

Chirurgische Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. H. Friess)

Die klinische Bedeutung der Erweiterten Diagnostischen Laparoskopie (EDL) im Staging des Magenkarzinoms

Felix Härtl

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität
München zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Medizin
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. Dr. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. H. A. E. J. Feussner
2. Univ.-Prof. Dr. H. Bartels

Die Dissertation wurde am 27.02.2008 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 11.06.2008 angenommen.

Meinen Eltern

1. EINLEITUNG	3
1.1 ENTWICKLUNG UND BEDEUTUNG DER PRÄTHERAPEUTISCHEN DIAGNOSTIK BEIM MAGENKARZINOM	3
1.2 ENTWICKLUNG DER ERWEITERTEN DIAGNOSTISCHEN LAPAROSKOPIE	7
2. FRAGESTELLUNG	12
3. PATIENTEN UND METHODEN.....	13
3.1 PATIENTENKOLLEKTIV	13
3.2 PRÄOPERATIVE BILDGEBUNG	13
3.2.1 <i>Oberbauchsonografie</i>	15
3.2.2 <i>Endoskopie mit Endosonografie</i>	16
3.2.3 <i>Computertomografie</i>	18
3.2.4 <i>PET-CT</i>	19
3.3 TECHNIK DER ERWEITERTEN DIAGNOSTISCHEN LAPAROSKOPIE	20
3.3.1 <i>Allgemeine Vorbereitung</i>	20
3.3.2 <i>Visuelle Exploration</i>	23
3.3.3 <i>Exploration primär nicht einsehbarer Regionen</i>	23
3.3.4 <i>Laparoskopische Ultraschalldiagnostik</i>	24
3.3.5 <i>Abdominallavage</i>	25
3.3.6 <i>Biopsieentnahme</i>	26
3.3.7 <i>Befunddokumentation</i>	26
3.4 HISTOLOGIE/ZYTOLOGIE	27
3.5 DATENERHEBUNG.....	28
3.6 DARSTELLUNG UND STATISTISCHE AUSWERTUNG	29
4. ERGEBNISSE.....	32
4.1 ERGEBNISSE DES GESAMTKOLLEKTIVS.....	32
4.2 ERGEBNISSE BEIM MAGENKARZINOM	34
4.2.1 <i>Lokalisation und Histologie</i>	34
4.2.2 <i>Verlauf/ Komplikationen</i>	35
4.2.3 <i>Ergebnisse der EDL beim Magenkarzinom im Vergleich zur präoperativen Bildgebung</i>	36
4.2.3.1 <i>Unvollständige Untersuchung</i>	37
4.2.3.2 <i>Bestätigung der bildgebenden Vordiagnostik</i>	37

4.2.3.3 Relevante Zusatzinformationen	37
4.2.3.4 Änderungen der TNM-Klassifikation	38
4.2.3.4.1 Peritonealkarzinose und freie intraperitoneale Tumorzellen ...	39
4.2.3.4.2 Lebermetastasen	42
4.2.3.4.3 Sonstige Fernmetastasen	42
4.2.3.4.4 T-Stadium	44
4.2.4 <i>Diagnostische Genauigkeit der EDL beim Magenkarzinom</i>	45
4.2.4.1 Peritonealkarzinose und freie intraperitoneale Tumorzellen	46
4.2.4.2 Lebermetastasen	50
4.2.4.3 Sonstige Fernmetastasen	53
4.2.5 <i>Diagnostischer Zugewinn durch die EDL bei kontinuierlicher Verbesserung der Bildgebung</i>	59
4.2.6 <i>Versuch der Definition von Selektionskriterien für die EDL</i>	60
5. DISKUSSION	66
6. ZUSAMMENFASSUNG	84
7. LITERATURVERZEICHNIS	85
8. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	94
9. DANKSAGUNG	95

1. Einleitung

1.1 Entwicklung und Bedeutung der prätherapeutischen Diagnostik beim Magenkarzinom

Die Prognose des lokal fortgeschrittenen Magenkarzinoms (Stadium III) ist mit einer Fünfjahresüberlebenswahrscheinlichkeit von ca. 25 % trotz wichtiger Fortschritte in der chirurgischen Therapie insgesamt ungünstig (89). Während die chirurgische Intervention lange Jahre die einzige, kurative oder palliative, Therapieoption darstellte, lassen nun zahlreiche Studien der letzten Jahre darauf schließen, dass Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom von einer neoadjuvanten Chemotherapie profitieren (3,12,60,73,81). Letztendlich entscheidend für die Prognose ist aber nach wie vor die Qualität der chirurgischen Resektion, deren Ziel bei kurativem Ansatz immer die R0-Resektion sein muss (40).

Für die Therapie des Magenkarzinoms stehen je nach Krankheitsstadium verschiedene Therapiemöglichkeiten zur Auswahl und müssen basierend auf der initialen Diagnostik in Betracht gezogen werden (Abb. 1):

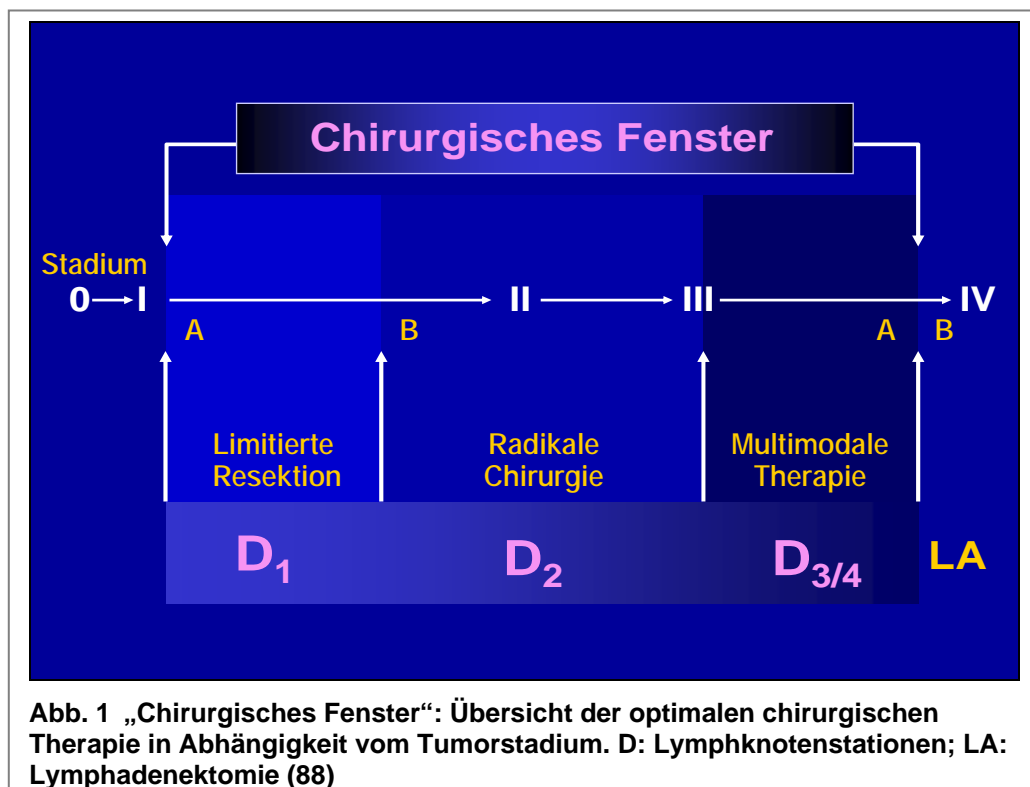


Abb. 1 „Chirurgisches Fenster“: Übersicht der optimalen chirurgischen Therapie in Abhängigkeit vom Tumorstadium. D: Lymphknotenstationen; LA: Lymphadenektomie (88)

1. Einleitung

Ist die Therapie kurativ oder palliativ? Ist eine limitierte Resektion ausreichend oder bedarf es einer radikalen Resektion? Ist eine neoadjuvante Behandlung sinnvoll oder die primäre Resektion? Eine Antwort auf diese Fragestellungen und damit ein sinnvolles, stadiengerechtes therapeutisches Vorgehen sowie die Vermeidung unnötiger Laparotomien ist nur mit einem möglichst genauen und vor allem sicheren Staging des Tumors in die TNM-Klassifikation möglich.

Mit dem breiten Einsatz bildgebender Verfahren wie der Computertomografie, der Endoskopie mit endoluminalem Ultraschall, PET und Sonografie wird versucht, eine möglichst genaue Information über Tumorausdehnung, Lymphknotenstatus und Fernmetastasierung zu erhalten.

Die bildgebende Diagnostik ist in den letzten Jahren im Zuge der exponentiellen technischen Entwicklungen auf beeindruckende Art und Weise verbessert worden. Beginnend in den 20er Jahren des vergangenen Jahrhunderts bis Ende der 60er Jahre stand für die Eingeweidediagnostik und – sofern davon schon die Rede sein konnte – das Staging des Magenkarzinoms im Wesentlichen nur die Röntgendiagnostik in Form der Doppelkontrast-Barium-Untersuchung zur Verfügung. Dabei gaben eine Wandstarre, Kontrastmittel-Füllungsdefekte bzw. Nischenbildungen Hinweise auf die Diagnose. Frühe Befunde blieben bei diesem Verfahren oftmals unentdeckt.

Mit Einführung der Ultraschall-Diagnostik in den 70er Jahren als neues, nicht-invasives Verfahren ohne Strahlenbelastung war es möglich, Leber - und Lymphknotenmetastasen, Aszites und unter Umständen eine Infiltration von Nachbarorganen zu beurteilen. Bereits 1963 hatte Siemens einen Prototyp des ersten Realtime-Ultraschallgerätes VIDOSON klinisch erprobt (Abb. 2). Dieses System ermöglichte es erstmals, Bewegungsvorgänge im Körperinneren unmittelbar zu beobachten, vor allem aber war die Darstellung von Grauwerten die unverzichtbare Voraussetzung für eine Gewebsdifferenzierung. Nachdem G. Rettenmeier auf dem ersten Ultraschall-Weltkongress 1969 in Wien über die

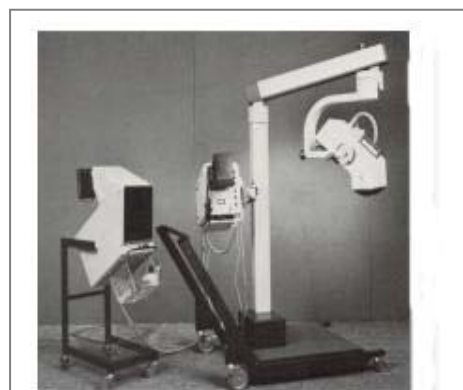


Abb.2 Das erste Realtime-Ultraschall Gerät von Siemens VIDOSON (1966)

intrahepatischen Echomuster im VIDOSON-Bild und deren diagnostische Bedeutung berichtete, war der Weg der Ultraschall-Diagnostik in das Staging des Magenkarzinoms endgültig geebnet.

In etwa zeitgleich nahm die Endoskopie Einzug in das Staging des Magenkarzinoms. Zwar lag die Entwicklung des ersten flexiblen Endoskops (Flexoskops) durch B.I. Hirschowitz im Jahre 1958 schon einige Zeit zurück, doch erst mit Einführung des ersten Desinfektionsgerätes für flexible Endoskope 1976 durch S.E. Miederer war der Weg der flexiblen Endoskopie in den klinischen Routinebetrieb geebnet. Nun war es möglich, die intraluminale Tumorausdehnung vor Ort zu bewerten und mit Hilfe der Biopsieentnahme eine Artdiagnostik durchzuführen. Ab 1980 begann die Ära des Endoskopischen Ultraschalls (EUS), als Wissenschaftler der Mayo-Klinik einen Ultraschallkopf an der Spitze eines Endoskops befestigten. Der abdominelle Ultraschall verwendet niedrige Frequenzen zugunsten einer größeren Eindringtiefe, aber zu Ungunsten der Auflösung. Mit dem direkten Anlegen des Ultraschallkopfes an das zu untersuchende Gebiet, ist es mit dem EUS möglich, mit der Nutzung hoher Frequenzen eine hohe Auflösung zu erzielen. Mit Einführung des Endoskopischen Ultraschalls (EUS) war nun auch die lokoregionäre Beurteilung des Tumors möglich, da nun die Tiefenausdehnung sowie regionäre Lymphknoten sichtbar gemacht werden konnten.

Zur Vollständigkeit ist an dieser Stelle noch die Szintigraphie als weiteres Verfahren zur bildlichen Darstellung menschlicher Organe zu nennen. Sie hat allerdings im Staging des Magenkarzinoms nur untergeordnete Bedeutung und kommt allenfalls als Skelettszintigraphie zum Nachweis ossärer Metastasen zur Anwendung.

Einen Meilenstein in der Entwicklung der bildgebenden Diagnostik und dadurch auch im Staging des Magenkarzinoms markierte die Einführung der Computertomographie durch Hounsfield 1972 (Abb. 3), welche durch die rasanten Fortschritte der Computertechnik möglich gemacht wurde. Die Computertomographie ermöglichte als Schnittbildverfahren überlagerungsfreie Schichtaufnahmen des gesamten Körpers. Da die Schwächung des Röntgenstrahles im Gewebe nicht von einer Filmplatte aufgenommen, sondern von Detektoren gemessen und mit Hilfe der Computertechnik verrechnet wird,



Abb. 3 Sir G. Hounsfield neben dem ersten Computertomographen

ergibt sich ein wesentlich kontrastreicheres Bild als bei konventionellen Röntgenbildern. Die Darstellung der meisten Weichteilregionen des Körpers war durch diese Technik überhaupt erst möglich. Im Staging des Magenkarzinoms konnte nun die Tumorgröße und Ausdehnung, sowie

der Lymphknotenstatus und die Fernmetastasierung beurteilt werden.

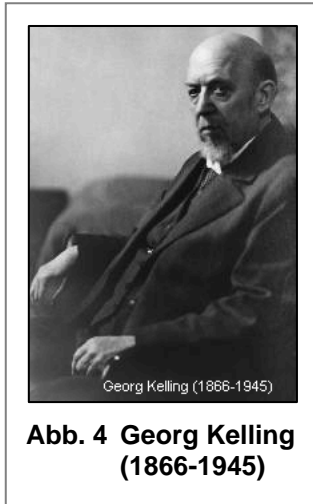
Ende der 90er Jahre wurde durch Einführung der Positronenemissionstomographie (PET) das Spektrum der präoperativen Diagnostik um die funktionelle Diagnostik erweitert. Vor allem bei hochmalignen, schnell wachsenden Tumoren mit somit hohem Stoffwechsel ist dieses Verfahren in der Lage, in gewissem Maße eine Differenzierung der Gewebe in gut- und bösartig vorzunehmen.

Trotz vieler Weiterentwicklungen in allen Teilbereichen erfüllt die moderne bildgebende Diagnostik die stetig wachsenden Anforderungen an die Genauigkeit des Tumorstagings oftmals nur in ungenügendem Maße. Insbesondere hinsichtlich der Infiltration von Nachbarorganen, dem Nachweis kleiner Lebermetastasen, der Erkennung eines Lymphknotenbefalls und vor allem dem Nachweis einer Peritonealkarzinose sind die heutigen Methoden unzuverlässig (24,76,79,104).

Um im Zuge eines multimodalen Therapieregimes diese oftmals entscheidenden Fragen eindeutig beantworten zu können, wird die Diagnostische Laparoskopie eingesetzt. Ihr aktueller klinischer Wert ist allerdings, insbesondere angesichts der immer besser werdenden Bildgebung, unklar. Diese Untersuchung soll anhand eines großen Patientenkollektivs dazu beitragen, diese Frage zu beantworten.

1.2 Entwicklung der Erweiterten Diagnostischen Laparoskopie

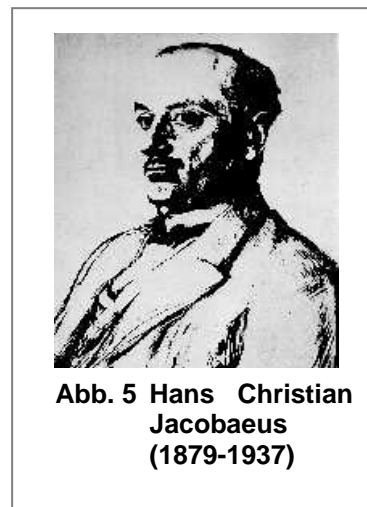
Die Laparoskopie ist im Vergleich zu den vor erwähnten bildgebenden Verfahren eine verhältnismäßig altes Untersuchungsverfahren.



Georg Kelling (1866-1945) (Abb. 4) berichtete erstmals anlässlich der 73. Versammlung deutscher Naturforscher und Ärzte in Hamburg am 23. September 1901 über die Technik der Laparoskopie. Er stellt die Methode der Bauchspiegelung unter der Bezeichnung Zölioskopie kurz im Rahmen eines Vortrags über endoskopische Methoden vor und demonstrierte sie anschließend an einem Hund. Kelling erkannte, dass man eine bessere Übersicht der Bauchhöhle gewinnt, wenn man diese mit Gas befüllt (49). Er war davon

überzeugt, dass sich diese Methode auch problemlos und ungefährlich am Menschen anwenden ließe.

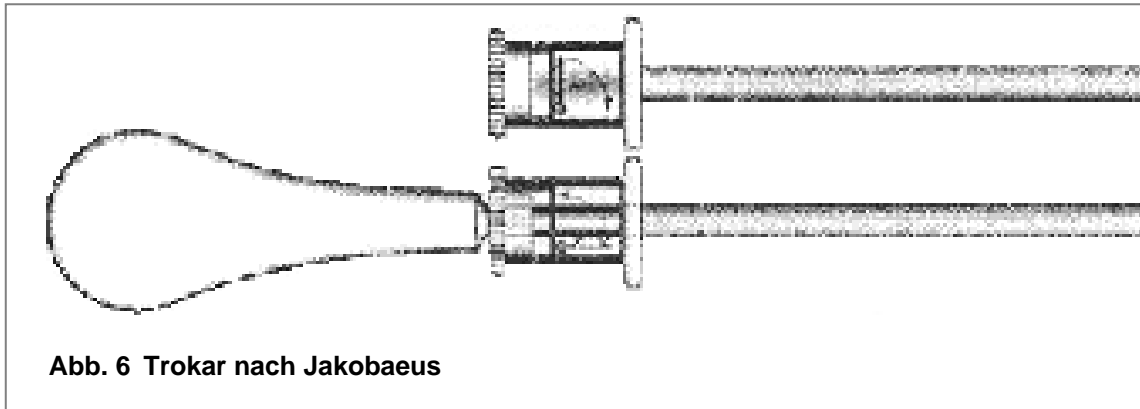
Hans Christian Jacobaeus (1879-1937) (Abb. 5) publizierte 1910 unabhängig von Kelling in der Münchner Medizinischen Wochenschrift (44) die Möglichkeit, die Zystoskopie zur Untersuchung seröser Höhlen anzuwenden. Er konstruierte ein Instrumentarium, das aus einem Trokar, kombiniert mit einem dazu passenden Zystoskop, bestand (Abb. 6). Jacobaeus beschreibt die wesentliche Technik wie folgt: „Die Haut wird desinfiziert und mit Kokain anästhesiert. Durch eine kleine Hautinzision



wird der Trokar eingeführt, mit oder ohne vorherige Lufteinblasung in die Körperhöhle. Nachdem der Trokar eingeführt war, wurde gefilterte Luft mithilfe einer einfachen Politzer-Luftpumpe eingeblasen. Dann wurde das Zystoskop durch den Trokar eingeführt und die Inspektion vorgenommen“. Er nennt dieses Verfahren „Laparoskopie“, welche er bei drei Patienten durchführte, nachdem er zuvor erfolgreich bei über 50 Leichen praktische Erfahrung gesammelt hatte. Ein Jahr später erschien eine weitere Veröffentlichung, bereits mit Erfahrungen

1. Einleitung

an über 100 Patienten und einer ersten Indikationsliste für das Verfahren. Hier wurde bereits ausdrücklich die ausgezeichnete diagnostische Tauglichkeit des Verfahrens betont. Damit kann Jacobaeus als Begründer der diagnostischen Laparoskopie angesehen werden.



Langsam nahm in der Folgezeit das Interesse an der Laparoskopie zu. Der chirurgische Assistenzarzt Bertram Moses Bernheim (1880-1958), später Mitbegründer des American College of Surgeons, brachte die Methode in die USA. Er nannte den Eingriff „Organoskopie“ und regte an, die Bauchspiegelung anstatt einer Probelaparotomie bei Patienten mit Metastasen anzuwenden (7).

1924 erschien ein begeisterter Bericht des Amerikaners Otto Steiner (93), während gleichzeitig auch ein erster, eher skeptischer Bericht, von Richard Zöllikofer (105) erschien, in dem die Leistungsfähigkeit und die Harmlosigkeit der Methode in Zweifel gezogen wurde. Zöllikofer verwendete erstmals Kohlendioxid zum Aufbau des Pneumoperitoneums, da ihn die im Vergleich zur Luftinsufflation bessere Absorption und vor allem die Ungefährlichkeit bezüglich einer Explosion überzeugten.

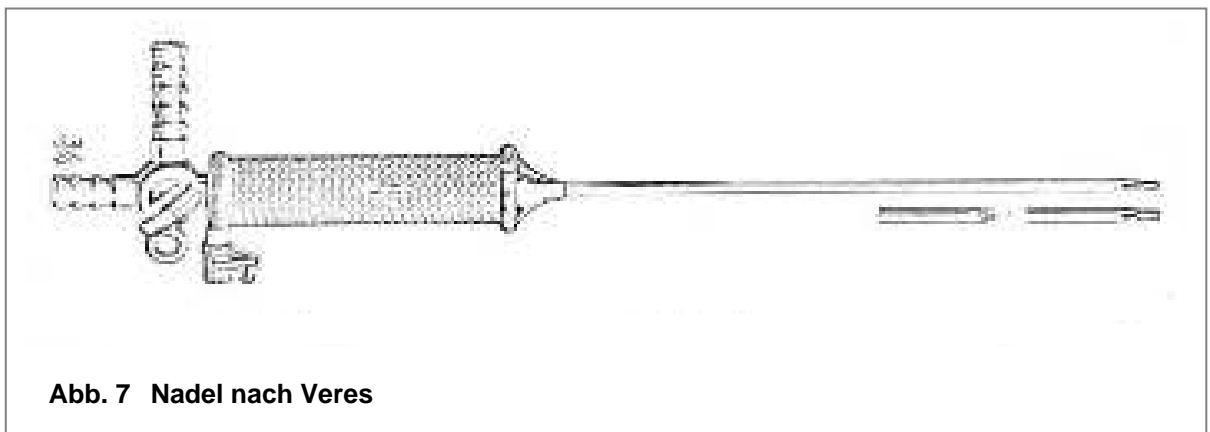
Im Jahre 1927 erschien dann das erste Standardwerk zur Laparoskopie von Korbsch (53) (Lehrbuch und Atlas der Laparo - und Thorakoskopie), worin er detailliert die Technik sowie seine eigenen Erfahrungen mit der Laparoskopie beschrieb. Den damaligen technischen Möglichkeiten entsprechend, enthielt der Atlas jedoch nur relativ begrenztes, handgezeichnetes Bildmaterial.

Weitere Meilensteine in der Entwicklung der Laparoskopie betreffen die Verbesserungen des Instrumentariums. Im Jahre 1929 stellte der

1. Einleitung

Gastroenterologe Heinz Kalk (1895-1973) eine 135-Grad-Optik vor. Mit dieser Optik war für die Exploration ein wesentlich größeres Sichtfeld geschaffen (45). Kalk war es auch, der die gezielte Biopsie der Leber in die Untersuchung mit einbezog (47). Gemeinsam mit Brühl veröffentlichte Kalk 1951 einen „Leitfaden der Laparoskopie und Gastroskopie“ mit den Erfahrungen aus über 2000 laparoskopischen Untersuchungen (46).

Im Jahre 1938 wurde von Janos Veres in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift ein „neues Instrument zur Ausführung von Brust- oder Bauchpunktionen und Pneumothoraxbehandlung“ veröffentlicht (99) (Abb. 7), dessen Prinzip allerdings schon 1918 von Otto Goetze beschrieben worden war. Goetze schuf zum gefahrlosen Anlegen des Pneumoperitoneums eine „automatische Nadel“, die aus zwei Kanülen bestand: die äußere Kanüle war scharf und kürzer als die innere, stumpfe. "Eine an der äußeren Kanüle angebrachte Spiralfeder hält die innere Kanüle in einer solchen Lage, dass ihr stumpfes Ende ca. 2 cm die scharfe Spitze der äußeren überragt. Beim Aufsetzen und Durchstoßen der äußeren Kanüle durch die Bauchdecken wird die innere Kanüle in die äußere zurückgepresst, wodurch die Feder sich spannt. und im Augenblick der Überwindung des Peritoneum parietale entfesselt und vorgeschneilt." Noch heute ist dieses Prinzip bei der Veres-Nadel in Gebrauch.



1933 wurde von Carl Fervers zum ersten Mal eine echte operative Maßnahme bei der Laparoskopie in Form der Verwachsungsdurchtrennung mittels Koagulationssonde beschrieben (28). Zum Aufbau des Pneumoperitoneums benutzte er anfangs Sauerstoff, bis sich bei einer Untersuchung der Sauerstoff

an der Koagulationssonde entzündete und es zu einer intraabdominellen Explosion kam. In der Folge benutzte Fervers ausschließlich Raumluft zur Insufflation.

Bemerkenswerterweise wurde bereits damals schon auch die diagnostische Bedeutung der Laparoskopie von chirurgischer Seite gewürdigt (94) und die Ansicht vertreten, dass sie überall da indiziert sei, wo man bisher zur Klärung des Leidens eine Probelaparotomie für erforderlich gehalten hatte, besonders bei Erkrankungen der Leber, chronischen Störungen der Passage und Tumorerkrankungen. In diesem Zuge beschrieb John C. Ruddock eine monopolare Elektrokoagulation und Zangenbiopsien welche über einen singulären Zugang vorgebracht wurden (82).

Weitere technische Fortschritte wie die Entwicklung einer Aufsatzkamera von Henning im Jahre 1938 machten auch erstmals eine Befunddokumentation mittels Farbfotografie möglich.

Das Stablinsensystem, das der britische Physiker Harold H. Hopkins (1918-1994) 1952 als neues optisches System für das Laparoskop entwickelte, bewirkte eine Verdoppelung der Lichtübertragung mit gleichzeitiger Farbverbesserung des Bildes. Zudem konnten nun auch kürzere und gleichzeitig dünnere Optiken benutzt werden, da durch das neue Linsensystem ein größerer Öffnungsradius und somit ein größeres Sichtfeld erzeugt wurde (39,56). Mit Einführung der Kaltlicht-Endoskopie ab 1965 verbesserte sich die optische Qualität der Laparoscope dann noch einmal deutlich.

In dieser Zeit waren es vor allem die Gynäkologen, die die technischen Entwicklungen und Operationstechniken vorantrieben und verfeinerten. Der Kieler Gynäkologe Kurt Semm entwickelte verschiedene Basisinstrumente der Laparoskopie, sowie einen automatischen Insufflator, der sowohl den Gasfluss als auch den intraabdominellen Druck anzeigen konnte. Auch die Thermokoagulation wurde von Semm entwickelt (56,84). Im Jahre 1982 wurde von Semm die erste laparoskopische Appendektomie durchgeführt (56,85).

Von Seiten der Chirurgen wurde die neue Methode eher zögerlich angenommen. Erst in den siebziger Jahren begannen sie, die Laparoskopie zur Biopsie der Leber, oder zur Diagnostik beim akuten Abdomen zu nutzen (80).

Die erste laparoskopische Cholezystektomie durch Mühe im Jahr 1985 fand kaum Beachtung (66). Erst die Wiederholung durch Mouret im Jahre 1987 löste dann doch den lawinenartigen internationalen Siegeszug der laparoskopischen Chirurgie aus, unterstützt von der Einführung der Videoendoskopie, die nun mehreren Operateuren den Blick auf das Operationsgebiet erlaubte und komplexere Eingriffe möglich machte.

Das Interesse am diagnostischen Einsatz der Laparoskopie hatte aufgrund der erheblichen Fortschritte in der Entwicklung bildgebender Verfahren (wie der Sonografie, der Computertomografie und auch des MRT) immer mehr abgenommen, sodass bis in die Mitte der 80er Jahre nur noch gelegentlich Berichte publiziert wurden. Der Siegeszug der laparoskopischen Operationen auf der einen Seite, aber auch anhaltende Schwächen der Bildgebung auf der anderen Seite, verhalfen der diagnostischen Laparoskopie wieder zu steigender Beachtung.

Mit zunehmender Beherrschung der minimalinvasiven Operationstechnik und durch verbesserte Instrumente wurde es möglich, nicht nur die Oberfläche der Abdominalorgane des Situs zu inspizieren, sondern auch primär nicht einsehbare Bereiche des Abdomens gezielt zu explorieren, sodass sich die Aussagekraft der diagnostischen Laparoskopie derjenigen der diagnostischen Laparotomie annäherte.

Ein weiterer Fortschritt wurde mit dem Einsatz der laparoskopischen Ultraschalldiagnostik erzielt. Durch die Sonographie war es jetzt auch möglich, die dritte Dimension, d.h. das Organinnere und das Retroperitoneum, zu beurteilen. Damit wurde die diagnostische Laparoskopie zu einer echten Alternative zur diagnostischen Laparotomie. Die Entwicklung ist noch nicht abgeschlossen.

2. Fragestellung

In dieser Arbeit soll untersucht werden, ob die direkte Exploration der Abdominalhöhle durch den Chirurgen im Rahmen der Erweiterten Diagnostischen Laparoskopie eine Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit im Sinne einer korrekteren Einschätzung der Tumorausdehnung und einer verlässlicheren Beurteilung der peritonealen Aussaat bewirkt und dadurch die Invasivität der Untersuchung und die entstehenden Kosten gerechtfertigt werden.

Insbesondere soll dabei berücksichtigt werden, dass die bildgebende (Endosonographie, CT, MRT) und die funktionelle Diagnostik (PET) in dem untersuchten Zeitraum seit 1989 eine erhebliche Qualitätssteigerung erfahren hat bzw. überhaupt erst eingeführt wurde.

Durch eine Subgruppenanalyse derjenigen Patienten, die in unmittelbarem zeitlichen Zusammenhang mit der EDL palliativ oder kurativ reseziert wurden, sollen zudem die positiven und negativen prädiktiven Werte sowie die Genauigkeit der EDL im Vergleich zum Goldstandard des histopathologischen Befundes berechnet werden. Die diagnostische Genauigkeit wird mit derjenigen der bildgebenden Diagnostik verglichen.

Ferner soll versucht werden, bei Patienten mit Magenkarzinom besondere Befundkonstellationen zu identifizieren, bei denen der Einsatz der EDL mit besonders hoher Wahrscheinlichkeit eine Zusatzinformation erbringen könnte. Damit soll ein selektiver Einsatz der EDL möglich sein.

3. Patienten und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

An der Chirurgischen Klinik des Klinikums rechts der Isar der TU München wurden in der Zeit vom 1. Januar 1989 bis zum 31. Dezember 2005 insgesamt $n = 1662$ Patienten mit Magenkarzinomen bzw. Karzinomen des ösophagogastralen Überganges (AEG II und III nach Siewert) operativ behandelt. Von diesen $n = 1662$ Patienten wurden $n = 524$ einer Erweiterten Diagnostischen Laparoskopie unterzogen. In $n = 114$ Fällen war die EDL die einzige operative Maßnahme, d.h. die weitere Behandlung war nur noch konservativ-medikamentös. Die Indikation zur EDL wurde entweder im Rahmen der Indikationsbesprechung im Tumorboard bei entsprechender Befundkonstellation der präoperativen Bildgebung gestellt, oder war durch die Teilnahme des Patienten an der EORTC-Studie im Studienprotokoll festgelegt. Eine entsprechende Befundkonstellation ist gegeben bei allen Magenkarzinomen mit einer T-Kategorie > 2 zum Ausschluss einer Peritonealkarzinose bei prinzipiell möglicher R0-Resektion oder bei Befunden mit unklarer T-Situation oder dem Verdacht auf eine Fernmetastasierung in der Bildgebung. Alle Patienten mit begonnener EDL kamen in dieser Untersuchung zur Auswertung.

3.2 Präoperative Bildgebung

Die präoperative diagnostische Abklärung beim Magenkarzinom ist an der chirurgischen Klinik des Klinikums rechts der Isar streng standardisiert (Abb. 8). Die Diagnostik des Magenkarzinoms beginnt mit der Ösophago-Gastro-Duodenoskopie zur genauen Lokalisation und Biopsie des Tumors. Sie wird ergänzt durch die Endosonographie zur Bestimmung der Tumordinfiltrationstiefe und des lokalen Lymphknotenstatus. Handelt es sich bei dem Tumor endosonographisch um ein T1 bzw. T2 – Stadium, wird der Patient nach Ausschluss von Fernmetastasen mittels Abdomensonographie einer primären Resektion zugeführt. Zeigt die Endosonographie ein Stadium T3 oder T4, wird

3. Patienten und Methoden

mit Hilfe einer Computertomographie des Abdomen/Becken, ggf. auch ergänzend einer PET-CT Untersuchung oder einer Skelettszintigraphie der Lymphknotenstatus und die Fernmetastasierung abgeklärt. Optional wird diese Diagnostik durch eine Erweiterte Diagnostische Laparoskopie mit Lavage und intraoperativem Ultraschall unterstützt. Bleibt diese Diagnostik ohne einen Nachweis von Fernmetastasen oder einer Peritonealkarzinose, wird mit einer Chemotherapie in neoadjuvanter Intention begonnen. Nach Abschluss dieser Chemotherapie kann der Tumor nach erneuter Evaluation ggf. reseziert werden. Im Falle des Vorliegens von Fernmetastasen oder einer Peritonealkarzinose wird der Patient palliativ therapiert.

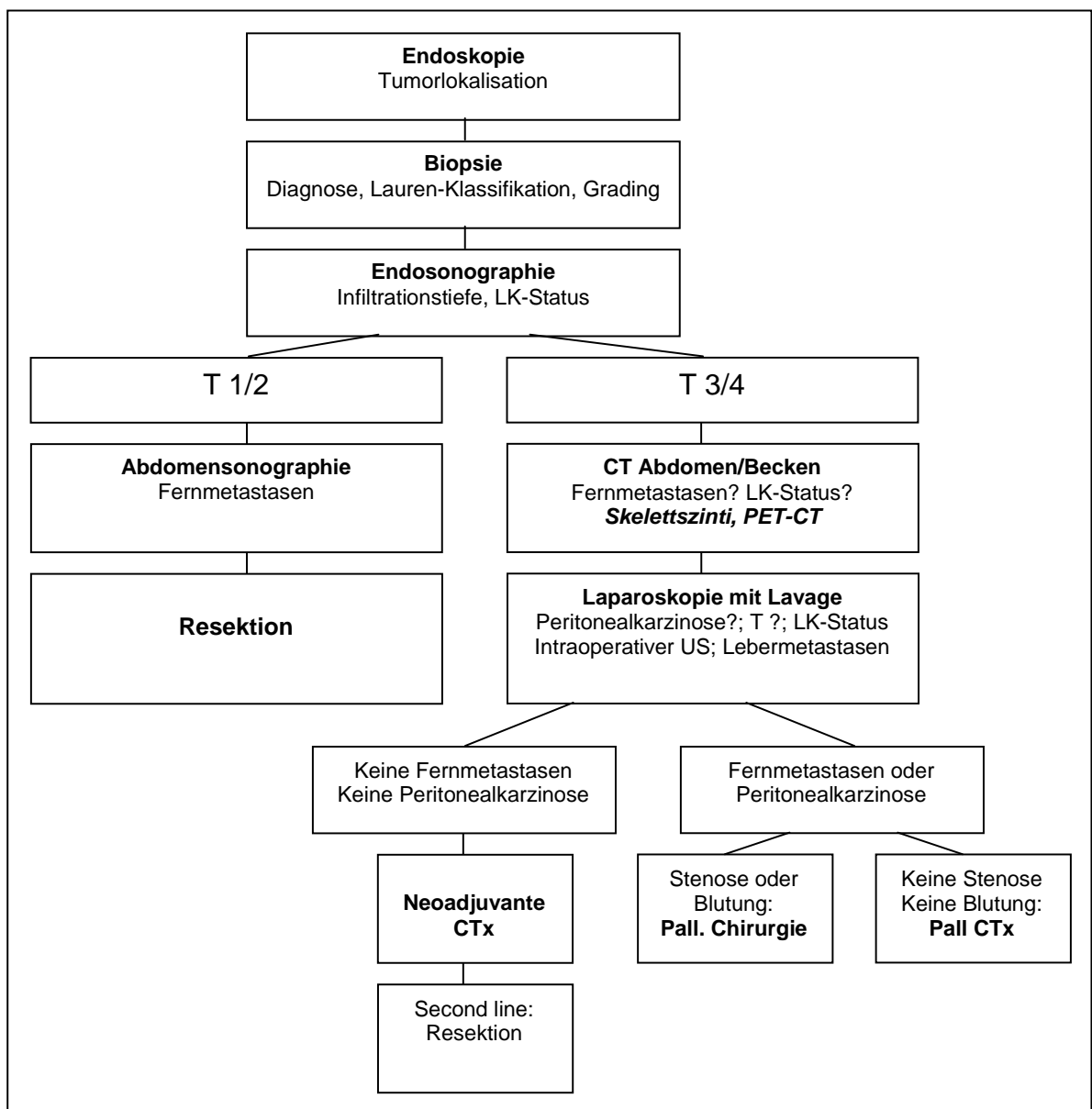


Abb. 8 Stufendiagnostik beim Magenkarzinom (86)

In dem ca. 17-jährigen Zeitraum war bei fast allen Untersuchungsmodalitäten eine erhebliche qualitative Verbesserung erzielt worden. Dies ist bei der retrospektiven Beurteilung des Wertes der EDL zu berücksichtigen, sodass die einzelnen Untersuchungsverfahren im Folgenden näher beschrieben werden.

3.2.1 Oberbauchsonografie

Im Rahmen des Stagings des Magenkarzinoms dient die Abdomensonografie der ergänzenden Erkennung von Leber- und Lymphknotenmetastasen, Aszites und einer Infiltration des Tumors in Nachbarorgane. Basierend auf der rasanten Zunahme der Rechenleistung der Ultraschallgeräte in den letzten 25 Jahren, beginnend mit dem ersten volldigitalisierten Ultraschallsystem der Fa. Siemens 1980, verbesserten sich die Darstellungsmöglichkeiten dieser Untersuchungstechnik kontinuierlich. Mit Hilfe digitaler Schwellenkodierung ist es heute möglich, Artefakte des umgebenden Gewebes eindeutig von der zur Bilderzeugung verwendeten Schallwelle abzugrenzen und so eine bessere Auflösung zu erreichen. Ende der 1990er Jahre wurde die Bildqualität durch Einführung des Tissue Harmonic Imaging (THI) und Chirp Coded Excitation (CCE) noch einmal deutlich verbessert. THI nutzt die harmonischen Frequenzanteile der Gewebeschall für eine klare und artefaktfreie Darstellung, während CCE durch einen zeitlich verlängerten und frequenzmodulierten Ultraschallimpuls bei gleicher Frequenz eine höhere Eindringtiefe ermöglicht. Zusammen mit dem Spatial Compounding-Verfahren, bei dem die Echosignale des Zielgebietes in Realtime aus unterschiedlichen Richtungen aufgenommen und anschließend zu einem Gesamtbild verrechnet werden, ist mit den Ultraschallgeräten der neuesten Generation nun eine noch bessere Differenzierbarkeit auch kleinster Gewebsunterschiede möglich.

Um insbesondere in der onkologischen Diagnostik eine bessere Aussage zur Dignität der untersuchten Gewebe treffen zu können, wurde der kontrastmittelverstärkte Ultraschall entwickelt. Dabei wird dem Patienten in bis zu drei aufeinander folgenden Untersuchungsschritten ein Kontrastmittel (gasgefüllte Mikrobläschen) intravenös appliziert und die typische, kontrastmittelverstärkte Darstellung z.B. von Lebertumoren genutzt. Es handelt

sich hierbei um eine sehr zeitintensive und aufwendige Untersuchungsmethode so dass sich diese Technologie, seit ihrer Einführung im Klinikum rechts der Isar im Jahre 2004, noch nicht in der Routinediagnostik des Magenkarzinoms etablieren konnte.

Eine besondere Vorbereitung des Patienten für die Ultraschall-Untersuchung ist nicht notwendig. Allerdings muss der Patient nüchtern sein; die Untersuchung wird üblicherweise früh morgens durchgeführt.

Die Untersuchung erfolgt am Patienten in Rücklage, bzw. in Linksseitenlage. In der Abdomensonographie wird eine 3,5 MHz–Konvex-Sonde verwendet. Der Untersucher beginnt in der Regel mit der Durchmusterung der Leber mit dem links-lateralen Doppelsegment und stellt im folgenden den Lobus quadratus, den rechten Leberlappen und die Leberpforte im Längs- und Querschnitt dar. Wenn möglich wird der Tumor im Bereich des Magens dargestellt und die Beziehung zu benachbarten Organen, insbesondere zum Pankreas, beurteilt. Im Weiteren werden beide Nieren und die Milz inspiziert. Auffällige Strukturen werden vermessen und bilddokumentiert.

3.2.2 Endoskopie mit Endosonografie

Die Endoskopie wurde etwa seit 1970 zur Standarduntersuchung in der Diagnostik des Magenkarzinoms. Sie bietet den großen Vorteil der Artdiagnose durch Gewinnung bioptischen Materials, was durch Einführung des instrumentenbefahreren Arbeitskanals im Jahre 1974 ermöglicht wurde. Durch die technischen Entwicklungen der letzten Jahre, besonders hinsichtlich der Flexibilität, des Durchmessers und der verwendeten Optiken, verbesserten sich die Möglichkeiten der Diagnose und Darstellung beträchtlich. Einen Meilenstein der Entwicklung stellt hierbei die Einführung des endoskopischen Ultraschalls dar, die am Klinikum rechts der Isar 1984 erfolgte. Wurde er anfangs nur transrektal zur Diagnostik colo-proktologischer Tumoren eingesetzt, trägt er seit 1987 maßgeblich zur Diagnostik der Tumoren des oberen Gastrointestinaltraktes bei. Ab diesem Zeitpunkt war es möglich, auch die Tiefenausdehnung und die lokoregionären Lymphknoten zu beurteilen. Die

3. Patienten und Methoden

chirurgische Endoskopie des Klinikums rechts der Isar verfügt über den Radialscanner GF-UM 20 (Fa. Olympus, Hamburg) der mit einer Frequenz von wahlweise 7,5 MHz oder 12 MHz betrieben werden kann. Speziell für stenosierende Tumoren wird die dünnere Ultraschallsonde MH 908 (Fa. Olympus, Hamburg) verwendet. Sie verfügt zwar nicht über eine Optik, kann jedoch über einen eingebrachten Führungsdraht in das Untersuchungsgebiet verbracht werden.

Durch die Einführung der Videoendoskopie 1982 ist es dem Untersucher wie auch anderen Personen möglich, das endoskopische Bild nun deutlich vergrößert und mit hoher Auflösung auf einem Bildschirm zu betrachten und auf Video zu dokumentieren. Damit können die Befunde auch unmittelbar von allen an der Therapie beteiligten Akteuren angesehen und besprochen werden (TU-Board). Aktuell wird in der chirurgischen Endoskopie im Klinikum rechts der Isar das Video-Gastroskop GIF-Q160 der Firma Olympus verwendet. Es verfügt bei einem äußeren Durchmesser von 9,5 mm und einem Arbeitskanal von 2,8 mm über eine 140° Optik, welche Bilder in hoher Auflösung und lebensechten Farben liefern kann [Olympus 2007]. Die Einführung der digitalen Bildverarbeitung in der chirurgischen Endoskopie des Klinikums rechts der Isar im Jahr 2007 stellt eine weitere deutliche Verbesserung der Bildqualität und der Möglichkeit der Demonstration dar.

Ergänzend zur visuellen und sonographischen Darstellung können verdächtige Areale mit Indigokarmin oder Methylenblau eingefärbt und damit in Art und Ausdehnung dem Auge sichtbar gemacht werden (Chromoendoskopie).

Der Patient muss in der Regel 24 Stunden vor dem geplanten Eingriff über Risiken und Komplikationen der Untersuchung aufgeklärt werden. Besonders eingegangen wird dabei auf das Risiko der Perforation, der Blutung und der Aspiration. Der Patient bestätigt die Aufklärung und sein Einverständnis mit seiner Unterschrift.

Zur Untersuchung wird der nüchterne Patient in Linksseitenlage gelagert und mit der fraktionierten Gabe von Propofol® soweit sediert, dass die Endoskopiesonde ohne Würgereiz toleriert wird. In einem ersten Untersuchungsgang wird ein Überblick über Ösophagus, Magen und Duodenum gewonnen, wobei besonderes Augenmerk auf die genaue

Lokalisation des Primärherdes, dessen Ausdehnung und möglicher Zweitherde gelegt wird. Ist der Primärherd lokalisiert und zur Befunddemonstration und späteren Verlaufskontrolle videodokumentiert, folgt die Entnahme von jeweils etwa 5 Biopsien aus auffälligen Arealen. Nach Kontrolle auf Bluttrockenheit wird die Ultraschallsonde eingeführt. Sie ermöglicht eine Beurteilung der transmuralen Infiltrationstiefe des Tumors, der peritumoralen Lymphknoten, der Beziehung des Tumors zu Nachbarorganen, sowie des Vorhandenseins von Aszites.

3.2.3 Computertomografie

Seit 1989 stand für das Staging des Magenkarzinoms im Klinikum rechts der Isar ein 2-Zeilen Spiral-CT zur Verfügung. Analog zur Entwicklung folgten in den Jahren 1999 und 2003 das 4- bzw. 16-Zeilen Spiral-CT. Seit 2004 wird ein 64-Zeilen Spiral-CT verwendet, welches mit einer Schichtdicke von 0,6 mm für eine Abbildung des Thorax, des Abdomens und des Beckens etwa 20 Sekunden benötigt.

Die Kontrastmittel-verstärkte Darstellung des Thorax, des Abdomens und des Beckens ist eine Routineuntersuchung im Rahmen des Tumorstaging. Der nüchterne Patient beginnt ca. eine Stunde vor Beginn der Untersuchung mit dem Trinken von Kontrastmittel. Oral aufgenommen verbleibt dies im Gastro-Intestinaltrakt und sorgt neben einer guten Abgrenzbarkeit der Darmstrukturen auch für eine Ausweitung des Lumens und damit zu einer besseren Beurteilbarkeit der Wanddicke. Als Kontrastmittel findet Gastrografin® Verwendung, welches in einer Menge von 30 ml zu einem Liter Wasser gegeben wird. Insbesondere bei der Diagnostik des Magenkarzinoms hat sich bewährt, den Magen unmittelbar vor der Untersuchung zusätzlich mit ca. 800 ml Wasser zu füllen, um durch diese maximale Distension der Magenwand einen besseren Aufschluss über pathologische Befunde in frühen Stadien und ggf. T-Stadien zu erhalten. Zur eigentlichen Untersuchung wird der weitgehend entkleidete Patient mit dem Rücken auf die CT-Liege gelegt und über eine großlumige Braunüle mit einem Perfusor zur gleichmäßigen, intravenösen Kontrastmittelapplikation verbunden. Das hier verwendete Kontrastmittel

Imeron® wird in einer Konzentration von 300 mg/dl in der Dosis 1,5 ml/kg Körpergewicht verabreicht. Etwa 70 Sekunden nach dem intravenös injizierten Kontrastmittelbolus wird der Scan gestartet. Der Patient sollte während des Scans, der ungefähr 20 Sekunden benötigt, möglichst nicht atmen. Die so gewonnenen Rohdaten werden zur besseren Darstellbarkeit anschließend rekonstruiert und befundet. Die Befunddemonstration wurde in den letzten Jahren durch die Präsentation als „Sekundärrekonstruktion“ noch erheblich verbessert.

3.2.4 PET-CT

Seit 1997 wird im Klinikum rechts der Isar im Rahmen des onkologischen Staging zur ergänzenden Beurteilung des N- und M-Stadiums die Positronenemissionstomographie (PET) verwendet. Als Stoffwechselmarker dient in erster Linie Fluorodeoxyglukose (FDG). Seit 2001 ist es durch die Kombination von PET und Computertomographie zu einem PET-CT möglich, die funktionellen PET-Daten mit den exakten anatomischen Informationen der Computertomographie zu verschmelzen.

Problematisch ist hier die sehr variable FDG-Anreicherung der Magenkarzinome. Selbst große Tumoren vom diffusen Typ nach Lauren, insbesondere Siegelringkarzinome oder muzinöse Tumoren können in der FDG-PET häufig nicht dargestellt werden. Dadurch beträgt auch bei fortgeschrittenen Tumoren die Sensitivität der FDG-PET zum Tumornachweis nur etwa 60 % (74).

Idealerweise sollte aus logistischen, ökonomischen und strahlenschutztechnischen Gründen die Anfertigung einer PET und einer diagnostischen CT mit Kontrastmittel simultan erfolgen. Liegen jedoch bereits aussagekräftige CT-Daten vor, wird im Zuge der PET lediglich ein Niedrigdosis-CT angefertigt.

Der Untersuchungszyklus nimmt in der Regel 3 Stunden in Anspruch und beginnt mit der intravenösen Gabe von FDG. Da das Prinzip der FDG-PET der Detektion von Glucosestoffwechselsteigerungen zum Nachweis von Malignomen folgt, sollte der Patient ab mindestens 6 Stunden vor der

Untersuchung nüchtern bleiben. Während der Wartezeit von ca. 60 Minuten sollte der Patient möglichst ruhig liegen und nicht sprechen, um eine vermehrte Aufnahme des Markers in Muskulatur und Kehlkopf zu vermeiden. Der anschließende PET-Scan dauert ca. 45 Minuten. Anschließend werden die gewonnenen Rohdaten befundet und auf klinische Relevanz geprüft.

3.3 Technik der Erweiterten Diagnostischen Laparoskopie

3.3.1 Allgemeine Vorbereitung

Ist die Indikation zur Diagnostischen Laparoskopie gestellt, beginnt die Vorbereitung des Patienten für den Eingriff. Die Operabilität des Patienten wird anhand der Vitalparameter eingeschätzt. Dazu wird jedem Patienten ein Elektrokardiogramm geschrieben und venöses Blut für die Bestimmung der wichtigsten Laborparameter Kalium, Natrium, Kreatinin, GOT, GPT, Quick-Wert, aPPT und kleines Blutbild mit Leukozyten, Hämatokrit, Hämoglobin und Thrombozyten gewonnen. Ein Röntgenbild des Thorax gibt ergänzend Aufschluss über den kardio-pulmonalen Status. Unter Kenntnis dieser Befunde, kann der Patient dem Anästhesisten zur Prämedikation vorgestellt werden. Wenn Narkosefähigkeit gegeben ist, bespricht der Anästhesist die Einzelheiten der Narkose mit deren Risiko und möglichen Komplikationen mit dem Patienten und verzeichnet auf dem Prämedikationsbogen patientenbezogene Besonderheiten, Änderungen in der Medikation sowie Zusatzmedikationen für den Vorabend der Operation. Die ausführliche Aufklärung über Risiken und Komplikationen, sowie sein Einverständnis mit der Durchführung der Narkose bestätigt der Patient mit seiner abschließenden Unterschrift.

Mindestens 24 Stunden vor dem geplanten Eingriff muss der Patient im Rahmen eines Aufklärungsgespräches von einem approbierten Arzt, welcher über ein ausreichendes Wissen bezüglich des Eingriffes verfügen sollte, über Ablauf der Operation, Risiken und mögliche Komplikationen, sowie alternative Behandlungsmethoden informiert werden. Dabei wird neben den Risiken für eine Verletzung von Nerven, Blutgefäßen und Nachbarorganen (hier vor allem Darmanteile), Blutung und Nachblutung insbesondere nach Entnahme von

3. Patienten und Methoden

Biopsien und einer möglichen Peritonitis und Sepsis, vor allem auf eine denkbare Verschleppung von Tumorzellen durch die Peritoneallavage oder im Bereich der Trokareinstichstellen hingewiesen. Die ausführliche Aufklärung über Risiken und mögliche Komplikationen des Eingriffes, sowie sein Einverständnis zu dessen Durchführung bestätigt der Patient mit seiner abschließenden Unterschrift.

Bei der Erweiterten Diagnostischen Laparoskopie, die ja in der Regel bei Tumoren im Bereich des Oberbauchs eingesetzt wird (ösophago-kardialer Übergang, Magen, Pankreas), steht der Operateur üblicherweise auf der rechten Seite des Patienten. Der Monitor sollte demzufolge etwa in Höhe der linken Schulter des Patienten positioniert sein (Abb. 9).

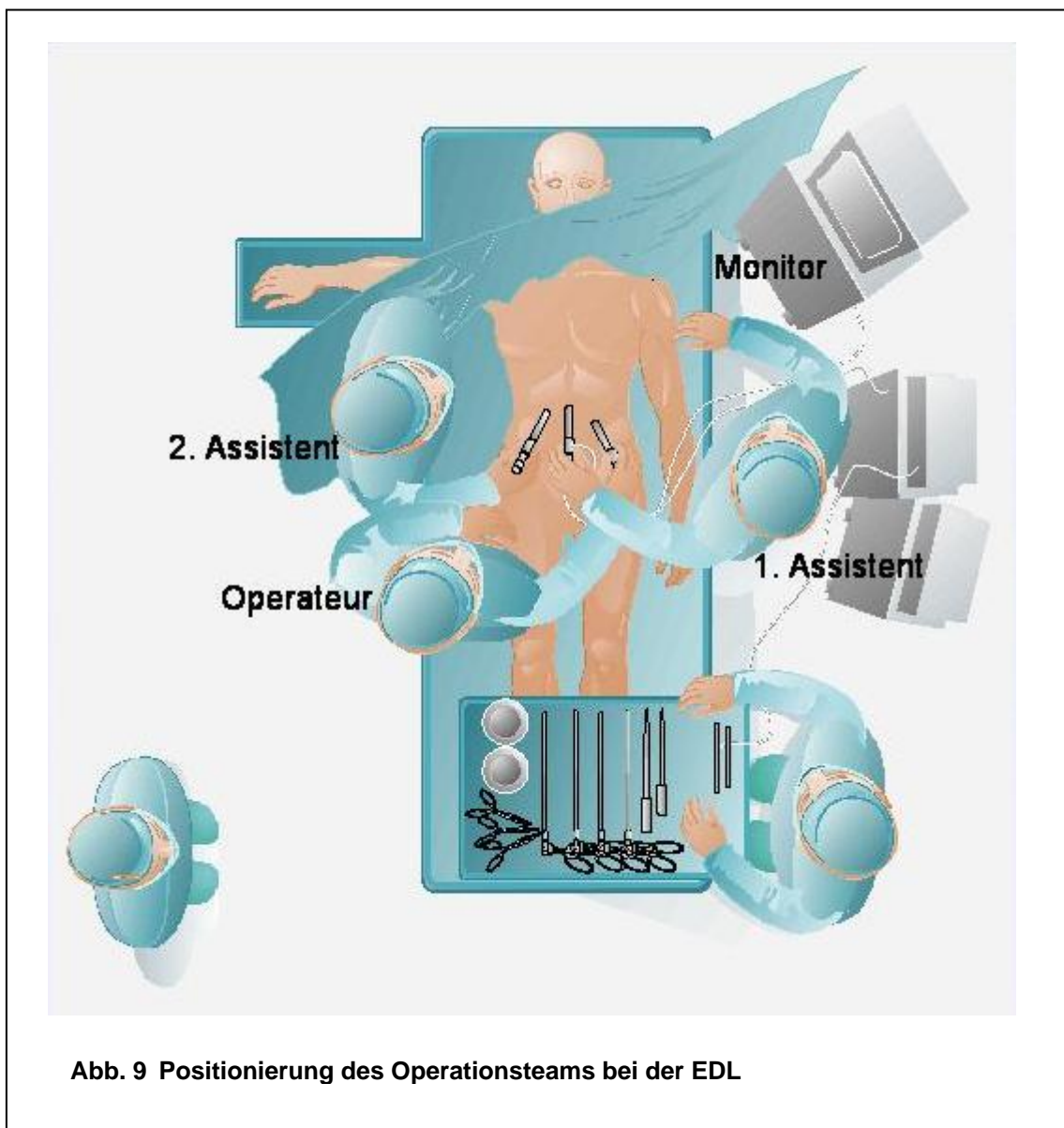


Abb. 9 Positionierung des Operationsteams bei der EDL

3. Patienten und Methoden

Im Allgemeinen werden 30°-Optiken verwendet, da diese durch Rotation einen besonders guten Einblick in schwer einsehbare anatomische Regionen (z. B. Bursa omentalis, Unterbauch, parietales Peritoneum) erlauben. Die Lagerung des Patienten erfolgt zunächst in Anti-Trendelenburg-Position zur Inspektion des Oberbauchs. Die Anlage des Pneumoperitoneums und die nachfolgende Platzierung des ersten Trokars, über den dann die Optik eingeführt wird, erfolgt über einen supraumbilicalen Zugang. Sobald der erste Trokar gesetzt ist und die Optik eingebracht werden kann, können die weiteren Trokare gemäß Abb. 10 unter Sichtkontrolle eingeführt werden.

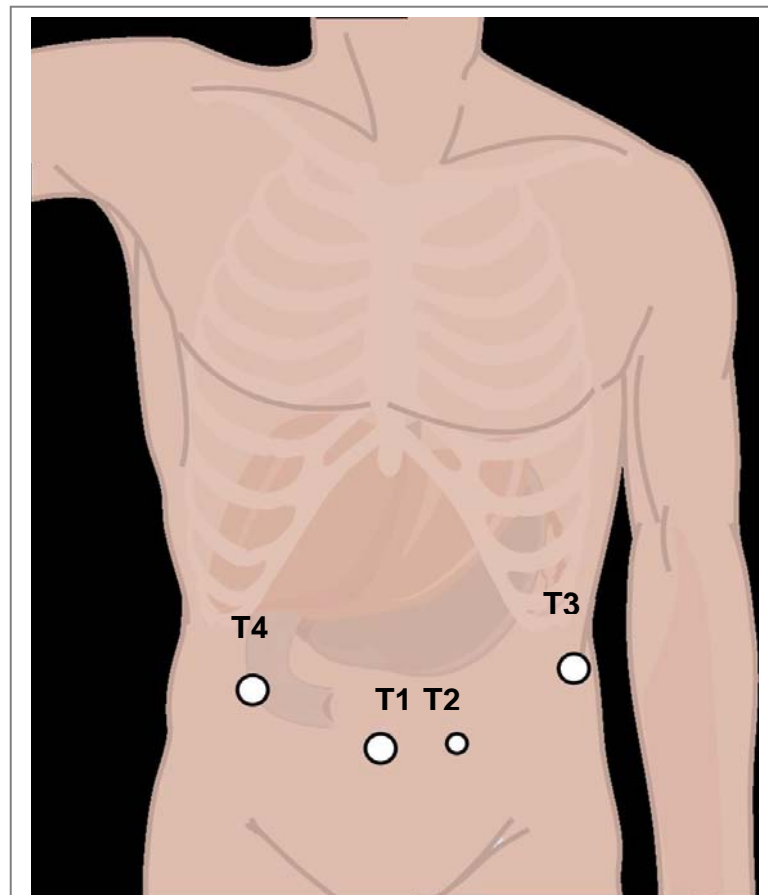


Abb. 10 Platzierung der Trokare
T1: 10 mm, T2: 5 mm; T3: 10 mm;
T4: 10 mm

3.3.2 Visuelle Exploration

In der Regel beginnt die Inspektion des Abdomens im linken Oberbauch mit der Betrachtung des Peritoneum parietale. Dazu wird die 30°-Optik mit Blick „schräg nach oben“ geführt, um Frühmanifestationen der Peritonealkarzinose nicht zu übersehen. Im Anschluss daran erfolgt bei nun um 180° gedrehter Optik die Inspektion der Magenvorderwand, der Milz, des Omentum majus und des linken Leberlappens. Daraufhin wird die Optik unter dem Ligamentum falciforme nach rechts gedreht. Hier wird wiederum zuerst die Beurteilung des Peritoneum parietale und dann die Inspektion der Oberfläche des rechten Leberlappens vorgenommen. Zum Schluss werden Leberunterfläche, Gallenblase und Leberpforte begutachtet.

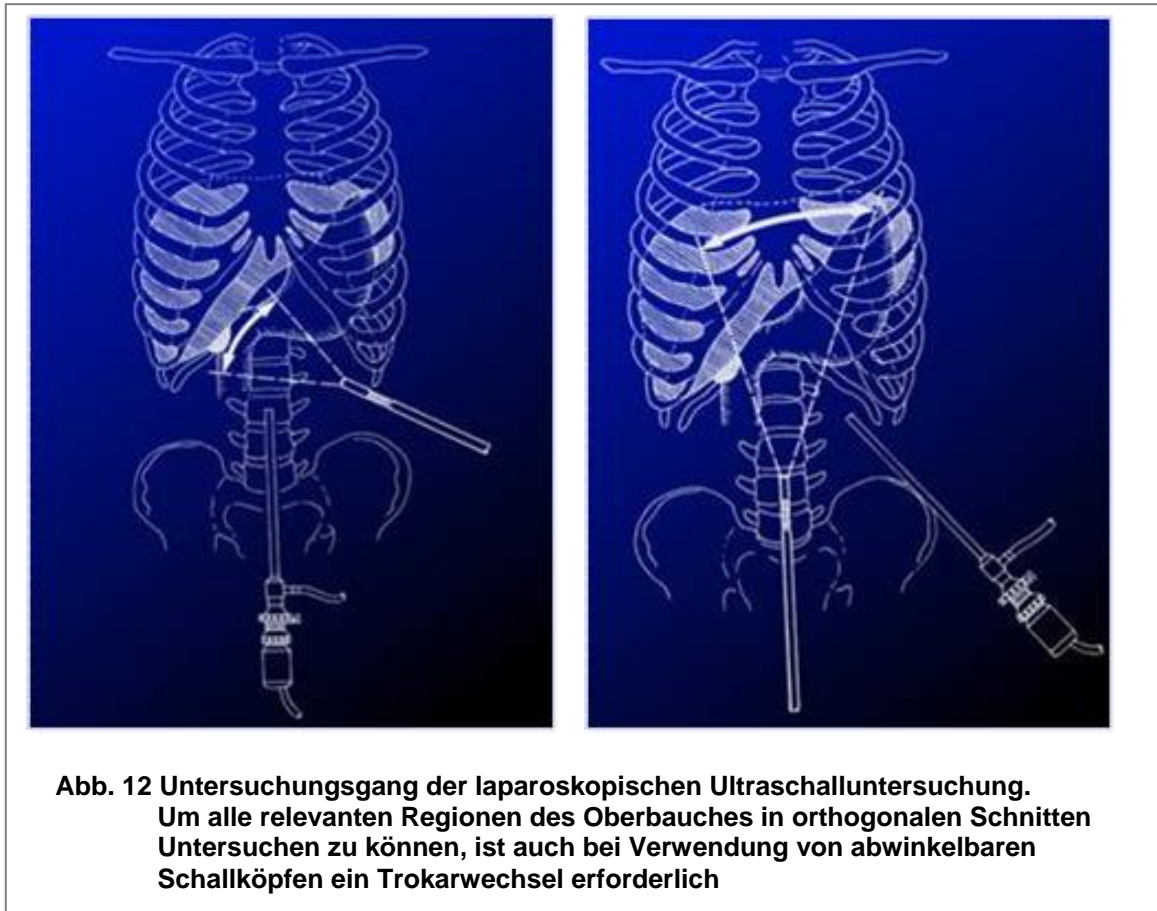
Danach wird der Patient in die Trendelenburg-Lagerung verbracht. Dünn- und Dickdarm werden in den Oberbauch verlagert, sodass das kleine Becken, insbesondere der Douglas-Raum, bei weiblichen Patienten das innere Genitale, und das Blasendach begutachtet werden können.

3.3.3 Exploration primär nicht einsehbarer Regionen

Im Anschluss an diese visuelle Exploration des Abdomens im nativen Zustand werden nun gezielt diejenigen Regionen präpariert und dargestellt, die in Abhängigkeit von der Grunderkrankung zur Beurteilung der Krankheitsausbreitung relevant sind. Bei Karzinomen des ösophagogastralen Übergangs (AEG Typ I – III) beinhaltet dies beispielsweise die Exploration des Hiatus mit Darstellung beider Zwerchfellschenkel. Die Bursa omentalis muss hier ebenfalls wie beim Magenkarzinom (auch beim Karzinom des mittleren und distalen Drittels) selbstverständlich exploriert werden. Dazu wird das Ligamentum gastrocolicum in seinem avaskulären Abschnitt nach Elevation der großen Magenkurvatur eröffnet. (Die Arteria gastroepiploica dextra ist hier unbedingt zu schonen!) Auf diese Weise können die Magenhinterwand sowie das Pankreas inspiziert werden.

3.3.4 Laparoskopische Ultraschalldiagnostik

Die laparoskopische Ultraschalluntersuchung ergänzt die Inspektion der Organoberflächen. Die laparoskopischen Ultraschallsonden unterscheiden sich deutlich von den Schallsonden des transkutanen Ultraschalls, da sie über normale Trokare mit einem Durchmesser ca. 10 mm eingeführt werden müssen. Zudem sollte der Schallkopf der Sonde abwinkelbar sein, um trotz des eingeschränkten Bewegungsraumes bei der Laparoskopie eine ausreichende Ankoppelung an die untersuchte Struktur zu erreichen. Entsprechend der transkutanen Untersuchungstechnik erfolgt die laparoskopische Sonografie standardisiert in sequentieller, segmentaler Schnittbildführung, wobei darauf zu achten ist, dass, wie auch in der herkömmlichen Sonographie, die relevanten Regionen in zwei annähernd rechtwinkligen Ebenen untersucht werden. In der Regel macht dies einen Wechsel des Trokars während der Untersuchung notwendig. Für die Dokumentation, die Nachbearbeitung und die exakte anatomische Zuordnung hat sich die Darstellung in Form der Bild-in-Bild-Technik bewährt, bei der das Laparoskopiebild mit dem korrespondierenden Ultraschall-B-Bild gemeinsam auf einem Monitor dargestellt ist. Noch vorteilhafter ist allerdings die Darstellung beider Abbildungen in Realtime auf zwei benachbarten Monitoren. Beim Staging des Magenkarzinoms ist die blasenfreie Auffüllung des Magens über die Magensonde mit 300 – 500 ml Wasser hilfreich. Auf diese Weise können alle Regionen inklusive des gastro-ösophagealen Übergangs und der Magenhinterwand sehr detailliert untersucht werden, sodass sogar eine Stellungnahme zu frühen T-Stadien möglich ist. Für die Ultraschalluntersuchung des Pankreas wird die Sonde direkt in die eröffnete Bursa omentalis eingeführt. Die Sonde kann direkt auf das Organ gelegt werden, wobei sich ein hochfrequenter Schallkopf (12 MHz) bewährt hat. Ebenso standardisiert ist die Untersuchung der Leber. Das Organ wird von seiner Unter- und Oberfläche unter Einbeziehung des Leberdoms segmentiert. Auch hier sollte die Untersuchung in zwei Schnittebenen erfolgen (Abb. 12).



3.3.5 Abdominallavage

Grundsätzlich wird bei der diagnostischen Laparoskopie eine Peritoneallavage (bzw. bei Vorhandensein von Aszites die Entnahme einer Aszitesprobe) zum zytologischen Ausschluss bzw. Nachweis einer Peritonealkarzinose vorgenommen. Dazu werden etwa 200 ml physiologische Kochsalzlösung im Bereich des Oberbauches eingebracht, anschließend wieder abgesaugt und in sterilen Röhrchen aufgefangen. Die weitere Bearbeitung ist unter 3.4 beschrieben.

3.3.6 Biopsieentnahme

Grundsätzlich sollten alle auffälligen Beobachtungen bioptisch gesichert werden. Oberflächliche Organläsionen werden mit einer Probeexzisionszange biopsiert; bei Verdacht auf Lymphknotenmetastasierung wird nach exakter Lokalisation (gegebenenfalls unter Zuhilfenahme der Ultraschallsonde) der peritoneale Überzug inzidiert und der betreffende Lymphknoten in toto exzidiert.

Intraparenchymatöse Läsionen werden mit der Trucut-Nadel – in der Regel unter laparo-sonographischer Kontrolle – punktiert.

3.3.7 Befunddokumentation

Alle Befunde einschließlich des LUS werden zunächst durch die intraoperative Videodokumentation erfasst. Zusätzlich zu dem vom Operateur verfassten Operationsbericht werden pathologische Befunde unmittelbar postoperativ im Dokumentationsbogen „Diagnostische Laparoskopie“ festgehalten. Dieser seit 1993 aufliegende, zweiseitige Bogen (Abb. 13) erfragt stichwortartig die laparoskopische Beurteilung von Magen, Leber, Gallenblase, Pankreas und Peritoneum im Hinblick auf Primärtumor, Infiltration oder Metastasierung. Des Weiteren wird der technische Ablauf der Untersuchung festgehalten, also die Dokumentation mit Videoband einschließlich der fortlaufenden Nummerierung, die Durchführung einer Lavage oder Biopsie mit Beschreibung der Lokalisation, sowie der Befund des laparoskopischen Ultraschalls. Die Zusammenschau aller bei der EDL erhobenen Befunde wird anschließend kurz dargestellt und die eigene Einschätzung des TNM-Stadiums angegeben. Auf einer vorgegebenen, schematischen Skizze des Abdomens werden schließlich alle pathologischen Befunde, sowie eventuelle Biopsieentnahmestellen markiert. Sollte die Untersuchung nicht vollständig durchgeführt worden sein, werden die Gründe hierfür ebenfalls dokumentiert. Der Dokumentationsbogen wird in der Patientenakte verwahrt.

Chirurgische Klinik und Poliklinik
der Technischen Universität München
Dankwart-Unterricht Prof. Dr. E. Sauer

Diagnostische Laparoskopie

D-81675 München,
den _____

Immaninger Straße 22
Telefon (089) 4140-2037

Tumorstaging

vorläufige Diagnose: _____

Laparoskopische Beurteilung:

Magen: prim. Magen-ca. ja nein
Cardia: _____
Fundus: _____
Corpus: _____
Antrum: _____
Pylorus: _____
regionäre Lymphknoten: _____

Leber: prim. Leber-Ca. ja nein
Infiltration: ja nein
Metastasen: ja nein
Beurteilung: _____

Gallenblase: Beurteilung: _____

Pankreas: prim. Pankreas-Ca. ja nein
Infiltration: ja nein
Beurteilung: _____

Peritoneum: Peritonealcarcinose ja nein
diffus ja nein
lokal ja nein
Beurteilung: _____

Sonstiges: _____

Laparoskopische Durchführung:
Videodokumentation: ja nein # _____
Zytologie: ja nein
Lavage: ja nein vor Manipulation nach Manipulation
PE/Biopsie: ja nein Lokalisation: _____
LUS: ja nein Beurteilung: _____

Befund: _____

Einschätzung des TNM Stadiums: T N M

Läsion #:
1: _____
2: _____
3: _____
4: _____

EDL: vollständig
unvollständig
Begründung: _____

Untersucher: _____

UR 7.10

Abb. 13 Dokumentationsbogen „Diagnostische Laparoskopie“ zur Protokollierung erhobener Befunde

3.4 Histologie/Zytologie

Das in der präoperativen Diagnostik oder intraoperativ gewonnene histologische Untersuchungsmaterial wird nach Fixierung in 10%iger gepufferter Formalinlösung entwässert und in Paraffin eingebettet. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur werden von den Paraffinblöcken 5µm dicke Schnitte angefertigt, die mit Hilfe warmen Wassers gestreckt und anschließend auf Glasobjektträger übertragen werden. Die getrockneten Schnitte werden entparaffiniert und in der klinischen Routine mit Hämatoxylin-Eosin eingefärbt. Zur zytologischen Untersuchung von Spülflüssigkeit werden die Zellen mit einer Zytocentrifuge konzentriert und direkt auf den Objektträger gebracht. Nach Austrocknung bzw. nach Alkoholfixierung werden die Ausstriche nach Giemsa oder auch nach Papanicolaou gefärbt und nach malignen Zellen durchmustert. Die Befundung der Histologie wie auch der Zytologie erfolgt im Hinblick auf die Dignität, den histologischen Tumortyp und den Differenzierungsgrad.

Ergänzend zur zytomorphologischen Diagnostik wird die Immunzytologie verwendet. Sie soll den Nachweis auch kleinster Tumorresiduen im Gewebe ermöglichen. Hierzu werden die histologischen Proben mit monoklonalen Antikörpern (z.B. Ber-EP4), die gegen unterschiedliche Zytokeratine gerichtet sind, versetzt und lichtmikroskopisch ausgewertet (69).

3.5 Datenerhebung

Die Auswertung der Daten erfolgte anhand der Patientenakten und der in SAP abrufbaren Patientendaten. Einbezogen wurden die endgültigen Befunde der präoperativen Bildgebung, die Operationsberichte der Diagnostischen Laparoskopie und ggf. der sofort bzw. nach neoadjuvanter Vorbehandlung durchgeführten Operation, sowie sämtliche histologischen Befunde. Die Daten wurden in eine eigens erstellte Datenbank im Format Access 2000 eingegeben. Diese bestand aus insgesamt vier Tabellen für Patientenstammdaten, Daten der präoperativen Bildgebung, Daten der Diagnostischen Laparoskopie und Daten der Operation.

In Tabelle 1, Patientenstammdaten, wurde jedem Patienten eine ID-Nummer zugeteilt und Name, Anschrift, Geburtsdatum und Geschlecht, sowie Tag der stationären Aufnahme und Tag der Entlassung festgehalten. Zudem wurde die Diagnose mit genauer Lokalisation genannt und in eine der Diagnosegruppen Magenkarzinom/-pathologie, Ösophaguskarzinom/-pathologie, Pankreaskarzinom/-pathologie, Leberkarzinom/-pathologie, unbekannter Primärtumor, Bauchschmerz und sonstige eingeteilt.

Die Daten der präoperativen Bildgebung wurden in Tabelle 2 eingetragen. Zur Auswertung kamen die Befunde des abdominalen Ultraschalls, der Computertomographie, der Positronenemissionstomographie (PET), der Endoskopie einschließlich der Endosonographie und des Röntgen-Thorax. Der Konsens der jeweiligen Befunde wurde als Volltext übernommen. Die Aussagen zum Lymphknotenbefall, zur Infiltration von Nachbarstrukturen, zum Nachweis bzw. Ausschluss einer Peritonealkarzinose und zur Lebermetastasierung wurden zusätzlich extrahiert und mit Ja und Nein dokumentiert. Falls

angegeben, wurde für jede Untersuchung die TNM-Klassifikation eingetragen. Wenn im Rahmen der Endoskopie eine Gewebeprobe gewonnen wurde, wurde der histologische Befund ebenfalls in Tabelle 2 festgehalten.

Für die standardisierte Dokumentation der Erweiterten Diagnostischen Laparoskopie wurde ein spezieller, zweiseitiger Dokumentationsbogen entworfen, in dem die Befunde unmittelbar nach dem Eingriff – ergänzt durch eine Handzeichnung – veranschaulicht wurden. Dieser bildete zusammen mit dem Operationsbericht die Datengrundlage für Tabelle 3. Neben den allgemeinen Daten Operationsdatum, Operateur, Assistent, Operationsdauer wurden hier Komplikationen des Eingriffes, eine Zusammenfassung des Operationsberichtes als Volltext, gegebenenfalls die histologischen Befunde der Peritoneallavage und der Biopsien mit deren genauer Lokalisation dokumentiert. Wiederum wurden Aussagen zum Lymphknotenbefall, zur Infiltration von Nachbarstrukturen, zur Peritonealkarzinose und zur Lebermetastasierung gesondert ausgewertet. Die postoperative TNM-Klassifikation wurde vergleichend zur präoperativen TNM-Klassifikation im Hinblick auf einen diagnostischen Zugewinn bewertet.

Im Falle einer, sofort im Anschluss an die Diagnostische Laparoskopie oder nach neoadjuvanter Vorbehandlung erfolgten Operation wurden diese Daten in Tabelle 4 eingetragen. Aussagen zum Lymphknotenbefall, zur Infiltration von Nachbarstrukturen, zur Peritonealkarzinose und zur Lebermetastasierung und die abschließende TNM-Klassifikation wurden aus dem histologischen Befundbericht des Operationspräparates gewonnen. Dieser Befundbericht wurde zusätzlich als Volltext aufgenommen. Die allgemeinen Angaben: Operationsdatum, Operateur, Operationszeit und Vorbehandlung ergänzten diese Tabelle.

3.6 Darstellung und Statistische Auswertung

Für die statistische Auswertung der erhobenen Daten wurde SPSS für Windows 15.0.0 verwendet. Um zu prüfen, ob Ungleichverteilungen nominal skalierten Daten das Niveau statistischer Signifikanz erreichen, wurde der Chi-Quadrat-Test angewendet. Bei kontinuierlichen Daten wurde der Mann-Whitney Test

benutzt. Zur Hypothesenprüfung wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% angelegt. Entsprechend wurden Ergebnisse mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ als statistisch signifikant erachtet. Ergebnisse mit einem p-Wert zwischen 0,05 und 0,1 deuten einen statistischen Trend an und wurden entsprechend interpretiert. Alle verwendeten Tests wurden zweiseitig durchgeführt.

Für die Berechnung der Überlebenswahrscheinlichkeiten wurde die Kaplan-Meier-Methode herangezogen und mit dem Log-Rank-Test verglichen.

Um mögliche Selektionskriterien für die EDL zu definieren, wurden die Variablen Geschlecht, Alter, Tumorlokalisierung, Lauren-Klassifikation, klinisches T-Stadium, klinisches N-Stadium, klinisches M-Stadium und der Nachweis von Aszites auf ihren Einfluss auf den diagnostischen Zugewinn hin untersucht. Zur Auswertung kamen nur die Patienten, die unmittelbar im Anschluss an die EDL einer Operation unterzogen wurden und deren EDL entweder keine zusätzlichen Informationen oder aber einen diagnostischen Zugewinn (up- oder downstaging) ergab.

Nach der univariaten Analyse der Variablen wurde eine multiple logistische Regression mit rückwärtsgerichteten stufenweisem Einschluss der Daten durchgeführt. Anschließend wurde das Risiko (odds-ratio) eines diagnostischen Zugewinnes in der EDL für jede Variable berechnet und als Koeffizient in ein Vorhersageinstrument zur Abschätzung des zu erwartenden diagnostischen Zugewinns der EDL integriert. Als Ergebnis dieses Instruments ergibt sich durch Addition der Koeffizienten ein Score, dessen ideale cut-offs bezüglich der klinischen Aussage über einen zu erwartenden diagnostischen Zugewinn der EDL, mit Hilfe der Distanz-Messung und des Youden-Index ermittelt wurden. Der Youden-Index beschreibt jenen Punkt, bzw. cut-off, an dem die Summe von Sensitivität und Spezifität minus 1 am größten ist. Die Trennschärfe des Scores wurde mit Hilfe einer „Receiver Operating Characteristic“-Kurve (ROC-Kurve) überprüft und dargestellt.

Die ROC-Analyse dient in besonderem Maße der Entwicklung von Prognoseinstrumenten. Eine mit Hilfe der ROC generierte Kurve ist eine graphische Gegenüberstellung der Rate richtig positiv klassifizierter Fälle und der falsch positiv klassifizierten Fälle eines diagnostischen Instrumentes bei

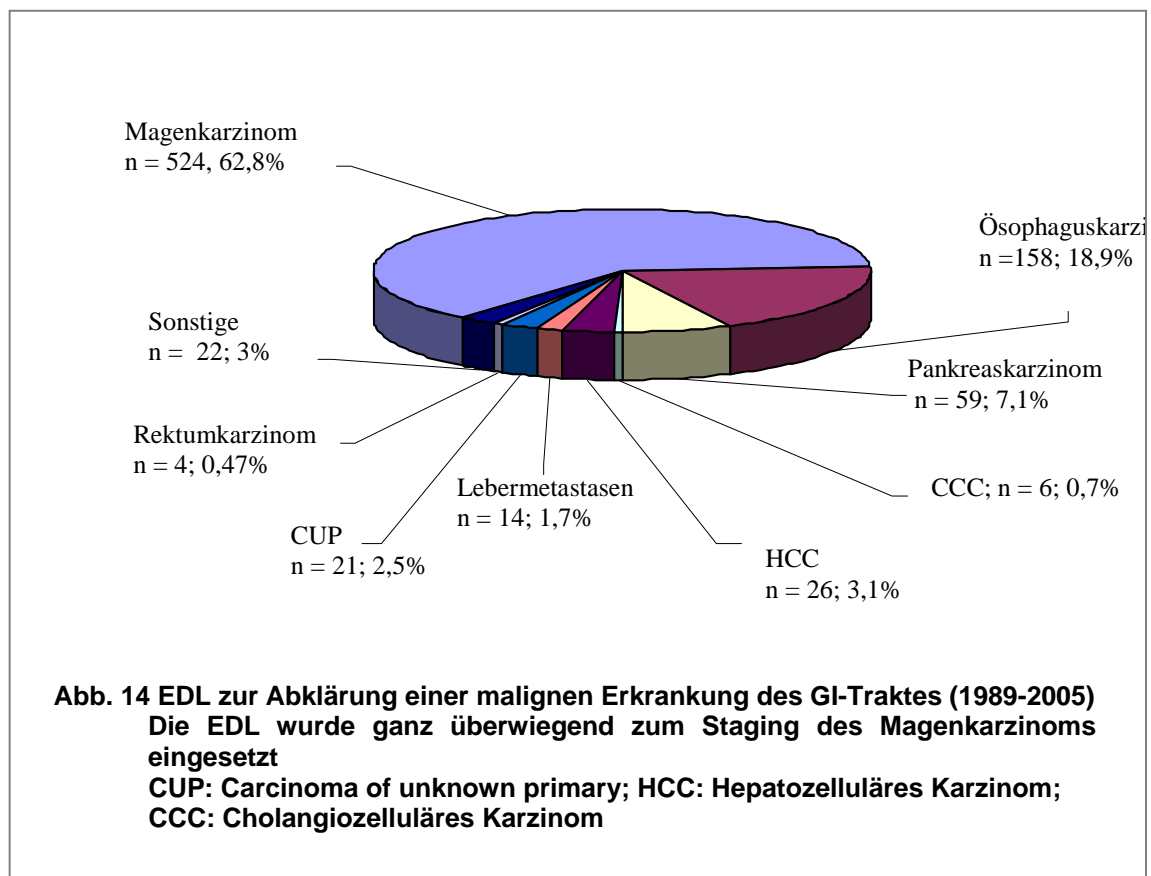
bestimmten Schwellenwerten (Cut-offs). Durch die ROC-Analyse soll ein optimaler Schwellenwert für Prädiktoren und die entsprechende Sensitivität und Spezifität bestimmt werden. Die ROC-Analyse erlaubt unter anderem einen Vergleich der verschiedenen möglichen Cut-offs des Prädiktors und gibt eine Übersicht über die Genauigkeit einer Vorhersage, die sich durch unterschiedliche Schwellenwerte ergibt. Die Fläche unter der abgebildeten Kurve (area under curve; AUC) kann darüber hinaus als genereller Indikator der Genauigkeit und der praktischen Nützlichkeit interpretiert werden. Die AUC reicht von 0 (perfekte negative Vorhersage) über 0,5 (Diagonale = Zufallsvorhersage gleich einem Münzwurf) bis 1 (perfekte positive Vorhersage). Dabei gibt dieser Wert an einer bestimmten Stelle den Wert für die Wahrscheinlichkeit an, mit der – im vorliegenden Fall – ein Patient mit einem bestimmten Score tatsächlich im entsprechenden prozentualen Anteil von einer EDL profitiert. So bedeutet beispielsweise ein Wert von 0,75 eine Wahrscheinlichkeit von 75%, dass ein Patient mit einem Score über 1,883 in 80% von einer EDL profitiert. Dabei gilt, dass eine AUC zwischen 0,600 und 0,700 eine moderate Klassifikationsgenauigkeit widerspiegeln (96,101).

Die graphische Darstellung der Ergebnisse erfolgte durch SPSS für Windows 11.0.0 und Microsoft Excel/Office XP.

4. Ergebnisse

4.1 Ergebnisse des Gesamtkollektivs

Im Zeitraum von 01.01.1989 bis 31.12.2005 wurde in der Chirurgischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar bei $n = 991$ Patienten eine Erweiterte Diagnostische Laparoskopie durchgeführt. Bei $n = 834$ Patienten lag der Untersuchung eine maligne Erkrankung zugrunde. Abbildung 14 gibt einen Überblick über die Verteilung der Indikationen.



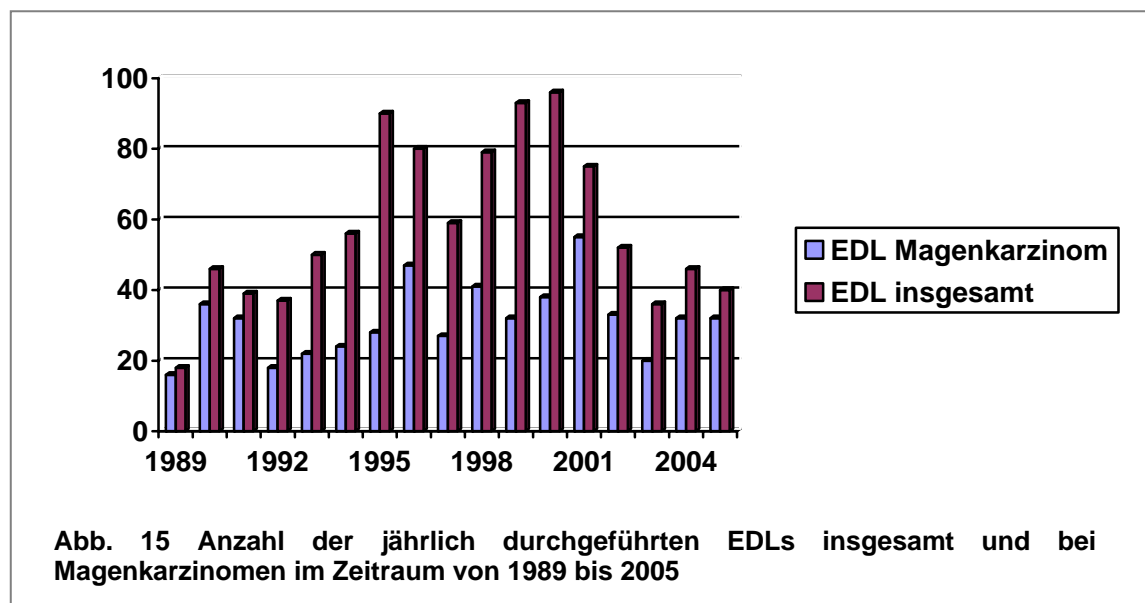
Dabei wurden 4 Patienten mit Rektumkarzinom untersucht (0,47%), 14 Patienten mit Lebermetastasen (1,7%), 21 Patienten mit unbekanntem Primärtumor (CUP, 2,5%) und 32 Patienten mit Hepatozellulärem bzw.

4. Ergebnisse

Cholangiozellulärem Karzinom (HCC bzw. CCC, 3,8%). In 59 Fällen handelte es sich um Patienten mit einem Karzinom des Pankreas (7,1%) und in 158 Fällen um Patienten mit einem Karzinom des Ösophagus (18,9%). Unter „sonstige“ sind 22 Patienten (2,6%) subsumiert, die verschiedene maligne Erkrankungen aus dem Bereich der Gynäkologie, Urologie oder Dermatologie aufwiesen.

Der größte Anteil der Indikationen entfällt auf die Karzinome des Magens. 524 Patienten (62,8%) wurden im Rahmen des Tumorstaging bei Magenkarzinom einer Erweiterten Diagnostischen Laparoskopie unterzogen. Die Indikation zur Laparoskopie wurde nach Demonstration der Befunde der Bildgebung im Tumorboard gestellt. Von den 524 Patienten waren 350 Männer (66,8%) und 174 Frauen (33,2%). Das mediane Alter betrug 57 Jahre mit einer Spanne von 16 bis 87 Jahren.

Pro Jahr wurden durchschnittlich 58 Erweiterte Diagnostische Laparoskopien durchgeführt, davon 31 bei Magenkarzinomen. (Abb. 15)



4.2 Ergebnisse beim Magenkarzinom

4.2.1 Lokalisation und Histologie

Unter Berücksichtigung der definitiven Histologie handelte es sich bei den 524 Magenkarzinomen in 146 Fällen um ein AEG Typ II nach Siewert (27,9%), in 109 Fällen um ein AEG Typ III nach Siewert bzw. ein Magenfunduskarzinom (20,8%). 167 Primärherde waren im Magenkorpus lokalisiert (31,9%). Im Magenantrum fanden sich 77 (14,7%). In 25 Fällen handelte es sich um ein Totalkarzinom des Magens (Linitis plastica) (4,8%) (Abb. 16)

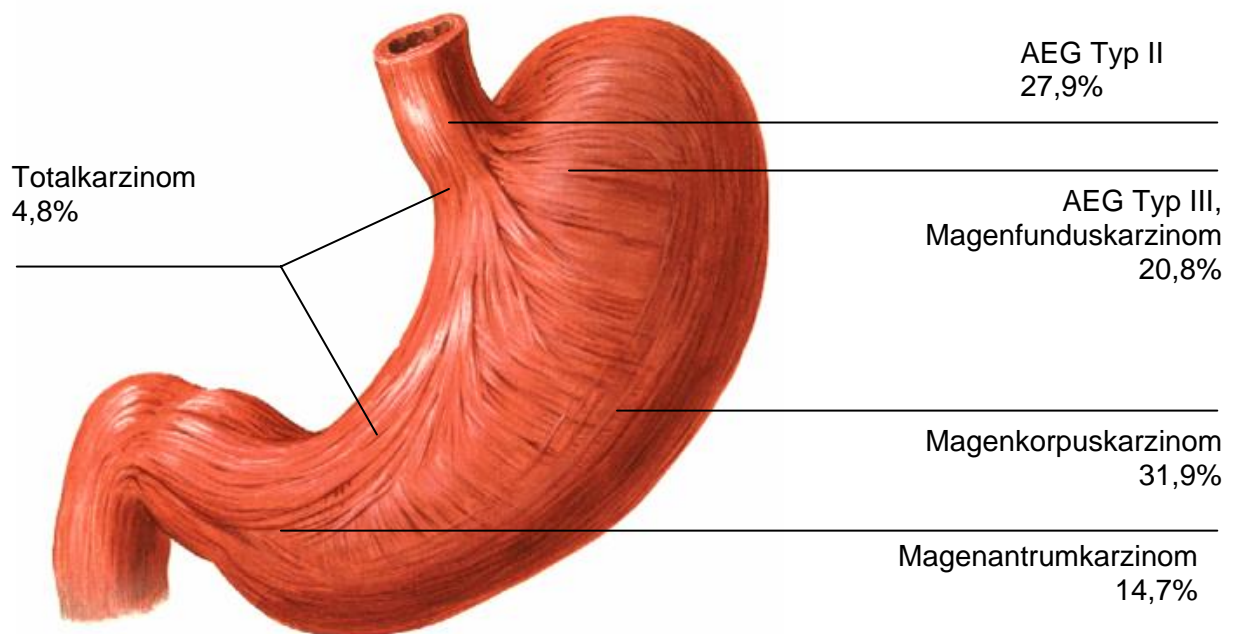
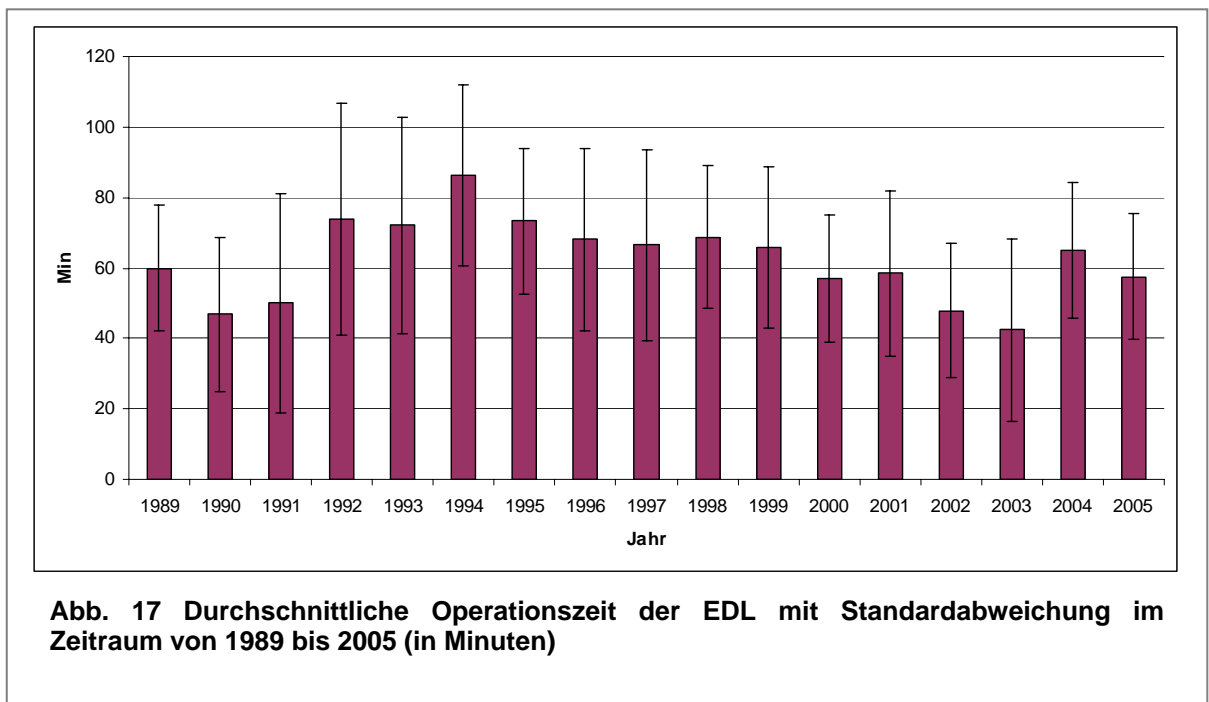


Abb. 16 Lokalisation der mittels EDL untersuchten Magenkarzinome (in Prozent)

Nach der Lauren-Klassifikation handelte es sich in 204 Fällen (38,9%) um einen intestinalen Typ und in 320 Fällen (62,1%) um einen nicht-intestinalen Typ.

4.2.2 Verlauf/ Komplikationen

Die durchschnittliche Operationszeit der EDL betrug $63,12 \text{ min} \pm 24,5 \text{ min}$. Aus Abb. 17 ist ersichtlich, dass sich die jährliche durchschnittliche Operationszeit, nach einem anfänglichen Anstieg bis auf 86 Minuten im Jahre 1994, im Laufe der Zeit stetig verkürzte. Nach einem kurzfristigen Anstieg der Operationsdauer im Jahr 2004 beträgt sie über den Zeitraum der letzten fünf Jahre nun im Mittel 55 Minuten.



Die Gesamtmorbidität der EDL bei Magenkarzinomen beträgt 0,76 % (4/524). In einem Fall (0,2%) war eine Konversionen erforderlich. Das Umsteigen war durch eine laparoskopisch nicht kontrollierbare Blutung erforderlich geworden. In einem Fall kam es postoperativ zu einem Wundinfekt, welcher konservativ mittels Spülbehandlung therapiert werden konnte. In einem weiteren Fall kam es postoperativ zu einem Bauchdeckenhämatom, welches ebenfalls konservativ therapiert werden konnte. Die folgenschwerste Komplikation resultierte aus einer, initial unbemerkt gebliebenen, Darmperforation durch einen Trokar. Trotz bereits am ersten postoperativen Tag durchgeführter Revision verstarb die

4. Ergebnisse

Patientin am dritten postoperativen Tag an den Folgen einer Peritonitis. Die Mortalität im gesamten Patientengut beträgt somit 0,2 % (1/524).

Die postoperative Hospitalisationszeit betrug 6,49 Tage \pm 5,21 Tage, wenn die EDL die alleinige chirurgische Maßnahme darstellte. In den Fällen, in denen eine Chemotherapie vorgesehen war, konnte diese nach durchschnittlich 17 Tagen begonnen werden.

4.2.3 Ergebnisse der EDL beim Magenkarzinom im Vergleich zur präoperativen Bildgebung

Eine Übersicht der Ergebnisse der 524 Erweiterten Diagnostischen Laparoskopien beim Magenkarzinom ist in Abb. 18 dargestellt:

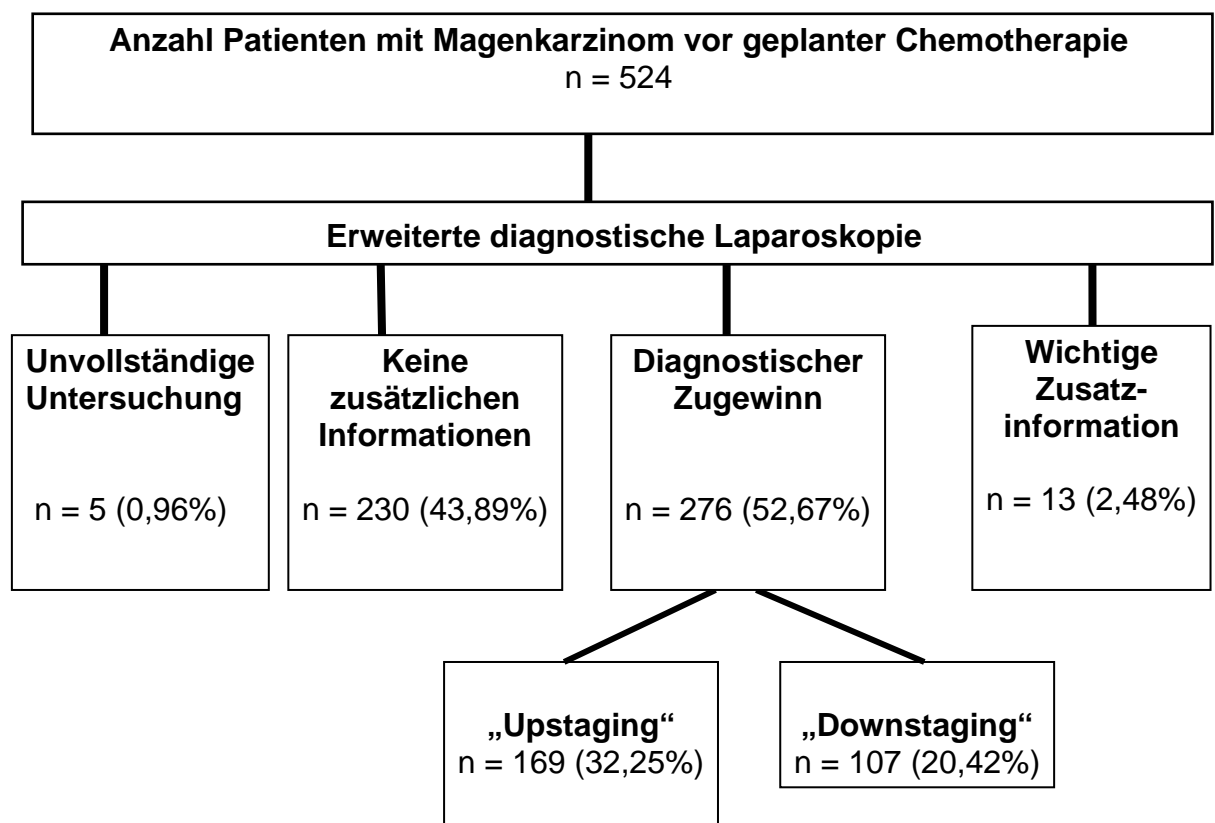


Abb. 18 Übersicht der Ergebnisse der EDL bei n = 524 Patienten mit Magenkarzinom. In über 50 % der Untersuchungen resultierte aus der Untersuchung ein Diagnostischer Zugewinn bzw. eine wichtige Zusatzinformation

4.2.3.1 Unvollständige Untersuchung

Aufgrund massiver intraabdomineller Verwachsungen mussten 5 Untersuchungen (0,96%) vorzeitig abgebrochen werden, ohne dass relevante Befunde gesichert werden konnten. In einem Fall konnte zumindest Material für eine zytologische Diagnostik gewonnen werden, ohne dass dabei freie Tumorzellen nachgewiesen werden konnten.

4.2.3.2 Bestätigung der bildgebenden Vordiagnostik

In 230 Fällen (43,89%) konnten bezogen auf die vorliegende bildgebende Diagnostik keine zusätzlichen relevanten Befunde erhoben werden.

4.2.3.3 Relevante Zusatzinformationen

Wenn bei einer EDL für die weitere Therapie relevante, nicht von der bildgebenden Diagnostik vorbeschriebene Befunde erhoben werden konnten, diese jedoch die Einteilung des Tumors in die TNM -Klassifikation nicht veränderten, wurden diese Befunde als wichtige Zusatzinformation gewertet. Von 524 Untersuchungen konnten in 13 Fällen (2,48%) wichtige Zusatzinformationen gewonnen werden. Am häufigsten war der Nachweis einer Peritonealkarzinose oder freier Tumorzellen in der Abdominallavage bei vordiagnostiziertem M1 durch Leber-, Skelett- oder Lymphknotenmetastasen in 9 Fällen. In einem Fall wurden hier zusätzlich Milzmetastasen diagnostiziert. Zweimal konnte bei Vorliegen eines T4 Stadiums durch die Infiltration des Pankreas eine zusätzliche Infiltration des linken Leberlappens gezeigt werden. In einer weiteren Untersuchung ergab die Biopsie eines nicht vorbeschriebenen Leberherdes im Segment 4 den Nebenbefund eines Gallengangadenoms. In einem Fall konnte eine deutliche Steatosis hepatis bioptisch gesichert werden.

4.2.3.4 Änderungen der TNM-Klassifikation

In 276 Fällen (52,67%) führten die im Rahmen der Erweiterten Diagnostischen Laparoskopie erhobenen Befunde zu einer Änderung des durch die bildgebende Diagnostik definierten Tumorstadiums. Bei 169 Patienten musste nach Beendigung der EDL die TNM-Klassifikation in ein höheres Tumorstadium korrigiert werden (32,25%). In 128 Fällen (24,43%) hatte dies eine Modifikation der ursprünglich geplanten therapeutischen Strategie zur Folge.

Eine Korrektur der TNM-Klassifikation nach unten, d.h. ein niedrigeres Tumorstadium, konnte bei 107 Patienten erreicht werden (20,42%). In 45 Fällen (8,59%) führte dies zu einer Änderung der therapeutischen Strategie.

Führten die Befunde der EDL zu einer höheren Einstufung in die TNM-Klassifikation, war dies meistens auf den Erstdnachweis einer Peritonealkarzinose oder freier Tumorzellen in der Peritoneallavage zurückzuführen. In 86 Fällen (16,4%) konnte eine in den Voruntersuchungen nicht diagnostizierte makroskopische Peritonealkarzinose gesichert werden. Bei 53 Patienten (10,11%) zeigten sich freie Tumorzellen in der Peritoneallavage ohne das Vorliegen einer makroskopischen Peritonealkarzinose.

Eine Infiltration von Nachbarorganen konnte bei 31 Untersuchungen nachgewiesen werden (5,9%) und ist damit der zweithäufigste Grund für ein Upstaging. In 12 Fällen handelte es sich dabei um eine Infiltration des Pankreas. In 8 Fällen infiltrierte der Tumor das Colon transversum. In 4 Fällen war der linke Leberlappen betroffen und in 6 Fällen das Zwerchfell. In einem Fall war die Milz infiltriert. Der Erstdnachweis von Lebermetastasen gelang bei 8 Patienten.

Betrachtet man die 107 Untersuchungsbefunde der EDL, die zu einem Downstaging geführt haben, so handelt es sich dabei mit 93 Fällen fast ausschließlich um eine Änderung des T-Stadiums. Bei 75 Patienten wurde eine T3-Kategorie der klinischen Bildgebung in eine T2-Kategorie zurückgestuft. In 18 Fällen konnte die direkte Inspektion des Befundes den Verdacht auf eine Infiltration von Nachbarorganen entkräften. Dabei handelte es sich in 10 Fällen

um den Ausschluss einer Pankreasinfiltration, in 7 Fällen konnte eine Infiltration des Zwerchfells ausgeschlossen werden und in einem Fall die Infiltration der Leber. Das Downstaging in den anderen 14 Fällen war in 5 Fällen durch den Ausschluss einer Lebermetastasierung durch die EDL möglich. In 3 Fällen konnte der Verdacht auf eine intraabdominelle Lymphknotenmetastasierung entkräftet werden. Und in weiteren 6 Fällen konnte eine durch die bildgebende Diagnostik vermutete Peritonealkarzinose durch die EDL nicht bestätigt werden.

4.2.3.4.1 Peritonealkarzinose und freie intraperitoneale Tumorzellen

Von 524 Patienten mit Magenkarzinom wurde bei 53 Patienten durch die bildgebende Diagnostik eine Peritonealkarzinose diagnostiziert. Die Peritonealkarzinose wurde einzeln oder in Kombination in 30 Fällen durch die Computertomographie, in 38 Fällen durch die Endoskopie mit Endosonographie, in 2 Fällen durch die Abdomensonographie und in 3 Fällen durch die PET-Computertomographie nachgewiesen. In 471 Fällen wurde eine Peritonealkarzinose von der Bildgebung ausgeschlossen. In der anschließend durchgeführten EDL wurde der Befund dieser 471 Fälle in 332 Fällen bestätigt. Bei 139 Patienten wurden durch die EDL eine Peritonealkarzinose oder freie intraabdominelle Tumorzellen neu diagnostiziert. Von den 53 Patienten mit Verdacht auf Peritonealkarzinose in der präoperativen Bildgebung konnte dieser Verdacht bei 13 Patienten ausgeräumt werden. In 40 Fällen bestätigte die EDL den Befund. Insgesamt wurde in der EDL in 179 Fällen eine Peritonealkarzinose nachgewiesen. (Tab. 1).

4. Ergebnisse

Tab. 1 Nachweis einer Peritonealkarzinose durch die Bildgebung im Vergleich zur EDL

		Peritonealkarzinose in der EDL		Summe
		Nein	Ja	
Peritonealkarzinose in der Bildgebung	Nein	332 (63,3%)	139 (26,6%)	471 (89,9%)
	Ja	13 (2,5%)	40 (7,6%)	53 (10,1%)
Summe		345 (65,8%)	179 (34,2%)	524 (100,0%)

In 91 Fällen war eine makroskopische Peritonealkarzinose mit dem Vorhandensein freier Tumorzellen vergesellschaftet. Bei 59 Patienten waren freie Tumorzellen in der intraabdominellen Lavage bei fehlender makroskopischer Peritonealkarzinose nachgewiesen worden. Eine unauffällige Lavage bei gesicherter makroskopischer Peritonealkarzinose fand sich bei 29 Untersuchungen (Tab. 2).

Tab. 2 Übersicht über den Nachweis einer Peritonealkarzinose bzw. freier Tumorzellen in der EDL

Makroskopische PC	Nachweis freier TU-Zellen	Anzahl
+	+	91
-	+	59
+	-	29

Es zeigte sich, dass ohne eine peritoneale Tumormanifestation die durchschnittliche Überlebenszeit bei 31,86 Monaten \pm 6,86 Monate liegt. Mit Vorliegen einer Peritonealkarzinose verkürzt sich das Überleben signifikant ($p < 0,001$), ohne dass sich dabei ein Unterschied in Abhängigkeit von makroskopischer oder zytologischer Peritonealkarzinose feststellen lässt. Bei Vorliegen freier Tumorzellen ohne den Nachweis einer makroskopischen Peritonealkarzinose ist die durchschnittliche Überlebenszeit mit 10,30 Monaten \pm 1,21 Monate vergleichbar mit der Überlebenszeit bei Vorliegen einer makroskopischen Peritonealkarzinose ohne positiven Zytologiebefund mit 9,90 Monaten \pm 4,26 Monaten. Eine deutlich schlechtere

4. Ergebnisse

Überlebenswahrscheinlichkeit zeigte sich bei Patienten mit sowohl einer makroskopischen als auch einer zytologischen peritonealen Tumormanifestation. Die Überlebenswahrscheinlichkeit lag hier bei 4,56 Monaten \pm 0,9 Monaten. (Tab. 3) (Abb. 19)

Tab. 3 Durchschnittliche Überlebenszeiten in Monaten in Abhängigkeit vom Nachweis einer Peritonealkarzinose bzw. freier intraabdomineller Tumorzellen.

Gruppe	Mittlere Überlebenszeit	Standard-Abw. +/-
Makroskopische PC - Zytologiebefund -	31,86	6,86
Makroskopische PC - Zytologiebefund +	10,30	1,21
Makroskopische PC + Zytologiebefund -	9,90	4,26
Makroskopische PC + Zytologiebefund +	4,56	0,9

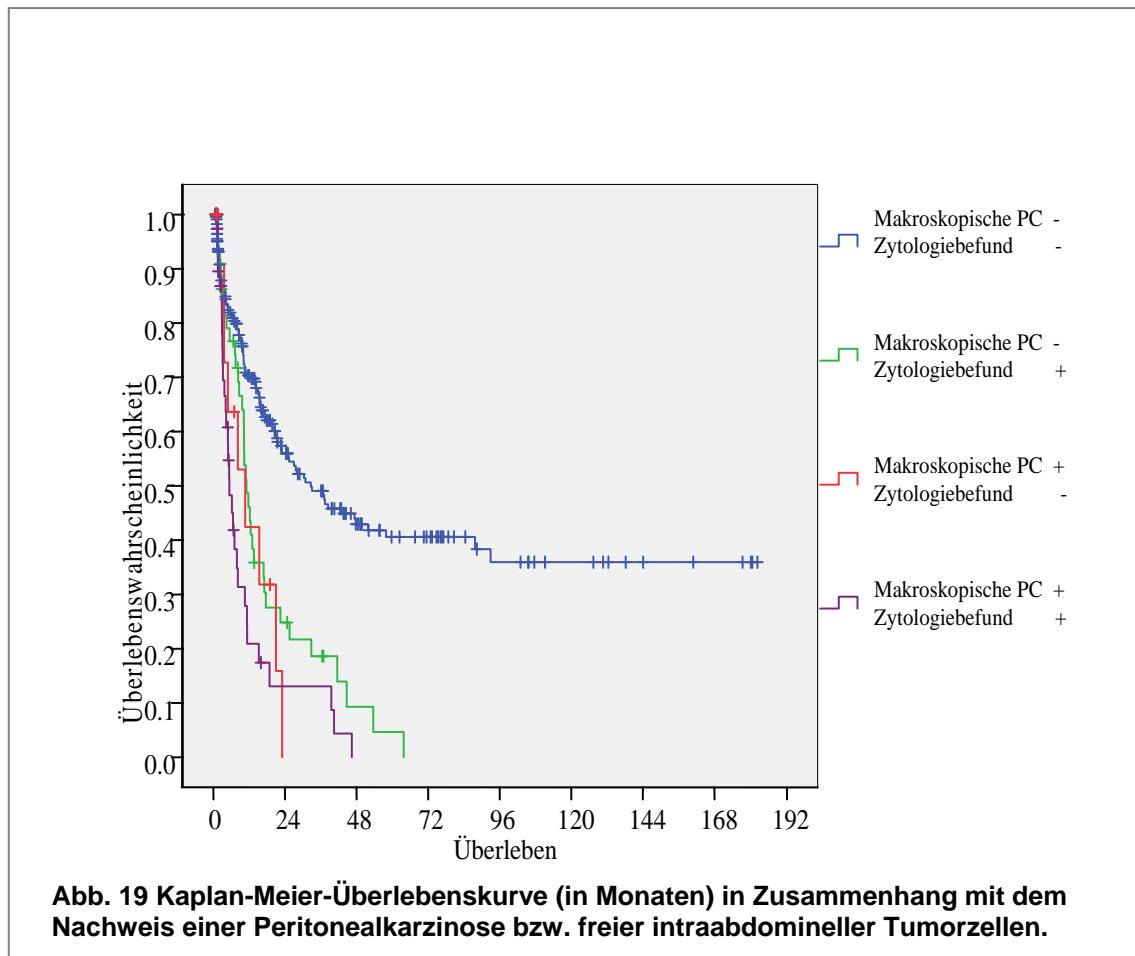


Abb. 19 Kaplan-Meier-Überlebenskurve (in Monaten) in Zusammenhang mit dem Nachweis einer Peritonealkarzinose bzw. freier intraabdomineller Tumorzellen.

In 139 Fällen konnte ein Erstnachweis der Peritonealkarzinose geführt werden. Eine makroskopische Peritonealkarzinose wurde dabei in 86 Untersuchungen gesehen, der zytologische Nachweis freier Tumorzellen gelang in 53 Fällen.

4.2.3.4.2 Lebermetastasen

Von n = 524 Patienten mit Magenkarzinom ergab bei n = 489 Patienten die bildgebende Diagnostik keinen Anhalt für eine Lebermetastasierung. In n = 481 Fällen (98,4%) konnte dies bei der folgenden EDL bestätigt werden. Dagegen konnte in n = 8 (1,6%) Untersuchungen eine bisher unentdeckte Filialisierung der Leber nachgewiesen und auch histologisch gesichert werden.

Der Verdacht auf eine Metastasierung der Leber wurde von der bildgebenden Diagnostik in n = 35 Fällen formuliert. Dies bestätigte sich durch die EDL in n = 20 Fällen (57,1%). In den restlichen n = 15 (42,9%) Untersuchungen ergab sich, entgegen den Vorbefunden, kein Anhalt für eine Lebermetastasierung (Tab. 4).

Tab. 4 Übersicht über den Nachweis von Lebermetastasen bei n = 524 Magenkarzinomen durch das präoperative Staging mittels Ultraschall, PET und CT im Vergleich zur EDL

		Lebermetastasen in der EDL		Summe
		Nein	Ja	
Lebermetastasen in der Bildgebung	Nein	481 (91,8%)	8 (1,5%)	489 (93,3%)
	Ja	15 (2,9%)	20 (3,8%)	35 (6,7%)
Summe		496 (94,7%)	28 (5,3%)	524 (100,0%)

4.2.3.4.3 Sonstige Fernmetastasen

Die präoperative Bildgebung äußerte bei 15 Patienten von 524 Patienten mit Magenkarzinom den Verdacht auf eine intraabdominale Lymphknotenmetastasierung. Am häufigsten war dabei mit 7 Fällen der

4. Ergebnisse

Verdacht auf einen Krukenbergtumor der Ovarien. Retroperitoneale Fernmetastasen im Bereich des Nierenhilus oder der Nebennieren wurden in n = 5 Fällen gesehen und in n = 3 Fällen Lymphknotenmetastasen des Kompartiments III paraaortal oder im Bereich des Truncus coeliacus. Die anschließende EDL konnte den Verdacht auf intraabdominelle Lymphknotenmetastasen in n = 4 Fällen (26,7%) bestätigen. In n = 3 Fällen bezog sich dies auf ovarielle Abtropfmetastasen und in einem Fall auf eine Fernmetastasierung im Bereich der Nebenniere. In den anderen 11 Fällen konnte durch die EDL der Verdacht auf eine intraabdominelle Lymphknotenmetastasierung ausgeräumt werden. Dagegen wurde bei 509 Patienten ohne den Nachweis einer intraabdominellen Lymphknotenmetastasierung in der Bildgebung, durch die EDL bei 9 Patienten eine solche nachgewiesen. Dabei handelte es sich mit n = 7 Fällen ganz überwiegend um eine Metastasierung im Bereich des Omentum majus. In n = 2 Fällen konnte eine vorher unbekannte Metastasierung im Bereich des Truncus coeliacus nachgewiesen werden. Bei 500 Patienten gab es, wie in der Vordiagnostik, auch in der EDL keinen Anhalt für eine intraabdominelle Lymphknotenmetastasierung. Somit wurde durch die EDL in insgesamt 13 Fällen eine intraabdominelle Lymphknotenmetastasierung nachgewiesen. (Tab. 5).

Tab. 5 Übersicht über den Nachweis einer intraabdominellen Lymphknotenmetastasierung durch das präoperative Staging mittels Ultraschall, PET, CT und Endosonographie im Vergleich zur EDL

		Intraabdominelle Fernmetastasen in der EDL		Summe
		Nein	Ja	
Intraabdominelle Fernmetastasen in der Bildgebung	Nein	500 (95,4%)	9 (1,7%)	509 (97,1%)
	Ja	11 (2,1%)	4 (0,8%)	15 (2,9%)
	Summe	511 (97,5%)	13 (2,5%)	524 (100,0%)

4.2.3.4.4 T-Stadium

Von n = 524 Patienten mit Magenkarzinom konnten n = 520 bezüglich des T-Stadiums ausgewertet werden. Bei n = 4 Patienten war der Primärtumor in der EDL nicht darstellbar und in der postoperativen Histologie nach erfolgter CTx als T0 befundet worden. Aus dem verbleibenden Kollektiv wurden n = 442 (85,0 %) im Rahmen des Primärstaging durch CT und Endoskopie mit EUS als T3-Tumoren klassifiziert. In der anschließend durchgeführten EDL bestätigte sich diese Eingruppierung in n = 332 Fällen (63,8 %). Bei n = 79 Untersuchungen (15,2 %) war keine Serosapenetration ersichtlich und der Tumor somit als T2 klassifiziert. Eine durch die bildgebenden Verfahren nicht diagnostizierte Infiltration von Nachbarorganen im Sinne einer T4-Kategorie konnte durch die EDL bei n = 31 Patienten (6,0 %) nachgewiesen werden. Dabei handelte es sich in n = 12 Fällen (38,7 %) um eine Infiltration des Pankreas. Das Colon transversum war in n = 8 Fällen (25,8 %) betroffen. Eine Infiltration des Zwerchfells konnte in n = 6 Fällen (19,4 %) gezeigt werden. Bei n = 4 Patienten (12,9 %) breitete sich der Tumor in die Leber aus und bei n = 1 Patienten (3,2%) in die Milz. Aufgrund massiver intraabdomineller Verwachsungen konnte bei n = 4 Patienten aus der Gruppe der T3-Klassifizierten keine EDL durchgeführt werden. (Tab. 6).

Tab. 6 Übersicht über die Veränderung des T-Stadiums der präoperativen Bildgebung durch die EDL

	T-Stadium der EDL			Summe
	2	3	4	
T-Stadium der präoperativen Bildgebung	2	3	4	
	5 (1,0%)	6 (1,2%)	0 (0,0%)	11 (2,1%)
	79 (15,2%)	332 (63,8%)	31 (6,0%)	442 (85,0%)
	4 (0,8%)	34 (6,5%)	29 (5,6%)	67 (12,9%)
Summe	88 (16,9%)	372 (71,5%)	60 (11,5%)	520 (100,0%)

Als T4-Tumoren wurden durch die präoperative Bildgebung n = 67 (12,9%) Magenkarzinome klassifiziert. Dies bestätigte sich in der EDL bei n = 29 Patienten (43,3 %). In n = 38 Fällen (56,7 %) konnte jedoch eine vermutete Infiltration ausgeschlossen werden. Stattdessen wurden n = 34 Magenkarzinome als T3-Tumore eingestuft (50,7 %) bzw. n = 4 Tumore als T2 (6,0 %). Die in n = 38 Fällen vermutete Infiltration von Nachbarorganen bezog sich überwiegend auf eine Infiltration des Pankreas. In n = 22 Fällen (57,9 %) konnte hier eine Infiltration ausgeschlossen werden. Des Weiteren hat sich eine vermutete Beteiligung des Zwerchfells in n = 10 Fällen (26,3 %) in der EDL nicht bestätigt, genauso wie eine Infiltration der Leber in n = 5 Fällen (13,2 %) und eine Infiltration des Colon transversum in einem Fall (2,6%).

Weniger oft, genauer gesagt in n = 11 Fällen (2,1%) wurde ein Magenkarzinom initial in eine T2-Kategorie eingeordnet. Diese Einordnung bestätigte sich in der anschließenden EDL bei 5 Patienten (45,5%), wohingegen bei 6 Patienten (54,5 %) ein T3-Stadium befundet wurde. In keinem Fall wurde in der EDL eine initiale T2-Kategorie als T4 gesehen.

4.2.4 Diagnostische Genauigkeit der EDL beim Magenkarzinom

Von n = 524 Patienten mit Magenkarzinom wurden n = 145 Patienten innerhalb von höchstens 7 Tagen nach Durchführung einer EDL einer Laparotomie für die palliative oder kurative Behandlung unterzogen, ohne dass in dieser Zeit eine Chemo- oder Radiotherapie erfolgt wäre. Anhand des intraoperativen Befundes bzw. des Operationspräparats ist in diesen Fällen die Treffsicherheit der EDL und der präoperativen Bildgebung überprüfbar.

Von n = 145 Patienten mit Laparoskopie und daraufhin primär operiertem Magenkarzinom waren n = 90 Männer (62,1%) und n = 55 Frauen (37,9%). Das mediane Alter betrug 57 Jahre mit einer Spanne von 26 bis 81 Jahren.

Die Lokalisation der Magenkarzinome verteilt sich ähnlich wie im Gesamtkollektiv. In 34 Fällen (23,4%) handelte es sich um ein AEG Typ II nach Siewert. Ein AEG Typ III nach Siewert bzw. eine Magenfunduskarzinom fand sich bei 27 Patienten (18,7%). In 50 Fällen (34,5%) war das Karzinom im

4. Ergebnisse

Magenkorpus lokalisiert, bei 27 Patienten (18.6%) im Magenantrum. In 7 Fällen (4,8%) handelte es sich um ein Totalkarzinom des Magens.

Im Hinblick auf die Lauren-Klassifikation handelt es sich in 62 Fällen (42,8%) um einen intestinalen Typ, in 83 Fällen (57,2%) um einen nicht-intestinalen Typ. (Abb. 20)

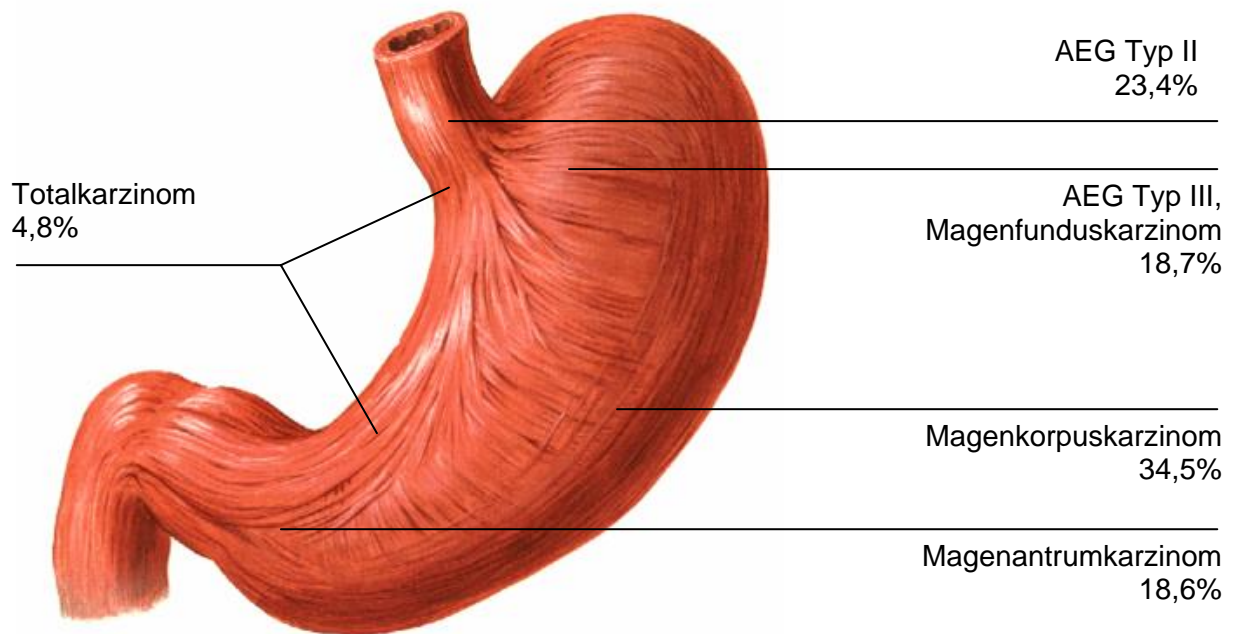


Abb. 20 Lokalisation der Magenkarzinome mit primärer Operation nach durchgeführter EDL in n = 145 Fällen; Angabe der Lokalisation in %

4.2.4.1 Peritonealkarzinose und freie intraperitoneale Tumorzellen

Die präoperative Bildgebung, (CT-Thorax/Abdomen/Becken, PET-CT, Abdomen-Sonographie und Endoskopie mit Endosonographie) hat bei n = 145 Patienten in n = 13 Fällen (9,0%) den Verdacht auf eine Peritonealkarzinose geäußert. Einzeln oder in Kombination mit den anderen Verfahren gelang dies in n = 6 Fällen mit Hilfe der Computertomographie, in 10 Fällen mit Hilfe der Endoskopie mit Endosonographie und in 2 Fällen durch das PET-CT. Die Abdomen-Sonographie konnte in keinem Fall eine Peritonealkarzinose nachweisen. In der anschließend durchgeführten EDL wurde dieser Verdacht

4. Ergebnisse

bei n = 7 Patienten bestätigt (53,8%). In n = 6 Fällen (46,2%) konnte dagegen der Verdacht durch die EDL ausgeräumt werden.

Keinen Verdacht auf eine Peritonealkarzinose befundete die präoperative Bildgebung bei n = 132 Patienten (91,0%). Die EDL bestätigte diese Einschätzung in n = 100 Fällen (75,8%). Bei n = 32 Patienten (24,2%) wurden in der EDL eine Peritonealkarzinose oder freie, intraabdominelle Tumorzellen neu diagnostiziert. Bei einem Testwert von $p < 0,001$ ergab sich aus statistischer Sicht ein signifikanter Unterschied bezüglich des Nachweises einer Peritonealkarzinose zugunsten der EDL. (Tab.7)

Tab. 7 Nachweis einer Peritonealkarzinose durch die Bildgebung im Vergleich zur EDL bei primär operierten Patienten mit Magenkarzinom

		Peritonealkarzinose in EDL		Summe
		Nein	Ja	
Peritonealkarzinose präoperative Bildgebung	Nein	100 (69,0%)	32 (22,1%)	132 (91,0%)
	Ja	6 (4,1%)	7 (4,8%)	13 (9,0%)
Summe		106 (73,1%)	39 (26,9%)	145 (100,0%)

$p < 0,001$

Von den n = 39 Fällen von Peritonealkarzinose in der EDL lag in n = 23 Fällen eine makroskopische Peritonealkarzinose vor. Zusätzlich wurden freie intraabdominelle Tumorzellen gesichert. In n = 16 Fällen gelang bei fehlender makroskopischer Peritonealkarzinose der Nachweis von freien intraabdominellen Tumorzellen. Dagegen blieb bei n = 3 Patienten mit makroskopischer Peritonealkarzinose die Zytologie ohne Tumorzellnachweis (Tab. 8). Eine makroskopische Peritonealkarzinose lag bei insgesamt n = 23 Patienten vor, freie intraabdominelle Tumorzellen bei insgesamt n = 36 Patienten.

4. Ergebnisse

Tab. 8 Übersicht über den Nachweis einer Peritonealkarzinose bzw. freier Tumorzellen bei Patienten mit primär operiertem Magenkarzinom

Makroskopische PC	Nachweis freier TU-Zellen	Anzahl
+	+	20
-	+	16
+	-	3

In 32 Fällen konnte der Erstdnachweis einer Peritonealkarzinose geführt werden. Dabei handelte es sich in 16 Fällen um eine makroskopische Peritonealkarzinose, in 16 Fällen um den alleinigen zytologischen Nachweis freier Tumorzellen.

Bezüglich der durchschnittlichen Überlebenszeiten decken sich die Ergebnisse der primär operierten Magenkarzinome im Vergleich zum Gesamtkollektiv.

Die postoperative Histologie bei den n = 145 primär operierten Magenkarzinomen erlaubt eine Überprüfung der Treffsicherheit der EDL (Tab. 9)

Tab. 9 Übersicht über den Nachweis von Peritonealkarzinose durch die präoperative Bildgebung und die postoperative Histologie bei Patienten mit primär operiertem Magenkarzinom

		Peritonealkarzinose definitive Histologie		Summe
		Nein	Ja	
Peritonealkarzinose Präoperative Bildgebung	Nein	97 (66,9%)	35 (24,1%)	132 (91,0%)
	Ja	4 (2,8%)	9 (6,2%)	13 (9,0%)
Summe		101 (69,7%)	44 (30,3%)	145 (100,0%)

p<0,001

Positiv prädiktiver Wert	69,2%
Negativ prädiktiver Wert	73,5%
Genauigkeit	73,1%

4. Ergebnisse

Die präoperative Bildgebung mit Computertomographie des Thorax, Abdomen und Becken, Abdomen-Sonographie, PET-CT und Endoskopie mit Endosonographie erbrachte bei n = 145 Patienten in n = 13 Fällen den dringenden Verdacht auf eine Peritonealkarzinose. Die postoperative Histologie bestätigte diesen Verdacht in n = 9 Fällen (69,2%). In n = 4 Fällen (30,8%) konnte in der Histologie der präoperative Verdacht nicht bestätigt werden. Von den n = 132 Fällen ohne Peritonealkarzinose in der präoperativen Bildgebung wurde in der postoperativen Histologie in n = 35 Fällen (26,5%) doch eine Peritonealkarzinose diagnostiziert, n = 97 Befunde (73,5%) konnten bestätigt werden. Für den Nachweis einer Peritonealkarzinose in der präoperativen Bildgebung ergibt sich daraus ein positiv prädiktiver Wert von 69,2%. Der negativ prädiktive Wert beträgt 73,5% und die Genauigkeit der Vorhersage einer Peritonealkarzinose in der präoperativen Bildgebung 73,1%. Mit einem Testwert $p < 0,001$ ist der Unterschied im Hinblick auf den Nachweis einer Peritonealkarzinose signifikant zugunsten der definitiven Histologie.

Tab. 10 Übersicht über den Nachweis von Peritonealkarzinose durch die EDL und die postoperative Histologie bei Patienten mit primär operiertem Magenkarzinom

		Peritonealkarzinose definitive Histologie		Summe
		Nein	Ja	
Peritonealkarzinose EDL	Nein	91 (62,8%)	15 (10,3%)	106 (73,1%)
	Ja	10 (6,9%)	29 (20,0%)	39 (26,9%)
Summe		101 (69,7%)	44 (30,3%)	145 (100,0%)

p = 0,424

Positiv prädiktiver Wert	74,4%
Negativ prädiktiver Wert	85,8%
Genauigkeit	82,8%

Bei der im Anschluss an die präoperative Diagnostik durchgeführte EDL bei n = 145 primär operierten Patienten mit Magenkarzinom wurde in n = 39 Fällen

(26,9%) eine Peritonealkarzinose oder das Vorliegen von freien intraabdominellen Tumorzellen diagnostiziert. In $n = 29$ Fällen (74,4%) wurde dieser Befund von der postoperativen Histologie bestätigt. In $n = 10$ Fällen (25,6%) wurde in der postoperativen Histologie keine Peritonealkarzinose befundet. Dabei handelt es sich allerdings ausschließlich um Patienten bei denen die EDL zwar keine makroskopische Peritonealkarzinose feststellen konnte, jedoch die gewonnene Zytologie freie intraabdominelle Tumorzellen erbrachte. Von $n = 106$ Patienten bei denen die EDL keinen Anhalt für Peritonealkarzinose erbrachte, wurde in der postoperativen Histologie in $n = 15$ Fällen (14,2%) doch eine Peritonealkarzinose beschrieben. Bei $n = 91$ Patienten (85,8%) bestätigte sich die Diagnose der EDL. Daraus ergeben sich für den Nachweis einer Peritonealkarzinose in der EDL ein positiv prädiktiver Wert von 74,4%, ein negativ prädiktiver Wert von 85,8% und eine Vorhersagegenauigkeit von 82,8%. Unter Berücksichtigung nur der makroskopischen Peritonealkarzinose ohne den alleinigen Nachweis freier intraabdomineller Tumorzellen ergibt sich eine Vorhersagegenauigkeit von 89,7%. Mit einem Testwert von $p=0,424$ ergibt sich zwischen diesen beiden Methoden kein signifikanter Unterschied im Hinblick auf den Nachweis einer Peritonealkarzinose. (Tab. 10).

4.2.4.2 Lebermetastasen

Von $n = 145$ Patienten mit primär operiertem Magenkarzinom wurde von der präoperativen Bildgebung, im Sinne der Computertomographie des Abdomens, des PET-CT und der Abdomen-Sonographie in $n = 10$ Fällen (6,9%) der Verdacht auf eine Metastasierung der Leber geäußert. Die anschließende EDL konnte diesen Verdacht in $n = 5$ Fällen (50,0%) bestätigen. In $n = 5$ Fällen konnte die EDL einen Verdacht auf Lebermetastasierung ausräumen (50,0%). Bei $n = 135$ Patienten (93,1%) ergab die präoperative Bildgebung keinen Anhalt für eine Metastasierung der Leber. Dies bestätigte sich in der EDL bei allen 135 Patienten (100,0%). (Tab. 11)

4. Ergebnisse

Tab. 11 Übersicht über den Nachweis von Lebermetastasen durch das präoperative Staging mittels Ultraschall, PET und CT im Vergleich zur EDL bei n = 145 Patienten mit primär operiertem Magenkarzinom

		Lebermetastase EDL		Summe
		Nein	Ja	
Lebermetastase Präoperative Bildgebung	Nein	135 (93,1%)	0 (0,0)	135 (93,1%)
	Ja	5 (3,4%)	5 (3,4%)	10 (6,9%)
Summe		140 (96,6%)	5 (3,4%)	145 (100,0%)

p=0.063

Vergleicht man die Befunde der präoperativen Bildgebung mit der postoperativen Histologie, zeigt sich, dass bei n = 10 Fällen mit Verdacht auf Lebermetastasierung dieser in n = 5 Fällen (50,0%) bestätigt wurde und ebenfalls in n = 5 Fällen (50,0%) keine Malignität vorlag. Unter den n = 135 Patienten ohne Hinweis auf eine Metastasierung der Leber fanden sich in der postoperativen Histologie n = 3 Patienten mit positivem Befund (2,1%). Die übrigen n = 132 Fälle konnten bestätigt werden (Tab. 12).

Tab. 12 Übersicht über den Nachweis von Lebermetastasen durch das präoperative Staging mittels Ultraschall, PET und CT im Vergleich zur postoperativen Histologie bei n = 145 Patienten mit primär operiertem Magenkarzinom

		Lebermetastase definitive Histologie		Summe
		Nein	Ja	
Lebermetastase Präoperative Bildgebung	Nein	132 (91,0%)	3 (2,1)	135 (93,1%)
	Ja	5 (3,4%)	5 (3,4%)	10 (6,9%)
Summe		137 (94,5%)	8 (5,5%)	145 (100,0%)

p=0,727

Positiv prädiktiver Wert	50,0%
Negativ prädiktiver Wert	97,8%
Genauigkeit	94,5%

4. Ergebnisse

Somit ergeben sich für den Nachweis von Lebermetastasen in der präoperativen Bildgebung ein positiv prädiktiver Wert von 50,0%, ein negativ prädiktiver Wert von 97,8% und eine Vorhersagegenauigkeit von 94,5%. Das Ergebnis ist bei einem Testwert von $p=0,727$ nicht signifikant.

Die EDL befundete bei $n = 145$ Patienten in $n = 5$ Fällen (3,4%) eine Metastasierung der Leber. In $n = 4$ Fällen (80,0%) wurde dieser Befund durch die postoperative Histologie bestätigt. In $n = 1$ Fall (20,0%) wurde der Befund durch die Histologie widerlegt. $N = 140$ Patienten (96,6%) waren laut EDL frei von Lebermetastasen. Bei $n = 4$ dieser Patienten (2,9%) wurde in der postoperativen Histologie dennoch eine Metastasierung nachgewiesen. Die restlichen $n = 136$ Patienten (97,1%) wurden durch den intraoperativen Befund bestätigt. (Tab. 13)

Tab. 13 Übersicht über den Nachweis von Lebermetastasen durch das präoperative Staging mittels Ultraschall, PET und CT im Vergleich zur postoperativen Histologie bei $n = 145$ Patienten mit primär operiertem Magenkarzinom

		Lebermetastasen definitive Histologie		Summe
		Nein	Ja	
Lebermetastasen EDL	Nein	136 (93,8%)	4 (2,8%)	140 (96,6%)
	Ja	1 (0,7%)	4 (2,8%)	5 (3,4%)
Summe		137 (94,5%)	8 (5,5%)	145 (100,0%)

$p=0.375$

Positiv prädiktiver Wert	80,0%
Negativ prädiktiver Wert	97,1%
Genauigkeit	96,6%

Für den Nachweis einer Metastasierung der Leber durch die EDL resultieren daraus ein positiver prädiktiver Wert von 80,0%, ein negativer prädiktiver Wert von 97,1% und eine Vorhersagegenauigkeit von 96,6%. Mit einem Testwert $p=0,375$ ist dieses Resultat allerdings nicht signifikant im Vergleich zur definitiven Histologie.

4.2.4.3 Sonstige Fernmetastasen

Von n = 145 Patienten wurde durch die präoperative Bildgebung in n = 2 Fällen (1,4%) der Verdacht auf eine intraabdominelle Lymphknotenmetastasierung ausgesprochen. Dabei handelte es sich einmal um einen Krukenbergtumor, zum anderen um eine Lymphknotenmetastase des Kompartiments III paraaortal oder im Bereich des Lig. hepatogastricum. Die anschließend durchgeführte EDL konnte keine dieser Verdachtsdiagnosen bestätigen. Von den n = 143 Patienten ohne Hinweis auf eine intraabdominelle Fernmetastasierung in der präoperativen Bildgebung konnte durch die EDL in einem Fall eine vorher nicht bekannte Fernmetastasierung entdeckt werden. In n = 142 von 145 Fällen deckte sich diese Einschätzung mit der postoperativen Histologie (97,9%) (Tab. 14).

Tab. 14 Übersicht über den Nachweis einer intraabdominellen Lymphknotenmetastasierung durch das präoperative Staging mittels Ultraschall, PET, CT und Endosonographie im Vergleich zur EDL bei Patienten mit primär operiertem Magenkarzinom

		Intraabdominelle Fernmetastase EDL		Summe
		Nein	Ja	
Intraabdominelle Fernmetastase präoperative Bildgebung	Nein	142 (97,9%)	1 (0,7%)	143 (98,6%)
	Ja	2 (1,4%)	0 (0,0)	2 (1,4%)
Summe		144 (99,3%)	1 (0,7%)	145 (100,0%)

Im Hinblick auf die Treffsicherheit der präoperativen Bildgebung wurde durch die postoperative Histologie von n = 2 Verdachtsfällen jeweils ein Fall bestätigt und ein Fall negiert (50,0%). Unter den n = 143 Patienten ohne den Hinweis auf eine intraabdominelle Fernmetastasierung in der präoperativen Bildgebung fanden sich in der postoperativen Histologie n = 6 Patienten (4,1%) bei denen

4. Ergebnisse

dennoch eine Metastasierung nachgewiesen werden konnte. In $n = 137$ Fällen (94,5%) wurde der präoperative Befund von der Histologie bestätigt. (Tab. 15)

Tab. 15 Übersicht über den Nachweis einer intraabdominalen Fernmetastasierung durch das präoperative Staging mittels Ultraschall, PET, CT und Endosonographie im Vergleich zur postoperativen Histologie bei Patienten mit primär operiertem Magenkarzinom

		Intraabdominelle Fernmetastase definitive Histologie		Summe
		Nein	Ja	
Intraabdominelle Fernmetastase Präoperative Bildgebung	Nein	137 (94,5%)	6 (4,1%)	143 (98,6%)
	Ja	1 (0,7%)	1 (0,7%)	2 (1,4%)
Summe		138 (95,2%)	7 (4,8%)	145 (100,0%)

$p=0,125$

Positiv prädiktiver Wert	50,0%
Negativ prädiktiver Wert	94,5%
Genauigkeit	95,2%

In Bezug auf den Nachweis einer intraabdominellen Fernmetastasierung ergeben sich für die präoperative Bildgebung ein positiv prädiktiver Wert von 50,0%, ein negativ prädiktiver Wert von 94,5% und eine Vorhersagegenauigkeit von 95,2%. Statistisch gesehen ergibt sich bei einem Testwert von $p=0,125$ kein signifikanter Unterschied.

Die EDL befundete von $n = 145$ Patienten in $n = 1$ Fall eine intraabdominelle Lymphknotenmetastase (0,7%). Diese konnte in der Histologie nicht bestätigt werden. Von den $n = 144$ Patienten ohne Nachweis einer intraabdominellen Metastasierung wurde in $n = 7$ Fällen (4,9%) in der postoperativen Histologie doch eine Metastasierung befundet. Die restlichen $n = 137$ Fälle wurden bestätigt. (Tab. 16)

4. Ergebnisse

Tab. 16 Übersicht über den Nachweis einer intraabdominalen Fernmetastasierung durch die EDL im Vergleich zur postoperativen Histologie bei Patienten mit primär operiertem Magenkarzinom

		Intraabdominelle Fernmetastase definitive Histologie		Summe
		Nein	Ja	
Intraabdominelle Fernmetastase EDL	Nein	137 (94,5%)	7 (4,8%)	144 (99,3%)
	Ja	1 (0,7%)	0 (0,0%)	1 (0,7%)
Summe		138 (95,2%)	7 (4,8%)	145 (100,0%)

p=0,070

Positiv prädiktiver Wert	0,0%
Negativ prädiktiver Wert	95,1%
Genauigkeit	94,4%

Aufgrund der kleinen Fallzahl sind die Ergebnisse für den Nachweis einer intraabdominellen Lymphknotenmetastasierung durch die EDL nicht verwertbar. Es ergeben sich ein positiv prädiktiver Wert von 0,0%, ein negativ prädiktiver Wert von 95,1% und eine Vorhersagegenauigkeit von 94,4%. Mit einem Testwert von p=0,070 ist das Ergebnis nicht signifikant.

Im Rahmen des Primärstaging mit CT-Abdomen und Endoskopie mit EUS wurden von n = 145 Magenkarzinomen n = 129 als T3-Tumore eingestuft (89,0%). Diese Eingruppierung wurde in der anschließenden EDL in n = 91 Fällen (70,5%) beibehalten. N = 28 der 129 T3-Tumoren der präoperativen Bildgebung wurden in der EDL als T2-Tumoren gesehen (21,7%). Bei n = 10 Patienten (7,8%) wurde durch die EDL eine vorher unbekannte Infiltration von Nachbarorganen im Sinne einer T4-Kategorie befundet. Dabei handelte es sich in n = 4 Fällen um eine Infiltration des Pankreas (40,0%), in 3 Fällen um eine Infiltration des Colon transversum (30,0%), in 2 Fällen war das Zwerchfell betroffen (20,0%) und in n = 1 Fall (10,0%) die Leber.

Als T4-Tumore wurden von 145 primär operierten Magenkarzinomen durch die präoperative Bildgebung n = 11 (7,6%) Tumore klassifiziert. Dies bestätigte sich in der anschließenden EDL in n = 5 Fällen (45,5%). In n = 6 Fällen (54,6%) wurde durch die EDL eine vermutete Infiltration von Nachbarorganen

4. Ergebnisse

ausgeschlossen. Dabei handelte es sich in n = 4 Fällen um eine Infiltration des Pankreas (66,6%) und in jeweils n = 1 Fall um eine Beteiligung des Zwerchfells (16,6%) bzw. der Leber (16,6%). Bei n = 5 Patienten (45,5%) wurde in der EDL das Tumorstadium als T3 eingeschätzt, in n = 1 Fall (9,1%) als T2.

Die initiale Eingruppierung in eine T2-Kategorie durch die präoperative Bildgebung erfolgte in n = 5 Fällen (3,4%). Diese Eingruppierung bestätigte sich in der folgenden EDL in n = 2 Fällen (40,0%). In n = 3 Fällen (60,0%) wurde in der EDL das Tumorstadium als T3-Stadium befundet. Eine T4-Kategorie wurde innerhalb dieser Untergruppe in der EDL nicht diagnostiziert. (Tab. 17)

Tab. 17 Übersicht über das T-Stadium im präoperativen Staging mittels CT und EUS im Vergleich zur EDL bei n = 145 Patienten mit primär operiertem Magenkarzinom

		T-Stadium EDL			Summe
		2	3	4	
T-Stadium Präoperative Bildgebung	2	2 (1,4%)	3 (2,1%)	0 (0,0%)	5 (3,4%)
	3	28 (19,3%)	91 (62,8%)	10 (6,9%)	129 (89,0%)
	4	1 (0,7%)	5 (3,4%)	5 (3,4%)	11 (7,6%)
Summe		31 (21,4%)	99 (68,3%)	15 (10,3%)	145 (100,0%)

p<0,001

Bei der vergleichenden Betrachtung der T-Stadien der präoperativen Bildgebung und der definitiven Histologie flossen n = 145 Patienten in die Auswertung ein. Innerhalb dieses Kollektivs wurden n = 129 Patienten (89,0%) in eine T3-Kategorie eingeordnet. In n = 70 Fällen (54,3%) wurde diese Einordnung von der Histologie bestätigt. In n = 17 Fällen (13,1%) zeigte sich in der Histologie eine Infiltration von Nachbarorganen. Bei n = 40 Patienten (31,0%) wurde der Tumor in eine T2-Kategorie zurückgestuft und in n = 2 Fällen (1,6%) in eine T1-Kategorie.

Eine Infiltration von Nachbarorganen wurde von der präoperativen Bildgebung in n = 11 Fällen (7,6%) vermutet. In der definitiven Histologie wurde dies in n =

4. Ergebnisse

6 Fällen (54,5%) bestätigt. In n = 3 Fällen (27,3%) wurde der Tumor als T3 klassifiziert und in n = 2 Fällen (18,2%) als T2.

Bei n = 5 Patienten (3,4%) wurde der Tumor präoperativ als T2-Kategorie gewertet. In n = 1 Fall (20,0%) bestätigte dies die Histologie. N = 3 Tumore (60,0%) wurden durch die Histologie als T3 gewertet. In n = 1 Fall (20,0%) handelte es sich letztlich um eine T1-Kategorie.

Für die Einschätzung des T-Stadiums durch die präoperative Diagnostik ergibt sich damit eine Vorhersagegenauigkeit von 52,4%. (Tab. 18)

Tab. 18 Übersicht über das T-Stadium im präoperativen Staging mittels CT und EUS im Vergleich zur postoperativen Histologie bei n = 145 Patienten mit primär operiertem Magenkarzinom

		T-Stadium definitive Histologie				Summe
		1	2	3	4	
T-Stadium Präoperative bildgebung	2	1 (0,7%)	1 (0,7%)	3 (2,1%)	0 (0,0%)	5 (3,4%)
	3	2 (1,4%)	40 (27,6%)	70 (48,3%)	17 (11,7%)	129 (89,0%)
	4	0 (0,0%)	2 (1,4%)	3 (2,1%)	6 (4,1%)	11 (7,6%)
Summe		3 (2,1%)	43 (29,7%)	76 (52,4%)	23 (15,8%)	145 (100,0%)

Genauigkeit	52,4%
-------------	-------

Die EDL befundete bei n = 100 Patienten (69,0%) eine T3-Kategorie. In n = 64 Fällen (64,0%) wurde diese Einschätzung durch die definitive Histologie bestätigt. Bei n = 13 Patienten (13,0%) wurde eine Infiltration der Nachbarorgane befundet. In n = 21 Fällen (21,0%) wurde die T3-Kategorie der EDL in eine T2-Kategorie gestaged und bei n = 2 Patienten (2,0%) in eine T1-Kategorie.

4. Ergebnisse

Eine Infiltration von Nachbarorganen wurde nach der EDL in n = 15 Fällen (10,3%) vermutet. Dies wurde durch die definitive Histologie in n = 10 Fällen (66,7%) bestätigt. In n = 4 Fällen (26,7%) lag laut Histologie eine T3-Kategorie vor. In n = 1 Fall (6,7%) handelte es sich um eine T2-Kategorie.

In n= 30 Fällen (20,7%) befundete die EDL eine T2-Kategorie des Tumors. Dies wurde durch die Histologie in n = 21 Fällen (70,0%) bestätigt. In n = 8 Fällen (26,7%) lag in der definitiven Histologie ein T3-Stadium vor. Bei n = 1 Patienten (3,3%) handelte es sich um eine T1-Kategorie.

Die Vorhersagegenauigkeit für die Einschätzung des T-Stadiums durch die EDL beträgt 65,5%. (Tab. 19)

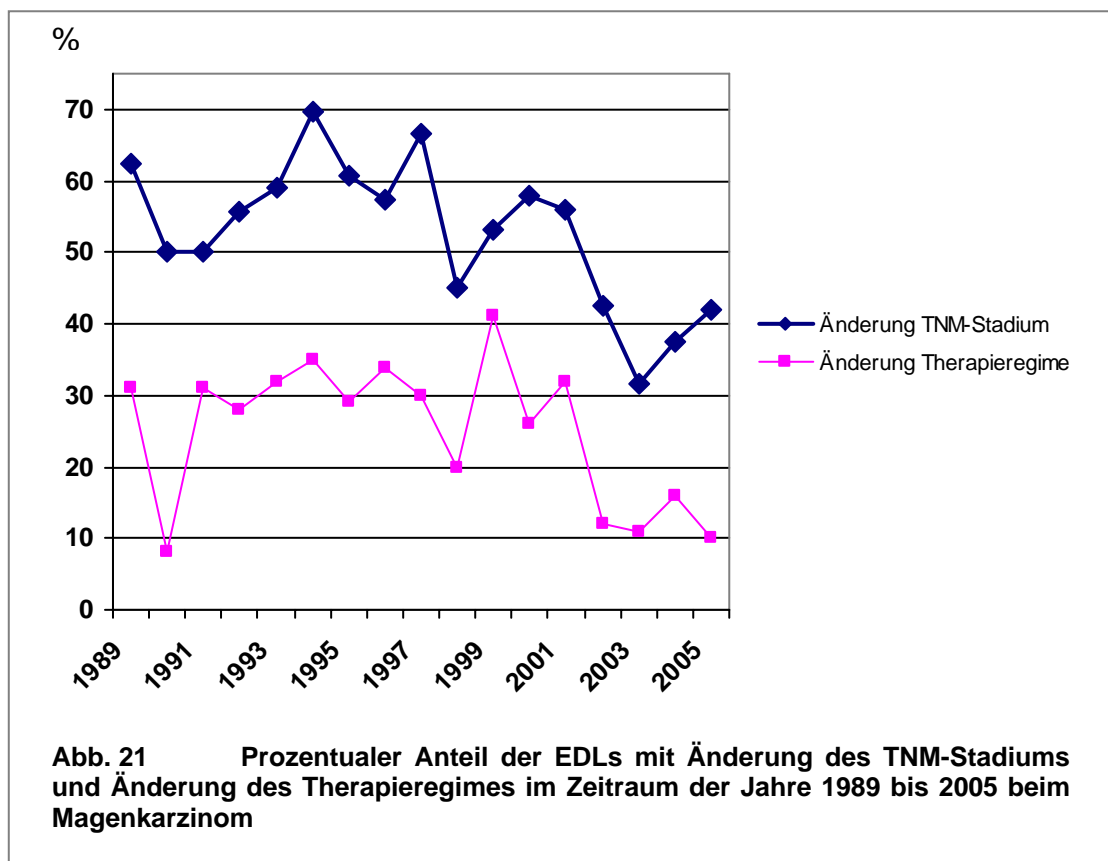
Tab. 19 Übersicht über das T-Stadium im präoperativen Staging mittels CT und EUS im Vergleich zur postoperativen Histologie bei n = 145 Patienten mit primär operiertem Magenkarzinom

		T-Stadium definitive Histologie				Summe
		1	2	3	4	
T-Stadium EDL	2	1 (0,7%)	21 (14,5%)	8 (5,5%)	0 (0,0%)	30 (20,7%)
	3	2 (1,4%)	21 (14,5%)	64 (44,1%)	13 (9,0%)	100 (69,0%)
	4	0 (0,0%)	1 (0,7%)	4 (2,8%)	10 (6,9%)	15 (10,3%)
Summe		3 (2,1%)	43 (29,7%)	76 (52,4%)	23 (15,9%)	145 (100,0%)

Genauigkeit	65,5%
-------------	-------

4.2.5 Diagnostischer Zugewinn durch die EDL bei kontinuierlicher Verbesserung der Bildgebung

Bei Betrachtung der Ergebnisse der EDL für jedes Jahr im Einzelnen zeigte sich, dass in den Jahren 1989 bis 1997 die Erweiterten Diagnostischen Laparoskopien, die eine Änderung des Tumorstadiums zur Folge hatten, die Untersuchungen ohne diagnostischen Zugewinn deutlich überwogen. Eine Ausnahme bildet lediglich das Jahr 1991, in welchem es in genau 50% der Fälle zu einer Änderung des Tumorstadiums kam. Ab 1998 nimmt dieser Anteil der Untersuchungen ab und ist in den Jahren 1998 sowie von 2002 bis 2005 sogar kleiner als der Anteil der, die bildgebende Vordiagnostik bestätigenden EDLs. Analog verhält es sich mit dem Einfluss auf die therapeutische Strategie. Therapeutische Änderungen ergaben sich durch die EDL, mit Ausnahme des Jahres 1990 in 8,0%, von 1989 bis 2001 in ca. 30% und fallen ab dem Jahr 2002 auf Werte zwischen 10% und 16% ab. (Abb. 21)



4.2.6 Versuch der Definition von Selektionskriterien für die EDL

Von $n = 524$ Patienten mit EDL bei Magenkarzinom wurden $n = 145$ Patienten mit unmittelbar folgender Operation weiter untersucht. Es galt die Frage zu klären, ob bestimmte Variablen einen signifikanten Einfluss auf den zu erwartenden diagnostischen Zugewinn (up- oder downstaging) durch die EDL haben. In diese Betrachtung eingeschlossen wurden die Variablen „Geschlecht“, „Alter“, „Tumorlokalisation“, „Lauren-Klassifikation“, „klinisches T-, N- und M-Stadium“ und der klinische Nachweis von „Aszites“. Ein signifikanter Einfluss auf den diagnostischen Zugewinn konnte nur für das Alter festgestellt werden. Mit einem p-Wert von 0,006 zeigte sich signifikant, dass Patienten mit einem niedrigeren Durchschnittsalter eher von einer EDL profitieren als ältere Patienten. Das Durchschnittsalter der Patientengruppe mit diagnostischem Zugewinn in der EDL betrug 54,7 Jahre. Im Vergleich dazu lag das Durchschnittsalter der Patientengruppe ohne diagnostischen Zugewinn in der EDL bei 57,5 Jahren.

Für die Variable „Geschlecht“ erzielte die EDL in 58,6 % der Fälle einen diagnostischen Zugewinn, wenn der Patient männlich war. Bei weiblichen Patienten war ein diagnostischer Zugewinn in 49,0% der Fälle zu erzielen ($p = 0,278$).

Betrachtet man die Lokalisation des Magenkarzinoms in Hinblick auf den diagnostischen Zugewinn, so zeigt sich für das AEG II in 53,1 % der primär operierten Patienten ein diagnostischer Zugewinn der EDL. Für die Gruppe der AEG III/Magenfunduskarzinome beträgt der Anteil der positiven Untersuchungen 53,8 %. Beim Magenkorpuskarzinom 50,0% und beim Magenantrumkarzinom 64,0%. Handelte es sich um ein Magentotalkarzinom, konnte in 71,4% der Fälle ein diagnostischer Zugewinn erzielt werden. Aufgrund der kleinen Fallzahlen beim Magentotalkarzinom ($n = 7$) erreichen diese Ergebnisse keine statistische Signifikanz.

Bei 50,9% der Patienten mit einem Magenkarzinom des diffusen Typs nach der Lauren – Klassifikation, erbrachte die EDL einen diagnostischen Zugewinn. Handelte es sich um einen intestinalen Typ nach Lauren, so lag der Anteil bei

4. Ergebnisse

62,5%. Im Falle des Vorliegens von Mischtypen konnte in 48,0% der Fälle ein diagnostischer Zugewinn erzielt werden. Eine statistische Signifikanz wird mit einem p-Wert von 0,343 nicht erreicht.

War der Patient im untersuchten Patientenkollektiv durch die präinterventionelle Diagnostik als T2 – Tumor eingestuft, so erbrachte die EDL in 25,0% der Fälle einen diagnostischen Zugewinn. Bei Vorliegen eines T3 – Tumors lag der Zugewinn bei 55,7% und im Falle des Vorliegens einer T4 – Kategorie bei 60,0%. Bei sehr ungleicher Verteilung der Fallzahlen wurde hier keine statistische Signifikanz erreicht ($p = 0,453$).

Wurde im Zuge des präinterventionellen Stagings ein unauffälliger Lymphknotenstatus N0 erhoben, so erbrachte bei diesen Patienten die EDL in 59,3% der Fälle einen diagnostischen Zugewinn, im Vergleich zu einem Anteil von 54,1% EDLs mit diagnostischem Zugewinn bei positivem Lymphknotenstatus N+. Der p-Wert erreicht mit 0,631 kein Signifikanzniveau.

Lagen bei Patienten des untersuchten Kollektivs Fernmetastasen M1 vor, konnte die EDL in 66,7% der Fälle einen diagnostischen Zugewinn erreichen. Bei Patienten ohne Fernmetastasierung M0 lag der Anteil der diagnostisch relevanten Untersuchungen bei 53,7%. Auch hier bleibt, aufgrund der ungleich verteilten Fallzahlen, der p-Wert mit 0,342 unter Signifikanzniveau.

Auch im Hinblick auf das Vorliegen von Aszites liegt bei ungleich verteilten Fallzahlen das Ergebnis unter Signifikanzniveau ($p = 0,666$). In den Fällen, bei denen durch die bildgebende Diagnostik das Vorliegen von Aszites diagnostiziert wurde, erzielte die EDL in 62,5% der Untersuchungen einen diagnostischen Zugewinn. Wurde im Rahmen des Stagings kein Aszites entdeckt, beliefen sich die relevanten EDLs auf einen Anteil von 54,7%.

Wie unter 3.6 erläutert, wurde basierend auf den Daten einer logistischen Regression mit den Variablen Geschlecht, Alter, Lokalisation, Lauren-Klassifikation, T-, N- und M-Stadium und Aszites ein Vorhersageinstrument erstellt, das eine Einschätzung erlauben soll, ob die EDL bei einem Patienten einen diagnostischen Zugewinn erbringen wird oder nicht. (Tab. 20)

4. Ergebnisse

Tab. 20 Beispielanwendung des Score zur Einschätzung des zu erwartenden diagnostischen Zugewinns durch die EDL. Im Vergleich zu einem Referenzpatienten wurde der Score für einen Patient1 mit Variablen, welche einen geringen Zugewinn in der EDL erwarten lassen, sowie für einen Patient2 mit Variablen welche einen hohen Zugewinn erwarten lassen, berechnet

Variable	Referenzvariable	Koeffizient	RefPatient	Patient1	Patient2
Konstante		0,84098712	1	1	1
Geschlecht	weiblich	0	1	1	
	männlich	0,28036415			1
Alter		-0,05446768	60	70	50
Lokalisation	AEG II	0	1		
	AEG III	-0,08980299		1	
	Antrum	0,61418117			
	Corpus	0,29515018			
	Fundus	2,01557898			1
	Total	1,53255983			
Lauren	Mischtyp	0	1	1	
	diffus	-0,20198649			
	intestinal	0,73040553			1
T-Stadium	T2	0	1	1	
	T3	1,69477255			
	T4	1,40241481			1
N-Stadium	N+	0	1	1	
	N0	0,41568269			1
M-Stadium	M0	0	1		
	M1	0,30145104		1	1
Aszites	nein	0	1	1	
	ja	0,37432607			1
Score			0,08829	0,06329	38,00912

Jeder Variable ist ein Koeffizient zugeordnet, der in Addition zu einem Score führt. Beispielhaft wurde in der Tabelle unter Patient1 jeweils die Variable eingesetzt, die, wie oben beschrieben, einen geringen diagnostischen Zugewinn in der EDL erwarten lässt. In diesem Fall eine weibliche Patientin höheren Alters mit einem AEG III, Mischtyp nach der Lauren-Klassifikation, klinisches Stadium T2, N+, M0 und keinem Nachweis von Aszites. Für diese Patientin errechnet sich ein Score von 0,06329.

Unter Patient2 wurden stattdessen Variablen eingesetzt, welche einen hohen Anteil an diagnostischem Zugewinn in der EDL erwarten lassen. Nämlich der männliche Patient jüngeren Alters mit einem Karzinom des Magenfundus,

4. Ergebnisse

intestinaler Typ nach Lauren, klinisches Stadium T4, N0, M1 und klinischem Nachweis von Aszites. Für diesen Patienten errechnet sich ein Score von 38,00912.

Zur Ermittlung der Sensitivität und Spezifität dieses Scores wurde eine ROC – (receiver operating characteristic) Kurve erstellt. Die Fläche unter der ROC-Kurve betrug 0,704. Das Ergebnis ist mit einem p-Wert $< 0,001$ signifikant (Abb. 22).

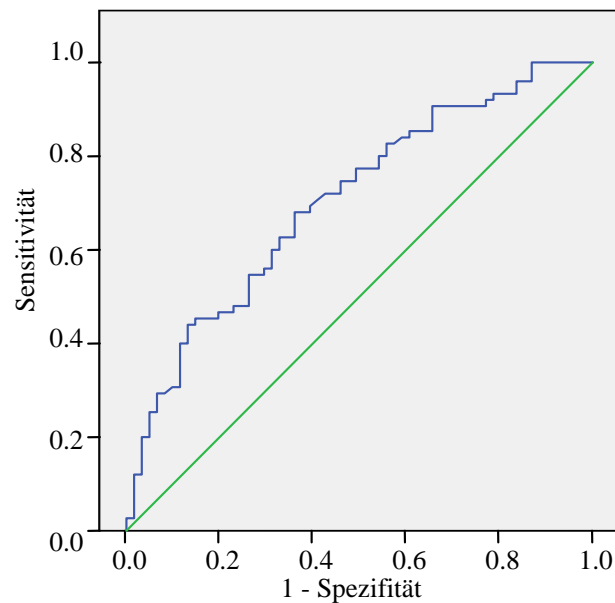


Abb. 22 ROC (receiver operating characteristic) – Kurve des EDL-Scores mit einer Fläche unter der ROC-Kurve von 0,704 ($p < 0,001$)

Für alle Patienten mit unmittelbar nach erfolgter EDL operiertem Magenkarzinom wurde der Score berechnet und mit Hilfe der lokalen Maxima des Youden-Index die optimale Einteilung der Scorewerte in Beziehung zu einem durch die EDL erzielten, diagnostischen Zugewinn getroffen (Tab. 21).

Tab. 21 Zusammenhang zwischen erzieltm Score und diagnostischem Zugewinn in der EDL

	Diagnostischer Zugewinn in der EDL		Summe
	nein	ja	
Erzielter Score < 1.189	39 (61,9%)	24 (38,1%)	63
Erzielter Score >= 1.189/< 1.883	14 (43,8%)	18 (56,3%)	32
Erzielter Score >=1.883	8 (19,5%)	33 (80,5%)	41
	61 (44,9%)	75 (55,1%)	136

p < 0,001

Von 136 Patienten die in die Berechnung des Scores eingeschlossen werden konnten, blieben n = 63 unter einem Wert von 1,189. Bei diesen Patienten hatte die EDL in 38,1% der Fälle einen diagnostischen Zugewinn ergeben.

Lag der Score bei Werten zwischen 1,189 und 1,883, wie bei n = 32 Patienten dieses Kollektivs, so war bei der EDL in 56,3% der Untersuchungen ein diagnostischer Zugewinn zu verzeichnen.

Bei n = 41 Patienten erreichte der Score Werte größer oder gleich 1,883. Die EDL ergab bei diesen Patienten in 80,5% der Fälle einen diagnostischen Zugewinn.

Diese Ergebnisse sind mit einem p-Wert von < 0,001 signifikant.

In Folge dieser Ergebnisse bietet sich die Berechnung des Scores für jeden Patienten mit Magenkarzinom im Rahmen der klinischen Routine an. Integriert z.B. in die Anmeldemaske eines Patienten für die tägliche interdisziplinäre Tumorkonferenz würde für die individuelle Planung des weiteren Procedere eine zusätzliche Entscheidungshilfe geschaffen. Bei einem Score über 1,883 sollte die Indikation zur EDL großzügig, wenn nicht sogar zwingend gestellt werden. Bei Werten zwischen 1,883 und 1,189 besteht eine relative Indikation zur EDL, die in Anbetracht eines zu erwartenden Zugewinns in 56 % der Fälle, im Zweifelsfalle tendenziell eher durchgeführt werden sollte. Bei einem Score unter 1,189 ist ein Zugewinn durch die EDL unwahrscheinlicher, so dass bei

4. Ergebnisse

fehlenden anderweitigen Gegenargumenten in diesen Fällen auf eine EDL verzichtet werden könnte. Die Verlässlichkeit des Scores in der Praxis muss selbstverständlich mit Hilfe einer prospektiven Datenerhebung verifiziert werden.

5. Diskussion

Bei kaum einer weiteren onkologischen Krankheitsentität des Gastrointestinaltrakts konnte das therapeutische Spektrum in den letzten Jahren mehr verfeinert werden als gerade beim Magenkarzinom. In Abhängigkeit vom Tumorstadium reicht das Behandlungsspektrum von der einfachen endoskopischen Mukosektomie über erweiterte Resektionen im Rahmen von multimodalen Behandlungsansätzen bis hin zu minimal-invasiven Palliativverfahren. Dieses breite Spektrum von Behandlungsoptionen, die „Individualisierung der Therapie“, fordert die sorgfältigste Erfassung der individuellen Tumorsituation des Einzelpatienten im Rahmen des prätherapeutischen Staging (4,87).

Ist die EDL trotz zunehmend verbesserter bildgebender Diagnostik noch notwendig?

Beim Magenkarzinom ist die Zuverlässigkeit der bildgebenden Untersuchungsmodalitäten immer noch unbefriedigend im Hinblick auf die Beurteilung der Infiltration von Nachbarorganen, dem Nachweis kleiner Lebermetastasen, der Einschätzung des Lymphknotenbefalls und den Nachweis einer peritonealen Aussaat (8,55,97,98,100).

Die Endosonographie, die lange Jahre als Goldstandard im lokoregionären Staging des Magens galt, erreicht in der Literatur hinsichtlich des T-Stadiums eine Treffsicherheit von 57-92% (Tab. 22), wobei gerade die Einschätzung der für eine Therapieentscheidung ausschlaggebenden Stadien T2 und T4 mit einer Treffsicherheit von 64% bzw. 80% schwieriger ist als die Befundung der Stadien T1 und T3 mit einer Treffsicherheit von 86% bzw. 91% (37,79).

Tab. 22 Ergebnisse des EUS im Staging des Magenkarzinoms

Autor	Jahr	Anzahl Patienten	Genauigkeit T (%)	Genauigkeit N (%)
Botet et al(11)	1991	50	92	88
Smith et al(90)	1993	50	86,1	n.n.
Dittler et al(25)	1993	254	82,7	66
Hunerbein et al(42)	1998	30	81,8	n.n.
Kienle et al(50)	2002	117	69	79
Habermann et al(37)	2004	51	86,3	90,0
Bhandari et al(8)	2004	63	87,5	79,1
Tsendsuren et al(97)	2006	41	68,3	66
Potrc et al(77)	2006	82	68,3	57
Bentrem et al(5)	2006	225	57	50

Gerade in den aktuellen Studien wird über eine geringere Treffsicherheit berichtet und die hohe Wertigkeit der Endoskopie und Endosonographie beim lokoregionären Staging in Frage gestellt. Bentrem et al veröffentlichten 2006 eine Studie mit 225 Patienten mit Magenkarzinom, bei denen auf das Staging mit EUS unmittelbar eine Resektion (R0) erfolgte(5). Die Genauigkeit des EUS T-Stadiums im Vergleich zur postoperativen Histologie war 57% (127 von 223), die Genauigkeit des N-Stadiums wurde mit 50% (110 von 218) angegeben. Ebenfalls 2006 forderten Potrc et al eine Verbesserung der diagnostischen Leistungsfähigkeit des EUS, nachdem eine Studie mit 82 Magenkarzinompatienten eine Genauigkeit des EUS im Vergleich zur postoperativen Histologie von 68% für T1, 69% für T2, 69% für T3 und 60% für T4-Stadien ergeben hatte(77). Die Genauigkeit für die Einschätzung des N-Stadiums betrug in dieser Veröffentlichung 57%. Der Nachweis von Lebermetastasen durch den EUS, welche von den anderen bildgebenden Modalitäten unentdeckt geblieben waren gelingt in Einzelfällen (78), ähnlich wurde für den EUS eine höhere Sensitivität für den Nachweis kleiner Mengen Aszites als Hinweis für eine mögliche Peritonealkarzinose im Vergleich zur CT-Bildgebung beschrieben (70). Auch Lee et al beschreiben 2005 für den EUS eine höhere diagnostische Genauigkeit für den Nachweis von Aszites als

prädiktiver Faktor für das Vorliegen einer Peritonealkarzinose als für die CT (81% vs. 76%)(58).

Obwohl der diagnostische Wert der Endoskopie mit EUS eingeschränkt ist hinsichtlich des T-Stadiums und eine verlässliche Beurteilung des N- und M-Stadiums nur in Einzelfällen beschrieben ist, wird die Endoskopie/EUS auch in Zukunft ihren Platz im Staging des Magenkarzinoms behalten, da sie eine schnelle und vergleichsweise wenig invasive Möglichkeit für den Chirurgen darstellt, einen ersten Eindruck von der lokalen Tumorausbreitung zu erhalten und vor allem mit Hilfe einer Gewebeprobe die Diagnose zu sichern.

Auch mit Hilfe der CT ist eine definitive Eingruppierung des Tumors schwierig. Über deren Treffsicherheit bezüglich des T-Stadiums werden in der Literatur Werte von 33%-89% genannt (Tab. 23).

Tab.23 Ergebnisse der Computertomographie im Staging des Magenkarzinoms

Autor	Jahr	Anzahl Patienten	Genauigkeit T (%)	Genauigkeit N (%)	Genauigkeit M1 (%)
Botet et al(11)	1991	42	60	74	90
Davis et al(24)	1997	105	n.n.	61	97(hep) 89(per)
Düx et al(27)	1999	115	51	51	79
Wakelin et al(100)	2002	36	68	59	72
Kienle et al(50)	2002	117	33	67	n.n.
Habermann et al(37)	2004	51	76	70	n.n.
Bhandari et al(8)	2004	48	83,3	75,0	n.n.
Kim et al(51)	2005	106	84	64	86
Chen et al(16)	2006	55	89	78	n.n.
Hur et al(43)	2006	69	77	59	n.n.
Yang et al(102)	2007	44	88	80	n.n.

Durch die Entwicklung neuer Untersuchungstechniken und durch die neue Gerätetechnik ist allerdings eine Zunahme der Genauigkeit im Laufe der Jahre festzustellen. In einer Studie mit 44 Patienten mit Magenkarzinom verglichen Yang et al 2007 die Eingruppierung des Tumors anhand der Aufnahmen einer

64-Zeilen-CT mit der postoperativen Histologie und berichten über eine Treffergenauigkeit der CT von 88% für das T-Stadium und 80% für das N-Stadium(102). Vergleichbare Ergebnisse hatte Chen et al bereits 2006 mit einem 16-Zeilen-CT veröffentlicht(16). Die Beurteilung der Infiltration von Nachbarorganen (T4), insbesondere des Pankreas und des Colon transversum wird in der neueren Literatur mit Genauigkeiten zwischen 81% und 100% angegeben (8,24,37,102). Obwohl diese Studien nur kleine Fallzahlen von Patienten mit Tumorstadium T4 enthalten, wird auch hier die steigende Leistungsfähigkeit der CT-Technologie deutlich. 1996 hatte Halvorsen noch über eine Genauigkeit der CT hinsichtlich des Nachweises einer Pankreasinfiltration von 27% berichtet(38). Auch die Schwierigkeiten bei der Beurteilung früher Tumorstadien, die sich dadurch ergeben, dass die Dicke der Magenwand als Kriterium, selbst bei Füllung des Magens mit Wasser wie seit Ende der 90er Jahre üblich, bei T1/T2 Tumoren kaum aussagekräftig ist, scheinen der Vergangenheit anzugehören. Berichtete Wakelin et al 2002 bei einer Studie von 38 Patienten noch von einer Genauigkeit des Spiral-CT (Siemens Somatom plus) bei Tumorstadien T1/T2 von 38%, so erreichte 2007 ein 64-Zeilen-CT in einer Studie von Yang et al an 44 Patienten eine Genauigkeit in diesem Tumorstadium von 89%(100,102).

Bezüglich des Lymphknotenstatus wird für die CT eine Nachweisgenauigkeit zwischen 59-80% angegeben (Tab. 23). Die CT-morphologische Beurteilung der Lymphknoten ist limitiert, da sich die Diagnose auf die Größe als hauptsächliches Kriterium stützt und einerseits Mikrometastasen in kleineren, vermeintlich unauffälligen Lymphknoten vorkommen können, andererseits reaktive, entzündliche Lymphknoten als Metastasen fehlinterpretiert werden (76). Die übliche Referenzgröße eines Lymphknotens ist 8-10 mm. Fukuya et al werteten 1995 in einer Studie die Lymphknotenpräparate von 58 Patienten mit Magenkarzinom aus: dabei konnten maligne Zellen in 82,6% der Lymphknoten größer als 14 mm gefunden werden, in 23,0% der Lymphknoten zwischen 10 mm und 14 mm, in 21,7% der Lymphknoten mit einer Größe zwischen 5 mm und 9 mm und 5,1% in Lymphknoten mit einer Größe kleiner als 5 mm(34). In einer weiteren Studie an 85 Patienten mit Magenkarzinom wurde nachgewiesen, dass positive Lymphknoten in der Mehrheit eine Größe

zwischen 2 mm und 10 mm haben (27). Jedoch zeigt sich auch hinsichtlich der CT-morphologischen Beurteilung des Lymphknotenstatus eine Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit analog den technischen Weiterentwicklungen.

Nur verhältnismäßig wenige Studien beschreiben die diagnostische Genauigkeit der CT beim Nachweis bzw. Ausschluss von Fernmetastasen beim Magenkarzinom, insbesondere der Lebermetastasen, der intraabdominellen Lymphknotenmetastasen und der Peritonealkarzinose, nicht zuletzt, weil Patienten mit derart fortgeschrittenem Tumorleiden selten einer operativen Therapie mit entsprechender Histologiegewinnung zugeführt werden. Wakelin et al beschreiben 2002, basierend auf eine Studie an 36 Patienten, die Genauigkeit der CT beim Nachweis von Fernmetastasen M1 mit 72%, ohne dabei zu differenzieren, wie hoch die Genauigkeit im Einzelnen für die Lebermetastasierung oder die Peritonealkarzinose ist(100). Ozmen et al untersuchten 2003 48 Patienten mit Magenkarzinom(75). 18 Patienten dieses Kollektivs zeigten in der abschließenden Histologie Lebermetastasen, 8 Patienten wiesen eine Peritonealkarzinose auf. Die CT konnte in dieser Studie 100% der Lebermetastasen (18/18), aber keine der Fälle mit Peritonealkarzinose (0/8) nachweisen.

Die PET und die Kombination von PET und CT haben zurzeit nur einen geringen Einfluss auf das Staging des Magenkarzinoms (36). Als ursächlich dafür postuliert Lim et al 2006 (61) erstens die geringe örtliche Auflösung der PET von nicht unter 4-5 mm und die schwierige Zuordnung zu anatomischen Strukturen. Zweitens nannte er die bekannte schlechte FDG-Aufnahme von muzinösen bzw. siegelringzellhaltigen Magenkarzinomen, wie dies auch von Stahl et al 2003 beschrieben wurde(92). Drittens sei die physiologische FDG-Aufnahme des Peritoneums einer großen individuellen Streuung unterworfen, was den Nachweis bzw. Ausschluss einer Peritonealkarzinose erschwert. Zusätzlich würde das Vorliegen von Aszites als häufigem Indikator einer peritonealen Aussaat nicht erkannt. Die Nachweisgenauigkeit für das Vorliegen einer Peritonealkarzinose lag für die PET in Lims Studie an 112 Patienten bei 89,3%, bei einer Sensitivität von 35,3% und einer Spezifität von 98,9%. Chen et al untersuchten 2005 die klinische Wertigkeit der PET, der CT bzw. der PET-CT im präoperativen Staging des Magenkarzinoms(17). Die Ergebnisse dieser

Studie an 68 Patienten mit Magenkarzinom zeigten für die PET eine diagnostische Genauigkeit von 47%, die CT erreichte 53% und die Kombination beider Verfahren eine korrekte Einschätzung des Tumorstadiums in 68% der Fälle. Dromain et al (26) kamen 2007 nach einer Studie an 28 Patienten mit Peritonealkarzinose zu dem Schluss, dass weder die CT, noch die Kombination aus PET und CT eine genaue Einschätzung einer Peritonealkarzinose erlauben.

In dieser Studie wurde die Manifestation einer Peritonealkarzinose von der CT in 82% der Fälle und von der PET-CT in 57% der Fälle erkannt. Das Ausmaß der Peritonealkarzinose wurde jedoch sowohl von der CT wie auch von der PET-CT in 96,4% der Fälle unterschätzt. Der Vorteil der PET liegt laut einer Meta-Analyse von Kinkel et al 2002 im Nachweis von Lebermetastasen bei Magenkarzinomen(52). Nach Auswertung von 111 Veröffentlichungen zeigte sich die PET bei vergleichbarer Spezifität als die sensitivste, nicht-invasive Bildgebungsmodalität. Eine weitere Anwendung findet die PET mehr und mehr in der Response-Beurteilung einer präoperativen Chemotherapie und einer Einschätzung der Aggressivität des Tumors sowie der Prognose des Patienten (65,74).

In der vorliegenden Arbeit werden die Ergebnisse der gesamten präoperativen Bildgebung zum klinischen TNM-Stadium zusammengefasst. Trotz der umfangreichen Diagnostik wurde in den vergangenen 17 Jahren im eigenen Krankengut im Rahmen des klinischen Staging für die T-Kategorie nur eine Genauigkeit von 52,4% erreicht. Für die intraabdominelle Lymphknotenmetastasierung, die Lebermetastasierung und die Peritonealkarzinose betrug die diagnostische Genauigkeit in Übereinstimmung mit der Literatur 95,2%, 94,5% bzw. 73,1%.

Eine große Zahl von aktuellen Veröffentlichungen zur Wertigkeit der so genannten erweiterten diagnostischen Laparoskopie beim Magenkarzinom (inklusive laparoskopische Ultraschalluntersuchung) bestätigen trotz der im historischen Vergleich erheblich verbesserten bildgebenden Diagnostik die weiterhin hohe Ausbeute an therapierelevanten Zusatzinformationen (Tab. 24).

Tab. 24 Ergebnisse der Erweiterten Diagnostischen Laparoskopie im Staging des Magenkarzinoms

Autor, Jahr	Anzahl Patienten	Präoperative Bildgebung	Nachweis M1 (%)	Genauigkeit (%)
Lowy, 1996(62)	71	CT, EUS	23	-
Burke, 1997(14)	110	CT	29	94
D`Ugo, 1997(23)	100	CT, EUS	21	89
Yano, 2000(103)	32	CT, EUS	34	94
Conlon, 2001(21)	103	CT, EUS	37	94
Hühnerbein, 2001(41)	227	CT, EUS	31	92
Blackshaw, 2003(9)	100	CT	21	85
Sotiropoulos, 2005(91)	45	CT, EUS	31	-
Sarela, 2006(83)	657	CT, EUS	23	-
Nakagawa, 2007(67)	100	CT, EUS, PET	22,6	84

Der Nachweis einer durch die präinterventionelle Diagnostik nicht befundenen M1-Situation durch die EDL liegt zwischen 21-37% (27,2%)(9,14,21,23,41,62,67,83,91,103). Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit mit n = 524 Patienten bestätigen die Angaben in der Literatur mit einem Nachweis von therapielevanten Befunden in 25% der Fälle bei einer Genauigkeit von 94%. Wie in der Literatur, steht hinter der im Durchschnitt in 25% der Fälle geänderten Therapie eine weit höhere Zahl an Änderungen im initialen TNM-Stadium. Bei 52,67% der Patienten wurde das TNM-Stadium der präinterventionellen Diagnostik durch die EDL geändert und zwar in 32,25% in ein höheres Tumorstadium und in 20,42% in ein niedrigeres Tumorstadium. Nakagawa et al 2007 berichtet in ähnlicher Weise über eine Stadienkorrektur in 47% der Fälle, aufgeteilt in 3% downstaging und 44% upstaging, genauso wie Sotiropoulos et al 2005 mit einer Änderung des TNM-Stadiums in 51,1% der Fälle(67,91). Zusätzlich dazu, dass bei durchschnittlich 25% der Patienten durch die Entdeckung einer vorher unbekanntes M1-Situation eine unnötige

Laparotomie vermieden wird, muss in Anbetracht der Änderung des initialen Tumorstadiums in über 50% der Fälle davon ausgegangen werden, dass ohne die ergänzenden Befunde der EDL, die oftmals irreversible Eingruppierung des Patienten in die unterschiedlichen Therapiearme unter falschen Voraussetzungen im Hinblick auf das TNM-Stadium getroffen wird. Diese Ansicht setzt sich mehr und mehr durch, so dass die aktuellen Studien zur multimodalen Therapie in überwiegender Zahl die diagnostische Laparoskopie in ihre Studienprotokolle miteinbezogen haben (3,12,73).

Zusammenfassend wird deutlich, dass die Möglichkeiten der bildgebenden Untersuchungsmodalitäten trotz bemerkenswerter, technischer Fortschritte beim Staging des Magenkarzinoms nach wie vor limitiert sind. Dies ist vor allem zutreffend auf die Diagnose einer peritonealen Aussaat des Tumors und gilt für jedes Verfahren allein, wie auch für die Kombination verschiedener Verfahren in der klinischen Routine. Deshalb wird bisher die erweiterte diagnostische Laparoskopie als ergänzende Staginguntersuchung empfohlen.

Ist die chirurgische Erweiterung der Diagnostischen Laparoskopie notwendig?

Die Voraussetzung für den hohen Anteil an diagnostischem Zugewinn war die Intensivierung der laparoskopischen Exploration. Die Präparation der Bursa omentalis gestattet die Inspektion der Magenhinterwand und der Pankreasregion. Clements et al berichten 2004 in einer Studie mit 255 Patienten mit Tumoren des Ösophagus und des Magens über enttäuschende Ergebnisse der Laparoskopie bei Karzinomen des ösophago-gastralen Überganges und einer hohen Rate an frustranen Laparotomien, da in dieser Studie auf eine Eröffnung der Bursa omentalis verzichtet wurde, sich jedoch ausnahmslos alle übersehenen Befunde auf eine Ausbreitung des Tumors in dieses Gebiet zurückführen ließen(20). Trotzdem führen die aktuellen SAGES Guidelines für die Diagnostische Laparoskopie die Eröffnung und Inspektion der Bursa omentalis nicht in den Richtlinien und auch aktuelle Studien haben nach wie vor darauf verzichtet (1,67). Dem gegenüber steht eine große Zahl an Veröffentlichungen, die sich explizit für eine Präparation in diesem Gebiet

aussprechen (22,29,35,83). Auch im vorliegenden Patientengut war die Präparation der Bursa omentalis fester Bestandteil des Untersuchungsganges und in zahlreichen Fällen, z.B. der Erstdiagnose einer Pankreasinfiltration in 12 Fällen oder der Ausschluss einer angenommenen Pankreasinfiltration in 10 Fällen, profitierte der Patient unmittelbar davon.

Als zusätzliche Erweiterung der Diagnostischen Laparoskopie ist die laparoskopische Ultraschalluntersuchung (LUS) zu nennen, ohne dass sich die vorliegende Arbeit im Speziellen mit deren Anteil am diagnostischen Zugewinn beschäftigt hätte. Die Durchsicht aktueller Studien lässt jedoch den Schluss zu, dass die laparoskopische Ultraschalluntersuchung maßgeblichen Anteil an der Ausbeute therapierelevanter Befunde hat (14,30-32,41,57,100). Dabei kompensiert der LUS teilweise das Fehlen der taktilen Rückkopplung bei der Detektion von auffälligen Lymphknoten oder Metastasen in parenchymatösen Organen. Der diagnostische Mehrwert der einzig auf den LUS zurückzuführen ist, wird in aktuellen Veröffentlichungen mit 12-24% angegeben (32,41,100).

Es ist davon auszugehen, dass die Aussagekraft der EDL durch Einbeziehung der Peritoneallavage-Zytologie noch gesteigert werden kann. Allerdings ist auch hier die Diskussion über die Relevanz der Peritoneallavage noch nicht abgeschlossen. Van Dijkum postulierte 1998, nach einer Studie mit 449 Patienten und einem Benefit für nur 1,3% der Patienten durch die Lavagezytologie bei Gastrointestinalen Tumoren, auf die Lavagezytologie zu verzichten(71).

Auch in einer 2005 veröffentlichten Studie von Sotiropoulos et al mit 45 Magenkarzinompatienten ergab sich durch die Lavagezytologie bei keinem Patienten eine relevante zusätzliche Information (91). In der vorliegenden Untersuchung wurden bei 53 von 524 Patienten (10,1%) unerwartet freie Tumorzellen in der Lavagezytologie entdeckt, ohne dass eine makroskopische Tumorabsiedelung befundet werden konnte. Die Überlebenszeit dieser Patienten war in der Folge deutlich schlechter als bei Patienten mit unauffälliger Lavagezytologie. In der überwiegenden Zahl der Veröffentlichungen zum Magenkarzinom wird der Peritoneallavage ebenfalls eine zunehmende Bedeutung im Rahmen des Staging zugesprochen. In einer Studie von Burke et al 1998 wurden 127 Patienten einer Peritoneallavage unterzogen. Der

Nachweis einer positiven Lavage war hier prognostisch gleichwertig mit einem Tumorstadium IV nach UICC, unabhängig eines sonst unauffälligen Aspektes des Situs(15). Nakagawa et al 2007 fanden bei 27 von 93 Patienten (29%) eine positive Zytologie ohne Tumormanifestation und beschrieben ebenfalls deutlich reduzierte Überlebensraten dieser Patienten(67). In 4 Fällen lag eine positive Zytologie bei Patienten vor, bei denen die EDL eine makroskopische Peritonealkarzinose übersehen hatte. Dies ließ Nakagawa et al auch die Möglichkeit diskutieren mit Hilfe der Lavagezytologie die Zahl der falsch-negativen Laparoskopien zu reduzieren. Im eigenen Patientengut wurde zwar kein vergleichbarer Fall gefunden, jedoch kann durch die eigenen Ergebnisse und die Ergebnisse aktueller Studien der feste Platz der Lavagezytologie in der EDL begründet werden (6,19,48).

Der in der Literatur beschriebene, durchschnittlich 25% der Patienten betreffende, therapierelevante Zugewinn durch die Diagnostische Laparoskopie wird unter Berücksichtigung der angeführten Literatur und der eigenen Ergebnisse nur durch die Durchführung im Sinne einer Erweiterten Diagnostischen Laparoskopie, also inklusive einer Eröffnung und Inspektion der Bursa omentalis, der Durchführung eines LUS und Gewinnung einer Lavagezytologie erreicht.

Laparoskopie vs. Laparotomie

Anfänglich wurde insbesondere von chirurgischer Seite immer wieder eingewendet, dass die „offene“ diagnostische Laparotomie („Probepaparotomie“) zum Staging sinnvoller wäre. Mittlerweile wurde allerdings in mehreren Studien nachgewiesen, dass die Laparoskopie der diagnostischen Laparotomie aufgrund deutlich niedrigerer Komplikationsraten vorzuziehen ist. Eine Studie zur Komplikationsrate bei 747 Patienten wurde 1996 von Adamek et al herausgebracht(2). In einem Zeitraum von 9 Jahren kam es in diesem Patientenkollektiv in 11 Fällen (1,5%) zu Komplikationen. Darunter fanden sich Blutungen in 6 Fällen, 2 Darmperforationen und 3 weitere Komplikationen. Burke et al wertete 1997 111 Patienten mit Magenkarzinom und Laparoskopie bzw. explorativer Laparotomie aus. Die Komplikationsrate betrug hier 1% für die

Laparoskopie und 8% für die explorative Laparotomie. In derselben Studie wurden auch die Hospitalisationszeit beider Eingriffe verglichen. Sie betragen $1,4 \pm 1,4$ Tage für die Laparoskopie und $6,8 \pm 2,1$ Tage für die explorative Laparotomie. Dies macht einen weiteren Vorteil der Laparoskopie augenscheinlich, nämlich die kürzere Hospitalisationszeit und der damit verbundenen Möglichkeit, mit einer unter Umständen geplanten Folgetherapie, wie z.B. einer neoadjuvanten Chemotherapie, zeitnah zu beginnen. Die Morbidität im eigenen Patientengut mit 0,76% (4/524) bestätigen die Angaben in der Literatur. Dagegen ist die Hospitalisationszeit mit 6 Tagen (bei einer Spanne von 1 – 39 Tagen) im Vergleich länger, was jedoch hauptsächlich auf die im Allgemeinen verlängerten Liegedauern in Deutschland zurückzuführen sein wird. Ein weiteres Argument für die Laparoskopie liegt in der Möglichkeit, dass heute bei Irresektabilität des Befundes palliative operative Massnahmen (Resektion oder Bypass) minimal-invasiv durchgeführt werden können, um das symptomfreie Überleben zu verlängern. Die Durchführbarkeit dieser Operationen in minimalinvasiver Technik bei geringerer Morbidität und Mortalität und kürzerer Hospitalisationszeit wurde von zahlreichen Arbeitsgruppen gezeigt (13,18,95).

Diagnostische Genauigkeit der EDL bezogen auf den Goldstandard Intraoperative Befunderhebung bzw. histopathologischen Befund

Eine große Zahl von Veröffentlichungen zur EDL untersuchten deren diagnostischen Mehrwert im Vergleich zu bildgebenden Untersuchungsmodalitäten, allen voran der CT und der Endoskopie/EUS, teilweise ergänzt durch Ergebnisse des transkutanen Ultraschalls (14,20,30,33,42,54,57,59,62,64,67,75,83,91,100). Nur wenige Arbeiten überprüfen die „absolute“ diagnostische Leistungsfähigkeit der EDL bezogen auf den Goldstandard des intraoperativen Befundes bzw. der abschließenden histopathologischen Beurteilung des Resektats (9,23,24,72).

Durch das Studienprotokoll der EORTC-Studie, welches nach Abschluss des klinischen Staging die routinemäßige Durchführung einer EDL zum Ausschluss einer Peritonealkarzinose und die anschließende Randomisierung in einen

primär operativen oder einen neoadjuvanten Arm vorsah, war es in der vorliegenden Untersuchung möglich, die diagnostische Genauigkeit der EDL, wie auch die der präoperativen Bildgebung, am histopathologischen Befund zu überprüfen. Mit 145 Patienten ist dies auch international derzeit das größte Kollektiv.

Die Vergleichbarkeit der Ergebnisse für die diagnostische Leistungsfähigkeit in der Literatur ist problematisch, da die Darstellung bei den einzelnen Autoren variiert. Davies et al (24) ermittelten 1997 in einer Studie mit 96 Patienten eine diagnostische Genauigkeit der EDL von 83% bzw. 79% für den Lymphknotenstatus N1 bzw. N2, 95% bzw. 98% für die Infiltration des Kolons bzw. des Pankreas und eine diagnostische Genauigkeit von 100% für den Nachweis von Lebermetastasen und einer Peritonealkarzinose. Auch D'Ugo et al (23) wählten 1997 die Genauigkeit als Maß für die diagnostische Leistungsfähigkeit. Allerdings beschränkten sich die Autoren in ihrer Untersuchung an 100 Patienten auf die Angabe der Genauigkeit für das gesamte TNM-Stadium. Für die EDL betrug die diagnostische Genauigkeit 72%, für die präoperative Bildgebung (CT und US) betrug sie 38%.

Eine andere Darstellung für die diagnostische Leistungsfähigkeit wählten Blackshaw et al (9) 2003 in ihrer Studie mit 100 Patienten. Sie errechneten den gewichteten Kappa-Wert (Kw-Wert) für die Übereinstimmung der Bildgebung bzw. der Laparoskopie mit dem Ergebnis der definitiven Histologie. Bei der Berechnung des gewichteten Kappa-Wertes fallen größere Abweichungen stärker ins Gewicht als kleinere Abweichungen. Blackshaw et al beschränkten sich bei der Evaluation der präoperativen Bildgebung nur auf die Befunde der CT. Für die Einschätzung des T-Stadiums errechnete sich für die CT ein Kw von 0,336 und für den Nachweis von Fernmetastasen ein Kw von 0,378. Dabei entspricht ein Kw-Wert von 0,2 – 0,4 einer ausreichenden Übereinstimmung, ein Kw-Wert von 0,6 – 0,8 bezeichnet eine beachtliche Übereinstimmung. Im Vergleich dazu erreichte die EDL einen Kw-Wert von 0,455 für die korrekte Einschätzung des T-Stadiums und für den Nachweis von Fernmetastasen einen Kw-Wert von 0,73. Zusätzlich zum gewichteten Kappa-Wert werden wie in der überwiegenden Zahl der Veröffentlichungen auch von Blackshaw et al die Genauigkeiten der CT bzw. der EDL angegeben. Die CT erreichte hier für die

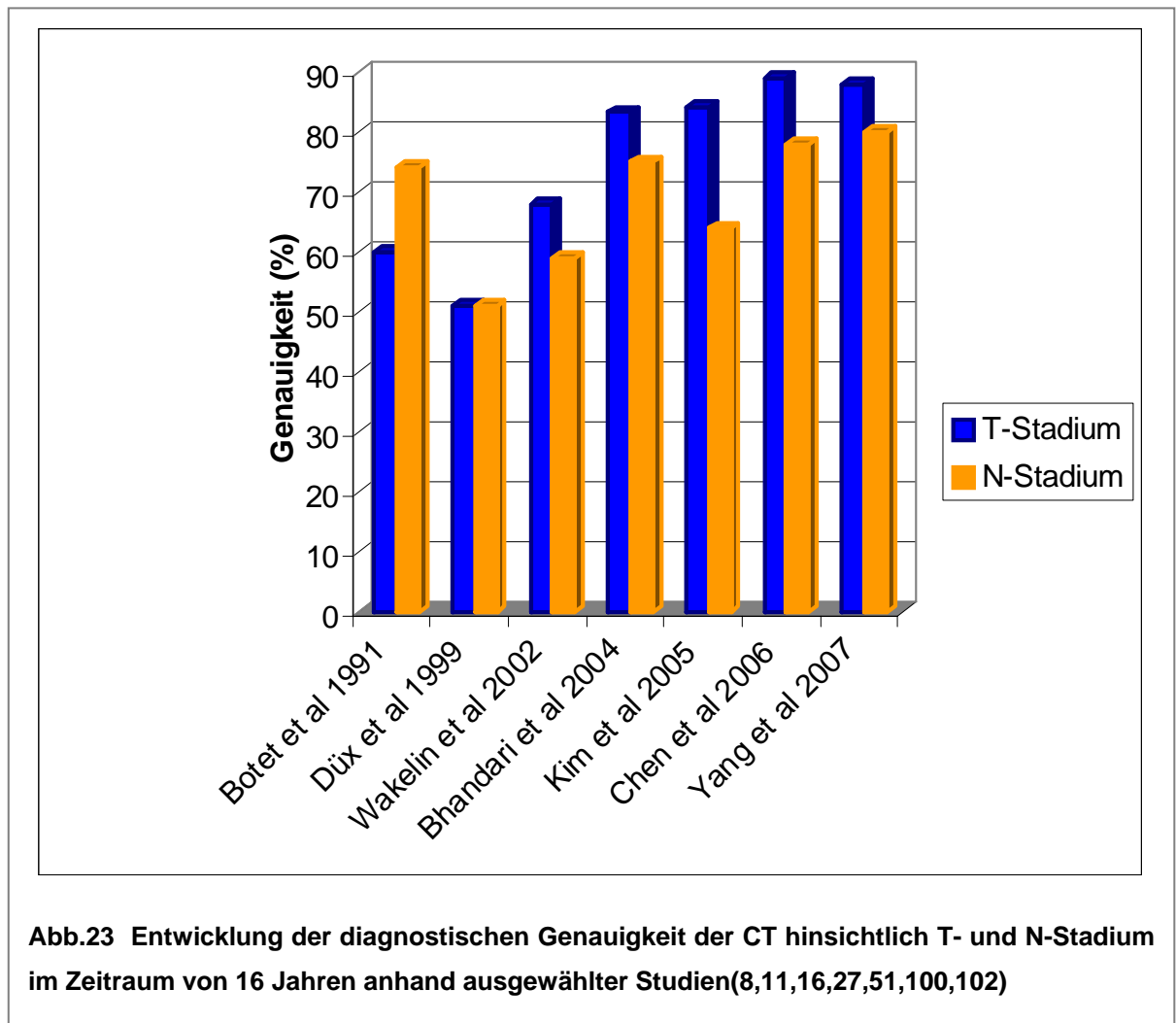
Einschätzung des Stadiums T1/2 89%, für T3 65%, für T4 66%, für den Nachweis von Fernmetastasen insgesamt 95%, wobei die Genauigkeit für den Nachweis einer Peritonealkarzinose bzw. den Nachweis von Lebermetastasen als separate Auswertung jeweils 93% ergab. Für die Laparoskopie zeigten sich für T1/2, T3 und T4 Genauigkeiten von 90%, 67% und 77%, für den Nachweis von Fernmetastasen 85% und für den Nachweis einer Peritonealkarzinose bzw. von Lebermetastasen 85% bzw. 90%. Auch Onate-Ocana et al (72) beschrieben 2001 die diagnostische Leistungsfähigkeit der EDL hinsichtlich der T-Klassifikation mit Hilfe des Kw-Wertes. In einer Studie mit 63 Patienten erreichte die Laparoskopie hier einen Kw-Wert von 0,82. Bei der Bewertung der Leistungsfähigkeit der EDL hinsichtlich des Nachweises von Fernmetastasen beschränken sich die Autoren allerdings auf die Angabe der likelihood ratio von 40,4 für eine positive Diagnose und 0,015 für eine negative Diagnose.

In der vorliegenden Untersuchung beträgt die Genauigkeit der EDL für den Nachweis einer Peritonealkarzinose 82,8% (Genauigkeit der präoperativen Bildgebung 73,1%), 96,6% (94,5%) für den Nachweis von Lebermetastasen, 94,4% (95,2%) bezüglich intraabdomineller Fernmetastasen und 65,5% (52,4%) für die korrekte Einschätzung des T-Stadiums. Damit korrelieren die eigenen Ergebnisse mit den Ergebnissen der Literatur.

Schwindende Bedeutung der EDL angesichts der technischen Entwicklung der Bildgebung?

Die hier vorgelegten Daten haben einem Trend zu einem niedrigeren Anteil an therapie relevanten Befunden im Laufe der Jahre erkennen lassen. War dieser Anteil über den Zeitraum der 90er Jahre relativ konstant bei ca. 30% geblieben, nahm der Anteil der Untersuchungen mit therapie relevanten Befunden ab dem Jahr 2001 auf Werte zwischen 10 – 16% ab. Eine 2005 von Blackshaw et al veröffentlichte Studie deutet darauf hin, dass dies auf den technischen Fortschritt auf dem Gebiet der Bildgebung zurückzuführen ist (10). Blackshaw verglich in dieser Studie jeweils die Übereinstimmung des Spiral-CT und des multislice-CT mit der postoperativen Histologie im Hinblick auf T, N, M1 (Leber) und M1 (Peritoneum). Es ergab sich ein signifikanter Unterschied zugunsten

des multislice-CT und Blackshaw folgerte daraus, dass die Bedeutung des CT in der präoperativen Diagnostik mehr und mehr zunehmen wird. Untersucht man die Literatur der vergangenen 16 Jahre hinsichtlich der diagnostischen Genauigkeit der CT in der Einschätzung des T- und N-Stadiums beim Magenkarzinom, so zeigt sich tatsächlich eine stetige Zunahme der Genauigkeit (Abb. 23). In einer aktuellen Studie von Yang et al mit 44 Patienten wurde mit einem 64-Zeilen-Computertomograph eine Genauigkeit von 88 % für das T-Stadium und eine Genauigkeit von 80% für das N-Stadium erreicht(102). Yang wertete die 64-Zeilen-CT daraufhin als viel versprechende Technik für die Detektion und das Staging des Magenkarzinoms.



Auf der anderen Seite liegt der Anteil der EDL mit einer Änderung des Therapieregimes in der Literatur seit Jahren unverändert in etwa bei 27% der Eingriffe (siehe Tab. 24). Allerdings bleibt zu beachten, dass bei den genannten Studien jeweils ein entsprechend der Patientenzahl größerer Zeitraum ausgewertet wurde, ohne die Entwicklung der letzten Jahre gesondert zu betrachten. In den eigenen Daten zeigte sich eine deutliche Abnahme der EDL mit resultierender Änderung des Therapieregimes auf Werte zwischen 10% und 16% ab dem Jahr 2002 bis 2005. Dieser Zeitraum ist in den aktuellen Veröffentlichungen nur bei Nakagawa et al eingeschlossen, ohne dass hier jedoch eine ähnliche Beobachtung beschrieben wird(67).

Zum aktuellen Zeitpunkt ist nach Lage der Literatur und gestützt durch eigene Daten die EDL im Staging des Magenkarzinoms nach wie vor unentbehrlich wenn die Infiltration von Nachbarorganen oder eine peritoneale Aussaat vermutet wird. Es ist allerdings eine Tendenz zur Abnahme der klinischen Relevanz in den letzten fünf Jahren analog zur technischen Entwicklung, insbesondere der CT erkennbar. Vergleichende Daten mit den neuesten Gerätegenerationen, wie z.B. einem 64-Zeilen-CT im Rahmen einer prospektiven Betrachtung liegen noch nicht vor und müssen abgewartet werden.

Definition von Selektionskriterien

„Der Nachteil einer unnötigen Laparoskopie bei einem Patienten mit M0 ist kleiner als eine unnötige Laparotomie bei einem Patienten mit M1 (83).“ Nach diesem Grundsatz wurde über Jahre hinweg von den Befürwortern der Diagnostischen Laparoskopie die Indikation zur Laparoskopie grosszügig gestellt. Vor dem Hintergrund der individualisierten Behandlungsmethoden und den Weiterentwicklungen auf dem Gebiet der technischen Untersuchungen wäre es jedoch wünschenswert, den Prozentsatz der unnötigen, weil negativen EDLs zu reduzieren. Dazu müssten geeignete Selektionskriterien gefunden werden, die die Wahrscheinlichkeit eines diagnostischen Zugewinns durch die EDL erhöhen.

Fujimura et al versuchten 2002 eine Vorhersage für das Auftreten einer Peritonealkarzinose mit Hilfe des Tumormarkers CA 125 zu treffen(33). Tatsächlich war ein stark erhöhter CA 125 Wert bei 11 von 39 Patienten mit dem vermehrten Auftreten einer Peritonealkarzinose korreliert. Allerdings zeigte sich auch bei 9 von 26 Patienten mit nicht erhöhtem CA 125 Wert eine Peritonealkarzinose. Zudem konnte mit Hilfe des CA 125 keine Aussage über Ausbreitung oder Grad der Erkrankung gemacht werden. Dies ergänzte die diagnostische Laparoskopie, die in dieser Untersuchung eine diagnostische Genauigkeit von 92% im Hinblick auf den Nachweis einer Peritonealkarzinose erreichte, während die bildgebende Diagnostik 67% erreichte. Aus diesen Gründen postulierten die Autoren, dass die Laparoskopie bei Patienten mit erhöhtem CA 125 besonders lohnenswert sei. Eine ähnliche Einschätzung trafen Nakata et al 1998(68). In einer Serie von 384 Patienten mit Magenkarzinom zeigte sich das CA 125 erhöht analog zur Ausprägung der peritonealen Aussaat. Bei nicht erhöhten CA 125 Werten lag mit einer Übereinstimmung von 95,7% bei der Exploration keine Peritonealkarzinose vor, bei erhöhten Werten dagegen wurde in 39,4% der Fälle eine Peritonealkarzinose nachgewiesen. Auch hier empfahlen die Autoren, insbesondere die Patienten mit erhöhtem CA 125 im Vorfeld der weiterführenden Therapie einer Laparoskopie zu unterziehen. Von den 524 Patienten der vorliegenden Betrachtung wurde der CA 125 Wert nicht erhoben, so dass aktuell keine Aussage dazu getroffen werden kann. Die in der Literatur beschriebenen Beobachtungen bezüglich des CA 125 zeigen allerdings interessante Ansätze auf, und werden in zukünftigen, prospektiven Untersuchungen zur EDL mit einfließen.

In einer jüngst veröffentlichten amerikanischen Studie wurden die Daten von 657 Patienten ausgewertet, die im Zeitraum von 10 Jahren im Rahmen einer diagnostischen Laparoskopie untersucht worden waren(83). Bei 31% der Patienten lag eine Fernmetastasierung vor. Klinische Variablen, die mit einer hohen Prävalenz der Fernmetastasierung verbunden waren, waren die Lokalisation der Tumoren im gastro-ösophagealen Übergang (Prävalenz 42%) und Totalkarzinome des Magens (66%), eine geringe Differenzierung (36%), sowie ein Patientenalter unter 70 Jahre (34%). Die Berücksichtigung der CT-

Befunde bei 65 Patienten aus diesem Kollektiv zeigte weiterhin, dass die Inzidenz von M1 besonders hoch war, wenn CT-morphologisch ein T3/T4 Tumor (63%) vorlag, oder intraabdominelle Lymphknoten mit einer Größe über 1 cm existierten (49%). Ein statistisch signifikanter Einfluss der Variablen ergab sich nur für die Tumorlokalisierung und die Lymphadenopathie. Die Autoren schlussfolgern, dass bei Vorliegen einer CT eine Laparoskopie unterlassen werden kann, wenn es sich beim Primärtumor nicht um einen Tumor des gastro-ösophagealen Überganges oder ein Totalkarzinom des Magens handelt und keine Lymphadenopathie vorliegt.

Die Daten im eigenen Patientengut bestätigen die höhere Prävalenz für eine Fernmetastasierung bei einem jüngeren Patientenalter wie dies auch schon in früheren Veröffentlichungen berichtet worden war (40,63). Auch bei Totalkarzinomen konnte im eigenen Patientengut eine höhere Prävalenz für eine Fernmetastasierung nachgewiesen werden, jedoch konnte die Bedeutung der Lokalisation nicht bestätigt werden. Auch die Differenzierung des Tumors hatte keinen Einfluss auf das Vorliegen einer Peritonealkarzinose

Von 108 eigenen Patienten mit Magenkarzinomen des Fundus, Korpus oder Antrums und entsprechender CT-Diagnostik, wurden n = 23 als N0 befundet. Bei n = 6 Patienten lag in der abschließenden Histologie eine Fernmetastasierung M1 vor. Die EDL konnte diese Fernmetastasierung bei n = 5 Patienten nachweisen.

Das von Sarela et al vorgeschlagene Selektionssystem birgt mehrere Probleme. Zum einen ist, wie oben eingehend dargestellt, die CT-morphologische Beurteilung der Lymphknoten anhand der Größe (bei Sarela et al ≥ 1 cm) fehlerbehaftet hinsichtlich der Dignität. Zum anderen umfasst es nur zwei Parameter, nämlich die Tumorlokalisierung und den Lymphknotenstatus. Das ist offensichtlich nicht ausreichend. In unserem Patientengut wären 21% der Patienten, bei denen entsprechend der Empfehlung von Sarela et al auf eine EDL verzichtet hätte werden können, unnötig laparotomiert worden.

Der im Rahmen dieser Arbeit vorgeschlagene Score wird mit klinischen Variablen errechnet, die ohne Mehraufwand im Zuge des klinischen Staging ohnehin gewonnen werden (Geschlecht, Alter, Tumorlokalisierung, Lauren-

Klassifikation, klinisches T-, N-, M-Stadium, Aszitesnachweis). Das Ergebnis als Punktwert selektioniert die Patienten, bei denen eine EDL voraussichtlich zu einem therapielevanten Zugewinn führt. Die Ermittlung einer ROC-Kurve mit einer Fläche unter der ROC-Kurve von 0,704 und die Anwendung des Scores auf retrospektive Patientendaten haben die Brauchbarkeit dieses Scores gezeigt. Die Vorhersage des Zugewinnes der EDL am Gesamtkollektiv mit $n = 524$ Patienten erreichte zwar mit 63,3% Vorhersagegenauigkeit nicht die selbe Genauigkeit wie das, dem Score zugrunde liegende Patientenkollektiv der 145 primär operierten Patienten, allerdings ist zu berücksichtigen, dass die Daten des Gesamtkollektivs durch den teilweise mehrmonatigen Abstand zwischen EDL und definitiver Histologie und vor allem durch eine erfolgte Vorbehandlung mittels Chemotherapie bzw. Radiochemotherapie verfälscht sind. Es gilt daher nun, im Rahmen einer prospektiven Studie die tatsächliche Vorhersagegenauigkeit zu ermitteln. In die bestehenden, klinischen Dokumentationssysteme integriert, könnte der Score eine brauchbare Entscheidungshilfe darstellen, um auf der einen Seite einen, wenn auch komplikationsarmen, so dennoch mit Risiken behafteten, chirurgischen Eingriff mit den entsprechenden Kosten und entsprechendem Aufwand zu vermeiden, auf der anderen Seite aber die Vorzüge und Stärken der EDL individuell bei den Patienten anzuwenden, die auf Grund ihrer Befundkonstellation am meisten davon profitieren.

6. Zusammenfassung

Die Therapie des Magenkarzinoms im Rahmen multimodaler Therapiekonzepte stellt hohe Anforderungen an ein exaktes, verlässliches Staging, da auf dieser Basis der individuelle Therapieplan zeit- und stadiengerecht festgelegt wird. Mit dem breiten Einsatz bildgebender Verfahren wird versucht, möglichst genaue Informationen über das Tumorstadium zu erhalten. Bekannte Defizite der Bildgebung hinsichtlich z. B. des Nachweises einer intraperitonealen Aussaat oder der Tumorausdehnung können in der klinischen Routine durch die Erweiterte Diagnostische Laparoskopie (EDL) ausgeglichen werden. Der klinische Stellenwert dieser Methode, unter besonderer Berücksichtigung des immensen technischen Fortschrittes seitens der Bildgebung, sollte durch Untersuchung des eigenen Krankenguts – mit 524 Patienten auch international eines der größten Kollektive – evaluiert werden.

In Zusammenschau mit aktuellen Literaturdaten konnte gezeigt werden, dass die EDL bei geringer Morbidität und Mortalität effektiv dazu beitragen kann, die Genauigkeit des präoperativen Tumorstagings zu erhöhen. In Übereinstimmung mit zahlreichen anderen Studien liegt dabei der Vorteil der EDL vor allem im Nachweis einer intraperitonealen Aussaat sowie in der Abschätzung des T-Stadiums.

Die „absolute“ diagnostische Leistungsfähigkeit der EDL im Vergleich zur definitiven Histologie konnte anhand des diesbezüglich zurzeit größten Patientenkollektives gezeigt werden.

Allerdings zeigte sich auch, dass die Änderungen des TNM-Stadiums und die Änderungen des Therapieregimes durch die EDL vor allem im Laufe der letzten 8 Jahre kontinuierlich abgenommen haben, während die bildgebenden Verfahren an diagnostischer Genauigkeit gewinnen.

Um den Einsatz der EDL zu optimieren und diejenigen Patienten zu selektionieren, die aufgrund ihrer Befundkonstellation am meisten von diesem Eingriff profitieren, wurde ein praktikables Selektionsinstrument entwickelt, welches mit Hilfe der üblichen Befunde den zu erwartenden diagnostischen Zugewinn durch die EDL abschätzen lässt.

7. Literaturverzeichnis

1. Guidelines for diagnostic laparoscopy. SAGES guidelines. Society of American Gastrointestinal Endoscopic Surgeons. *Surg Endosc* 13: 202-3, 1999.
2. Adamek HE, Maier M, Benz C, Huber T, Schilling D, Riemann JF. [Severe complications in diagnostic laparoscopy. 9 years experience in 747 examinations]. *Med Klin (Munich)* 91: 694-7, 1996.
3. Ajani JA, Mansfield PF, Janjan N, Morris J, Pisters PW, Lynch PM, Feig B, Myerson R, Nivers R, Cohen DS, Gunderson LL. Multi-institutional trial of preoperative chemoradiotherapy in patients with potentially resectable gastric carcinoma. *J Clin Oncol* 22: 2774-80, 2004.
4. Ajani JA, Winter K, Okawara GS, Donohue JH, Pisters PW, Crane CH, Greskovich JF, Anne PR, Bradley JD, Willett C, Rich TA. Phase II trial of preoperative chemoradiation in patients with localized gastric adenocarcinoma (RTOG 9904): quality of combined modality therapy and pathologic response. *J Clin Oncol* 24: 3953-8, 2006.
5. Bentrem D, Gerdes H, Tang L, Brennan M, Coit D. Clinical correlation of endoscopic ultrasonography with pathologic stage and outcome in patients undergoing curative resection for gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 14: 1853-9, 2007.
6. Bentrem D, Wilton A, Mazumdar M, Brennan M, Coit D. The value of peritoneal cytology as a preoperative predictor in patients with gastric carcinoma undergoing a curative resection. *Ann Surg Oncol* 12: 347-53, 2005.
7. Bernheim BM. Organoscopy. Cystoscopy of the abdominal cavity. *Ann Surg* 53: 764-7, 1911.
8. Bhandari S, Shim CS, Kim JH, Jung IS, Cho JY, Lee JS, Lee MS, Kim BS. Usefulness of three-dimensional, multidetector row CT (virtual gastroscopy and multiplanar reconstruction) in the evaluation of gastric cancer: a comparison with conventional endoscopy, EUS, and histopathology. *Gastrointest Endosc* 59: 619-26, 2004.
9. Blackshaw GR, Barry JD, Edwards P, Allison MC, Thomas GV, Lewis WG. Laparoscopy significantly improves the perceived preoperative stage of gastric cancer. *Gastric Cancer* 6: 225-9, 2003.
10. Blackshaw GR, Stephens MR, Lewis WG, Boyce J, Barry JD, Edwards P, Allison MC, Thomas GV. Progressive CT system technology and experience improve the perceived preoperative stage of gastric cancer. *Gastric Cancer* 8: 29-34, 2005.

11. Botet JF, Lightdale CJ, Zauber AG, Gerdes H, Urmacher C, Brennan MF. Preoperative staging of esophageal cancer: comparison of endoscopic US and dynamic CT. *Radiology* 181: 419-25, 1991.
12. Brenner B, Shah MA, Karpeh MS, Gonen M, Brennan MF, Coit DG, Klimstra DS, Tang LH, Kelsen DP. A phase II trial of neoadjuvant cisplatin-fluorouracil followed by postoperative intraperitoneal floxuridine-leucovorin in patients with locally advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 17: 1404-11, 2006.
13. Bruch HP, Schwandner O, Keller R. [Limitations of laparoscopic visceral surgery in oncology]. *Chirurg* 74: 290-300, 2003.
14. Burke EC, Karpeh MS, Conlon KC, Brennan MF. Laparoscopy in the management of gastric adenocarcinoma. *Ann Surg* 225: 262-7, 1997.
15. Burke EC, Karpeh MS, Jr., Conlon KC, Brennan MF. Peritoneal lavage cytology in gastric cancer: an independent predictor of outcome. *Ann Surg Oncol* 5: 411-5, 1998.
16. Chen CY, Hsu JS, Wu DC, Kang WY, Hsieh JS, Jaw TS, Wu MT, Liu GC. Gastric cancer: preoperative local staging with 3D multi-detector row CT--correlation with surgical and histopathologic results. *Radiology* 242: 472-82, 2007.
17. Chen J, Cheong JH, Yun MJ, Kim J, Lim JS, Hyung WJ, Noh SH. Improvement in preoperative staging of gastric adenocarcinoma with positron emission tomography. *Cancer* 103: 2383-90, 2005.
18. Choi YB. Laparoscopic gastrojejunostomy for palliation of gastric outlet obstruction in unresectable gastric cancer. *Surg Endosc* 16: 1620-6, 2002.
19. Chuwa EW, Khin LW, Chan WH, Ong HS, Wong WK. Prognostic significance of peritoneal lavage cytology in gastric cancer in Singapore. *Gastric Cancer* 8: 228-37, 2005.
20. Clements DM, Bowrey DJ, Havard TJ. The role of staging investigations for oesophago-gastric carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 30: 309-12, 2004.
21. Conlon KC. Staging laparoscopy for gastric cancer. *Ann Ital Chir* 72: 33-7, 2001.
22. D'Ugo DM, Coppola R, Persiani R, Ronconi P, Caracciolo F, Picciocchi A. Immediately preoperative laparoscopic staging for gastric cancer. *Surg Endosc* 10: 996-9, 1996.
23. D'Ugo DM, Persiani R, Caracciolo F, Ronconi P, Coco C, Picciocchi A. Selection of locally advanced gastric carcinoma by preoperative staging laparoscopy. *Surg Endosc* 11: 1159-62, 1997.

24. Davies J, Chalmers AG, Sue-Ling HM, May J, Miller GV, Martin IG, Johnston D. Spiral computed tomography and operative staging of gastric carcinoma: a comparison with histopathological staging. *Gut* 41: 314-9, 1997.
25. Dittler HJ, Siewert JR. Role of endoscopic ultrasonography in gastric carcinoma. *Endoscopy* 25: 162-6, 1993.
26. Dromain C, Leboulleux S, Auperin A, Goere D, Malka D, Lumbroso J, Schumberger M, Sigal R, Elias D. Staging of peritoneal carcinomatosis: enhanced CT vs. PET/CT. *Abdom Imaging* 2007.
27. Dux M, Richter GM, Hansmann J, Kuntz C, Kauffmann GW. Helical hydro-CT for diagnosis and staging of gastric carcinoma. *J Comput Assist Tomogr* 23: 913-22, 1999.
28. Fervers C. Die Laparoskopie mit dem Cystoskop. Ein Beitrag zur Vereinfachung der Technik und zur endoskopischen Strangdurchtrennung in der Bauchhöhle. *Med Klin (Munich)* 29: 1042-5, 1933.
29. Feussner H, Kraemer SJ, Siewert JR. [Staging laparoscopy]. *Chirurg* 68: 201-9, 1997.
30. Feussner H, Omote K, Fink U, Walker SJ, Siewert JR. Pretherapeutic laparoscopic staging in advanced gastric carcinoma. *Endoscopy* 31: 342-7, 1999.
31. Finch MD, John TG, Garden OJ, Allan PL, Paterson-Brown S. Laparoscopic ultrasonography for staging gastroesophageal cancer. *Surgery* 121: 10-7, 1997.
32. Flett ME, Lim MN, Bruce D, Campbell SH, Park KG. Prognostic value of laparoscopic ultrasound in patients with gastro-esophageal cancer. *Dis Esophagus* 14: 223-6, 2001.
33. Fujimura T, Kinami S, Ninomiya I, Kitagawa H, Fushida S, Nishimura G, Kayahara M, Shimizu K, Ohta T, Miwa K. Diagnostic laparoscopy, serum CA125, and peritoneal metastasis in gastric cancer. *Endoscopy* 34: 569-74, 2002.
34. Fukuya T, Honda H, Hayashi T, Kaneko K, Tateshi Y, Ro T, Maehara Y, Tanaka M, Tsuneyoshi M, Masuda K. Lymph-node metastases: efficacy for detection with helical CT in patients with gastric cancer. *Radiology* 197: 705-11, 1995.
35. Giger U, Schafer M, Krahenbuhl L. Technique and value of staging laparoscopy. *Dig Surg* 19: 473-8, 2002.
36. Gore RM. Upper gastrointestinal tract tumours: diagnosis and staging strategies. *Cancer Imaging* 5: 95-8, 2005.

37. Habermann CR, Weiss F, Riecken R, Honarpisheh H, Bohnacker S, Staedtler C, Dieckmann C, Schoder V, Adam G. Preoperative staging of gastric adenocarcinoma: comparison of helical CT and endoscopic US. *Radiology* 230: 465-71, 2004.
38. Halvorsen RA, Jr., Yee J, McCormick VD. Diagnosis and staging of gastric cancer. *Semin Oncol* 23: 325-35, 1996.
39. Hopkins H.H. On the diffraction theory of optical images. *Proc Soc Lond* 217: 408, 1953.
40. Hundahl SA, Phillips JL, Menck HR. The National Cancer Data Base Report on poor survival of U.S. gastric carcinoma patients treated with gastrectomy: Fifth Edition American Joint Committee on Cancer staging, proximal disease, and the "different disease" hypothesis. *Cancer* 88: 921-32, 2000.
41. Hunerbein M, Rau B, Hohenberger P, Schlag PM. [Value of laparoscopic ultrasound for staging of gastrointestinal tumors]. *Chirurg* 72: 914-9, 2001.
42. Hunerbein M, Rau B, Hohenberger P, Schlag PM. The role of staging laparoscopy for multimodal therapy of gastrointestinal cancer. *Surg Endosc* 12: 921-5, 1998.
43. Hur J, Park MS, Lee JH, Lim JS, Yu JS, Hong YJ, Kim KW. Diagnostic accuracy of multidetector row computed tomography in T- and N staging of gastric cancer with histopathologic correlation. *J Comput Assist Tomogr* 30: 372-7, 2006.
44. Jacobaeus HC. Über die Möglichkeit, die Zystoskopie bei der Untersuchung seröser Höhlen anzuwenden. *Münch Med Wschr* 57 (1910) 2090 2007.
45. Kalk H. Erfahrungen mit der Laparoskopie. Zugleich mit Beschreibung eines neuen Instrumentes. *Z Klin Med* 111: 303-48, 1929.
46. Kalk H., Brühl W. "Leitfaden der Laparoskopie und Gastroskopie". Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1951.
47. Kalk H., Brühl W., Siede W. Die gezielte Leberpunktion. *Dtsch Med Wochenschr* 69: 693-5, 1943.
48. Karpeh MS. [Influence of laparoscopic staging on therapy of stomach carcinoma]. *Chirurg* 73: 306-11, 2002.
49. Kelling G. Oesophagoskopie, Gastroskopie und Kōlioskopie. *Münch Med Wschr* 49 (1901) 21 2007.
50. Kienle P, Buhl K, Kuntz C, Dux M, Hartmann C, Axel B, Herfarth C, Lehnert T. Prospective comparison of endoscopy, endosonography and

- computed tomography for staging of tumours of the oesophagus and gastric cardia. *Digestion* 66: 230-6, 2002.
51. Kim HJ, Kim AY, Oh ST, Kim JS, Kim KW, Kim PN, Lee MG, Ha HK. Gastric cancer staging at multi-detector row CT gastrography: comparison of transverse and volumetric CT scanning. *Radiology* 236: 879-85, 2005.
 52. Kinkel K, Lu Y, Both M, Warren RS, Thoeni RF. Detection of hepatic metastases from cancers of the gastrointestinal tract by using noninvasive imaging methods (US, CT, MR imaging, PET): a meta-analysis. *Radiology* 224: 748-56, 2002.
 53. Korbsch R. "Lehrbuch und Atlas der Laparo- und Thorakoskopie". J F Lehmanns Verlag, München 1927.
 54. Kriplani AK, Kapur BM. Laparoscopy for pre-operative staging and assessment of operability in gastric carcinoma. *Gastrointest Endosc* 37: 441-3, 1991.
 55. Kwee RM, Kwee TC. Imaging in local staging of gastric cancer: a systematic review. *J Clin Oncol* 25: 2107-16, 2007.
 56. Lau W.Y., Leow C.K., Li AC. History of Endoscopic and Laparoscopic Surgery. *World J Surg* 21: 444-53, 1997.
 57. Lavonius MI, Gullichsen R, Salo S, Sonninen P, Ovaska J. Staging of gastric cancer: a study with spiral computed tomography, ultrasonography, laparoscopy, and laparoscopic ultrasonography. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 12: 77-81, 2002.
 58. Lee YT, Ng EK, Hung LC, Chung SC, Ching JY, Chan WY, Chu WC, Sung JJ. Accuracy of endoscopic ultrasonography in diagnosing ascites and predicting peritoneal metastases in gastric cancer patients. *Gut* 54: 1541-5, 2005.
 59. Lehnert T, Rudek B, Kienle P, Buhl K, Herfarth C. Impact of diagnostic laparoscopy on the management of gastric cancer: prospective study of 120 consecutive patients with primary gastric adenocarcinoma. *Br J Surg* 89: 471-5, 2002.
 60. Leichman L, Silberman H, Leichman CG, Spears CP, Ray M, Muggia FM, Kiyabu M, Radin R, Laine L, Stain S, . Preoperative systemic chemotherapy followed by adjuvant postoperative intraperitoneal therapy for gastric cancer: a University of Southern California pilot program. *J Clin Oncol* 10: 1933-42, 1992.
 61. Lim JS, Kim MJ, Yun MJ, Oh YT, Kim JH, Hwang HS, Park MS, Cha SW, Lee JD, Noh SH, Yoo HS, Kim KW. Comparison of CT and 18F-FDG pet for detecting peritoneal metastasis on the preoperative evaluation for gastric carcinoma. *Korean J Radiol* 7: 249-56, 2006.

62. Lowy AM, Mansfield PF, Leach SD, Ajani J. Laparoscopic staging for gastric cancer. *Surgery* 119: 611-4, 1996.
63. Maehara Y, Moriguchi S, Kakeji Y, Kohnoe S, Korenaga D, Haraguchi M, Sugimachi K. Pertinent risk factors and gastric carcinoma with synchronous peritoneal dissemination or liver metastasis. *Surgery* 110: 820-3, 1991.
64. McCulloch P, Johnson M, Jairam R, Fischer W. Laparoscopic staging of gastric cancer is safe and affects treatment strategy. *Ann R Coll Surg Engl* 80: 400-2, 1998.
65. Mochiki E, Kuwano H, Katoh H, Asao T, Oriuchi N, Endo K. Evaluation of ¹⁸F-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose positron emission tomography for gastric cancer. *World J Surg* 28: 247-53, 2004.
66. Mühe E. Die erste Cholezystektomie durch das Laparoskop. *Langenbecks Arch Chir* 396: 804, 1986.
67. Nakagawa S, Nashimoto A, Yabusaki H. Role of staging laparoscopy with peritoneal lavage cytology in the treatment of locally advanced gastric cancer. *Gastric Cancer* 10: 29-34, 2007.
68. Nakata B, Hirakawa-YS CK, Kato Y, Yamashita Y, Maeda K, Onoda N, Sawada T, Sowa M. Serum CA 125 level as a predictor of peritoneal dissemination in patients with gastric carcinoma. *Cancer* 83: 2488-92, 1998.
69. Nekarda H, Gess C, Stark M, Mueller JD, Fink U, Schenck U, Siewert JR. Immunocytochemically detected free peritoneal tumour cells (FPTC) are a strong prognostic factor in gastric carcinoma. *Br J Cancer* 79: 611-9, 1999.
70. Nguyen PT, Chang KJ. EUS in the detection of ascites and EUS-guided paracentesis. *Gastrointest Endosc* 54: 336-9, 2001.
71. Nieveen van Dijkum EJ, Sturm PD, de Wit LT, Offerhaus J, Obertop H, Gouma DJ. Cytology of peritoneal lavage performed during staging laparoscopy for gastrointestinal malignancies: is it useful? *Ann Surg* 228: 728-33, 1998.
72. Onate-Ocana LF, Gallardo-Rincon D, iello-Crocifoglio V, Mondragon-Sanchez R, de-la-Garza-Salazar J. The role of pretherapeutic laparoscopy in the selection of treatment for patients with gastric carcinoma: a proposal for a laparoscopic staging system. *Ann Surg Oncol* 8: 624-31, 2001.
73. Ott K, Sandler A, Becker K, Dittler HJ, Helmberger H, Busch R, Kollmannsberger C, Siewert JR, Fink U. Neoadjuvant chemotherapy with cisplatin, 5-FU, and leucovorin (PLF) in locally advanced gastric cancer: a prospective phase II study. *Gastric Cancer* 6: 159-67, 2003.

74. Ott K, Weber WA, Fink U, Helmberger H, Becker K, Stein HJ, Muller J, Schwaiger M, Siewert JR. Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in adenocarcinomas of the distal esophagus and cardia. *World J Surg* 27: 1035-9, 2003.
75. Ozmen MM, Zulfikaroglu B, Ozalp N, Ziraman I, Hengirmen S, Sahin B. Staging laparoscopy for gastric cancer. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 13: 241-4, 2003.
76. Pokieser P, Memarsadeghi M, Danzer M, Prokesch R, Partik B, Wenzl E. [Staging of carcinomas of the upper gastrointestinal tract. The current status of diagnostic imaging]. *Radiologe* 39: 555-61, 1999.
77. Potrc S, Skalicky M, Ivanecz A. Does endoscopic ultrasound staging already allow individual treatment regimens in gastric cancer. *Wien Klin Wochenschr* 118 Suppl 2: 48-51, 2006.
78. Prasad P, Schmulewitz N, Patel A, Varadarajulu S, Wildi SM, Roberts S, Tutuian R, King P, Hawes RH, Hoffman BJ, Wallace MB. Detection of occult liver metastases during EUS for staging of malignancies. *Gastrointest Endosc* 59: 49-53, 2004.
79. Rosch T. Endosonographic staging of esophageal cancer: a review of literature results. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 5: 537-47, 1995.
80. Rosin D. History. In: "Minimal Access Medicine and Surgery", Radcliff Medical Press, Oxford 1-9, 1993.
81. Rougier P, Lasser P, Ducreux M, Mahjoubi M, Bognel C, Elias D. Preoperative chemotherapy of locally advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 5 Suppl 3: 59-68, 1994.
82. Ruddock JC. Peritoneoscopy. *Western J Surg* 42: 392, 1934.
83. Sarela AI, Lefkowitz R, Brennan MF, Karpeh MS. Selection of patients with gastric adenocarcinoma for laparoscopic staging. *Am J Surg* 191: 134-8, 2006.
84. Semm K. Tissue-puncher and loop-ligation: new aids for surgical-therapeutic pelviscopy (laparoscopy) = endoscopic intraabdominal surgery. *Endoscopy* 10: 119-24, 1978.
85. Semm K. Die endoskopische Appendektomie. *Gynäkol Praxis* 7: 131-40, 1983.
86. Sandler A, Bottcher K, Etter M, Siewert JR. [Gastric carcinoma]. *Internist (Berl)* 41: 817-6, 828, 2000.
87. Siewert JR. [Trends in individualizing therapy of stomach carcinoma]. *Chirurg* 73: 305, 2002.

88. Siewert JR. [Therapy of advanced stomach cancer: multivisceral or multimodal?]. *Langenbecks Arch Chir* 378: 65, 1993.
89. Siewert JR, Bottcher K, Stein HJ, Roder JD. Relevant prognostic factors in gastric cancer: ten-year results of the German Gastric Cancer Study. *Ann Surg* 228: 449-61, 1998.
90. Smith JW, Brennan MF, Botet JF, Gerdes H, Lightdale CJ. Preoperative endoscopic ultrasound can predict the risk of recurrence after operation for gastric carcinoma. *J Clin Oncol* 11: 2380-5, 1993.
91. Sotiropoulos GC, Kaiser GM, Lang H, Treckmann J, Brokalaki EI, Pottgen C, Gerken G, Paul A, Broelsch CE. Staging laparoscopy in gastric cancer. *Eur J Med Res* 10: 88-91, 2005.
92. Stahl A, Ott K, Weber WA, Becker K, Link T, Siewert JR, Schwaiger M, Fink U. FDG PET imaging of locally advanced gastric carcinomas: correlation with endoscopic and histopathological findings. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 30: 288-95, 2003.
93. Steiner O.P. Abdominoskopie. *Schweiz Med Wschr* 54: 84-7, 1924.
94. Stolze M. Die Laparoskopie in der chirurgischen Diagnostik. *Langenbecks Arch Chir* 178: 288-300, 1934.
95. Suzuki O, Shichinohe T, Yano T, Okamura K, Hazama K, Hirano S, Kondo S. Laparoscopic modified Devine exclusion gastrojejunostomy as a palliative surgery to relieve malignant pyloroduodenal obstruction by unresectable cancer. *Am J Surg* 194: 416-8, 2007.
96. Trampisch H.J., Windeler J. *Medizinische Statistik*. 2. 2000. Springer Verlag, Heidelberg.
Ref Type: Serial (Book, Monograph)
97. Tsendsuren T, Jun SM, Mian XH. Usefulness of endoscopic ultrasonography in preoperative TNM staging of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 12: 43-7, 2006.
98. van Westreenen HL, Westerterp M, Bossuyt PM, Pruijm J, Sloof GW, van Lanschot JJ, Groen H, Plukker JT. Systematic review of the staging performance of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in esophageal cancer. *J Clin Oncol* 22: 3805-12, 2004.
99. Veress J. Neues Instrument zur Ausführung von Brust- und Bauchpunktionen und Pneumothoraxbehandlungen. *Dtsch Med Wochenschr* 64: 1480-1, 1938.
100. Wakelin SJ, Deans C, Crofts TJ, Allan PL, Plevris JN, Paterson-Brown S. A comparison of computerised tomography, laparoscopic ultrasound and endoscopic ultrasound in the preoperative staging of oesophago-gastric carcinoma. *Eur J Radiol* 41: 161-7, 2002.

101. Weiß C. Basiswissen Medizinische Statistik. 2. 2005. Springer Verlag, Heidelberg.
Ref Type: Serial (Book,Monograph)
102. Yang DM, Kim HC, Jin W, Ryu CW, Kang JH, Park CH, Kim HS, Jung DH. 64 multidetector-row computed tomography for preoperative evaluation of gastric cancer: histological correlation. J Comput Assist Tomogr 31: 98-103, 2007.
103. Yano M, Tsujinaka T, Shiozaki H, Inoue M, Sekimoto M, Doki Y, Takiguchi S, Imamura H, Taniguchi M, Monden M. Appraisal of treatment strategy by staging laparoscopy for locally advanced gastric cancer. World J Surg 24: 1130-5, 2000.
104. Yoon YC, Lee KS, Shim YM, Kim BT, Kim K, Kim TS. Metastasis to regional lymph nodes in patients with esophageal squamous cell carcinoma: CT versus FDG PET for presurgical detection prospective study. Radiology 227: 764-70, 2003.
105. Zollikofer R. Zur Laparoskopie. Schweiz Med Wschr 54: 264-5, 1924.

8. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AEG	Adenokarzinom des ösophago-gastralen Überganges
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CCC	Cholangiozelluläres Karzinom
CT	Computertomographie
CTx	Chemotherapie
CUP	Carcinoma of unknown primary, unbekannter Primärtumor
d.h.	das heisst
EDL	erweiterte diagnostische Laparoskopie
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EUS	endoskopischer Ultraschall
ggf.	gegebenenfalls
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
ID-Nummer	Identifikationsnummer
LK	Lymphknoten
LUS	Laparoskopischer Ultraschall
mg/dl	Milligramm pro Deziliter
MHz	Megahertz
min.	Minuten
ml	Milliliter
ml/kg	Milliliter pro Kilogramm
mm	Millimeter
µm	Mikrometer
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl
Pat.	Patient
PET	Positronenemissionstomographie
Tab.	Tabelle
UICC	Union international contre le cancer
z.B.	zum Beispiel

9. Danksagung

Ich möchte mich bei allen bedanken, die mich während der Arbeit an dieser Dissertation freundlich und kompetent unterstützt haben.

Vor allem danke ich Herrn Professor Dr. med. H. Feussner für die Anregung des Dissertationsthemas und die unermüdliche engagierte Betreuung der Arbeit.

Bei Frau Dipl.-Math. R. Busch des Instituts für Medizinische Statistik und Epidemiologie des Klinikums rechts der Isar möchte ich mich sehr herzlich für die geduldige Unterstützung bei der statistischen Auswertung bedanken.

Dem Team der Arbeitsgruppe MITI des Klinikums rechts der Isar danke ich für die freundschaftliche Zusammenarbeit und Hilfsbereitschaft bei ungezählten kleinen Sorgen und Nöten.

Besonders möchte ich meiner Familie und meinen Freunden danken, die mir immer Rückhalt, Motivation und Freude gegeben haben.