

H. J. Stein¹ · B. H. A. von Rahden¹ · H. Höfler² · J. R. Siewert¹

¹Chirurgische Klinik und Poliklinik, Klinikum rechts der Isar der TU München

²Institut für Pathologie und Pathologische Anatomie, Klinikum rechts der Isar der TU München

Karzinom des ösophago-gastralen Übergangs und Barrett-Ösophagus

Ein nahezu klares onkologisches Modell?

Zusammenfassung

Der Begriff „Adenokarzinom des ösophago-gastralen Übergangs“ (AEG) umfasst sowohl aus klinischer wie auch aus tumorbiologischer Sicht unterschiedliche Tumorentitäten. Die rein anatomisch-topographische Klassifikation der AEGs in Adenokarzinome des distalen Ösophagus (AEG I), eigentliche Kardiakarzinome (AEG II) und subkardiale Magenkarzinome (AEG III) trägt auch der unterschiedlichen Pathogenese dieser Tumoren Rechnung und wird zunehmend international akzeptiert. Eine auf dem Boden einer langjährigen gastroösophagealen Refluxkrankheit entstandene intestinale Metaplasie im distalen Ösophagus (d. h. Barrett-Ösophagus) lässt sich bei praktisch allen Patienten mit AEG-I-Tumoren nachweisen und stellt die wichtigste Präkanzerose dieser Tumoren dar. Die Pathogenese über ein Metaplasie-Dysplasie-Karzinom Sequenz ist hier gesichert. Der Barrett-Ösophagus gilt damit als ein Modell für Karzinogenese- und Präventionsstudien beim AEG I. Seine pathogenetische Rolle beim AEG II und III muss allerdings differenziert betrachtet werden. Anhand eigener Daten scheint eine Pathogenese analog der AEG-I-Tumoren bei bis zu 30% der als AEG II klassifizierten Karzinome denkbar. Die Mehrzahl der AEG-II-Tumoren zeigt jedoch morphologisch, biologisch und pathogenetisch größere Ähnlichkeiten mit den AEG-III-Tumoren und proximalen Magenkarzinomen.

Schlüsselwörter

Adenokarzinom · Ösophaguskarzinom · Magenkarzinom · Barrett-Ösophagus · Intestinale Metaplasie

Adenokarzinom des ösophago-gastralen Übergangs

Das Adenokarzinom des ösophago-gastralen Übergangs (AEG-Tumor), einst eine Rarität, rückt zunehmend in den Mittelpunkt des klinischen und wissenschaftlichen Interesses. Grund ist zum einen die nahezu epidemische Zunahme der Inzidenz dieser Tumoren in der westlichen Welt während der letzten Jahrzehnte, zum anderen die Assoziation von zumindest einem Teil dieser Tumoren mit der gastroösophagealen Refluxkrankheit und dem sogenannten Barrett-Ösophagus. Hinzu kommt die leichte endoskopische Zugänglichkeit dieser Körperregion für Biopsieentnahmen und damit die Möglichkeit von Früherkennung und präventiven Strategien [24, 29].

Epidemiologische Untersuchungen zeigen, dass sich die Inzidenz des Adenokarzinoms des ösophago-gastralen Übergangs in der westlichen Welt derzeit etwa alle 5–10 Jahre verdoppelt [16]. Diese Zunahmerate übertrifft die aller anderen malignen epithelialen Tumoren des Gastrointestinaltraktes. Im Gegensatz dazu zeigt das klassische Adenokarzinom des distalen Magens und das Plattenepithelkarzinom des distalen Ösophagus in Nordamerika und Westeuropa eine deutlich abnehmende Inzidenz.

Dieser Entwicklung wird in den gängigen Tumorklassifikations- und Stagingssystemen (UICC, AJCC, WHO) derzeit nicht ausreichend Rechnung getragen. Es werden keine dezidierten Richtlinien für die Klassifikation, das Staging und die Stadiengruppierung für

Tumoren des ösophago-gastralen Übergangs vorgegeben. Aufgrund ihrer Lokalisation zwischen Ösophagus und Magen werden die Adenokarzinome des ösophago-gastralen Übergangs deshalb entweder als Ösophagus- oder Magenkarzinom klassifiziert. Dies spiegelt sich auch im therapeutischen Zugang wieder. Während von manchen die Adenokarzinome des ösophago-gastralen Übergangs als Magenkarzinome, Ösophaguskarzinome oder als eigenständige Entität betrachtet und entsprechend therapiert werden, bevorzugen andere einen mehr differenzierten Zugang. Dies macht einen Vergleich von Therapieergebnissen zwischen verschiedenen Zentren praktisch unmöglich [27, 28].

Wesentliche Ursache dieser Konfusion ist ein derzeit fehlendes international akzeptiertes und leicht reproduzierbares Konzept der Definition des ösophago-gastralen Übergangs, d. h. der Kardia. Die Lösung dieses scheinbar einfachen Problems bietet in der klinischen Praxis allerdings größere Schwierigkeiten. Aus anatomischer Sicht stellt das untere Ende des unteren Ösophagusphinkters und damit der Übergang von

© Springer-Verlag 2003

Das Projekt wurde durch die Deutsche Krebshilfe, Verbundprojekt „Grundlagen der risikoadaptierten Therapie beim Barrett Karzinom“ unterstützt

Prof. Dr. H. J. Stein

Chirurgische Klinik und Poliklinik,
Klinikum rechts der Isar der TU München,
Ismaningerstraße 22, 81675 München
E-Mail: stein@nt1.chir.med.tu-muenchen.de

Carcinoma of the oesophagogastric junction and Barrett's esophagus: an almost clear oncologic model?

Abstract

From a clinical and biological point of view, the term „adenocarcinoma of the esophago-gastric junction“ (AEG) encompasses several distinct tumor entities. The topographic anatomic classification into adenocarcinoma of the distal esophagus (AEG I), true carcinoma of the cardia (AEG II), and subcardiac gastric cancer (AEG III) also reflects differences regarding the pathogenesis of these tumors and is increasingly accepted worldwide. Associated Barrett's esophagus, which usually develops as a consequence of chronic gastroesophageal reflux, can be documented in practically all patients with AEG I tumors and constitutes the most important precancerous lesion. A metaplasia-dysplasia-carcinoma sequence has been confirmed for these tumors. Barrett's esophagus is thus considered a model for studies on carcinogenesis and the prevention of esophageal adenocarcinoma. Its pathogenetic role in AEG II and III tumors must, however, be discussed differently. Our own experience shows that pathogenetic mechanisms similar to those in AEG I tumors may be present in up to 30% of tumors classified as AEG II. The majority of AEG II tumors, however, show morphologic, biologic and pathogenetic similarities with AEG III tumors and proximal gastric cancer

Keywords

Adenocarcinoma · Esophageal cancer · Gastric cancer · Barrett's esophagus · Intestinal metaplasia

Leitthema

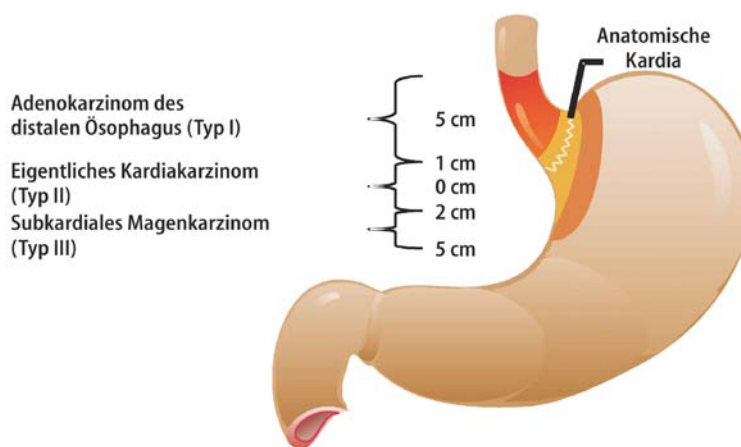


Abb. 1 ▲ Anatomisch-topographische Klassifikation der Adenokarzinome des ösophagogastralen Übergangs. (Nach Siewert et al. [21])

der ösophagealen zur gastralen Architektur der Tunica muscularis propria das Ende der Speiseröhre und den Beginn des Magens dar. Für den Kliniker ist dieses Kriterium nicht verwertbar, so dass in der Vergangenheit der endoskopisch leicht identifizierbare Übergang zwischen dem typischen Plattenepithel des Ösophagus und dem Zylinderepithel, d. h. die Z-Linie, als Kardia galt. Aufgrund der häufigen Proximalverlagerung der Z-Linie in den anatomisch eindeutigen Ösophagus vor allem bei Patienten mit Refluxkrankheit kann dies jedoch ebenfalls nicht als zuverlässige Landmarke für den gastroösophagealen Übergang akzeptiert werden. Vielmehr wird heute nach internationaler Konvention das proximale Ende der obersten Magenfalte als Ende des Ösophagus und Beginn des Magens akzeptiert [24]. Aber auch hier handelt es sich um eine vor allem für den untrainierten Endoskopiker nicht immer objektiv verifizierbare und reproduzierbare Landmarke.

Topographisch-anatomische Klassifikation der Adenokarzinome des ösophagogastralen Übergangs

Zur besseren Stratifizierung des chirurgischen Zugangsweges und des Ausmaßes der Resektion wurde von Siewert und Mitarbeitern im Jahr 1987 eine topographisch anatomische Klassifikation der Adenokarzinome des ösophagogastralen Übergangs vorgestellt [21]. Entsprechend dieser Klassifikation werden die Adenokarzinome im Bereich des ösophagogastralen Übergangs anhand

der Lage des Tumorzentrums (oder bei ausgedehnten Tumoren der Lage der Haupttumormasse) zur anatomischen Kardie in Adenokarzinome des distalen Ösophagus (AEG-I-Tumoren), eigentliche Kardiakarzinome (AEG-II-Tumoren) und subkardiale Magenkarzinome (AEG-III-Tumoren) differenziert (Abb. 1). Die Klassifikation erfolgt in Zusammenschau der Röntgenkontrastdarstellung, der Endoskopie (mit orthogradem Blick auf den Tumor und Retroflexion), der Computertomographie und ggf. dem intraoperativen Befund (Abb. 2). Bei nunmehr über 1500 derartig klassifizierten und resezierten Tumoren hat sich in der eigenen Erfahrung dieses System für die Wahl des chirurgischen Zugangs bewährt [20]. In einer Konsensus Konferenz der International Society für Diseases of the Esophagus und der International Gastric Cancer Association wurde dieses topographisch-anatomische Klassifizierungssystem 1997 als Basis für den internationalen Vergleich von Therapieergebnissen akzeptiert und zur breiten Verwendung empfohlen [22] und wird seither zunehmend weltweit eingesetzt [7, 9, 13, 30].

Eine Reihe neuerer Untersuchungen zeigt, dass diese Klassifikation auch den Gesichtspunkten der unterschiedlichen Tumorbiologie und Pathogenese der Adenokarzinome des ösophagogastralen Übergangs Rechnung trägt und eine Fokussierung auf Patientengruppen mit klar umschriebenen Tumorentitäten ermöglicht [22]. Auch beim derzeit viel diskutierten Aspekt des so genannten Barrett-Ösophagus als mögliche

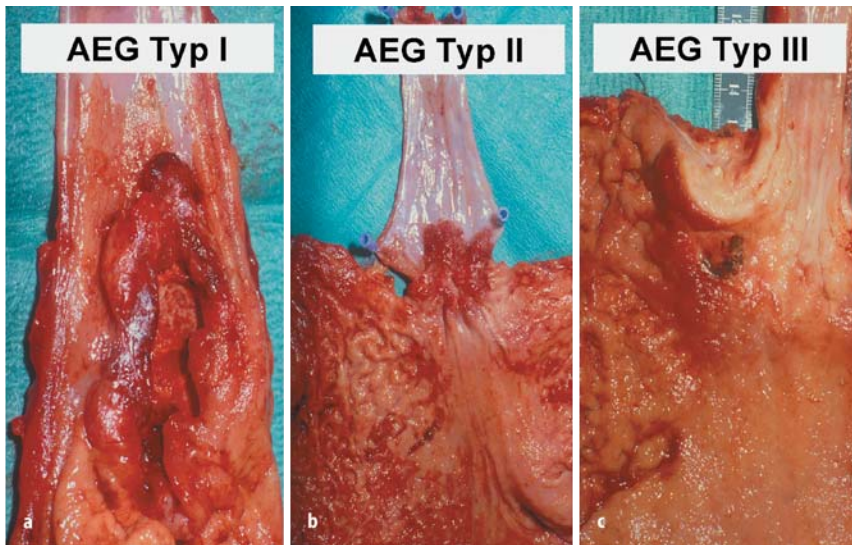


Abb. 2a–c ▲ Resektionspräparate typischer Adenokarzinome des ösophagogastralen Übergangs. a Adenokarzinom des distalen Ösophagus entstanden auf dem Boden einer ausgedehnten Barrett-Metaplasie (AEG-Typ I). b Typisches AEG II mit Tumorzentrum unmittelbar im Bereich der Kardia, kein Anhalt für Barrett-Ösophagus. c Subkardiales Magenkarzinom mit Infiltration der Kardia (AEG-Typ III), kein Anhalt für assoziierten Barrett-Ösophagus

Präkanzerose der Adenokarzinome des ösophagogastralen Übergangs wird da durch eine objektive und fokussierte Diskussion möglich.

Barrett-Ösophagus als Präkanzerose

Der so genannte Barrett-Ösophagus steht derzeit im Mittelpunkt kontroverser Diskussionen um mögliche Präventionsstrategien des Adenokarzinoms des ösophagogastralen Übergangs [1, 16]. Eine der wesentlichen Ursachen dieser Kontroversen ist die während der letzten Jahre mehrfach wechselnde Definition des Begriffs. Die derzeit am breitesten akzeptierte Definition des so genannten Barrett-Ösophagus basiert auf dem histologischen Nachweis einer intestinalen Epithelmetaplasie in einem endoskopischen sichtbaren Areal mit Zylinderepithelauskleidung im Bereich der distalen Speiseröhre. In Abhängigkeit von der Länge des Zylinderepithel-segments wird auch von „long-segment“ (>2–3 cm) oder „short-segment“ (<2–3 cm Länge) gesprochen. Davon abzugrenzen ist die so genannte intestinale Metaplasie der Kardia, d. h. der Nachweis einer intestinalen Metaplasie in Biopsien, die „blind“, ohne endoskopischen Anhalt für Zylinderepithelmetaplasie, aus dem Bereich der Kardia entnommen wurden [24].

Aus klinischer Sicht ist der Barrett-Ösophagus somit eine kombiniert endoskopisch-histopathologische Diagnose: Der Endoskopiker äußert den Verdacht auf einen Barrett-Ösophagus, wenn die Z-Linie oralwärts verschoben ist. Bestätigt werden muss die Diagnose durch die histopathologische Untersuchung einer Probenentnahme aus diesem Bereich: In H&E und Alzianblau gefärbten Biopsien wird nach einer intestinalen Metaplasie gesucht, die durch glandulär differenzierte Mukosa mit darin enthaltenen Becherzellen charakterisiert ist (Abb. 3) [18, 24].

Ein eindeutig erhöhtes Karzinomrisiko galt früher nur für den „Long-segment-Barrett-Ösophagus“ als gesichert. Neuere Untersuchungen zeigen jedoch auch für den „Short-segment-Barrett-Ösophagus“ ein erhöhtes Karzinomrisiko [24]. Kontrovers diskutiert wird allerdings noch ob und in welcher Weise die Länge des Barrett-Ösophagus mit dem Ausmaß des Karzinomrisikos korreliert [17]. Das klinische Bild ähnelt sich bei beiden Entitäten: Betroffen sind überwiegend männliche Raucher weißer Rasse, mit langjährigen Refluxsymptomen [8, 25]. Aus klinischer Sicht sollte daher derzeit nicht zwischen „Long-segment-“ und „Short-segment-Barrett-Ösophagus“ differenziert werden, da dies eine Verharmlosung des „Short-segment-Barrett-Ösophagus“ impliziert.

Vielmehr wird derzeit bei endoskopischem Befund einer Proximalverschiebung der Z-Linie und histologischem Nachweis einer intestinalen Metaplasie in diesem Bereich – unabhängig von der Längenausdehnung – das Vorliegen einer Präkanzerose angenommen und dies als Barrett-Ösophagus bezeichnet.

Im Gegensatz dazu gibt es derzeit keinen überzeugenden Beweis für ein erhöhtes Karzinomrisiko in einer nur histologisch nachgewiesenen intestinalen Metaplasie der Kardia, bei endoskopische unauffälliger Z-Linie [24]. Der für diesen Befund gelegentlich verwendete Begriff „Ultra-short-Barrett-Ösophagus“ ist irreführend und resultiert nur in einer Verunsicherung der betroffenen Patienten.

Anhand größerer Studien und Metaanalysen liegt das Risiko für die Entwicklung eines Adenokarzinoms im distalen Ösophagus bei Patienten mit bekanntem Barrett-Ösophagus zwischen 0,5 und 1% pro Jahr Follow-up und ist damit ca. 100fach höher als das der Normalbevölkerung [19]. Der Barrett-Ösophagus gilt damit als Präkanzerose. Da die intestinale Metaplasie im distalen Ösophagus in der Regel als Folge einer chronischen Schleimhautschädigung durch rezidivierenden und langjährigen gastroösophagealen Reflux entsteht, liegt hier ein direkter und vermutlich kausaler Zusammenhang zwischen einer der häufigsten gutartigen Erkrankungen und einem der bösartigsten Tumoren des oberen Gastrointestinaltraktes vor.

In-vitro-Experimente, Tierversuche und Beobachtungen bei Refluxpatienten haben gezeigt, dass ein kombinierter Reflux von Magensäure und Duodenalin-halt deutlich schädigender ist als der Reflux von Magensäure alleine [10, 12]. Unklar ist jedoch, warum der Barrett-Ösophagus nur bei einem geringen Teil der Patienten mit Reflux von Säure und Duodenalin-halt zum Adenokarzinom fortschreitet. Möglicherweise ist eine genetische Prädisposition verantwortlich: Epidemiologischer Hinweis hierfür ist unter anderem das Ergebnis einer neueren Untersuchung bei Zwillingen, die eine größere Konkordanz bei ein-eigen als bei zwei-eigen Zwillingen beschreibt [2].

Die Pathogenese des Adenokarzinoms im Barrett-Ösophagus folgt einer Metaplasie-Dysplasie-Karzinom-Sequenz [24]: Die chronische Schädigung

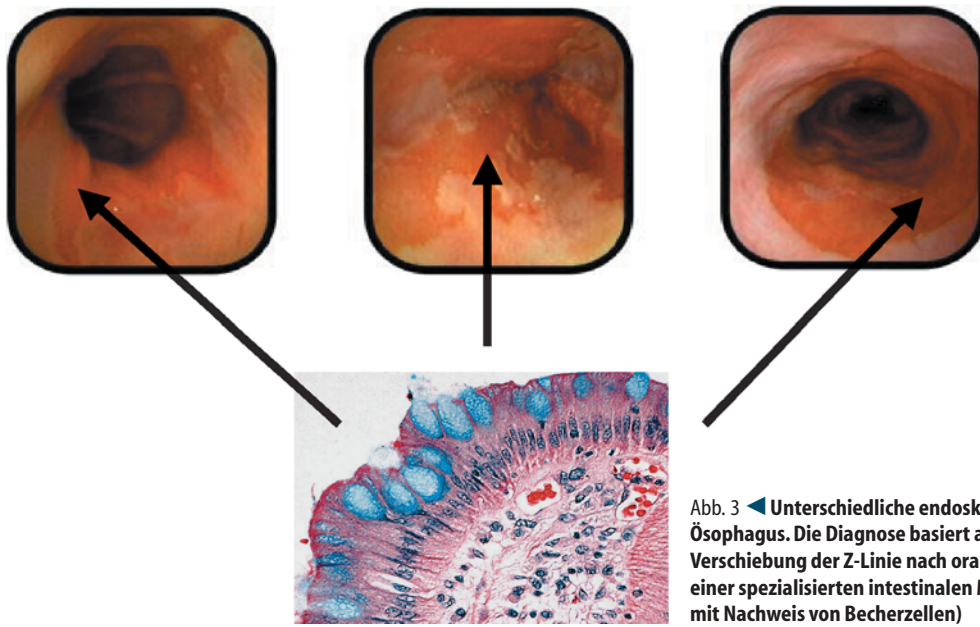


Abb. 3 ◀ **Unterschiedliche endoskopische Aspekte eines Barrett-Ösophagus. Die Diagnose basiert auf der endoskopisch sichtbaren Verschiebung der Z-Linie nach oral und dem histologischen Nachweis einer spezialisierten intestinalen Metaplasie (Alcian-Blau-Färbung mit Nachweis von Becherzellen)**

des normalen Plattenepithels durch rezidivierenden Reflux führt zunächst zur Refluxösophagitis und bei persistierendem Reflux zur Umwandlung des originalen Plattenepithels in ein spezielles Zylinderepithel (spezialisierte intestinale Metaplasie). Bei engmaschiger Überwachung derartiger Patienten können in der Regel vor Entstehung eines invasiven Karzinoms verschiedene Schweregrade der intraepithelialen Neoplasie (früher Dysplasie) im metaplastischen Epithel nachgewiesen werden.

Dies ist die Grundlage der derzeit breit praktizierten Überwachungsendoskopien. Auch wenn die Kosteneffektivität eines engmaschigen endoskopischen Überwachungsprogramms bei Patienten mit bekanntem Barrett-Ösophagus immer wieder angezweifelt wird [1], ist es unstrittig, dass damit Tumoren in frühen und kurablen Stadien entdeckt werden können [6]. Die Wasserscheide für die therapeutische Intervention liegt aus klinischer Sicht zwischen der niedriggradigen (low-grade) und hochgradigen intraepithelialen Dysplasie [16, 26].

Genetische Veränderungen

Zahlreiche genetische Veränderungen, welche die maligne Progression begleiten bzw. dieser zugrunde liegen, wurden bereits identifiziert: Hierzu zählt der Verlust der Expression der Tumorsuppressorgene p16 und p53, eine Überexpression von zellzyklusregulierenden Cyclinen, eine Induktion von Aneuploi-

die und der Verlust von Rb, DCC und APC sowie die Amplifikation von c-erb-b2 und eine vermehrte Transkription von c-myc. Eine Umschaltung zu einem „Antiapoptotischen Phänotyp“ während der Metaplasie-Dysplasie-Karzinom-Sequenz des Barrett-Ösophagus, charakterisiert durch eine vermehrte Expression von Bcl-xl und verminderte Expression von Bax, wurde kürzlich beschrieben [32]. Jedoch scheinen die wenigsten Gene eine hohe Penetranz aufzuweisen, so dass sich die zugrunde liegenden molekulargenetischen Veränderungen mehr als ein multifaktorielles genetisches Mosaik darstellen.

Weiterhin wurden durch Mitogene aktivierter Proteinkinase Signalweg als für die Karzinogenese maßgeblich postuliert. Dieser führt zu vermehrter Proliferation und verminderter Apoptose [14, 23]. Säure und Gallensalze vermitteln gemeinsam eine vermehrte Proliferation durch die Freisetzung von Prostaglandin E2 und Induktion der Cyclooxygenase-2 und Proteinkinase C [12]. Medikamentöse und chirurgische Refluxkontrolle vermögen diesen Zustand vermehrter Zellproliferation umzukehren, aber eine hypothetisch hierdurch bedingte Reduktion des Krebsrisikos zu belegen, ist bislang nicht gelungen.

Aufgrund der experimentell gezeigten pathogenetischen Rolle von COX-2 lag die Untersuchung eines potenziellen protektiven Effektes von nichtsteroidalen Antirheumatika (insbesondere selekti-

ven COX-2-Inhibitoren) nahe: Es wurde gezeigt, dass die Einnahme von Rofecoxib zu einer signifikanten Reduktion der COX-2-Expression, der PGE-2-Freisetzung und der Zellproliferation im Barrett-Ösophagus führt [11, 12]. Es wird als hochwahrscheinlich angesehen, dass COX-2-Inhibitoren als medikamentöse Prophylaxe der malignen Progression des Barrett-Ösophagus wirksam sind. Diese viel versprechenden, jedoch vorläufigen, Ergebnisse bedürfen weiterer wissenschaftlicher Untersuchung.

Der Barrett-Ösophagus gilt damit derzeit als Modell für Studien zur Karzinogenese und Prävention von Tumoren im oberen Gastrointestinaltrakt. Seine pathogenetische Rolle bei den verschiedenen Tumorentitäten am ösophagogastralen Übergang muss allerdings differenziert betrachtet werden

Barrett-Ösophagus und Adenokarzinom des ösophagogastralen Übergangs

AEG I

Die Rolle des Barrett-Ösophagus als Präkanzerose des Adenokarzinoms im distalen Ösophagus (AEG I) ist klar und allgemein akzeptiert. Mit guter histopathologischer Aufarbeitung von Resektionspräparaten lässt sich bei etwa 80% der Patienten mit AEG I ein mit dem Tumor assoziierter Barrett-Ösophagus, in der Regel auch mit angrenzenden intraepithelialen Neoplasien, nachweisen [20].

Tabelle 1

Intestinale Metaplasie, Assoziation mit intraepithelialen Neoplasien, Wachstumstyp nach Lauren und Helicobacter-pylori-Nachweis bei 150 resezierten AEG-Frühkarzinomen^a

	AEG I	AEG II	AEG III
„Intestinale Metaplasie“	97%	32%	7%
Assoziation mit intraepithelialer Neoplasie (Dysplasie)	78%	9%	3%
Intestinaler Typ nach Lauren	86%	56%	41%
Helicobacter-pylori-positiv	4%	23%	46%

^a Daten der Chirurgischen Klinik und Poliklinik, Klinikum rechts der Isar der TU München

In einer prospektiven Analyse resezierter T1-Adenokarzinomen im distalen Ösophagus lag die Rate des assoziierten Barrett-Ösophagus bei über 95% (Tabelle 1). Lokal fortgeschrittene AEG-I-Tumoren überwachsen häufig die oft nur kurzen Segmente einer zugrunde liegenden Barrett-Mukosa. Eine Assoziation mit einer Barrett-Mukosa kann demzufolge hier gelegentlich nicht nachgewiesen werden. In einer eigenen Untersuchung konnten wir bei 20 derartigen Patienten nach gutem Ansprechen auf eine neoadjuvante Chemotherapie aber den zugrunde liegenden Barrett-Ösophagus „demaskieren“ [31]. Das Adenokarzinom des distalen Ösophagus ohne begleitenden Barrett-Ösophagus stellt damit eine Rarität dar. Bei diesen seltenen Patienten muss von einer Pathogenese des Adenokarzinoms aus submukösen Ösophagusdrüsen ausgegangen werden.

AEG III

Im Gegensatz dazu ist beim subkardialen Magenkarzinom (AEG III) nur selten eine intestinale Metaplasie im distalen Ösophagus oder an der Kardia nachweisbar. In einer eigenen retrospektiven Untersuchung lag die Rate eines assoziierten Barrett-Ösophagus bei AEG-III-Tumoren in der Größenordnung von 2% [20], bei prospektiver Untersuchung primär resezierter subkardialer T1-Tumoren bei 7% (Tabelle 1). Eine wesentliche Rolle des Barrett-Ösophagus in der Pathogenese des AEG III kann damit ausgeschlossen werden.

Auch die Häufigkeit assoziierter Areale mit intraepithelialer Neoplasie, der Wachstumstyp nach Lauren und der Nachweis von Helicobacter pylorii zeigt

hier deutliche Unterschiede zum AEG I (Tabelle 1) und mehr Ähnlichkeiten mit weiter distal im Magenkorpus gelegenen Magenkarzinomen. Von großem Interesse sind allerdings die epidemiologischen, morphologischen und biologischen Unterschiede des AEG III zum Magenantrumkarzinom. Hier besteht weiterer Forschungsbedarf.

AEG II

Kontrovers diskutiert wird derzeit die pathogenetische Rolle des Barrett-Ösophagus und der intestinalen Metaplasie beim AEG II, dem eigentlichen Kardiakarzinom. Von einigen Autoren werden zum Teil sehr hohe Raten an assoziierten intestinalen Metaplasien der Kardia und kurzen Segmenten mit Barrett-Ösophagus bei resezierten Adenokarzinomen der Kardia beschrieben [4, 6]. Anhand dieser Befunde wird die intestinale Metaplasie auch als potenzieller Vorläufer des Kardiakarzinoms postuliert und ein pathogenetischer Mechanismus ähnlich dem des Barrett-Ösophagus und Adenokarzinoms im distalen Ösophagus propagiert [5, 15].

Die Theorie basiert auf dem Konzept, dass das bislang als regulär angesehene Kardiaepithel bereits das histopathologische Erscheinungsbild eines durch Reflux veränderten Epithels des proximalen Magens, und damit eine Metaplasie darstellt. Bei persistierendem Reflux schreitet dieses dann zur intestinalen Metaplasie der Kardia und von hier zum Kardiakarzinom oder eigentlichen Barrett-Ösophagus und Adenokarzinom im distalen Ösophagus fort [5, 6]. Verfechter dieser Theorie betrachten damit alle Adenokarzinome an und ober-

halb der Kardia als ein Kontinuum ein und desselben Krankheitsprozesses.

Gegen dieses Konzept spricht das im Vergleich zum AEG I andere biologische Verhalten der Kardiakarzinome, die bislang fehlende Reproduktion der Beobachtung dieser Autoren durch unabhängige Arbeitsgruppen und die Tatsache, dass ein longitudinales „Wachstum“ des Barrett-Ösophagus bislang nicht beobachtet wurde [3]. Im eigenen Krankengut wurde in einer retrospektiven Untersuchung bei etwa 10% der Patienten mit reseziertem AEG-II-Tumor ein assoziierter Barrett-Ösophagus nachgewiesen [20]. In einer prospektiven Untersuchung primär resezierter T1-AEG-II-Tumoren lag die Rate an assoziierten intestinalen Metaplasien bei 32% (Tabelle 1). In der Mehrzahl handelte es sich dabei um extrem kurze Segmente mit intestinaler Metaplasie oder um nur histologisch nachweisbare Befunde ohne makroskopisches Korrelat in der präoperativen Endoskopie, d. h. um eine intestinale Metaplasie der Kardia. Das postulierte pathogenetische Konzept für AEG-II-Tumoren ist damit allenfalls für einen kleinen Teil der AEG-II-Tumoren valide. Die überwiegende Mehrzahl der AEG-II-Tumoren zeigt epidemiologisch, morphologisch und molekularbiologisch mehr Ähnlichkeiten mit dem subkardialen Magenkarzinom (AEG III) als mit dem Adenokarzinom des distalen Ösophagus (AEG I; Tabelle 1).

Zusammenfassung und chirurgische Implikationen

Unter Berücksichtigung des Nachweises eines Barrett-Ösophagus trägt die ursprünglich aus topographisch-anatomischer und chirurgischer Sicht begründete Klassifikation der Adenokarzinome am ösophagogastralen Übergang auch den unterschiedlichen pathogenetischen Mechanismen bei diesen Tumoren gut Rechnung. Klar ist die Bedeutung des Barrett-Ösophagus als Präkanzerose des AEG I, die über eine Metaplasie-Dysplasie-Karzinom-Sequenz miteinander verbunden sind. Klar ist auch, dass dem Barrett-Ösophagus keine wesentliche Rolle in der Pathogenese des AEG III zukommt. Vielmehr scheinen hier ähnliche pathogenetische Mechanismen wie bei weiter distal gelegenen Magenkarzinomen vorzuliegen. Die unterschiedliche Pathogenese der AEG-I- und

-III-Tumoren unterstützt damit auch die Anwendung unterschiedlicher therapeutischer Prinzipien bei diesen verschiedenen Tumorentitäten. Unklar ist nach wie vor, ob die topographisch-anatomisch als AEG II klassifizierten Tumoren aus pathogenetischer Sicht eher den AEG-I- oder eher den AEG-III-Tumoren zuzuordnen sind. Anhand derzeit vorliegender Daten scheint eine Pathogenese analog den AEG-I-Tumoren bei bis zu 30% der als AEG II klassifizierten Karzinome denkbar. Die Mehrzahl der AEG-II-Tumoren zeigt jedoch morphologisch und biologisch Charakteristika ähnlich den AEG-III-Tumoren.

Die AEG Klassifikation bietet damit nicht nur eine Richtlinie für die Selektion des Therapieprinzips, Wahl des chirurgischen Zugangsweges und das erforderliche Ausmaß der Resektion, sondern ermöglicht auch die objektive Fokussierung auf die Analyse pathogenetischer Fragestellungen [28].

Literatur

- Blankenstein van M. (2002) Barrett's esophagus: so what! *Dis Esophagus* 15:1-4
- Cameron AJ, Lagergren J, Henriksson C, Nyren O, Locke GR 3rd, Pedersen NL (2002) Gastroesophageal reflux disease in monozygotic and dizygotic twins. *Gastroenterology* 122:55-59
- Cameron AJ, Lomboy CT (1992) Barrett's esophagus: age, prevalence, and extent of columnar epithelium. *Gastroenterology* 103:1241-1245
- Cameron AJ, Souto EO, Smyrk TC (2002) Small adenocarcinomas of the esophagogastric junction: association with intestinal metaplasia and dysplasia. *Am J Gastroenterol* 97:1375-1380
- Chandrasoma PT, Der R, Ma Y, Dalton P, Taira M (2000) Histology of the gastroesophageal junction: an autopsy study. *Am J Surg Pathol* 24:402-409
- DeMeester TR (2002) Surgical therapy for Barrett's esophagus: prevention, protection and excision. *Dis Esophagus* 15:109-116
- Hardwick RH, Williams GT (2002) Staging of oesophageal adenocarcinoma. *Br J Surg* 89:1076-1077
- Hirota WK, Loughney TM, Lazas DJ, Maydonovitch CL, Rholl V, Wong RK (1999) Specialized intestinal metaplasia, dysplasia, and cancer of the esophagus and esophago-gastric junction: prevalence and clinical data. *Gastroenterology* 116:277-285
- Ichikura T, Ogawa T, Kawabata T, Chochi K, Sugasawa H, Mochizuki H (2003) Is adenocarcinoma of the gastric cardia a distinct entity independent of subcardial carcinoma? *World J Surg* 27:334-338
- Kauer WK, Stein HJ (2002) Role of acid and bile in the genesis of Barrett's esophagus. *Chest Surg Clin N Am* 12:39-45
- Kaur BS, Khamnehei N, Irvani M, Namburu SS, Lin O, Triadafilopoulos G (2002) Rofecoxib inhibits cyclooxygenase 2 expression and activity and reduces cell proliferation in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 123:60-67
- Kaur BS, Triadafilopoulos G (2002) Acid- and bile-induced PGE(2) release and hyperproliferation in Barrett's esophagus are COX-2 and PKC-epsilon dependent. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 283: G327-334
- de Manzoni G, Pedrazzani C, Pasini F, Di Leo A, Durante E, Castaldini G, Cordiano C (2002) Results of surgical treatment of adenocarcinoma of the gastric cardia. *Ann Thorac Surg* 73:1035-1040
- Morales CP, Souza RF, Spechler SJ (2002) Hallmarks of cancer progression in Barrett's oesophagus. *Lancet* 360:1587-1589
- Nandurkar S, Talley NJ (1999) Barrett's esophagus: the long and the short of it. *Am J Gastroenterol* 94:30-40
- von Rahden BHA, Stein HJ, Siewert JR (2003) Barrett's Esophagus and Barrett's Cancer. *Curr Oncol Rep* 5:203-209
- Rudolph RE, Vaughan TL, Storer BE, Haggitt RC, Rabinovitch PS, Levine DS, Reid BJ (2000) Effect of segment length on risk for neoplastic progression in patients with Barrett esophagus. *Ann Intern Med* 132:612-620
- Sampliner RE (2002) The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology Updated guidelines for the diagnosis, surveillance, and therapy of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 97:1888-1895
- Shaheen NJ, Crosby MA, Bozymski EM, Sandler RS (2000) Is there publication bias in the reporting of cancer risk in Barrett's esophagus? *Gastroenterology* 119:333-338
- Siewert JR, Feith M, Werner M, Stein HJ (2000) Adenocarcinoma of the esophagogastric junction Results of surgical therapy based on anatomical/topographic classification in 1,002 consecutive patients. *Ann Surg* 232:353-361
- Siewert JR, Hölscher AH, Becker K, Gössner W (1987) Kardiakarzinom: Versuch einer therapeutisch relevanten Klassifikation. *Chirurg* 58:25-34
- Siewert JR and Stein HJ (1998) Classification of carcinoma of the oesophagogastric junction. *Br J Surg* 85:1457-1459
- Souza RF, Shewmake K, Terada LS, Spechler SJ (2002) Acid exposure activates the mitogen-activated protein kinase pathways in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 122:299-307
- Spechler SJ (2002) Clinical practice. Barrett's Esophagus. *N Engl J Med* 346:836-842
- Stein HJ, Feith M, Feussner H (2000) The relationship between gastroesophageal reflux, intestinal metaplasia and adenocarcinoma of the esophagus. *Langenbecks Arch Surg* 385:309-316
- Stein HJ, Feith M, Siewert R (2003) Approach to early Barrett's cancer. *World J Surg* 2003 (in press)
- Stein HJ, Feith M, Siewert JR (2000) Cancer of the esophagogastric junction. *Surg Oncol* 9:35-41
- Stein HJ, Feith M, Siewert JR (2000) Individualized surgical strategies for cancer of the esophagogastric junction. *Ann Chir Gynaecol* 89:191-198
- Stein HJ, Feith M, Siewert JR (2000) Malignant degeneration of Barrett's esophagus. *Clinical point of view. Rec Res Can Res* 155:119-122
- Swisher SG, Pisters PW, Komaki R, Lahoti S, Ajani JA (2000) Gastroesophageal junction adenocarcinoma. *Curr Treat Options Oncol* 1:387-398
- Theisen J, Stein HJ, Dittler HJ et al. (2002) Preoperative chemotherapy unmasks underlying Barrett's mucosa in patients with adenocarcinoma of the distal esophagus. *Surg Endosc* 16:671-673
- van der Woude CJ, Jansen PL et al. (2002) Expression of apoptosis-related proteins in Barrett's metaplasia-dysplasia-carcinoma sequence: a switch to a more resistant phenotype. *Hum Pathol* 33:686-692