptomorientierten Behandlungsmöglichkeiten. Neben allgemeinen Tumorsymptomen wie Kachexie und Schmerzen stehen Obstruktionen und Blutungen im Vordergrund.

5.1.4.2 Obstruktionen bei lumenverlegendem Tumor

Hier strebt man in Abhängigkeit vom Allgemeinzustand und von der Ausdehnung des Tumors beim operablen Patienten (und bei ausreichender Anastomosierungsfläche am nicht befallenen Magen) die palliative Resektion bzw. Anlage einer Gastroenterostomie (GE) mit einer Braun'schen Fußpunktanastomose an.

Auch bei korrekter Operationstechnik treten aber bei solchen palliativ angelegten Gastroenterostomien in 30–60% der Fälle Funktionsprobleme, besonders innerhalb der ersten Wochen nach der Operation auf. Übelkeit, Erbrechen und Passagestörungen im Bereich des verbliebenen Magens und der ableitenden Dünndarm-Schlinge verschlechtern die Lebensqualität des Patienten erheblich. Neben diesen Frühkomplikationen – meistens durch eine Schwellung der Anastomose bedingt – beobachtet man im weiteren Verlauf funktionelle Entleerungsstörungen durch die gestörte Motilität, die auf eine medikamentöse Therapie in der Regel kaum ansprechen.

In diesen Fällen bietet die endoskopische Diagnostik hohe diagnostische Treffsicherheit und gleichzeitig therapeutische Optionen. Die endoskopische Einlage einer Ernährungs-/Entlastungssonde – heute am ehesten in Form einer Zwei- oder Dreilumensonde – kann die Zeit bis zum regelrechten Funktionieren der Anastomose überbrücken. Da gleichzeitig proximale Dekompression und distale Ernährung möglich sind, lassen sich die Symptome des Patienten bessern und die Ernährung sicherstellen.

Als Alternative zu einer operativen Umgehung kann man heute bei vielen Tumorstenosen mittels endoskopischen Methoden die Durchgängigkeit wiederherstellen und dem Patienten eine orale Ernährung

mit flüssiger, eventuell auch passierter Kost ermöglichen. Meist wird die endoskopische Intervention als Kombination von endoskopischer Ablation (mit APC) und konsekutiver Prothetik (Stentimplantation) durchgeführt, wobei die Wahl des Prothesentyps der Lumenweite, dem Lumenverlauf und der Konsistenz des Tumors individuell angepasst wird. Heute lässt sich selbst bei schwierigen Stenosen des Magenausgangs und des Duodenums durch einen präzise eingelegten Metallstent die Passage wiederherstellen.

Selbst wenn der Magenausgang für die Speisepassage durch den Tumor fast völlig verlegt ist, kann oft mit einem Feinkaliber-Endoskop die Passage bis in den proximalen Dünndarm erreicht werden. Durch eine doppelte endoskopische Enterostomie (PEG zur Ableitung im Bereich des proximalen Magens und EPJ im Bereich des proximalen Dünndarms) verbessert sich die Lebensqualität in solchen Fällen entscheidend. Das quälende Überlauferbrechen wird ohne permanente naso-gastrale Magensonde verhindert und eine enterale Flüssigkeitszufuhr möglich.

Bei mechanischen Transportstörungen durch großflächigen Befall der Magenwand ohne eigentliche Lumeneinengung [speziell beim szirrhösen Karzinom bzw. bei Peritonealkarzinose oder bei funktionellen Problemen (Paraneoplasie!)] sind die therapeutischen Möglichkeiten eingeschränkt. Falls die Gabe von Propulsiva (Metoclopramid, Domperidon, Erythromycin usw.) nicht anschlägt, kann als Ultima ratio zur Vermeidung profusen Erbrechens eine ableitende PEG bzw. eine Enterostomie (s.o.) die Dekompression herbeiführen, sodass dem Patienten die Dauerableitung über eine Magensonde erspart bleibt. Auch Prothesenimplantationen in stenosierte Dünndarmabschnitte bei Peritonealkarzinose können im Einzelfall sinnvoll sein.

5.1.4.3 Blutungen

Fortgeschrittene Magenkarzinome, vor allem exulzerierte, führen häufig zur chronischen Anämie oder zu rezidivierenden Blutungen, die allerdings im Gegensatz zur Ulkusblutung selten primär kreislaufwirksam sind. Eine sehr effektive Hämostase ist heute durch die Argonplasmakoagulation (APC) möglich, mit der man in der Regel eine sichere und langfristige Blutstillung erreicht. Die Applikation kann auch ambulant erfolgen und wiederholt werden. So lassen sich

Krankenhausaufenthalte und Transfusionsbehandlungen reduzieren oder vermeiden. Auf eine ausreichende Säuresuppression zur Vermeidung von Rezidivblutungen ist zu achten.

Blutungsepisoden werden auch als seltenere Komplikation einer Chemotherapie oder Radiotherapie beobachtet. In diesen Fällen bietet sich ebenfalls eine endoskopische Therapie an.

Zusammenfassend ist der hohe Stellenwert endoskopischer Verfahren in der Palliativtherapie von Ösophagus- und Magenkarzinomen nochmals hervorzuheben. Die klinische Praxis zeigt, dass vor allem bei Radiotherapeuten und Onkologen die heutigen differenzierten Möglichkeiten der interventionellen Endoskopie mehr ins Bewusstsein rücken sollten, um den Patienten unabhängig von laufenden Therapiemodalitäten eine zeitgerechte und effektive Symptombehandlung zukommen lassen zu können.

5.2 Palliative Chemotherapie

5.2.1 Plattenepithelkarzinom des Ösophagus

Ziel aller palliativen Maßnahmen ist die Verbesserung der Lebensqualität. Beim Ösophaguskarzinom steht folglich die lokale Tumorkontrolle mit Erhalt der natürlichen Speisepassage im Vordergrund. Folglich wird die zytostatische Therapie oft im Rahmen einer kombinierten Radio-/Chemotherapie appliziert. Eine alleinige Chemotherapie sollte insbesondere bei inoperablen Befunden und bei synchroner Fernmetastasierung erwogen werden.

Es lässt sich eine Zunahme von überwiegend Adenokarzinomen im unteren Drittel und ösophagogastralen Übergang feststellen, was sich in neueren Studien darstellt. Ältere Daten beziehen sich hingegen überwiegend auf Plattenepithelkarzinome. Die unterschiedlichen histologischen Subtypen scheinen aber keinen relevanten Einfluss auf das therapeutische Ergebnis zu haben (Kelsen et al. 1998), so dass sie in den folgenden therapeutischen Erwägungen zusammengefasst werden.

5.2.1.1 Therapie mit Einzelsubstanzen

Tumore des Ösophagus weisen nur eine mäßige Chemotherapie-sensibilität auf. Unter Einsatz von Einzelsubstanzen werden An-

sprechraten um 20% erzielt, die mit einer kurzfristigen Besserung der Symptomatik einhergehen. Die Ansprechdauer beträgt meist nur wenige Wochen. Ein Überlebensvorteil wird nicht erreicht. Lokal fortgeschrittene Tumoren zeigen im Vergleich zu Fernmetastasen höhere Ansprechraten. Die Therapie sollte ambulant durchführbar sein. Die wichtigsten Substanzen sind nachfolgend dargestellt.

Tabelle 7 Therapie mit Einzelsubstanzen beim Ösophaguskarzinom

Substanz		Pat./Studien	Response
Mitomycin	20 mg/m ² alle 4–6 Wochen	31/2	11/35%
5-FU	500 mg/m ² Tag 1–5	119/4	26/22%
Cisplatin	100 mg/m ² alle 3 Wochen	75/2	14/19%
(Carboplatin		60/1	3/5%)
Bleomycin	10–20 mg/m ² 2 x/Woche	80/7	12/15%
Paclitaxel	250 mg/m ² über 24 Std.	92/2	23/25%
Docetaxel	75–100 mg/m ² alle 3 Wochen	96/3	20/21%
Vinorelbine	25 mg/m ² wöchentlich	30/1	6/20%
Irinotecan	125 mg/m ² Tag 1, 8, 15, 21, Wdh. Tag 36	55/2	8/15%

5.2.1.2 Polychemotherapie

Kombinationstherapien haben eine höhere Ansprechrate (zwischen 20 und maximal 40%) als Monotherapien. Die Remissionsdauer beträgt 3–6 Monate. Ein Überlebensvorteil kann aber auch mit der Kombinationstherapie nicht nachgewiesen werden. Das mediane Überleben beträgt 6–7 Monate. Die Kombinationstherapie ist besonders bei jüngeren Patienten in gutem Performancestatus zu bevorzugen.

Tabelle 8 Polychemotherapie beim Ösophaguskarzinom

Substanz	Patienten	Ansprechen in%	medianes Überleben in Mon.
Cisplatin/Bleomycin	99	24	4–7
Cisplatin/Vindesine	31	16	NA
Cisplatin/Bleomycin/Vinorelbine	95	45	3–7
Cisplatin/FU	34	35	7,6
Cisplatin/FU/FA	30	27	6
Cisplatin/FU/IFN	77	61	6–8,6
Cisplatin/Paclitaxel	167	47	7
Cisplatin/Paclitaxel/FU	118	55	7–13
Cisplatin/CPT 11	35	57	14
Epirubicin/Cisplatin/5-FU	126	45	9
Cisplatin/Epirubicin/Ralitrex	24	38	9,9
Cisplatin/Epirubicin/UFT	22	41	8
Cisplatin/Vinorelbine	71	34	6,8

5.2.1.3 Therapieprotokolle

Tabelle 9 Therapieprotokolle beim Ösophaguskarzinom

Cisplatin/5 FU: (Bleiberg et al. 1997)			
Cisplatin	100 mg/m ² (2 Stunden)	Tag 1	
5-FU	1000 mg/m ² (24 Stunden)	Tag 1–5	Wdh. Tag 29
Cisplatin/5 FU/Paclitaxel: (Ilson et al. 1998)			
Cisplatin	20 mg/m ² (1 Stunde)	Tag 1–5	
5-FU	750–1000 mg/m ² (24 Stunden)	Tag 1–5	
Paclitaxel	175 mg/m ² (3 Stunden)	Tag 1	Wdh. Tag 29
Cisplatin/Irinotecan: (Ilson et al. 1999)			
Cisplatin	30 mg/m ² (30 Min.)	Tag 1, 2, 3, 4	
Irinotecan	65 mg/m ² (30 Min.)	Tag 1, 2, 3, 4	Wdh. Woche 6
Cisplatin/Vinorelbine: (Conroy et al. 2002)			
Cisplatin	80 mg/m ² (30 Min.)	Tag 1	
Vinorelbine	25 mg/m ² (30 Min.)	Tag 1, 8	Wdh. Tag 22

5.2.2 Magenkarzinom

5.2.2.1 Allgemeines

Es ist gesichert, dass eine palliative Chemotherapie im Vergleich zu best supportive Care sowohl eine Verbesserung der Lebensqualität als auch ein verlängertes Überleben bewirken kann. In diesen Studien wurden Therapieschemata der 1. und 2. Generation wie ELF, FAMTX und 5-FU/Folinsäure angewandt. FAMTX sollte aus Gründen der Toxizität nicht mehr angewandt werden.

Die Kombination aus Cisplatin und 5-FU konnte in einer randomisierten prospektiven Studie gegen FAMTX bzw. ELF kein verbessertes Überleben nachweisen. Zwei weitere Arbeiten, die Cisplatin/5-FU gegen 5-FU bzw. FAM verglichen hatten, konnten erhöhte Ansprechraten ohne ein verlängertes Überleben nachweisen.

Das in Deutschland häufig eingesetzte PLF-Schema (Cisplatin, Folinsäure und 5-FU) wird wöchentlich verabreicht und ist auch gut ambulant durchführbar. Allerdings gibt es dazu bislang keine veröffentlichten randomisierten Phase-III-Daten. Die Rekrutierung der Frankfurter Phase-II/III-Studie, die PLF mit 5-FU, Folinsäure und Oxaliplatin (FLO) vergleicht, ist abgeschlossen. TTP wurde verlängert.

Ein Vergleich von ECF mit FAMTX zeigte ein signifikant verbessertes Ansprechen (45% versus 21%) und Überleben (8,9 versus 5,7 Monate), unter ECF auch 6% komplette Remissionen (Webb et al. 1997). Die Ansprechraten und Überlebensdaten konnten in einer weiteren Studie bestätigt werden (Ross et al. 2002).

Nur als Abstract liegt die Arbeit vor, die die Kombination aus Docetaxel, Cisplatin und 5-FU (DCF) gegen Cisplatin/5-FU (CF) verglichen hat. Sowohl Ansprechen (37% versus 25%) als auch Überleben (9,2 versus 8,6 Monate im Median) waren unter DCF signifikant besser, allerdings um den Preis von deutlich mehr Nebenwirkungen (febrile Neutropenie und Infektionen in der Neutropenie 30% unter DCF gegenüber 13% unter CF) (Yver 2005).

5.2.2.2 Zweitlinien-Therapie

Hier existiert keine Standardtherapie. Ob eine Zweitlinien-Therapie mit Irinotecan das Überleben verlängern kann, wird aktuell in einer randomisierten Studie gegenüber best supportive Care geprüft. In ausgewählten Patienten kann eine Remission und eine Symptomkon-

trolle erzielt werden. Die Auswahl der Substanzen richtet sich nach Vortherapie und Begleiterkrankungen. Möglich sind Monotherapien oder Kombinationen, die Irinotecan, Taxane, Mitomycin C oder Capecitabin enthalten.

5.2.2.3 Chemotherapieprotokolle

Tabelle 10 Chemotherapieprotokolle beim Magenkarzinom

5-FU/Folinsäure/Cisplatin (PLF):			
Folinsäure	500 mg/m ²	i.v. über 2 h	Tag 1, 8, 15, 22, 29, 36 gefolgt von
5-FU	2000 mg/m ²	i.v. über 24 h	Tag 1, 8, 15, 22, 29, 36
Cisplatin	50 mg/m ²	i.v. über 1 h	Tag 1, 15, 29
Wiederholung: Tag 50			
Epirubicin/Cisplatin/5-FU (ECF):			
Epirubicin	50 mg/m ²	in 100 ml NaCl 0,9% i.v. über 30 min	Tag 1
5-Fluorouracil	200 mg/m ²	in 100 ml NaCl 0,9% i.v. über 24 h	Tag 1–21
Cisplatin	60 mg/m ²	in 250 ml NaCl 0,9% i.v. über 1 h	Tag 1
Wiederholung: Tag 22			
Docetaxel/Cisplatin/5-FU (DCF):			
Docetaxel	75 mg/m ²	i.v. über 1 Stunde	Tag 1
Cisplatin	75 mg/m ²	i.v. über 1–3 Stunden	Tag 1
5-FU	750 mg/m ²	kontinuierlich	Tag 1–5
Wiederholung Tag 22			
Irinotecan/Folinsäure/5-FU (FOLFORI):			
Irinotecan	80 mg/m ²	i.v.	Tag 1,8,15,22,29,36
Folinsäure	500 mg/m ²	i.v.	Tag 1,8,15,22,29,36
5-FU	2000 mg/m ²	i.v. über 22 Stunden	Tag 1,8,15,22,29,36
Wiederholung Tag 57			
Oxaliplatin/Folinsäure/5-FU (FLO):			
Oxaliplatin	85 mg/m ²	i.v.	Tag 1,8,15,22,29,36
Folinsäure	200 mg/m ²	i.v.	Tag 1,8,15,22,29,36
5-FU	2000 mg/m ²	i.v. über 24 Stunden	Tag 1,8,15,22,29,36
Wiederholung Tag 57			
Epirubicin/Oxaliplatin/Capecitabin (EOX):			
Epirubicin	50 mg/m ²	in NaCl 250 ml über 30 min	Tag 1
Oxaliplatin	130 g/m ²	in G5% 250 ml über 120 min	Tag 1
Capecitabine	2 × 625 mg/m ²		Tag 1–21
Wiederholung Tag 22			

5.3 Palliative Strahlentherapie

Eine effektive Palliation ist prinzipiell auch durch eine Radiochemotherapie oder durch eine alleinige Radiatio möglich. Die Indikation hierzu ergibt sich jedoch selten, da die klinische Symptomatik beim Magenkarzinom meist durch eine zusätzlich vorhandene Lebermetastasierung oder Peritonealkarzinose begleitet wird, welche in der Regel nicht strahlentherapeutisch beherrschbar sind. Hier sollte, wenn möglich, eine systemische Therapie erfolgen.

Mit einer alleinigen Radiatio meist des gesamten Magens und Dosen im Bereich von 30 Gy (3 Gy ED) bis 40 Gy (2,5 Gy ED) ist eine Schmerzlinderung oder Besserung obstruktiver Symptomatik bei etwa 25% der Patienten möglich. Die Ansprechrates bezüglich einer Blutung beträgt dagegen über 50%. Die Akuttoxizität der Strahlentherapie ist meist auf CTC Grad 2 begrenzt und somit gut tolerabel. Die Symptomkontrolle war damit für 3–4 Monate gewährleistet, was in Anbetracht der Lebenserwartung dieser Patienten, die nur wenige Monate beträgt, meist ausreichend ist (Tey et al. 2007).

Tumoren der Kardiaregion oder des Ösophagus bedingen meist früh dysphagische Beschwerden. Bei vorhandener Fistel ist, wenn möglich, die Stenteinlage die Therapie der Wahl. Bei intakter Wandstruktur und exophytischem Tumor besteht die Möglichkeit der laserchirurgischen Abtragung. Eine nachfolgende Strahlentherapie – entweder als Brachytherapie ($1 \times 7-10$ Gy), Teletherapie (5×3 bis 30 Gy) oder in Kombination beider Verfahren – erzielt randomisiert eine zwei- bis vierfach längere Palliationsdauer mit einer Verbesserung der Lebensqualität (Sargeant et al. 1997) ohne Einfluss auf das Überleben. Daher sollte auf eine Lasertherapie die zusätzliche Strahlentherapie folgen.

6 Nachsorge

Für die Durchführung regelmäßiger Nachsorgeuntersuchungen sprechen folgende Argumente:

1. Erfassung und Behandlung posttherapeutischer Morbidität mit dem Ziel, die resultierenden Einschränkungen zu minimieren und eine bestmögliche Lebensqualität für den Patienten zu erreichen.
2. Bislang wurde eine strukturierte Nachsorge mit dem Hinweis auf fehlende effiziente – gemessen an der Lebensverlängerung – Behandlungsmöglichkeiten im Rezidiv abgelehnt. Neuere Daten zeigen jetzt eine Lebensverlängerung bei Behandlung im Rezidiv. Ähnlich wie beim kolorektalen Karzinom sind von einem frühen Therapiebeginn im asymptomatischen Rezidivstadium sowie vom Einsatz neuer Agentien weitere positive qualitative und quantitative Auswirkungen auf das „Leben mit der Tumorerkrankung“ zu erwarten.
3. Die Nachsorgeuntersuchungen liefern die Daten für das klinische Krebsregister, das als Steuerungsinstrument für die Qualitätssicherung dient.

Nachsorgeschema

siehe www.krebsgesellschaft.de

Bei Mukosektomie halbjährliche Endoskopien (sofern vorhanden ergänzt durch Endosonographie).

7 Ernährung/Best Supportive Care

Bereits vor der Operation weisen Patienten mit Tumoren der Speiseröhre oder des Magens oft einen erheblichen Gewichtsverlust auf.

Es gibt Ansätze, die Zeit bis zur Operation durch eine das Immunsystem stützende Ernährung zu nutzen, um die Wundheilung günstig zu beeinflussen. Postoperative Untersuchungen weisen auf einen günstigen Einfluss einer frühen enteralen Ernährung auf die Länge des Aufenthaltes auf der Intensivstation und des Krankenhausaufenthaltes insgesamt hin. Eine Anreicherung der Ernährung mit Omega-3-Fettsäuren, Arginin und RNA zeigte eine günstige Auswirkung auf die primäre Wundheilung (Farreras et al. 2005, Sax 2005, Gabor et al. 2005).

Ist bei einem Patienten mit Ösophaguskarzinom eine neoadjuvante oder definitive Radiochemotherapie vorgesehen, so ist bei stenosierendem Tumor häufig die primäre PEG-Anlage zur Sicherstellung der Ernährung indiziert, da unter Therapie eine Ödembildung zu einer Zunahme der Stenose führen kann.

Nach einer Gastrektomie kommt es oft zu einem weiteren Gewichtsverlust um 10–15%. Daher nimmt die postoperative Ernährungsberatung einen hohen Stellenwert ein, um die kalorische Bilanz zu verbessern und das Gewicht zu stabilisieren.

Orale Zusatzernährungslösungen können hier die Energiebilanz verbessern, sie sollten jedoch nicht hyperosmolar sein, um das Auftreten eines Frühdumpings nicht zu begünstigen. Diese Trinknahrungen sind rezeptfähig, allerdings muss eine Begründung angefügt werden (beispielsweise: „Mangelernährung nach Gastrektomie“).

Auf postoperative Störungen wie Früh- oder Spätdumping, erworbene Laktoseintoleranz, Maldigestion oder Malabsorption mit Diarrhö ist in der Nachsorge zu achten.

Bei nicht operierten Patienten können Tumorblutungen, Stenose-symptome, Inappetenz, Erbrechen und Aszites auftreten.

Empfehlungen zur Ernährung nach Gastrektomie:

- Es darf gegessen und getrunken werden, was vertragen wird und schmeckt. Es sollten 6–8 Mahlzeiten pro Tag langsam verzehrt und gut gekaut werden. Der Kalorienbedarf eines Patienten nach Gastrektomie liegt etwa 1/3 über dem eines Gesunden.
- Getränke sollten vom Essen zeitlich getrennt eingenommen wer-

den, möglichst eine Stunde vor dem Essen. Bei Einnahme nach dem Essen kann eine Beschleunigung der Darmpassage eintreten.

- Manchmal kann es von Vorteil sein, sich nach dem Essen hinzulegen. Nur bei Gastrektomie mit Ösophagojejunostomie gilt dies nicht, da ein Reflux stattfindet.
- Reiner Zucker, stark gezuckerte Lösungen und Getränke sind zu meiden, komplexe Kohlenhydrate gegenüber kurzkettigen zu bevorzugen. Ebenso können konzentrierte Brühen und Suppen durch die Hyperosmolarität Dumping auslösen.
- Das Spätdumping (reaktiver Hyperinsulinismus mehr als 60 min nach Nahrungsaufnahme) kann durch Acarbose oder Sandostatin abgemildert werden. Da Letzteres subkutan injiziert werden muss, ist die Anwendung belastender.
- Bei etwa 60% der Patienten tritt eine funktionelle Laktoseintoleranz auf. Je nach Restaktivität werden angelegene Milchprodukte wie Joghurt oder Quark vertragen.
- Veränderungen der Passagezeit treten auf, bei Entleerungsstörungen können Metoclopramid, Domperidon oder Erythromycin versucht werden. Zur Verlängerung der Passagezeit werden motilitätshemmende Anticholinergika wie N-Butylscopolamin (Buscopan®) oder Pektinpräparate eingesetzt.
- Patienten nach Gastrektomie, aber auch nach subtotaler Magenresektion, bleiben lebenslang substituitionspflichtig für Vitamin B12 (Cytobion® 1000 µg alle 3 Monate s.c.).
- Auch ein Eisenmangel wird relativ häufig beobachtet und die Substitution mit zweiwertigem Eisen, evtl. mit Zusatz von Vitamin C, empfohlen.
- Die fettlöslichen Vitamine A, D, E, K, Folsäure und Kalzium sollten substituiert werden. Zur Reduktion der beschriebenen Knochen-dichteabnahme ist regelmäßige körperliche Aktivität und ausreichend Sonnenlicht zusätzlich empfohlen.
- Eine Diarrhö infolge Steatorrhö kann durch Einsatz mittelkettiger Triglyzeride oder von Pankreasenzymen (Kreon® 3 × 2 Kapseln) therapiert werden. (Bitte beachten: Bei Gastrektomierten wirken Verdauungsenzyme nur als Granulat oder nur der Kapselinhalt ohne Hülle!)
- Zur Appetitsteigerung können Pepsinwein oder Tees aus Wermut, Schafgarbe oder Salbei eingesetzt werden.

Für manche Patienten kann das Führen eines Ernährungstagebuches hilfreich sein, um zu erkennen, welche Speisen vertragen werden und um häufige kleine Mahlzeiten einzuhalten.

Weitere supportive Maßnahmen (siehe auch die Schriftenreihe des Tumorzentrums Tübingen „Supportive Therapie bei Tumorerkrankungen“, 2. Auflage 2008):

Symptom	Therapievorschläge
Schluckauf	<ul style="list-style-type: none"> • Eiswasser trinken, 2 Tl Zucker essen • Haloperidol (3 × 5–10 Tropfen) • Levomepromazin (3 × 10–25 mg/Neurocil®)
Übelkeit/Erbrechen	<ul style="list-style-type: none"> • Nifedipin (3 × tgl. 10 mg/Adalat®) • Ausschluss einer Stenose oder eines Syndroms der ab-/zuführenden Schlinge • Metoclopramid (3 × 25 Tropfen) • Alizaprid (3–6 × 50 mg Tbl./Vergentan®) • Domperidon (1–3 × 10 mg Tbl.) • Diphenhydramin (3 × 25 mg p. os; 3 × 150 mg Supp./Vomex A®) • 5 HT₃ Antagonisten (Granisetron 1–3 mg 1 × tgl./Kevatril®; Ondansetron 8 mg bis 3 × tgl. 8 mg s. l./Zofran Zydis®)
Appetitlosigkeit	<ul style="list-style-type: none"> • Dexamethason (2–4 mg tgl./Fortecortin®) • Antidepressiva (Citalopram 20 mg/Cipramil®) • Megestrol [160–400 (800) mg tgl./Megestat®] • Cannabinoide (2,5–5 mg 4 × tgl./Dronabinol-Tropfen)
Schluckbeschwerden Blähungen	<ul style="list-style-type: none"> • Nachtrinken von Flüssigkeit • Vermeiden blähender Speisen (Hülsenfrüchte, Kohl, Zwiebeln, Knoblauch), nur wenig Salat oder Rohkost, keine geräucher-ten Wurstwaren • Hilfreich: Joghurt, Preiselbeeren, Heidelbeeren, Fenchel-, Anis-, Kümmeltee



- | | |
|----------------|---|
| Durchfall | <ul style="list-style-type: none">• Nahrungsmittelanamnese (erworbene Laktose-Unverträglichkeit?)• bakterielle Fehlbesiedlung (fehlende Magensäure = fehlende Keimabtötung) |
| Steatorrhö | <ul style="list-style-type: none">• Substitution von Pankreasenzymen (Pankreaspulver mit Lipase/Amylase/Proteasen 3 × 1–2 Kapseln)• Cave: sekundärer Mangel fettlöslicher Vitamine |
| Blutungsanämie | <ul style="list-style-type: none">• Erythrozytensubstitution• endoskopische Blutstillung |
| Aszites | <ul style="list-style-type: none">• Entlastungspunktion/Drainage• Diuretika oft wenig wirksam• Intraperitoneale Zytostase |

8 Aktuelle Studien des Zentrums für Gastrointestinale Onkologie

Eine aktuelle Übersicht über die Studienprotokolle für Patienten mit Magen- und Ösophaguskarzinomen ist auf der Homepage des Zentrums für Gastrointestinale Onkologie, einem tumorspezifischen Zentrum des CCC-Tübingen, (www.zgo-tuebingen.de) einsehbar.

8.1 Studienprotokoll beim Ösophaguskarzinom

Prospektive Phase-I/II-Studie zur Therapie mit Capecitabin, Mitomycin C und Oxaliplatin beim fortgeschrittenen Ösophaguskarzinom (CAMOXA-Studie)

Einschlusskriterien

- Patienten mit histologisch oder zytologisch gesichertem Plattenepithel- oder Adenokarzinom des Ösophagus
- Inoperabler Primärtumor, nichtresektables Lokalrezidiv oder metastasierte Tumorerkrankung

Therapie

- Oxaliplatin: 100 mg/m² über 2 Std., Tag 1, Wiederholung Tag 22
- Capecitabin: 1000 mg/m² pro Tag verteilt auf zwei Einzeldosen über 2 Wochen Tag 1–14, Wiederholung Tag 22
- Mitomycin C: Tag 1, Wiederholung Tag 43

8.2 Studienprotokolle beim Magenkarzinom

8.2.1 Adjuvante Therapie

Derzeit keine Studie offen.

8.2.2 Palliative Therapie

8.2.2.1 Firstline-Therapie

Multizentrische randomisierte Phase-II-Studie zur Therapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms oder Adenokarzinoms des ösophago-

gastralen Überganges bei Patienten über 65 Jahre unter besonderer Beachtung der Lebensqualität und des pharmakogenetischen Risikoprofils (FLOT 65+)

Einschlusskriterien

- histologisch gesichertes metastasiertes (jedes T, jedes N, M1), lokal fortgeschrittenes (T4, jedes N, M0 oder jedes T, N3, M0) oder rezidivierendes Adenokarzinom des Magens oder ösophagogastralen Überganges
- Bei Adenokarzinomen des unteren Ösophagus stellen befallene zöliakale Lymphknoten eine M1-Situation dar (TNM 2002). Entsprechende Patienten passen in die Studie auch bei fehlenden sonstigen Fernmetastasen.

Therapie

- Arm A: FLO: 5-FU 2600 mg/m² Tag 1; Folsäure 200 mg/m² Tag 1; Oxaliplatin 85 mg/m² Tag 1; Wiederholung alle zwei Wochen (Tag 15); 12 Zyklen
- Arm B: FLOT: Docetaxel 50 mg/m² Tag 1; 5-FU 2600 mg/m² Tag 1; Folsäure 200 mg/m² Tag 1; Oxaliplatin 85 mg/m² Tag 1; Wiederholung alle zwei Wochen (Tag 15); 12 Zyklen

Doppelblinde, randomisierte, multizentrische Phase-III-Studie mit Bevacizumab in Kombination mit Capecitabine und Cisplatin im Vergleich mit einem Placebo in Kombination mit Capecitabine und Cisplatin als First-Line-Therapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom (AVAGAST)

Einschlusskriterien

- Histologisch gesichertes Adenokarzinom des Magens oder des ösophagogastralen Überganges mit inoperabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung, die nicht kurativ behandelt werden kann

Therapie

- Experimenteller Arm: Capecitabine 1000 mg/m² zweimal täglich Tag 1 – Tag 14, Cisplatin 80 mg/m² als 2 h i. v. Tag 1 und Bevacizumab 7,5 mg/kg i. v. Tag 1, Wiederholung Tag 21, 6 Zyklen

- Kontrollarm: Capecitabine 1000 mg/m² zweimal täglich Tag 1–Tag 14, Cisplatin 80 mg/m² als 2 h i. v. Tag 1 und ein Placebo

8.2.2.2 Secondline-Therapie

Phase-II-Studie zur Untersuchung der Tumoraktivität von Sunitinib als Monotherapie bei Patienten mit metastasiertem Cisplatin- bzw. Irinotecan-refraktärem Magenkarzinom und des unteren Ösophagus

Einschlusskriterien

- Histologisch diagnostiziertes Adenokarzinom des Magens, des ösophagogastralen Übergangs oder des unteren Ösophagus
- Versagen einer vorangegangenen palliativen Chemotherapie (Irinotecan und/oder Cisplatin)
- Mindestens drei Wochen Abstand zwischen der letzten Chemotherapie und der ersten Dosis Studienmedikation

Therapie

- Sunitinib 50 mg pro Tag über 4 Wochen und 2 Wochen Pause

Phase-II-Studie zur Behandlung vorbehandelter fortgeschrittener Magenkarzinome mit Mitomycin C und Capecitabin

Einschlusskriterien

- Progrediente Erkrankung unter palliativer Erstlinientherapie
- Inoperables Rezidiv/Metastasierung unter einer laufenden adjuvanten Radiochemotherapie oder inoperables Rezidiv/Metastasierung innerhalb 6 Monaten nach Abschluss einer adjuvanten Radiochemotherapie sowie nicht chemotherapeutisch vorbehandelte Erkrankung

Therapie

- Capecitabin: 1000 mg/m² pro Tag verteilt auf zwei Einzeldosen über 2 Wochen Tag 1–14, Wiederholung Tag 22
- Mitomycin C: 10 mg/m²

9 Psychoonkologische Aspekte

9.1 Zur psychischen Situation von Tumorpatienten

Die Diagnose einer Krebserkrankung stellt allgemein eine hohe, anhaltende Belastung dar. Die betroffenen Patienten sind mit einer prinzipiell lebensbedrohlichen Erkrankung konfrontiert, deren Ausmaß ungewiss ist und die eine radikale, häufig langwierige und risikoreiche Behandlung erforderlich macht. Zum Schock durch die Diagnosemitteilung und die begleitenden negativen Assoziationen kommen eine Reihe weiterer Belastungsfaktoren hinzu. Das Suchen nach Gründen für die Erkrankung führt zu subjektiven Krankheitstheorien, kann zu Schuldgefühlen oder Strafphantasien führen.

Die körperlichen Symptome der Krankheit, vor allem der große Gewichtsverlust, und die oft gravierenden Therapienebenwirkungen der Chemotherapie und der radioonkologischen Behandlung beeinträchtigen die Leistungsfähigkeit und die Lebensqualität. Muss zusätzlich noch eine Operation an der Speiseröhre oder dem Magen vorgenommen werden, sind die komplexen Mechanismen des Schluckaktes oder der Verdauung beeinträchtigt. Dies führt in der Regel zu einer dauerhaft veränderten Lebensführung sowie zu lebenslangen medizinischen Kontrolluntersuchungen.

Ebenso müssen mehrere über den Tag verteilte kleinere Mahlzeiten eingenommen werden. Viele Patienten leiden unter dem sauren Reflux, dem Aufstoßen der Speisen, Mundgeruch und Schluckstörungen.

Plattenepithelkarzinome im Bereich der Speiseröhre sind häufig durch Rauchen und Alkoholmissbrauch induziert. Bei fortgeschrittener Alkoholabhängigkeit kommen Varizenbildungen in der Speiseröhre hinzu. Bei Patienten mit Suchtproblemen ist mit einer verstärkten „Flucht“, z. B. in Alkohol, zu rechnen – ein Zeichen dafür, dass diese Patienten nicht über geeignete Bewältigungsmechanismen verfügen. Entsprechend ist vor Behandlungsbeginn eine solche aktuelle Suchtproblematik abzuklären und es sind geeignete Interventionen einzuleiten (z. B. Suchtberatung).

Aber auch Patienten, die nach der Primärbehandlung keine Alkoholprobleme entwickeln, sind häufig mit der Bewältigung der Erkan-

kung überfordert. Behandlungsrelevante psychische Störungen sind u. a.:

- **Akute Belastungsreaktionen F 43.0 (ICD 10):** Dekompensation der Krisenreaktion, psychischer Schock als Reaktion auf ein belastendes Ereignis (z. B. Diagnose usw.) und auf eine chronische Überbelastung,
- **Posttraumatische Belastungsstörungen F 43.1 ff (ICD 10):** als verzögerte Reaktion auf ein belastendes Ereignis (z. B. nach Chemotherapie usw.) als späte, chronifizierte Folge extremer Belastung (z. B. nach Knochenmarktransplantation) sowie
- **Anpassungsstörungen F 43.2 ff (ICD 10):** emotionale Beeinträchtigung und subjektives Leiden, in der Folge negative Auswirkungen auf soziale Funktionen und Leistung.

Hartnäckige funktionelle Beschwerden ohne eindeutige somatische Ursachen können auf eine psychosomatische Problematik hinweisen. Falls erste Symptome die Entstehung solcher Krankheitsverarbeitungsstörungen anzeigen, sollte der behandelnde Arzt daran denken, den Kontakt zum Psychoonkologischen Dienst herzustellen. Frühzeitige fachkompetente Hilfe kann einer Chronifizierung vorbeugen.

Eine gute psychosoziale Anpassung und eine erfolgreiche Krankheitsbewältigung sind nicht nur von den persönlichen Bewältigungsressourcen des Patienten abhängig, auch die Reaktionen des sozialen Umfelds spielen eine entscheidende Rolle. Je besser Familienangehörige die Situation annehmen können, umso besser kann der Patient selbst seine Situation verarbeiten.

9.2 Psychoonkologische und psychosoziale Hilfsangebote für Patienten

9.2.1 Psychoonkologischer Dienst (POD) und ambulante Psychosoziale Krebsberatungsstelle (KBS) des Südwestdeutschen Tumorzentrum – Comprehensive Cancer Center Tübingen

Der Psychoonkologische Dienst des Tumorzentrum – CCC Tübingen bietet Tumorpatienten während der Behandlung am Universitätsklinikum Tübingen Beratung, supportive Begleitung und gegebenenfalls psychotherapeutische Unterstützung bei Krankheitsbewältigung.



gung und Krisenintervention. Auch nachsorgenden Ärzten, die eine fragliche Störung der Krankheitsverarbeitung bei ihren Patienten abklären möchten, dient der POD als Ansprechpartner. In die Betreuung werden die Angehörigen, soweit dies möglich ist, einbezogen.

Patienten in der Nachsorge (und deren Angehörige) können Rat und Hilfe bei der ambulanten Psychosozialen Krebsberatungsstelle des Tumorzentrums – CCC Tübingen finden. Das Leistungsspektrum umfasst Information, Beratung, Krisenintervention, Kurzzeitpsychotherapie, supportive Maßnahmen, Paar- und Familientherapie sowie verschiedene Gruppenangebote.

Die Angebote des Psychoonkologischen Dienstes und der ambulanten Krebsberatungsstelle sind kostenlos. Die Gespräche unterliegen der Schweigepflicht. Unter (07071) 29–87033 können Patienten vormittags telefonisch Termine vereinbaren. Weitere Informationen im Internet unter: www.tumorzentrum-tuebingen.de, Link: Patientenversorgung.

9.2.2 Sozialdienste

Während der stationären Behandlung informieren die Sozialdienste der einzelnen Krankenhäuser über sozialrechtliche Fragestellungen. Jeder Tumorpatient hat Anspruch auf eine Anschlussheilbehandlung. Eine kompetente Beratung über Rehabilitationsmaßnahmen und -einrichtungen ist daher obligatorisch. Auch Informationen über berufliche Wiedereingliederung, finanzielle Unterstützungsmöglichkeiten, Haushaltshilfen und ambulante Pflegeeinrichtungen werden von den Kliniksozialdiensten angeboten.

9.2.3 Tübinger Projekt: Häusliche Betreuung Schwerkranker

Für die Lebenszufriedenheit vieler Schwerst- und Sterbendkranker ist es wichtig, dass sie in ihrer gewohnten Umgebung versorgt werden können. Das Tübinger Projekt: Häusliche Betreuung Schwerkranker, das vom Südwestdeutschen Tumorzentrum – CCC Tübingen mitgetragen wird, hilft dabei. Es bereitet die Entlassung und die Betreuung zu Hause organisatorisch vor und gewährleistet eine kompetente pflegerische, psychosoziale und schmerztherapeutische Versorgung.

Das Angebot ist aus Kapazitätsgründen auf den Landkreis Tübingen beschränkt. Klinik- und Hausärzte können Anfragen an die Pflegedienstleitung des Dienstes richten, Tel. (07071) 206-111.

Weitere Informationen über Einrichtungen zur Betreuung Schwerst- und Sterbendkranker finden sich im „Hospiz- und Palliativführer“ unter www.hospiznet.de sowie unter www.hospize.de. Dieser Führer kann auch bestellt werden über Mundipharma: Stichwort „Hospiz- und Palliativführer“ unter E-Mail: mundipharma@mundipharma.de oder Tel. (0800) 8 551 111 bzw. Fax. (06431) 701-292.

9.2.4 Selbsthilfe

Die Selbsthilfe ergänzt die Arbeit des professionellen Versorgungssystems auf der emotionalen und seelischen Ebene. Das Gespräch und der Austausch über die gemeinsame Krankheit und die daraus folgenden Alltagsprobleme und Lebensfragen, aber auch eine lebendige Geselligkeit in den Gruppen sind für die Betroffenen in ihrer Krankheitsbewältigung sehr wertvoll. Selbsthilfegruppen verfügen über praktisches Wissen im Umgang mit Hilfeleistungen, das sie weitergeben können.

Auf die folgende regionale Selbsthilfegruppe für Ösophagus- und Magenkarzinom-Patienten und ihre Angehörigen kann verwiesen werden:

Selbsthilfegruppe Magenkrebs

S. Groß

Allensteiner Str. 38

72760 Reutlingen

Tel. (07121) 371956

www.shg-magenkrebs.de

Weitere überregionale Ansprechpartner können beim Krebsinformationsdienst (KID) in Heidelberg, Tel. (06221) 410121 und beim Krebsverband Baden-Württemberg e.V., Tel. (0711) 848-10770 erfragt werden. Ausführliche Adressen und Linklisten finden sich auch auf den Internetseiten des Südwestdeutschen Tumorzentrums – CCC Tübingen unter www.tumorzentrum-tuebingen.de, Link: Links und Adressen.

10 Literaturverzeichnis

- Ajani JA, Mansfield PF, Crane CH et al. (2005) Paclitaxel-based chemoradiotherapy in localized gastric carcinoma: degree of pathologic response and not clinical parameters dictated patient outcome. *J Clin Oncol* 23:1237–1244
- Ba-Ssalamah A, Prokop M, Uffmann M et al. (2003) Dedicated Multidetector CT of the stomach: Spectrum of diseases. *RadioGraphics* 23:625–644
- Bedenne L, Michel P, Bouché O et al. (2002) Randomized phase III trial in locally advanced esophageal cancer: radiochemotherapy followed by surgery versus radiochemotherapy alone (FFCD 9102). *Proc Am Soc Clin Oncol* 21:(abstr 519)
- Bedenne L, Michel P, Bouché O et al. (2007) Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102. *J Clin Oncol* 25:1160–1168
- Bleiberg H, Conroy T, Paillot B et al. (1997) Randomized phase II study of cisplatin and 5-fluorouracil (5-FU) versus cisplatin alone in advanced squamous cell oesophageal cancer. *Eur J Cancer* 33:1216–1220
- Boige V, Pignon J, Saint-Aubert B et al. (2007) Final results of a randomized trial comparing preoperative 5-fluorouracil (F)/Cisplatin (P) to Surgery alone in adenocarcinoma of the stomach and lower Esophagus (ASLE): FNLCC ACCORD 07-FFCD 9703 Trial ASCO, Abstract 4510
- Bollschweiler E, Ell C (2004) Plattenepithelkarzinom und Adenokarzinom des Ösophagus. *Onkologie* 10:1168–1178
- Caldas C, Carneiro F, Lynch HT et al. (1999) Familial gastric cancer: overview and guidelines for management. *J Med Genet* 36:873–880
- Cerfolio RJ, Bryant AS, Ohja B et al. (2005) The accuracy of endoscopic ultrasonography with fine-needle aspiration, integrated positron emission tomography with computed tomography, and computed tomography in restaging patients with esophageal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy. *J Thoracic Cardiovasc Surgery* 129:1232–1241
- Chen J, Cheong JH, Yun MJ et al. (2005) Improvement in preoperative staging of gastric adenocarcinoma with positron emission tomography. *Cancer* 103:2383–2390
- Conroy T, Etienne PL, Adenis A et al. (1996) Phase II trial of vinorelbine in metastatic squamous cell esophageal carcinoma. European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Treat Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 14:164–170
- Conroy T, Etienne PL, Adenis A et al. (2002) Vinorelbine and cisplatin in metastatic squamous cell carcinoma of the oesophagus: response, toxicity, quality of life and survival. *Ann Oncol* 13:721–719
- Cooper JS, Guo MD, Herskovic A et al. (1999) Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85–01). Radiation Therapy Oncology Group. *JAMA* 281:1623–1627

- Cotton PB, Tytgat GNJ, Williams CB et al. (1997) Annual of Gastrointestinal Endoscopy 10th Edition, Rapid Science Publishers London
- Cunningham D, Allum WH, Stenning SP et al. (2006) Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 355:11–20
- DKG – Deutsche Krebsgesellschaft e. V. (2002) Krebsneuerkrankungen in Deutschland. online-Publikation unter: www.krebsgesellschaft.de/krebshaeufigkeit,11267.html
- Einzig AL, Lipsitz S, Wiernik PH et al. (1995) Phase II trial of Taxol in patients with adenocarcinoma of upper gastrointestinal tract (UGIT). The Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) results. *Invest New Drugs* 13:223–227
- Farreras N, Artigas V, Cardona D et al. (2005) Effect of early postoperative enteral immunonutrition on wound healing in patients undergoing surgery for gastric cancer. *Clinical Nutrition* 24:55–65
- Fiorica F, Di Bona D, Schepis F et al. (2004) Preoperative chemoradiotherapy for oesophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gut* 53:925–930
- Gabor S, Renner H, Matzi V et al. (2005) Early enteral feeding compared with parenterale nutrition after oesophageal or oesophagogastric resection and reconstruction. *British Journal of Nutrition* 93:509–513
- Gebski V, Burmeister B, Smithers BM et al. (2007) Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 8:226–234
- Geenen JE, Fleischer DE, Wayne JD (1992) Techniques in Therapeutic Endoscopy (Second Edition), Gower Medical Publishing New York, London (1992)
- Ginsberg GG, Al-Kawas FH, Fleischer DE et al. (1996) Gastric polyps: relationship of size and histology to cancer risk. *Am J Gastroenterol* 91:714–717
- Giovannini M, Bories E, Pesenti C et al. (2004) Circumferential Endoscopic Mucosal Resection in Barrett's Esophagus with High-Grade Intraepithelial Neoplasia or Mucosal Cancer. Preliminary Results in 21 Patients. *Endoscopy* 36:782–787
- Gockel I, Pietzka S, Junginger T (2005) Lebensqualität nach subtotaler Magenresektion und Gastrektomie beim Magenkarzinom. *Chirurg* 76:250–257
- Grund KE (2002) Endoscopic percutaneous jejunostomy (EPJ). *Acta Endoscopica* 32:755–761
- Grund KE (2002) Perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG). Indikationen, Technik, Komplikationen. *Schweiz Rundsch Med Praxis* 91:892–900
- Grund KE (2003) Relevanz der Stentimplantation für die Viszeralchirurgie. *Viszeralchirurgie* 38:219–228
- Grund KE (2006) Endoskopische Verfahren in der Endoskopie. In: Becker H, Encke A, Röher HD (Hrsg.) *Viszeralchirurgie*. Elsevier, Urban & Fischer-Verlag München, Jena, 139–157
- Grund KE, Farin G (2000) Clinical Application of Argon Plasma Coagulation in Flexible Endoscopy. In: Tytgat GNJ, Classen M, Waye JD, Nakazawa S (Hrsg.)

- Practice of therapeutic endoscopy. Second edition, WB Saunders London, Edinburgh, New York, Philadelphia, St. Louis, Sydney, Toronto, 87–100
- Grund KE, Lange V (2000) Stellenwert der flexiblen Endoskopie in der Chirurgie, Teil I. *Der Chirurg* 71:1179–1190
- Grund KE, Lange V (2000) Stellenwert der flexiblen Endoskopie in der Chirurgie, Teil II. *Der Chirurg* 71:1307–1326
- Grund KE, Zindel C, Storek D (1996) Endoskopische Therapie von Stenosen im Gastrointestinaltrakt. *Chir Gastroenterol* 12:6–14
- Grund KE, Zipfel A (2006) Techniken/Prozeduren – Sondentechniken: Permanente Sonden [PEG (Durchzugsverfahren, Direktpunktion, JET-PEG)]. In: Kahl S, Kähler G, Dormann A (Hrsg.) *Interventionelle Endoskopie*. Elsevier, Urban & Fischer-Verlag München, Jena, 355–379
- Hamilton SR, Aaltonen LA (Hrsg.) (2000) World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System. IARC Press: Lyon
- Hatfield AR, Slavin G, Segal AW, Levi AJ (1975) Importance of the site of endoscopic gastric biopsy in ulcerating lesions of the stomach. *Gut* 16:884–886
- Herskovic A, Martz K, al-Sarraf M et al. (1992) Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 326:1593–1598
- Hirota WK, Zuckerman MJ, Adler DG et al. (2006) ASGE Guideline: the role of endoscopy in the surveillance of premalignant conditions of the upper gastrointestinal tract. *Gastrointest Endosc* 63:570–580
- Ibson DH, Ajani J, Bhalla K et al. (1998) Phase II trial of Paclitaxel, fluorouracil and cisplatin in patients with advanced carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol* 16:1826–1834
- Ibson DH, Saltz L, Enzinger P et al. (1999) Phase II trial of weekly irinotecan plus cisplatin in advanced esophageal cancer. *J Clin Oncol* 17:3270–3275
- Iyer RB, Silverman PM, Tamm EP et al (2003) Diagnosis, staging and follow-up of esophageal cancer. *American Journal of Roentgenology* 181:785–793
- Jacobson BC, Hirota W, Baron TH et al. (2003) The role of endoscopy in the assessment and treatment of esophageal cancer. *Gastrointest Endosc* 57:817–822
- Japanese Gastric Cancer Association (1999) Japanese classification of gastric carcinoma: 13th ed. (in Japanese) Tokyo: Kanehara, Ltd
- Jung M (2005) Frühkarzinome des Ösophagus. *Chirurg* 76:1018–1024
- Kelsen DP, Ginsberg R, Pajak TF et al. (1998) Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer. *N Engl J Med* 339:1979–1984
- Kim SK, Kang KW, Lee JS et al. (2006) Assessment of lymph node metastases using 18 F-FDG PET in patients with advanced gastric cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 33:148–155
- Kodama M, Kakegawa T (1998) Treatment of superficial cancer of the esophagus: a

- summary of responses to a questionnaire on superficial cancer of the esophagus in Japan. *Surgery* 123:432
- Kollmannsberger C, Budach W, Stahl M et al. (2005) Adjuvant chemoradiation using 5-fluorouracil/folinic acid/cisplatin with or without paclitaxel and radiation in patients with completely resected high-risk gastric cancer: two cooperative phase II studies of the AIO/ARO/ACO. *Ann Oncol* 16:1326–1333
- Laghi A, Lightdale CJ, Memeo L et al. (2005) EUS followed by EMR for staging of highgrade dysplasia and early cancer in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 62:506–514
- Lee YT, Ng EK, Hung LC et al. (2005) Accuracy of endoscopic ultrasonography in diagnosing ascites and predicting peritoneal metastases in gastric cancer patients. *Gut* 54:1541–1545
- Lightdale CJ (2004) Endoscopic Mucosal Resection: This is our Turf. *Endoscopy* 36:808–810
- Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J et al. (2001) Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 345:725–730
- Makuuchi H, Kise Y, Shimada H et al. (1999) Endoscopic mucosal resection for early gastric cancer. *Semin Surg Oncol* 17:108–116
- Malfertheiner P, Mégraud F, O'Morain C et al. (2007) Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection – The Maastricht III Consensus Report. *Gut* 56:772–781
- Malfertheiner P, Mégraud F, O'Morain C et al. [European *Helicobacter Pylori* Study Group (EHPSTG)] (2002) Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht 2–2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther* 16:167–180
- Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ et al. (2002) INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94–05) phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer: high-dose versus standard-dose radiation therapy. *J Clin Oncol* 20:1167–1174
- Moiseyenko VM, Ajani JA, Tjulandin SA et al. (2005) Final results of a randomized controlled phase III trial (TAX 325) comparing docetaxel (T) combined with cisplatin (C) and 5-fluorouracil (F) to CF in patients (pts) with metastatic gastric adenocarcinoma (MGC) (abstract 4002). *J Clin Oncol* 23:308
- Moreto M (2005) Diagnosis of esophagogastric tumors. *Endoscopy* 37:26–32
- Oda I, Gotoda T, Hamanaka H et al. (2005) Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: Technical feasibility, operation time and complications from a large consecutive series. *Digestive Endosc* 17:54–58
- Park MS, Ha HK, Choi BS et al. (2004) Scirrhus Gastric Carcinoma: Endoscopy versus upper gastrointestinal radiography. *Radiology* 231:421–426
- Park MS, Yu JS, Kim MJ et al. (2002) Mucinous versus nonmucinous gastric carcinoma: Differentiation with helical CT. *Radiology* 223:540–546
- Pech O, Gossner L, May A et al. (2004) Endoscopic resection of superficial esopha-

- geal squamous-cell carcinomas: Western experience. *Am J Gastroenterol* 99:1226–1231
- ReMine SG, Hughes RW Jr., Weiland LH (1981) Endoscopic gastric polypectomies. *Mayo Clin Proc* 56:371–375
- Ross P, Nicolson M, Cunningham D et al (2002) Prospective randomized trial comparing mitomycin, cisplatin, and protracted venous-infusion fluorouracil (PVI 5-FU) with epirubicin, cisplatin and PVI 5-FU in advanced esophago-gastric cancer. *J Clin Oncol* 20:1996–2004
- Sano T, Kobori O, Muto T (1992) Lymph node metastases from early gastric cancer: Endoscopic resection of tumor. *Br J Surg* 79:241–244
- Sargeant IR, Tobias JS, Blackman G et al. (1997) Radiotherapy enhances laser palliation of malignant dysphagia: a randomised study. *Gut* 40:362–369
- Sax HC (2005) Immunonutrition and upper gastrointestinal surgery: What really matters. *Nutrition in Clinical Practice* 20:540–543
- Shimizu Y, Tsukagoshi H, Fujita M et al. (2002) Long-Term outcome after endoscopic mucosal resection in patients with esophageal squamous cell carcinoma invading the muscularis mucosae or deeper. *Gastrointest Endosc* 56:387–390
- Soehendra N, Binmoeller KF, Seifert H (1997) *Praxis der therapeutischen Endoskopie: Operative Technik im Gastrointestinaltrakt*. Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York
- Spechler SJ (2005) Dysplasia in Barrett's Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma. *Gastroenterol* 100:927–935
- Stahl M, Stuschke M, Lehmann N et al. (2005) Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol* 23:2310–2317
- Stahl M, Walz M, Stuschke M et al. (2007) Preoperative Chemotherapy (CTX) versus preoperative chemoradiotherapy (CRTX) in locally advanced esophago-gastric adenocarcinomas: First Results of a randomized phase III trial. ASCO 2007, Abstract 4511
- Stahl M, Wilke H, Meyer HJ, Budach V (2006) Ösophaguskarzinom. In: Schmoll HJ, Höffken K, Possinger K (Hrsg.) *Kompendium Internistische Onkologie*. Springer Verlag, Heidelberg, 3709–3736
- Tajima Y, Nakanishi Y, Ochiai A et al. (2000) Histopathologic findings predicting lymph node metastasis and prognosis of patients with superficial esophageal carcinoma: analysis of 240 surgically resected tumors. *Cancer* 88:1285–1293
- Takahashi Y, Takeuchi T, Sakamoto J et al. (2003) The usefulness of CEA and/or CA19–9 in monitoring for recurrence in gastric cancer patients: a prospective clinical study. *Gastric cancer* 6:142–145
- Takekoshi T (1994) General view of gastric cancer with depth invasion into muscle layer from a survey of reports of the Japanese Research Society for Gastric Cancer. *J Gastroenterol Mass Survey* 32:93–132

- Takeshita K, Tani M, Inoue H et al. (1997) Endoscopic treatment of early oesophageal or gastric cancer. *Gut* 40:123-127
- Talley NJ, Vakil NB, Moayyedi P (2005) American gastroenterological association technical review on the evaluation of dyspepsia. *Gastroenterology* 129:1756-1780
- Tey J, Back MF, Shakespeare TP et al. (2007) The role of palliative radiation therapy in symptomatic locally advanced gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 67:385-388
- The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach and colon (2003) *Gastrointest Endosc* 58 (Suppl 6):S3-S43
- Tytgat GNJ, Classen M, Waye JD (2000) Practice of therapeutic endoscopy. Second edition, WB Saunders London, Edinburgh, New York, Philadelphia, St. Louis, Sydney, Toronto (2000)
- Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S et al. (2006) Phase III Study of Docetaxel and Cisplatin Plus Fluorouracil Compared With Cisplatin and Fluorouracil As First-Line Therapy for Advanced Gastric Cancer: A Report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol* 24:4991-4997
- Walsh TN, Noonan N, Hollywood D et al. (1996) A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 335:462-467. Erratum in: *N Engl J Med* 1999 341:384
- Webb A, Cunningham D, Scarffe JH et al. (1997) Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 15:261-267
- Welz S, Hehr T, Kollmannsberger C et al. (2007) Renal toxicity of adjuvant chemoradiotherapy with cisplatin in gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 69:1429-1435
- Wilke H, Stahl M, Meyer HJ, Arnold D (2006) Magenkarzinom. In: Schmoll HJ, Höffken K, Possinger K (Hrsg.) *Kompendium Internistische Onkologie*. Springer Verlag, Heidelberg, 3737-3768
- Wittekind CH, Meyer HJ, Bootz F (Hrsg.) (2002) *TNM-Klassifikation maligner Tumoren*. Springer Verlag, Heidelberg, 6. Aufl
- www.rki.de
- Yun M, Lim JS, Noh SH et al. (2005) Lymph node staging of gastric cancer using (18)F-FDG PET: a comparison study with CT. *J Nucl Med* 46:1582-1588
- Zhang ZX, Gu XZ, Yin WB et al. (1998) Randomized clinical trial on the combination of preoperative irradiation and surgery in the treatment of adenocarcinoma of gastric cardia (AGC)-report on 370 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 42:929-934

11 Mitarbeiter der Projektgruppe

- Prof. Dr. med. Jörg T. Hartmann, Abt. Innere Medizin II, Medizinische Universitätsklinik, Tübingen (Sprecher der Projektgruppe)
- Prof. Dr. med. Claus Belka, Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie am Universitätsklinikum München, vormals: Abt. Radioonkologie, Universitätsklinik für Radioonkologie, Tübingen
- PD Dr. med. Michael Bitzer, Abt. Innere Medizin I, Medizinische Universitätsklinik, Tübingen
- Dr. med. Wolfram Bohle, Abt. Innere Medizin, Klinikum Stuttgart – Katharinenhospital
- Dr. med. Christof Burkart, Klinik für Innere Medizin II am Schwarzwald-Baar-Klinikum Villingen-Schwenningen, vormals: Abt. Innere Medizin II, Medizinische Universitätsklinik, Tübingen
- Prof. Dr. med. Claudio Denzlinger, Abt. Innere Medizin III, Marienhospital, Stuttgart
- Prof. Dr. med. Michael Geißler, Abt. Gastroenterologie und Allgemeine Innere Medizin, Klinikum Esslingen
- Dr. med. Florian Graepler, Abt. Innere Medizin I, Medizinische Universitätsklinik, Tübingen
- Prof. Dr. med. K. E. Grund, Chirurgische Endoskopie, Universitätsklinik für Allgemeine, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Tübingen
- Dr. med. Eberhard Günther, Medizinische Klinik, Kreiskliniken Reutlingen/Klinikum am Steinenberg, Reutlingen
- Dr. Thomas Günther, Medizinische Klinik I, Städtisches Krankenhaus Friedrichshafen
- PD Dr. med. Thomas Hehr, Klinik für Strahlentherapie und Palliativmedizin, Marienhospital, Stuttgart
- Dr. med. Stefan Hiller, Klinik für Onkologie, Klinikum Stuttgart – Katharinenhospital
- Dr. med. Marius-Stefan Horger, Abt. Radiologische Diagnostik, Radiologische Universitätsklinik, Tübingen
- Dr. Christina Jäger, Abt. Allgemein Chirurgie, Marienhospital, Stuttgart
- Prof. Dr. med. Bernhard Jakober, Internist, Tübingen
- Dr. med. Gabriele Käfer, Abt. Innere Medizin, Kliniken LK Sigmaringen GmbH, Sigmaringen
- Dr. med. Karin Keller-Matschke, Dauchingen, vormals: Universitätsklinik für Allgemeine, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Tübingen
- PD Dr. med. Bodo Klump, Praxis Ambulante Gastroenterologie, Stuttgart
- Dr. med. Claudius König, Abt. Radiologische Diagnostik, Radiologische Universitätsklinik, Tübingen
- Dr. med. Ruth Ladurner, Universitätsklinik für Allgemeine, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Tübingen

- Prof. Dr. med. Klaus Manncke, Chirurgische Klinik, Klinikverbund Südwest/Klinikum Böblingen
- Dr. med. Axel Ohmenhäuser, Medizinische Klinik, Klinikverbund Südwest/Klinikum Böblingen
- Dr. med. Christina Pfannenberg, Abt. Radiologische Diagnostik, Radiologische Universitätsklinik, Tübingen
- Dr. med. Jan Schleicher, Klinik für Onkologie, Klinikum Stuttgart – Katharinenhospital
- Dr. med. Winfried Schmidt, im Ruhestand, vormals: Innere Medizin II, Marienhospital, Stuttgart
- Prof. Dr. med. Ludger Staib, Abt. für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Klinikum Esslingen
- Wolfgang Stammer, Psychoonkologischer Dienst, Südwestdeutsches Tumorzentrum – CCC Tübingen, Tübingen
- Dr. med. Norbert Stauder, Scherzingen (Schweiz), vormals: Abt. Radiologische Diagnostik, Radiologische Universitätsklinik, Tübingen
- Dr. Thilo Wanner, Innere Medizin II, Marienhospital, Stuttgart
- Dr. med. Stefan Welz, Abt. Radioonkologie, Universitätsklinik für Radioonkologie, Tübingen
- Prof. Dr. med. Manfred Wehrmann, Gemeinschaftspraxis für Histologie und Zytologie, Nürtingen, vormals: Pathologisches Institut der Universität Tübingen
- PD Dr. med. Martin Weinmann, Abt. Radioonkologie, Universitätsklinik für Radioonkologie, Tübingen
- Prof. Dr. med. Wolfram Zoller, Klinik für Allgemeine Innere Medizin, Klinikum Stuttgart – Katharinenhospital