

Chirurgische Relevanz bildgebender Diagnostik bei abdominalen Tumoren – Entscheidungswege

Chirurgische Relevanz präoperativer Diagnostik bei Tumoren des Gastrointestinaltrakts – Entscheidungswege beim Oesophagus-, Magen-, Colon- und Rectumcarcinom

J. R. Siewert, H. J. Stein und A. Sandler

Chirurgische Klinik und Poliklinik (Direktor: Prof. Dr. J. R. Siewert), Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München

Surgical relevance of diagnostic imaging techniques in pretherapeutic staging of carcinoma of the esophagus, stomach, colon and rectum

Summary. The increasing spectrum of therapeutic options for tumors of the gastrointestinal tract has resulted in a refinement of the pretherapeutic diagnostic strategies. The diagnostic approach in surgical institutions that are focused on primary surgical resection will therefore be much less sophisticated than in institutions who propose a selective therapeutic approach based on the pretherapeutic tumor stage and prognostic parameters. Pretherapeutic assessment of the depth of tumor infiltration, i.e. the T-category, is essential because most further diagnostic and therapeutic decisions are based on this information. This can today be achieved with a high degree of accuracy by endoscopy and endoscopic ultrasonography. Early T-stages (T1–2) are usually an indication for primary surgical resection and, after exclusion of distant metastases, no further diagnostic studies are required. In patients with locally advanced esophageal, gastric or rectum tumors (T3–4) multimodal therapeutic concepts should be considered. This usually requires additional diagnostic studies. None of the available diagnostic imaging modalities today allows satisfactory pretherapeutic assessment of lymph node metastases. The assumed nodular status should therefore currently not influence therapeutic decisions. Essential is, however, the assessment of distant metastases, since the documentation of distant tumor spread will change the therapeutic approach to a palliative situation. Detailed histologic and molecular-biologic assessment of tumor characteristics is growing in importance. This not only provides therapeutically relevant information regarding tumor grading, but opens the door towards a modern molecular diagnostic approach. It can be expected that in the near future a vast amount of relevant prognostic information can be obtained from endoscopic tumor biopsies, which may soon alter our therapeutic concepts.

Key words: Staging – Esophageal cancer – Gastric cancer – Colon cancer – Rectum cancer – Diagnostic imaging – Endoscopy – Endoscopic ultrasound – Surgical resection – Multimodal therapy.

Zusammenfassung. In Anbetracht der sich erweiternden therapeutischen Möglichkeiten bei gastrointestinalen Tumoren ist es auch zu einer Verfeinerung der prätherapeutischen Diagnostik gekommen. Allerdings ist die Diagnostik in Kliniken, in denen nicht das gesamte Spektrum der verfügbaren therapeutischen Möglichkeiten ausgeschöpft wird, eine sehr viel straffere und allein auf die chirurgische Therapie konzentrierte. Grundsätzlich ist die Erfassung der Wandinfiltrationstiefe, d.h. der T-Kategorie wichtig, weil alleine aufgrund der Festlegung dieser Kategorie wichtige weitere diagnostische und therapeutische Konsequenzen abzuleiten sind. Dies ist heute mittels Endoskopie und endoskopischem Ultraschall mit hoher Genauigkeit möglich. Wenig fortgeschrittene Tumoren (T1/2) stellen in aller Regel eine primär chirurgische Indikation dar. Lokal fortgeschrittene Tumoren (T3/4) müssen in Hinblick auf die Indikation zur multimodalen Therapie überprüft werden. Der direkte Nachweis von Lymphknotenmetastasen ist immer noch unbefriedigend. Aus dem angenommenen nodulären Status sollten deswegen keine wesentlichen therapeutischen Konsequenzen gezogen werden. Immer ist jedoch die Suche nach Fernmetastasen erforderlich, da beim Nachweis von Fernmetastasen nur eine palliative Therapie in Frage kommt. Neben der Erfassung des Tumorstadiums tritt mehr und mehr die biopsisch-histologische Detailbeurteilung des Tumors in den Vordergrund. Dadurch werden nicht nur wichtige und therapeutisch relevante Informationen zum Grading möglich, wir stehen darüber hinaus am Beginn einer modernen molekularen Diagnostik. Es steht zu erwarten, daß in absehbarer Zeit eine Fülle weiterer Informationen mit prognostischer Relevanz aus endoskopisch gewonnenen Biopsien erhalten werden können, die im Hinblick auf therapeutische Konsequenzen überprüft werden müssen.

Schlüsselwörter: Staging – Oesophaguscarcinom – Kardiocarcinom – Magencarcinom – Coloncarcinom – Rectumcarcinom – bildgebende Diagnostik – Endoskopie – endoskopischer Ultraschall – chirurgische Therapie – multimodale Therapie.

Eine zielgerichtete Diagnostik ist nicht allein aus ökonomischen Gründen sinnvoll, sondern vor allem auch unter dem Aspekt des Patientenkomforts. Sichergestellt werden kann sie am besten durch Erstellung sog. diagnostischer Entscheidungsbäume. Natürlich müssen derartige diagnostische Vorgaben lokale Gegebenheiten berücksichtigen. Dennoch erscheinen Rahmenempfehlungen möglich, die im folgenden für onkologische Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts versucht werden sollen. Wichtig bei der Abwägung, welche diagnostischen Schritte sinnvoll sind, ist die Beantwortung der Frage nach der jeweiligen therapeutischen Konsequenz. Dieser Gesichtspunkt muß vor allem in einer Zeit, in der die Medizin immer mehr von, durch die Industrie entwickelten, neuen bildgebenden Verfahren überschwemmt wird, zum Tragen kommen. Die Industrie bestimmt die Diagnostik, nicht unbedingt die medizinische Notwendigkeit. Der mögliche Aufwand an Diagnostik übertrifft somit derzeit bei weitem die therapeutischen Möglichkeiten. Richtlinien erscheinen auch deshalb wünschenswert.

In der Onkologie gilt es, die als eigenständig belegten Prognosefaktoren vor Therapiebeginn zu identifizieren, um daraus therapeutische Konsequenzen ableiten zu können (Tabelle 1) [9, 16]. Dabei bestimmt das verfügbare Therapiespektrum Umfang und Ausmaß der Diagnostik. Steht in einer Klinik die primäre chirurgische Therapie ganz im Vordergrund, kann eine straffere Diagnostik erfolgen als in einer Klinik, die multimodale Therapieprinzipien als sinnvoll erachtet und diese auch

zum Einsatz bringen möchte [22]. Gerade multimodale Therapien machen die Identifikation geeigneter Subgruppen notwendig, bei denen ein Ansprechen auf die präoperative Therapie erhofft werden kann [20]. Künftig wird der prätherapeutischen Evaluation der Responsewahrscheinlichkeit eine zunehmend größere Bedeutung zukommen. Derzeit muß die genetische bzw. molekularbiologische Diagnostik in der Routine noch weitgehend unberücksichtigt bleiben, weil belegte Fakten fehlen.

Allgemeine Vorbemerkungen zur Diagnostik

Unter den belegten Prognosefaktoren steht das Tumorstadium ganz im Vordergrund (Tabelle 1). Die T-, N- und M-Kategorien müssen dabei isoliert erfaßt werden. Bei den gastrointestinalen Hohlorganen läßt sich die *T-Kategorie*, also die Eindringtiefe des Tumors in die Organwand, am zuverlässigsten vom Lumen her mit dem endoluminalen Ultraschall (EUS) beurteilen. Die diagnostische Treffsicherheit liegt bei ca. 85%. Natürlich muß der Tumor mit der EUS-Sonde erreichbar und passierbar sein (Oesophagus, Magen, Rectum). Ebenso zuverlässig läßt sich auch die *Fernmetastasierung* erfassen. Hierfür stehen grundsätzlich der percutane Ultraschall und die Computertomographie zur Verfügung.

Unverändert problematisch ist dagegen die Erfassung der prognostisch so wichtigen *N-Kategorie*. Der EUS erlaubt die Beurteilung tumornaher Lymphknoten mit einer Zuverlässigkeit von ca. 75%. Die diagnostische Aussagekraft der Computertomographie und percutanen Sonographie ist hier auch nicht größer. Inwieweit moderne radioimmunologische Markierungen mit tumorspezifischen Antikörpern einen diagnostischen Fortschritt hinsichtlich des sog. nodulären Status ermöglichen, muß derzeit noch offen bleiben.

Tabelle 1. Gesicherte und mögliche, bislang nicht gesicherte, tumorbezogene Prognosefaktoren bei gastrointestinalen Tumoren [8]

Tumorentität	Gesicherte tumorbezogene Prognosefaktoren	Mögliche tumorbezogene Prognosefaktoren
Oesophaguscarcinom	<ul style="list-style-type: none"> • TNM-Kategorie • Anzahl positiver Lymphknoten • Lymphknotenratio 	<ul style="list-style-type: none"> • Lymphangiosis • Ploidie • Proliferationsmarker (PCNA, Ki-67, AgNORs u. a.) • Differenzierungs-/Invasionsmarker (CD-44, E-cadherin, EGFR u. a.) • Onko-/Suppressorgene (p53, <i>int-2</i>, <i>hst-2</i>, c-erbB-2 u. a.)
Magencarcinom	<ul style="list-style-type: none"> • TNM-Kategorie • Tumormarkerlevel (CEA, CA19-9) • Freie Tumorzellen • Anzahl positiver Lymphknoten • Lymphknotenratio 	<ul style="list-style-type: none"> • Tumorlokalisation • Ploidie • Proliferationsmarker (PCNA) • Differenzierungs-/Invasionsmarker (CD-44, E-cadherin, PAI-1, uPA u. a.) • Onko-/Suppressorgene (p-53 u. a.)
Colorectales Carcinom	<ul style="list-style-type: none"> • TNM-Kategorie • Grading • Venöse Infiltration 	<ul style="list-style-type: none"> • Lymphangiosis • Perineuralscheideninvasion • Tumorperforation/-obstruktion • Ploidie • Proliferationsmarker (DNA- Index, PCNA, Ki-67, AgNORs u. a.) • Differenzierungs-/Invasionsmarker (HLA, CEA, CA19-9, E-cadherin, Integrine, uPA, PAI-1, EGFR, Gastrinreceptor u. a.) • Onko-/Suppressorgene (c-myc, k-ras, nm23, p53, <i>mdr</i> u. a.)

Einen wesentlichen Fortschritt in der Diagnostik der Peritonealcarcinose hat in den letzten Jahren die *chirurgische Laparoskopie* gebracht. Sie ist das einzige Verfahren, das die Peritonealcarcinose zuverlässig erfaßt. Zusätzlich kann sie auch wichtige Beiträge zur Erfassung der N-Kategorie durch Biopsien oder Lymphknotenexstirpationen liefern. Seit Einführung des *laparoskopischen Ultraschalls* ist auch eine verbesserte Diagnostik von Lebermetastasen möglich geworden. Eine ganz aktuelle Bereicherung erbringt die Laparoskopie durch den potentiellen Nachweis von freien Tumorzellen in der Peritoneallavage. Allerdings ist die therapeutische Relevanz dieses Befundes derzeit noch nicht für alle Tumoren des Gastrointestinaltrakts abschließend beurteilbar.

Von zunehmender Bedeutung werden Informationen zum *Tumorgrading* im weitesten Sinne, also einschließlich der modernen biologischen und molekularen Marker (Tabelle 1). Voraussetzung sind multiple repräsentative Biopsien. Die moderne Pathologie erlaubt mehr und mehr Einblicke auch in die subcelluläre Ebene und kann somit eine Fülle von Informationen im Hinblick z. B. auf die Chancen einer geplanten präoperativen Chemotherapie liefern. Natürlich sind derartige Informationen nur dann sinnvoll, wenn das ganze Repertoire der modernen onkologischen Therapie genutzt werden soll.

Alle weiteren derzeit zur Verfügung stehenden Verfahren der Bildgebung wie die Kernspin- und Positronenemissionstomographie haben derzeit überwiegend wissenschaftliche Bedeutung. Die *Kernspintomographie* hat grundsätzlich den Vorteil, daß Tumoren in verschiedenen Ebenen dargestellt werden können. Sie kann gelegentlich bei parenchymatösen Organen eine bessere topographisch-anatomische Zuordnung zu Gefäß- und Gangstrukturen ermöglichen. Im Bereich der gastrointestinalen Hohlorgane tritt dieser Vorteil allerdings an Bedeutung zurück. In Erprobung befindet sich derzeit eine transrectal einführbare Magnetresonanzspule, die – vergleichbar dem EUS – eine sehr exakte Darstellung der Tumordinfiltrationstiefe beim Rectumcarcinom erlaubt. Inwieweit das sehr viel teurere Magnetresonanzverfahren den EUS an diagnostischer Treffsicherheit übertrifft, muß noch in Studien erprobt werden.

Die *Positronenemissionstomographie (PET)* ist aus den ersten Versuchsstadien heraus und in die klinische Routine eingeführt. Sie wird derzeit in der Differentialdiagnostik Tumor/Entzündung erprobt. Im Zusammenhang mit Tumoren der gastrointestinalen Hohlorgane scheint sie in erster Linie bei der Differentialdiagnostik extraluminaler Raumforderungen interessant. Hier scheint eine Differenzierung zwischen Tumorrezidiv und Narbe möglich. Inwieweit die PET auch zur Analyse der zu erwartenden Response von Tumoren unter Chemotherapie herangezogen werden kann, ist derzeit noch Gegenstand von Studien.

Allen bislang dargestellten Verfahren überlegen ist, zumindest in der Primärdiagnostik von Tumoren der gastrointestinalen Hohlorgane, die *Endoskopie*. Sie ist in der Lage, im für sie erreichbaren Gastrointestinaltrakt

mit hoher Zuverlässigkeit Tumoren aufzudecken und durch entsprechende Biopsien die histologische Sicherung zu ermöglichen. Der erfahrene Endoskopiker kann bereits aufgrund des makroskopischen Bilds zur wahrscheinlichen Wandinfiltrationstiefe und zur Prognose des jeweiligen Tumors Stellung nehmen. Entsprechende makroskopische Klassifikationen sind für die Tumoren der Speiseröhre und des Magens vorgegeben. Aufgrund dieser besonderen Vorzüge der Endoskopie steht sie stets an erster Stelle aller diagnostischer Maßnahmen. Grundsätzlich sollte die Diagnostik in Stufen erfolgen und nicht im Sinne einer „Schrotschuß-Diagnostik“. Ein entsprechendes Vorgehen für die einzelnen Organe sei im folgenden dargestellt.

Plattenepithelcarcinom des Oesophagus

Beim Plattenepithelcarcinom der Speiseröhre haben sich präoperative multimodale Therapiekonzepte meist in Form der kombinierten Radiochemotherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen Tumoren ohne Fernmetastasen weltweit durchgesetzt [7, 17, 26], so daß eine exakte Staging-Diagnostik sinnvoll und notwendig erscheint (Abb.1). Immer steht die *Endoskopie* am Beginn der Diagnostik. Sie ermöglicht die Entnahme von Biopsien und erlaubt damit nicht nur die histologische Sicherung des Tumors, sondern liefert auch bereits Informationen zum Tumorgrading. Das makroskopische Erscheinungsbild eines Tumors im Bereich der Speiseröhre läßt erste Rückschlüsse zur Prognose und zur wahrscheinlichen Wandinfiltrationstiefe zu [5, 11]. Die Endoskopie erlaubt auch, Zweitcarcinome im Bereich des Hypopharynx bzw. des Magens auszuschließen. In der Diagnostik von Frühcarcinomen und beim Verdacht auf multifocales Wachstum erfährt die Endoskopie durch die intravitale Färbung mit Lugol- oder Methylenblaulösung eine wesentliche Ergänzung [27]. Die Endoskopie gibt auch bereits erste Informationen zur Hö-

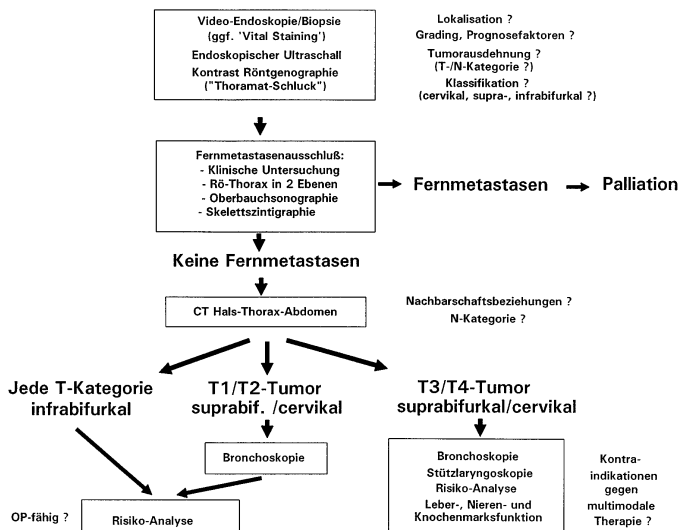


Abb.1. Stufendiagnostik beim Plattenepithelcarcinom des Oesophagus

henlokalisation des Tumors, d. h. seinen Bezug zum Tracheobronchialsystem.

Der Endoskopie schließt sich die *EUS-Untersuchung* an. Dieses Untersuchungsverfahren gibt exakte Informationen über die Wandinfiltrationstiefe des Oesophaguscarcinoms [4]. Sie ist darüber hinaus in der Lage, umgebende Strukturen (z. B. die Aorta) darzustellen und Tumordinfiltration bzw. Tumorausdehnung zu demonstrieren. Leider läßt sich im EUS die Trachea nicht darstellen, so daß die wichtige Frage nach einer Infiltration des Tracheobronchialsystems mit dem EUS nicht beantwortet werden kann. Voraussetzung für eine exakte Festlegung der T-Kategorie ist die Passierbarkeit des Tumors mit den immer noch relativ starkkalibrigen Schallköpfen. Keineswegs sollte, nur um die Passage des Schallkopfes zu ermöglichen, eine Aufbougieung des Tumors erfolgen. Immer läßt sich der Schallkopf zumindest am oberen Rand des Tumors einlegen und so dennoch eine Information über die Tumorumgebung gewinnen. Eigene Untersuchungen zeigen, daß bei mehr als 80% der Patienten mit nicht passierbarer Tumorstenose eine T3- oder T4-Kategorie vorliegt [4].

Da die Entscheidung, ob eine präoperative neoadjuvante Therapie indiziert ist, in erster Linie von der Tumoralokalisation abhängt, ist ein sog. *Thoramat-Breischluck* beim Oesophaguscarcinom nach wie vor empfehlenswert. Dieser Bariumbrei- oder Gastrografinschluck erlaubt eine exakte topographisch-anatomische Zuordnung des Tumors zu den Umgebungsstrukturen. Anhand dieser Untersuchung sollte man zwischen Tumoren mit potentiellem Bezug zum Tracheobronchialsystem (in der Regel oberhalb der Trachealbifurkation gelegen) und Tumoren ohne Bezug zum Tracheobronchialsystem (in der Regel unterhalb der Trachealbifurkation gelegen) unterscheiden. Sowohl die weitere Diagnostik wie auch die therapeutischen Konsequenzen orientieren sich an dieser Klassifikation des Primärtumors [19].

Immer muß die M-Kategorie sorgfältig analysiert werden, d. h. Fernmetastasen müssen ausgeschlossen werden, da der große Aufwand und das Risiko einer Oesophagektomie nur unter kurativen Gesichtspunkten zu vertreten ist. Zum Ausschluß von Fernmetastasen sollten neben der Thoraxübersichtsaufnahme eine Computertomographie des Thorax und Abdomens, eine percutane Ultraschalluntersuchung und – in Anbetracht nicht seltener Skelettmetastasen – eine Skelettszintigraphie erfolgen [4].

Beim Oesophaguscarcinom ist die Festlegung des nodulären Status derzeit noch unbefriedigend, dies um so mehr, als vergrößerte Lymphknoten zumindest im Bereich des Mediastinums geradezu zum Regelbefund gehören. Therapeutische Entscheidungen sollten deshalb nicht vom mediastinalen nodulären Status abhängig gemacht werden. Die eigentliche Tumorausdehnung und die mögliche Mitbeteiligung von Nachbarorganen können im EUS und im CT sicher beurteilt werden.

Für alle Tumoren, die oberhalb der Trachealbifurkation gelegen sind und potentiell eine Beziehung zum Tracheobronchialsystem haben, ist die *Tracheobronchoskopie* obligat. Nach wie vor bedeutet ein Tumorein-

bruch ins Tracheobronchialsystem Irresektabilität [19]. Eine eigene Entität innerhalb der oberhalb der Trachealbifurkation gelegenen Oesophaguscarcinome stellt das sog. *cervicale Oesophaguscarcinom* dar, welches per definitionem auf den cervicalen Teil der Speiseröhre beschränkt ist und in der Regel durch einen cervicalen Zugang mit oberer Sternotomie entfernt werden kann. Bei diesen seltenen Tumoren sollte die Beziehung zum Larynx und Hypopharynx und das Vorhandensein von Zweitumoren zusätzlich durch eine *Stützlaringskopie* abgeklärt werden.

Im Rahmen der präoperativen Diagnostik ist im Hinblick auf das nicht unerhebliche Risiko einer Oesophagektomie desweiteren eine genaue Analyse des physiologischen Status und der Belastbarkeit des Patienten unerlässlich. Hierzu hat sich die Risikoanalyse mit genauer Abschätzung der pulmonalen, kardiovaskulären, und hepatischen Funktion sowie des Allgemeinzustands und der Kooperationsfähigkeit des Patienten bewährt [1, 4]. Bei geplantem multimodalem Vorgehen mit präoperativer Chemo- oder Radiochemotherapie ist zusätzlich die Abklärung der Nieren- und Knochenmarkfunktion erforderlich.

Aus den so gewonnenen Befunden läßt sich folgende therapeutische Strategie ableiten [19]:

– *Plattenepithelcarcinome oberhalb der Trachealbifurkation (T3/4)* können aufgrund der engen Beziehung zwischen Oesophagus und Tracheobronchialsystem in der Regel nicht mehr radikal reseziert werden. Sie stellen die derzeit beste Indikation für multimodale Therapiekonzepte dar. Eine präoperative kombinierte Radiochemotherapie hat sich bewährt. Ihre Effektivität ist zumindest in Phase-II-Studien belegt. Eine Ausnahme bilden lediglich frühe Carcinome der Kategorie T1 und T2, bei denen multimodale Therapieprinzipien keinen Vorteil zur primären Resektion bieten.

– *Plattenepithelcarcinome ohne Bezug zum Tracheobronchialsystem* stellen dagegen primär eine chirurgische Indikation dar, es sei denn sie haben bereits Nachbarorgane infiltriert.

– Der Nachweis von *Fernmetastasen* stellt eine Kontraindikation für ein chirurgisches Vorgehen dar. Eine Indikation zur palliativen Oesophagektomie kann nur im Ausnahmefall gesehen werden.

– Zeigt die Risikoanalyse einen deutlich reduzierten Allgemeinzustand oder eine eingeschränkte kardiale, pulmonale oder hepatische Funktion muß mit einer postoperativen Letalität von über 20% gerechnet werden. Unabhängig von Tumoralokalisation und Tumorstadium sollten hier eine alleinige Radiochemotherapie oder lokale endoskopische Maßnahmen erwogen werden.

Adenocarcinom des oesophagoastralen Übergangs

Auch hier steht die Endoskopie ganz im Vordergrund (Abb. 2). Sie dient nicht nur der histologischen Sicherung, sondern vor allen Dingen auch der Klassifikation der Tumoren des gastrooesophagealen Übergangs in

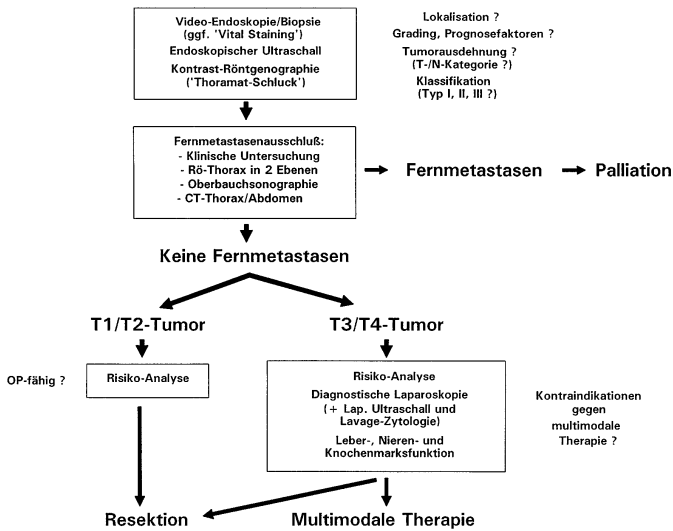


Abb. 2. Stufendiagnostik beim Adenocarcinom des oesophagogastralen Übergangs

Adenocarcinome des distalen Oesophagus (sog. Barrett-Carcinome oder Typ-I-Carcinome), die eigentlichen Kardiocarcinome (Typ-II-Carcinome) und subkardiale Magencarcinome, welche den distalen Oesophagus infiltrieren (Typ-III-Carcinome) [18, 24]. Um von einem Adenocarcinom im Oesophagus sprechen zu können, sollte sich das Tumorzentrum oder zumindest $\frac{2}{3}$ der Tumormasse im Bereich der tubulären Speiseröhre befinden. Da diese Tumoren in der Regel auf dem Boden eines Endobrachyoesophagus oder Barrett-Oesophagus entstehen, ist der gleichzeitige Nachweis einer intestinalen Zylinderepithelmetaplasie im distalen Oesophagus in Grenzfällen für die Klassifikation hilfreich. Aus therapeutischer Sicht wichtig ist vor allem die Abgrenzung der Adenocarcinome des distalen Oesophagus (Typ I), bei denen eine Oesophagektomie erforderlich ist. Die eigentlichen Kardiocarcinome (Typ II) und die subkardial entstehenden Magencarcinome mit sekundärer Infiltration des distalen Oesophagus (Typ III) können in der Regel durch eine transhiatal erweiterte Gastrektomie therapiert werden [24]. Die endoskopische Klassifikation der Adenocarcinome kann durch einen Röntgen-Thoramat-Schluck unterstützt werden, weil auch so die topographische Zuordnung der Tumoren gut möglich ist. Im Rahmen von Surveillance-Untersuchungen bei Patienten mit bekanntem Barrett-Oesophagus ist die intravitale Färbung zur Entdeckung von Frühcarcinomen von besonderer Bedeutung [27].

Biopsien sollten immer in ausreichender Zahl und Größe entnommen werden, da es über die Diagnosesicherung hinaus auch darum geht, Informationen zum Grading und zum Nachweis molekularer Marker zu erhalten. Dies ist vor allem im Hinblick auf die Identifizierung von Subgruppen, die möglicherweise von einer neoadjuvanten Therapie profitieren könnten, wichtig.

Wie beim Plattenepithelcarcinom des Oesophagus muß auch beim Adenocarcinom des oesophagogastralen Übergangs der Ausschluß von Fernmetastasen erfolgen. Dazu bietet sich neben der Thoraxübersichtsauf-

nahme die Computertomographie und die percutane Sonographie an. Auch hier ist es schwierig, eine sichere Erfassung des „nodulären Status“ zu erzielen. Der Verdacht auf das Vorliegen von Lymphknotenmetastasen sollte daher nicht als Kontraindikation zur Resektion herangezogen werden.

Bei den lokal fortgeschrittenen Adenocarcinomen des oesophagogastralen Übergangs hat sich in letzter Zeit die chirurgische diagnostische Laparoskopie als sinnvolle ergänzende diagnostische Maßnahme erwiesen. Bei der diagnostischen Laparoskopie geht es in erster Linie darum, eine Peritonealcarcinose auszuschließen, gleichzeitig kann aber die Suche nach Lebermetastasen durch den laparoskopischen Ultraschall bereichert werden. In einer eigenen Untersuchung fanden sich in der diagnostischen Laparoskopie mit laparoskopischem Ultraschall bei mehr als 25 % der Patienten zusätzliche, bisher nicht bekannte und therapierelevante Befunde [28]. Eine Abdominallavage zur Suche nach freien Tumorzellen sollte im Falle einer chirurgischen Laparoskopie obligat sein. Auch beim Adenocarcinom des oesophagogastralen Übergangs stellt die Risikoanalyse des Patienten eine wichtige Ergänzung der präoperativen Diagnostik dar und läßt geeignete Patienten für die Operation auswählen [4].

Die therapeutischen Konsequenzen aus der dargestellten Diagnostik sind einfach. Da die Adenocarcinome im Oesophagus in aller Regel distal gelegen sind, steht die chirurgische Therapie ganz im Vordergrund. Multimodale Therapiekonzepte, d.h. präoperative Polychemotherapie, kommen bei lokal fortgeschrittenen Tumoren ohne Fernmetastasen oder Peritonealcarcinose zum Tragen [21, 29].

Magencarcinom

Die wohl wichtigsten Fortschritte in der Therapie des Magencarcinoms sind in den letzten Jahren daraus entstanden, daß es möglich geworden ist, sog. Subgruppen zu identifizieren, die von multimodalen Therapieprinzipien profitieren [25]. Die grundsätzlich primär operative Entfernung des Magencarcinoms wird damit in Frage gestellt. Häufig kommt die Chirurgie erst als sog. „Second-line-Resektion“, d.h. nach neoadjuvanter Therapie zum Einsatz [23]. Um hier die adäquaten therapeutischen Entscheidungen treffen zu können, ist eine sorgfältige präoperative Diagnostik notwendig (Abb. 3).

Wie bei allen gastrointestinalen Tumoren beginnt auch beim Magencarcinom die Diagnostik mit der Endoskopie. Die Endoskopie legt die Tumorlokalisierung fest und kann aufgrund der Beschreibung der makroskopischen Wachstumsform (Borrmann-Klassifikation) bereits wesentlich zur prognostischen Einschätzung des Tumors beitragen [10]. Auch hier gilt es, bei der Endoskopie reichlich Biopsien zu entnehmen, die nicht nur der Diagnosesicherung dienen, sondern neben dem Grading vor allen Dingen auch Informationen zur Laurén-Klassifikation, d.h. zum Wachstumstyp, liefern sollen [13]. Die Information hinsichtlich des Wachstumstyps hat chirurgische Relevanz, da sie für das Resekti-

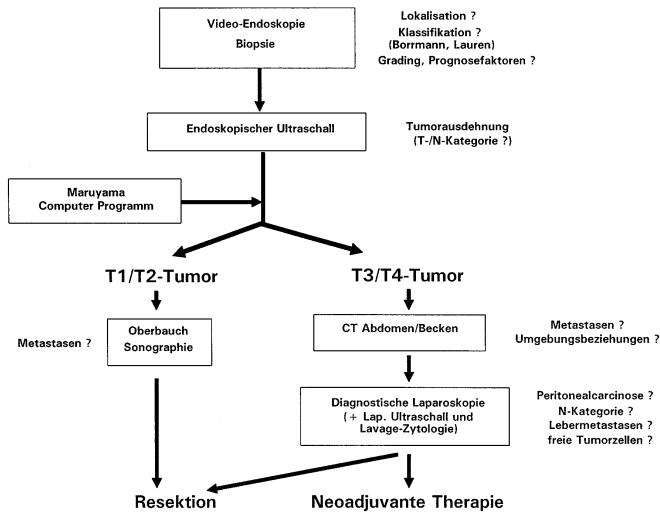


Abb. 3. Stufendiagnostik beim Magencarcinom

onsausmaß prägend ist. Neben der Festlegung des Grading gilt es bei der Aufarbeitung der Tumorbiopsien auch, weitere Prognosefaktoren zu erfassen, wobei insbesondere auch eine molekularbiologische Diagnostik angestrebt werden soll, um z.B. Hinweise auf die Sinnhaftigkeit einer Chemotherapie zu erhalten [8].

In gleicher Untersuchung kann der EUS abgeschlossen werden, der eine Information hinsichtlich der Tumordinfiltrationstiefe mit etwa 85%iger diagnostischer Treffsicherheit liefert [6]. Der EUS ist auch in der Lage, über die Magengrenzen hinaus zu blicken und z.B. Infiltration in Nachbarorgane oder durch den Nachweis von Ascites den Verdacht auf eine Peritonealcarcinose zu erheben. Die Festlegung des nodulären Status kann nur indirekt, d.h. über die Lymphknotengröße erfolgen. Immerhin sind beim Magen die Abflußstationen bis hin zum Truncus coeliacus darstellbar.

Die bis hierher gewonnenen Befunde können in ein von Maruyama entwickeltes Computerprogramm eingebracht werden [12, 14]. Dieses Computerprogramm ist in der Lage, aufgrund eines großen Datenmaterials durch das Heranziehen vergleichbarer Fallgruppen die Individualprognose des Patienten relativ genau vorauszusagen. Das Programm stellt darüber hinaus auch die Wahrscheinlichkeit und Ausdehnung der Lymphknotenmetastasierung graphisch dar. Dieses auf dem Boden japanischer Daten entwickelte Computerprogramm ist inzwischen auch an einem deutschen Krankengut überprüft und als relevant beurteilt worden [2].

Die weitere Stratifikation erfolgt auf der Basis der T-Kategorie. Handelt es sich um Tumoren, die die Muscularis des Magens nicht überschritten haben, erscheint allenfalls noch der Ausschluß von Lebermetastasen durch percutane Ultraschalldiagnostik vertretbar, ansonsten steht die chirurgische Konsequenz an. Bei weiter fortgeschrittenen Tumoren (T3/4) ist die Wahrscheinlichkeit von Fernmetastasen deutlich höher, so daß eine sorgfältige Erfassung der M-Kategorie durch Computertomographie erfolgen sollte. Da auch durch die Computertomographie Informationen über den Zustand des Bauch-

falls nicht erhalten werden können, ist vor einer geplanten multimodalen Therapie die chirurgische Laparoskopie dringend zu empfehlen [8, 23]. Sie erlaubt eine sichere Diagnostik des Peritoneums und damit Ausschluß oder Nachweis einer Peritonealcarcinose. Sie kann auch helfen, durch Biopsien oder Enucleation peripherer Lymphknoten (N2/3) den nodulären Status zu erfassen. Schließlich kann der Nachweis von Lebermetastasen durch laparoskopischen Ultraschall verbessert werden. Unverzichtbarer Bestandteil der chirurgischen Laparoskopie ist die Abdominallavage. Aus den so erhobenen Befunden ergibt sich die Indikation zur neoadjuvanten Chemotherapie. Diese ist bei dem lokal fortgeschrittenen Magencarcinom ohne Anhalt für eine Peritonealcarcinose oder Fernmetastasen zu diskutieren [8]. Wie der positive Nachweis freier Tumorzellen in der Abdominallavage-Flüssigkeit bewertet werden muß, ist derzeit noch in der Diskussion. Eindeutig ist aber bereits die schlechtere Prognose dieser Patienten [3], so daß hier künftig therapeutische Konsequenzen anstehen. Steht in einer Klinik nur die chirurgische Therapie zur Diskussion, kann die Diagnostik natürlich gestrafft werden und die Detaildiagnostik im Hinblick auf die M-Kategorie und Peritonealcarcinose intraoperativ erfolgen. Endoskopie, Biopsie, ggf. percutaner Ultraschall erscheinen unter diesen Umständen als ausreichend [23].

Coloncarcinom

Auch beim Coloncarcinom steht die endoskopische Untersuchung ganz im Vordergrund (Abb.4). Sie erlaubt nicht nur eine Lokalisationsdiagnostik, sondern auch die Entnahme von Biopsien. Ist der Tumor mit dem Endoskop passierbar, können endoskopisch Zweitcarcinome und Adenome im restlichen Colon ausgeschlossen werden. Ist der Tumor nicht passierbar, sollte hierzu ein Colonkontrasteinlauf erfolgen. Die Basisdiagnostik sollte noch durch eine percutane Ultraschalluntersuchung des Abdomens und eine Thoraxübersichtsauf-

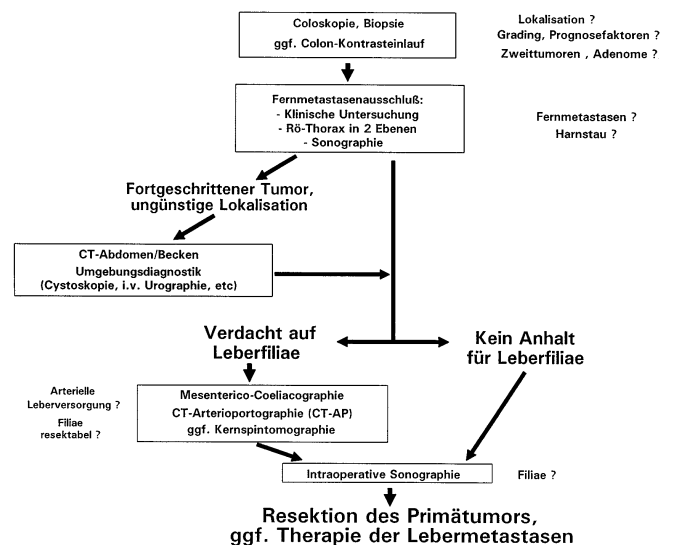


Abb. 4. Stufendiagnostik beim Coloncarcinom

nahme ergänzt werden, welche in erster Linie dem Ausschluß oder Nachweis von Leber- und Lungenmetastasen dienen. Nur bei fortgeschrittenen Tumoren oder bei Tumoren mit ungünstiger Lokalisation erscheint eine Umgebungsdiagnostik durch Computertomographie sinnvoll [15]. Bislang haben hinsichtlich der Diagnostik des Primärtumors andere Verfahren der Bildgebung und auch die diagnostische Laparoskopie keinen Stellenwert, da beim Colonicarcinom gesicherte präoperative multimodale Therapieprinzipien derzeit noch nicht zur Verfügung stehen [20].

Anhand dieser straffen Diagnostik lassen sich 2 Gruppen von Patienten unterscheiden:

– *Patienten ohne präoperativen Hinweis auf das Vorliegen von Lebermetastasen.* Diese Gruppe von Patienten sollte direkt der Operation zugeführt werden. Eine intraoperative Sonographie der Leber ist hier wünschenswert.

– *Patienten mit präoperativ nachgewiesener synchroner Lebermetastasierung.* Hier wird die weitere Diagnostik wiederum von den anstehenden therapeutischen Konsequenzen geprägt. Bekennt sich die behandelnde Klinik zu dem Konzept einer chirurgischen Entfernung – so weit wie möglich – von Lebermetastasen bzw. sieht sie auch einen Platz in der regionalen Chemotherapie, ist weitere Diagnostik angezeigt. Eine Mesenterico-Cöliacographie ist in der Lage, die Anatomie der arteriellen Leberversorgung aufzuzeigen. Die Kenntnis der arteriellen Leberversorgung ist für die Planung entsprechender Port-Systeme von Bedeutung. Im Falle einer geplanten Resektion gibt die CT-Arteriopographie (CT-AP) darüber hinaus wichtige Informationen zur Topographie der Metastasen und damit auch zur Resektabilität. Bleibt die Resektabilität einer Lebermetastase in der Diskussion, können weiterführende bildgebende Verfahren indiziert sein. Hier hilft die Magnetresonanztomographie häufig weiter, wenn es z.B. darum geht, mögliche Gefäßinfiltrationen von Metastasen innerhalb der Leber zu verifizieren oder Satellitenmetastasen auszuschließen.

Eine Indikation zur Routine-i.v.-Urographie wird derzeit nicht mehr gesehen, ebenso wenig zur Cystoskopie. Diese ergänzenden Untersuchungen haben nur dann eine Indikation, wenn Tumorlokalisierung oder Umgebungsdiagnostik Hinweise auf eine Mitbeteiligung von Ureter oder Blase ergeben.

Rectumcarcinom

Die präoperative Diagnostik beim Rectumcarcinom ist komplexer als beim Colonicarcinom (Abb.5), da hier neoadjuvante Therapieprinzipien in Form der präoperativen kombinierten Radiochemotherapie zur Verfügung stehen, die zumindest in Phase-II-Studien als effektiv befunden wurden [20]. Wie überall im Bereich des Gastrointestinaltrakts steht die Endoskopie im Vordergrund. Hier sollte vor allen Dingen eine sichere Tumorlokalisierung im oberen, mittleren oder unteren Drittel

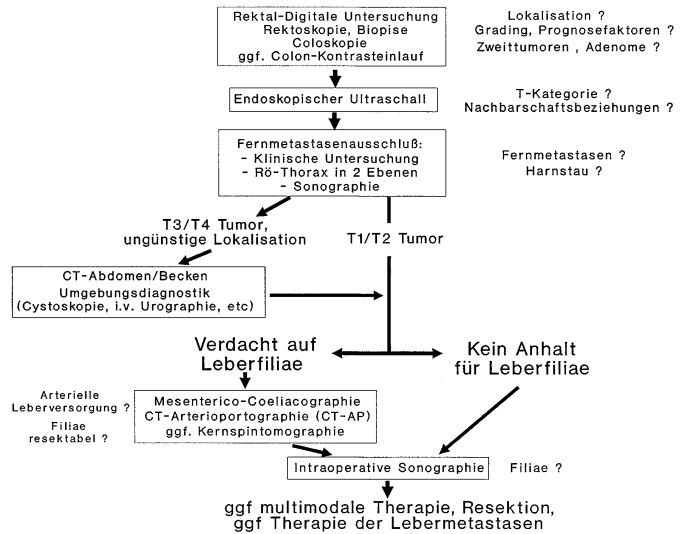


Abb. 5. Stufendiagnostik beim Rectumcarcinom

des Rectums erfolgen. Die bioptische Sicherung des Tumors sowie die rectal-digitale Untersuchung durch den Operateur und die starre Rectoskopie zur Festlegung der Distanz des Tumorunterrandes zum Schließmuskel sind selbstverständlich. Bei passierbaren Tumorstenosen erfolgt der Ausschluß von Zweitcarcinomen und Adenomen im restlichen Colon ebenfalls mittels Endoskopie. Ist die Tumorstenose nicht mit dem Endoskop passierbar, ist ein Kontrasteinlauf erforderlich.

Die Abklärung der Wandinfiltrationstiefe eines Rectumcarcinoms ist heute mittels transanal eingebrachter endoluminaler Ultraschallsonde mit hoher Zuverlässigkeit (85%) möglich. Hier stehen alternativ zum EUS auch Magnetresonanzspulen zur Verfügung, die aufgrund der ersten vorliegenden Erfahrungen zumindest die gleiche diagnostische Aussagekraft besitzen und zusätzlich den Vorteil einer besonders guten Befunddokumentation aufweisen. Wie beim Colonicarcinom besteht eine Indikation für ergänzende Untersuchungen zur Abklärung der lokalen Tumorsituation (wie i.v.-Urographie, Cystoskopie oder CT des Beckens) nur dann, wenn aufgrund der Tumorlokalisierung oder Tumorgröße Hinweise auf eine Mitbeteiligung anderer Organe bestehen. Die eindeutige präoperative Festlegung der Tumorlokalisierung und Infiltrationstiefe ist für die Planung der weiteren diagnostischen und therapeutischen Strategien essentiell.

Obligatorisch ist auch beim Rectumcarcinom die Suche nach Fernmetastasen, in erster Linie nach Leber- und Lungenmetastasen. Diese erfolgt mittels Thoraxübersichtsaufnahme und percutanem Ultraschall des Abdomens und ggf. auch durch CT. Bei Patienten ohne Hinweis auf Fernmetastasen und frühen T1-, ggf. auch T2-Tumoren mit günstigem Grading (G1 oder G2) und Lokalisation im distalen bis mittleren Rectumdrittel kann eine locoregionale transanale Excision des Tumors erwogen werden. Fortgeschrittene Tumoren der Kategorie uT3 und uT4 können nach Ausschluß von Fernmetastasen primär reseziert oder in Protokollen einer präoperativen Radiochemotherapie zugeführt werden.

Wurden in der präoperativen Diagnostik Lebermetastasen nachgewiesen, tritt die beim Coloncarcinom beschriebene zusätzliche Diagnostik in den Vordergrund, um die Therapie der Lebermetastasen planen zu können.

Diagnostische Responseevaluation nach präoperativer Chemo- bzw. Radiochemotherapie

Die Responseevaluation im Rahmen multimodaler Therapiekonzepte stellt eine derzeit ungelöste diagnostische Herausforderung dar. Grundsätzlich kommen die gleichen Untersuchungsverfahren zum Einsatz, die auch in der Primärdiagnostik durchgeführt wurden. Dennoch gelingt es meist nicht, eine zuverlässige Evaluation des Response zu erreichen, weil die für die Evaluierung von Tumorinfiltrationstiefe entscheidenden Untersuchungen wie EUS und CT nicht zwischen Narbe und Tumor unterscheiden. Die Responseevaluation hat deswegen in allererster Linie eine Progression des Tumors unter präoperativer Therapie, z. B. in Form der Entwicklung von Fernmetastasen, auszuschließen. Bei nachgewiesener Progression kommt die chirurgische Therapie nicht mehr in Frage. Bei stabilen Situationen oder Hinweis auf ein Ansprechen auf die Vorbehandlung ist die Indikation zur Resektion gegeben [20]. Erst die histologische Aufarbeitung des Operationspräparates ist in der Lage, ein Ansprechen auf die Vorbehandlung eindeutig zu belegen.

Literatur

1. Bartels H, Stein HJ, Siewert JR (1997) Esophagectomy for resectable esophageal cancer: Preoperative risk-analysis and postoperative mortality. *Br J Surg* (im Druck)
2. Bollschweiler E, Böttcher K, Hölscher AH, Sasako M, et al (1992) Preoperative assessment of lymph node metastases in patients with gastric cancer: evaluation of the Maruyama computer program. *Br J Surg* 79: 156
3. Bonenkamp JJ, Songun I, Hermans J, van de Velde CJH (1996) Prognostic value of positive cytology findings from abdominal washings in patients with gastric cancer. *Br J Surg* 83: 672
4. Bumm R and Panel of Experts (1996) Staging and risk analysis in esophageal cancer. Results of a consensus conference. *Dis Esoph* 9: 20
5. Dittler HJ, Pesarini AC, Siewert JR (1992) Endoscopic classification of esophageal cancer: correlation with T stage. *Gastrointest Endosc* 38: 662
6. Dittler HJ, Siewert JR (1993) Role of endoscopic ultrasonography in gastric carcinoma. *Endoscopy* 25: 156
7. Fink U, Stein HJ, Bochtler H, Wilke HJ, Siewert, JR (1994) Neoadjuvant therapy for squamous cell esophageal carcinoma. *Ann Oncol* 5: S17
8. Fink U, Schuhmacher C, Stein HJ, Busch R, et al (1995) Preoperative chemotherapy for stage III-IV gastric carcinoma: feasibility, response and outcome after complete resection. *Br J Surg* 82: 1248
9. Hermanek P, Gospodarowicz MK, Henson DE, Hutter RVP, Sobin LH (eds) (1995) Prognostic factors in cancer. Springer, Berlin Heidelberg New York
10. Japanese Research Society for Gastric Cancer (1995) Japanese classification of gastric carcinoma, 1st engl edn. Kanebara, Tokyo
11. Japanese Society for Esophageal Diseases (1992) Guidelines for the clinical and pathological studies on carcinoma of the esophagus, 8th edn. Kanebara, Tokyo
12. Kampshöer GHM, Maruyama K, van de Velde CJH, Sasako M, et al (1989) Computer analysis in making preoperative decisions: a rational approach to lymph node dissection in gastric cancer patients. *Br J Surg* 76: 905
13. Lauren P (1965) The two histologic main types of gastric carcinoma: Diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. *Acta Pathol Microbiol Scand* 64: 31
14. Maruyama K, Guvén P, Okabayashi K, Sasako M, Kinoshita T (1989) Lymph node metastases of gastric cancer. General pattern in 1931 patients. *Ann Surg* 210: 596
15. Niederhuber JE (1993) Colon and rectum cancer. Patterns of spread and implications for work-up. *Cancer* 71: 4187
16. Roder JD, Böttcher K, Siewert JR, Busch R, et al (1993) Prognostic factors in gastric carcinoma. Results of the German Gastric Carcinoma Study 1992. *Cancer* 72: 2089
17. Ruol, A and Panel of Experts (1996) Multimodality treatment for non-metastatic cancer of the thoracic esophagus. Results of a consensus conference. *Dis Esoph* 9: 39
18. Siewert JR, Hölscher AH, Becker K, Gössner W (1987) Kardiocarcinom: Versuch einer therapeutisch relevanten Klassifikation. *Chirurg* 58: 25
19. Siewert JR, Bartels H, Bollschweiler E, Dittler HJ, et al (1992) Plattenepithelcarcinom des Oesophagus: Behandlungskonzepte der Chirurgischen Klinik der Technischen Universität München. *Chirurg* 63: 693
20. Siewert JR, Fink U (1992) Multimodale Therapiekonzepte bei Tumoren des Gastrointestinaltrakts. *Chirurg* 63: 242
21. Siewert JR, Hölscher AH, Bollschweiler E, Stein HJ, Fink U (1994) Chirurgie des Barrett-Carcinoms. *Chirurg* 66: 102
22. Siewert JR, Sandler A, Dittler HJ, Fink U, Höfler H (1995) Staging of gastrointestinal cancer as a precondition for multimodal treatment. *World J Surg* 19: 168
23. Siewert JR, Böttcher K, Stein HJ (1996) Gastric cancer – Operative strategies. In: Wanebo HJ (ed) *Surgery of gastrointestinal cancer – A multidisciplinary approach*. Lippincott-Raven, Philadelphia New York, p 305
24. Siewert JR, Stein HJ (1996) Carcinoma of the gastroesophageal junction: classification, pathology and extent of resection. *Dis Esoph* 9: 173
25. Siewert JR, Fink U (eds) (1997) *Gastric cancer. Current problems in surgery*. Mosby, St. Louis (im Druck)
26. Stein HJ, Fink U, Siewert JR (1994) Who benefits from combined modality treatment of esophageal carcinoma? *Dis Esoph* 7: 156
27. Stein HJ and Panel of Experts (1996) Esophageal cancer: screening and surveillance. Results of a consensus conference. *Dis Esoph* 9: 3
28. Stein HJ, Kraemer SJM, Feussner H, Siewert JR (1997) Clinical value of diagnostic laparoscopy with laparoscopic ultrasound in patients with cancer of the esophagus or cardia. *J Gastrointest Surg* (im Druck)
29. Wilke HJ, Fink U (1996) Multimodal therapy for adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction. *New Engl J Med* 335: 509

Prof. Dr. J.R. Siewert
Chirurgische Klinik und Poliklinik der TU München
Klinikum rechts der Isar
Ismaningerstraße 22
D-81675 München