

Aus dem
Klinikum Stuttgart
(Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Tübingen)
Klinik für Allgemeine Innere Medizin, Gastroenterologie,
Hepatologie, Infektiologie und Pneumologie
(Katharinenhospital)

**Stellenwert der Endosonographie zur Beurteilung des
Therapieansprechens nach neoadjuvanter
Chemotherapie bei Patienten mit Adenokarzinom des
Magens und gastroösophagealen Übergangs**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

**vorgelegt von
Zachmann, Ruben Kai**

2017

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. Dr. h. c. W. G. Zoller

2. Berichterstatter: Professor Dr. N. Malek

Tag der Disputation: 04.12.2017

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	II
1. Einleitung.....	1
2. Material und Methoden	4
2.1 Patienten und Datenerfassung	4
2.2 Erfasste endosonographische Parameter	7
2.3 Statistische Methoden	11
3. Ergebnisse.....	12
3.1 Endosonographische Parameter.....	12
3.1.1 Tumorstadium T	12
3.1.2 Lymphknotenstadium N.....	16
3.1.3 Tumordicke.....	19
3.1.4 Lymphknotennachweis und maximaler Lymphknotendurchmesser.....	22
3.2 Follow-Up	25
3.2.1 Histopathologische Parameter	27
3.2.2 Klinische Parameter.....	29
3.2.3 Endosonographische Parameter.....	31
4. Diskussion	44
5. Zusammenfassung	57
6. Literaturverzeichnis.....	60
7. Erklärung zum Eigenanteil	64
8. Veröffentlichungen.....	65
9. Danksagung	66

Abkürzungsverzeichnis

AEG	Adenocarcinoma of the Esophagogastric Junction (dt. Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs)
EUS	Endoscopic Ultrasound (dt. Endoskopischer Ultraschall; Endosonographie)
FNAB	Feinnadelaspirationsbiopsie
kum. R.	kumulative Rezidivfreiheit
LK	Lymphknoten
n	number of patients (dt. Patientenzahl)
N-Stadium	Lymphknotenstadium
OR	Odds Ratio
p	statistischer p-Wert
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
SD	Standardabweichung
T N M	Tumor / Nodes / Metastases (dt. Tumor / Lymphknoten / Metastasen)
T-Stadium	Tumorstadium
UICC	Union Internationale Contre le Cancer (dt. Internationale Vereinigung gegen Krebs, Genf)
uN	endosonographisches Lymphknotenstadium vor neoadjuvanter Chemotherapie
uT	endosonographisches Tumorstadium vor neoadjuvanter Chemotherapie
ypN	histopathologisches Lymphknotenstadium nach neoadjuvanter Chemotherapie
ypT	histopathologisches Tumorstadium nach neoadjuvanter Chemotherapie
yuN	endosonographisches Lymphknotenstadium nach neoadjuvanter Chemotherapie
yuT	endosonographisches Tumorstadium nach neoadjuvanter Chemotherapie
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten am Robert-Koch-Institut, Berlin

1. Einleitung

Wenngleich das Magenkarzinom noch immer zu den am häufigsten vorkommenden Krebsarten in Deutschland zählt, sinken Inzidenz und Mortalität seit etwa 30 Jahren kontinuierlich [1]. Gegensätzliches ist bei den Adenokarzinomen des gastroösophagealen Übergangs zu beobachten. Hier war in den vergangenen Jahrzehnten ein Ansteigen der Inzidenz zu beobachten [2, 3]. Laut Berichten des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) [4] lag die Anzahl der Neuerkrankungen bei Magenkarzinomen im Jahr 2012 bei 15.630, wobei Männer bei einem Verhältnis von 3:2 häufiger betroffen waren. Bei einer 5-Jahres-Überlebensrate von 24-32% ist die Prognose im Vergleich zu anderen Krebsarten nach wie vor ungünstig [4].

Dies kann unter anderem darauf zurückgeführt werden, dass Magenkarzinome oft erst spät diagnostiziert werden [4-7]. Ein kurativer Therapieansatz ist daher häufig nicht mehr indiziert. Zudem ist das Rezidivrisiko bei fortgeschrittenem Krankheitsverlauf erhöht [8].

Adenokarzinome machen etwa 95 % der Magenkarzinome aus [9, 10]. Diese treten bevorzugt an Antrum und kleiner Kurvatur sowie am gastroösophagealen Übergang (AEG) auf [9]. Nach Siewert lassen sich diese in Abhängigkeit vom Ursprungsort in drei Untergruppen einteilen (AEG Typ 1: distaler Ösophagus; AEG Typ 2: Kardia; AEG Typ 3: subkardial) [2, 11].

Die Endosonographie (EUS; Endoskopischer Ultraschall) ist als fester Bestandteil des primären Stagings bei Tumoren des Magens und gastroösophagealen Übergangs etabliert [7, 12] und gilt als Mittel der Wahl bei der Beurteilung von suspekten Wandprozessen [13]. Bei vorliegenden tumorösen Veränderungen sind Aussagen über die lokale Ausbreitung und Infiltrationstiefe möglich [14]. Zudem können malignomsuspekte lokoregionäre Lymphknoten ebenso wie Nachbarstrukturen dargestellt werden [14, 15]. Die Endosonographie spielt somit

eine entscheidende Rolle bei der Bewertung des Krankheitsverlaufs und hat einen wichtigen Einfluss auf die Wahl des Therapieansatzes.

Die Infiltrationstiefe des Tumors ist durch die Darstellbarkeit der einzelnen Wandschichten beurteilbar [15]. Sensitivität und Spezifität für die jeweiligen Tumorstadien (T-Stadien) werden wie folgt beschrieben: T1 (88,1 bzw. 100%), T2 (82,3% bzw. 95,6%), T3 (89,7% bzw. 94,7%) und T4 (99,2% bzw. 96,7%) [16]. Daraus geht eine erhöhte Genauigkeit bei fortgeschrittenem Tumorstadium hervor [16]. Zudem ist eine Differenzierung zwischen lokal limitiertem (T0-T2) und lokal fortgeschrittenem Tumorstadium (T3; T4) möglich [6], sodass eine Selektion der Patienten, bei denen eine neoadjuvante Chemotherapie indiziert ist, erfolgen kann [17].

Beim endosonographischen Lymphknotenstadium (N-Stadium) wurde für N1 eine Sensitivität von lediglich 58,2% und eine Spezifität von 87,2% beschrieben, für N2 64,9% bzw. 92,4% [16]. Schwierigkeiten bereitet die Erkennung kleiner maligner Lymphknoten sowie die Abgrenzung zwischen metastatisch und entzündlich veränderten Lymphknoten [7, 15].

Beim endosonographischen Restaging nach neoadjuvanter Chemotherapie ist eine Tendenz zum Overstaging auszumachen, da eine endosonographische Differenzierung zwischen vitalem Tumorgewebe und entzündlich verändertem Narbengewebe im Zuge der Chemotherapie kaum möglich ist [8, 18].

Bei Patienten mit Adenokarzinom des Magens und gastroösophagealen Übergangs wird eine kurative R0-Resektion als Therapieziel angestrebt [6]. Laut der aktuellen S3-Leitlinie ist die Applikation einer perioperativen Chemotherapie in beiden Fällen ab Stadium uT3 und bei resektablen uT4-Stadien indiziert (Empfehlungsgrad A / B), bei uT2-Tumoren ist eine Anwendung möglich (Empfehlungsgrad 0) [7].

Damit soll präoperativ eine Verkleinerung des Tumors erreicht werden, um die Wahrscheinlichkeit einer R0-Resektion zu erhöhen, was die Prognose der Patienten erheblich verbessert [12]. So konnte in Studien eine Steigerung der 5-Jahres-Überlebensrate bei perioperativ chemotherapierten Patienten gegenüber denjenigen, die nur chirurgisch behandelt wurden, um bis zu 14 Prozent erreicht werden. Außerdem traten weniger Rezidive auf. Das Risiko einer postoperativ auftretenden Komplikation war durch die applizierte Chemotherapie nicht erhöht [19, 20].

Während die Wertigkeit der EUS für das initiale Tumorstadium bereits hinreichend untersucht wurde und umfangreiche Ergebnisse vorliegen, ist die Datenlage über den Stellenwert des endosonographischen Stagings nach neoadjuvanter Chemotherapie bisher gering. Ziel unserer retrospektiven Studie war es daher, zu untersuchen, ob die EUS als bildgebendes Verfahren zur Beurteilung des Therapieansprechens nach neoadjuvanter Chemotherapie geeignet ist.

Überprüft wurde einerseits, inwieweit endosonographisches und histopathologisches Tumorstadium nach neoadjuvanter Chemotherapie übereinstimmen. Andererseits wurden endosonographische Parameter vor und nach neoadjuvanter Chemotherapie erfasst, um das Therapieansprechen zu bewerten und den prognostischen Stellenwert dieser Parameter für den klinischen Verlauf der behandelten Patienten untersuchen zu können.

2. Material und Methoden

2.1 Patienten und Datenerfassung

Für unsere retrospektive Studie wurden die Daten von insgesamt 67 Patienten mit histologisch gesichertem Adenokarzinom des Magens oder gastroösophagealen Übergangs (AEG Typ 1-3) analysiert. Bei 5 Patienten war der Tumor im distalen Ösophagus lokalisiert. Zur Patientencharakteristika siehe Tabelle 1 [21].

Tabelle 1: Patientencharakteristika; aus [21]

[AEG: Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs; uT: Tumorstadium vor neoadjuvanter Chemotherapie; uN: Lymphknotenstadium vor neoadjuvanter Chemotherapie]

		Häufigkeit
Geschlecht	männlich	48
	weiblich	19
	gesamt	67
Tumorlokalisation bei Untersuchungsbeginn	AEG	44
	Sonstige (Korpus, Antrum)	18
	Ösophagus	5
	gesamt	67
Tumorstadium uT	T0	1
	T1a; T1b	0
	T2	4
	T3	15
	T4a	47
	T4b	0
	gesamt	67
Tumorstadium uN	N -	19
	N +	48
	gesamt	67

Zum Zeitpunkt des primären endosonographischen Stagings vor neoadjuvanter Chemotherapie waren die Patienten zwischen 29 und 80 Jahre alt [21]. Zur Altersverteilung siehe Abbildung 1

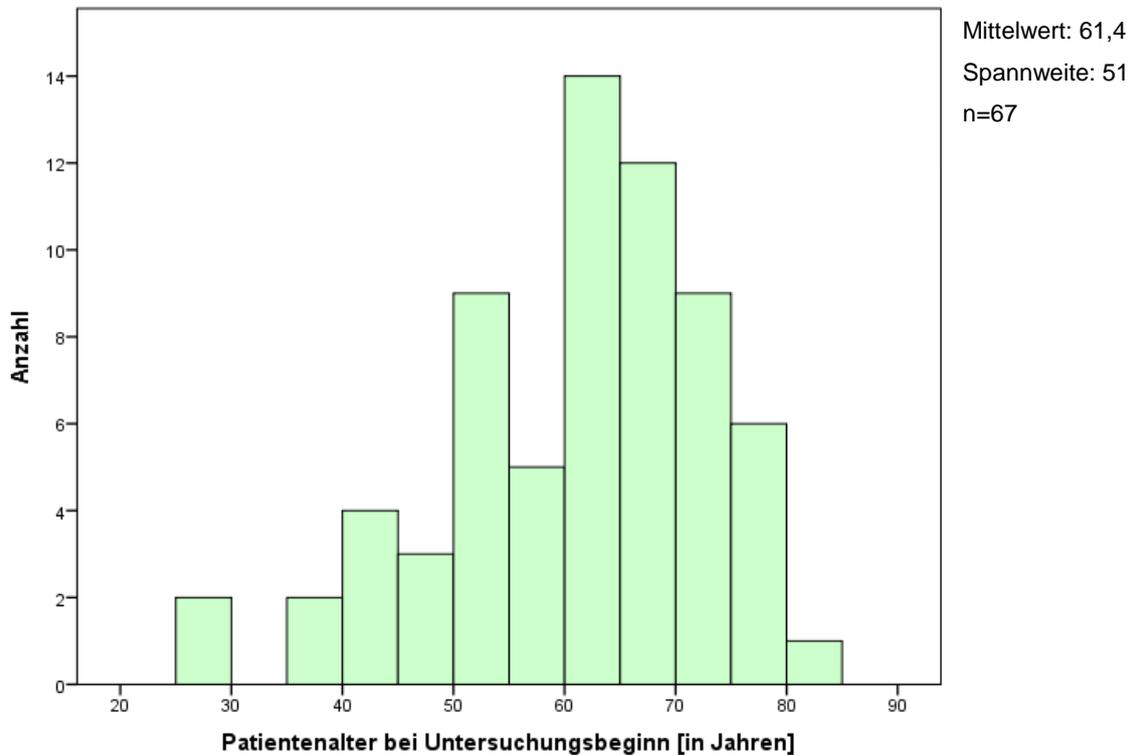


Abbildung 1

In die Studie aufgenommene Patienten erfüllten folgende Kriterien [21]:

- a) histologischer Nachweis eines Adenokarzinoms
- b) Tumorlokalisierung: Magen, gastroösophagealer Übergang, Ösophagus
- c) Durchführung von zwei endosonographischen Untersuchungen (vor und nach neoadjuvanter Chemotherapie)
- d) kurative Tumorresektion
- e) histologische Aufarbeitung des Operationspräparats (ypTN-Stadium)

Alle Patienten wurden im Katharinenhospital, Klinikum Stuttgart, behandelt. Die Applikation der neoadjuvanten Chemotherapie sowie der operative Eingriff erfolgten im Haus. Einige Patienten erhielten zusätzlich postoperativ eine adjuvante Chemotherapie [21].

Die Daten wurden retrospektiv aus der Klinikdatenbank erfasst. In die Studie aufgenommen wurden diejenigen Patienten, die in den Jahren 2009 bis 2015 in unserer Klinik behandelt wurden und welche die oben genannten Kriterien erfüllten [21].

Alle Patienten wurden im Rahmen des Primärstaging endosonographisch untersucht. Eine zweite EUS erfolgte im Verlaufsstaging nach neoadjuvanter Chemotherapie [21]. Unter Verwendung der Ultraschall-Bildverwaltungssoftware ViewPoint der Firma GE Healthcare wurden die archivierten Bilder und Befunde beider Screenings aufgerufen. Neben den Daten der jeweiligen Untersuchungen wurden Parameterangaben (siehe 2.2) aus den Befunden des Untersuchenden übernommen.

Alle ausgewählten Patienten unterzogen sich nach abgeschlossener neoadjuvanter Chemotherapie einer kurativen Tumorresektion mit anschließender Bestimmung des histopathologischen Tumor- und Lymphknotenstadiums (ypTN) [21].

Postoperativ erfolgte ein Follow-up aller Patienten. Als klinischer Endpunkt fungierte das Auftreten eines Rezidivs.

Unterschieden wurden zwei Gruppen:

- a) Rezidivnachweis
- b) kein Rezidivnachweis

Beim Auftreten eines Rezidivs endete der Beobachtungszeitraum mit dem Tag des Nachweises. Bei Patienten ohne Rezidivnachweis wurde das Ende des Follow-up-Zeitraums auf das Datum der letzten ärztlichen Untersuchung in Bezug auf ein mögliches Rezidiv festgelegt [21].

Da die meisten Patienten regelmäßig im Rahmen der Tumornachsorge in unserer Klinik untersucht werden, konnten Informationen über ein mögliches Rezidiv aus der Klinikdatenbank gewonnen werden. Bei Patienten, die im Jahr 2016 in unserer Klinik noch nicht auf ein mögliches Rezidiv hin untersucht worden waren, wurden die behandelnden Hausärzte kontaktiert, um Aufschluss über den Krankheitsverlauf zu erhalten.

2.2 Erfasste endosonographische Parameter

Die endosonographischen Untersuchungen erfolgten in der Klinik für Allgemeine Innere Medizin, Gastroenterologie, Hepatologie, Infektiologie und Pneumologie am Katharinenhospital, Klinikum Stuttgart, und wurden von vier erfahrenen Fachkräften durchgeführt [21].

Beim endosonographischen Staging kamen folgende RadialsScanner zum Einsatz: mechanische Scanner (MH 908, 7,9 mm Durchmesser; UM 160, 12,7 mm Durchmesser) sowie elektronische Scanner (UE 160, 11,8 mm Durchmesser).

Alle Geräte stammen von der Firma Olympus, Hamburg, Deutschland. Die Auswahl des verwendeten Geräts lag im Ermessen des Untersuchenden und war vor allem von der Tumorausprägung und der damit einhergehenden Stenose im Bereich des Mageneingangs abhängig. Bei einer Untersuchung wurde eine Minisonde verwendet (UM-R2, 20 MHz) [21].

T- und N-Stadium wurden nach den klassischen endosonographischen Parametern erfasst (Tabelle 2).

Tabelle 2: TNM-Klassifikation (7. Auflage); [22]

[uTN: Tumor-/Lymphknotenstadium vor neoadjuvanter Chemotherapie; yuTN: Tumor-/Lymphknotenstadium nach neoadjuvanter Chemotherapie]:

Tumorstadium uT / yuT	T1a; T1b	Infiltration bis maximal in die dritte echogene Schicht (Submukosa)
	T2	Infiltration der vierten echoarmen Schicht (Muscularis propria)
	T3	Überschreitung der Muskelschicht ohne Serosaperforation
	T4a	Überschreitung der fünften echogenen Schicht (Serosa)
	T4b	Infiltration von Nachbarorganen
Tumorstadium uN / yuN	N -	kein Nachweis maligner Lymphknoten
	N +	Nachweis maligner Lymphknoten

Nach Catalano et al. [23] kann ein endosonographisch detektierter Lymphknoten mit hoher Wahrscheinlichkeit als maligne klassifiziert werden, wenn folgende Kriterien mit absteigender Priorität erfüllt sind: echoarme Struktur, scharfe Begrenzung, runde Form, Durchmesser über 10 Millimeter.

In unserer Studie wurde ein Lymphknoten als malignomsuspekt eingestuft, wenn mindestens zwei der vier genannten Kriterien erfüllt waren [21].

Für die statistische Auswertung wurde das endosonographische Lymphknotenstadium (N-Stadium) in zwei Kategorien (N-negativ und N-positiv) vereinfacht zusammengefasst. Der Zusatz des Buchstaben „u“ beschreibt die Klassifikation

für das Primärstaging vor neoadjuvanter Chemotherapie, „yu“ entspricht dem Verlaufsstaging nach neoadjuvanter Chemotherapie, „yp“ beschreibt das histopathologische Stadium. Endosonographisches und histopathologisches TN-Stadium wurden nach der 7. Auflage der UICC bestimmt [22]. Goldstandard für die Beurteilung des endosonographischen TN-Stadiums war das histopathologisch aufgearbeitete Operationspräparat [21].

Die Einordnung des Lymphknotenstadiums ypN geschah zunächst wie folgt: ypN0 (keine lokoregionären Lymphknoten); ypN1 (1-2 lokoregionäre Lymphknoten); ypN2 (3-6 lokoregionäre Lymphknoten); ypN3 (7 und mehr lokoregionäre Lymphknoten).

Um einen Vergleich mit dem endosonographischen yuN-Stadium zu ermöglichen, wurden die ypN-Stadien zu ypN+ (ypN1-3) und ypN- (ypN0) zusammengefasst [21].

Sowohl beim Primärstaging als auch beim Verlaufsstaging nach neoadjuvanter Chemotherapie wurden die in Tabelle 3 dargestellten Parameter endosonographisch erfasst, miteinander verglichen und auf mögliche Veränderungen hin analysiert. Dies erfolgte mit dem Ziel, die Auswirkungen der neoadjuvanten Chemotherapie auf das Tumorwachstum und mögliche Lymphknotenmetastasen zu untersuchen [21].

Außerdem sollte überprüft werden, ob sich das Ausmaß der Veränderungen einzelner Parameter mit dem Auftreten eines Rezidivs korrelieren lässt und ob diese somit als prognostische Marker für den klinischen Verlauf fungieren können.

Table 3: Erfasste endosonographische Parameter [21] [uTN / yuTN: Tumor-/Lymphknotenstadium vor / nach neoadjuvanter Chemotherapie; EUS: Endoskopischer Ultraschall]

<p>maximale Tumordicke (in Millimeter)</p>	<p>maximale Tumordicke bei EUS vor Chemotherapie maximale Tumordicke bei EUS nach Chemotherapie Veränderung der Tumordicke nach Chemotherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • vollständige Reduktion • $\geq 50\%$ Reduktion • $< 50\%$ Reduktion • keine Veränderung • Zunahme
<p>Nachweis maligner Lymphknoten</p>	<p>kein Nachweis Nachweis Veränderung nach Chemotherapie</p>
<p>maximaler Lymphknotendurchmesser (in Millimeter)</p>	<p>maximaler Lymphknotendurchmesser bei EUS vor Chemotherapie maximaler Lymphknotendurchmesser bei EUS nach Chemotherapie Größenveränderung nach Chemotherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • vollständige Reduktion • $\geq 50\%$ Reduktion • $< 50\%$ Reduktion • keine Veränderung • Zunahme
<p>Tumorstadium T</p>	<p>Tumorstadium uT Tumorstadium yuT Veränderung nach Chemotherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abnahme (yuT $<$ uT) • keine Veränderung (yuT = uT) • Zunahme (yuT $>$ uT)
<p>Lymphknotenstadium N</p>	<p>Lymphknotenstadium uN Lymphknotenstadium yuN Veränderung nach Chemotherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abnahme (yuN $<$ uN) • keine Veränderung (yuN = uN) • Zunahme (yuN $>$ uN)

2.3 Statistische Methoden

Für die weitere Auswertung fand die Statistiksoftware IBM SPSS Statistics, Version 23, der Firma IBM Anwendung. Kenngrößen wurden in Kreuztabellen zusammengefasst. Um eine Aussage über den Zusammenhang zweier Merkmale treffen zu können, wurde der Odds Ratio (OR) bestimmt. Für die Darstellung quantitativer Merkmale kamen Boxplots oder Histogramme, für die Darstellung qualitativer Merkmale Kreis- und Balkendiagramme zum Einsatz. Für die Analyse der rezidivfreien Zeit wurde das Kaplan-Meier-Verfahren verwendet. Unterschiedliche Patientenkollektive wurden mithilfe des Log-Rank-Tests verglichen. Dafür wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ festgelegt [21].

3. Ergebnisse

Teile der Ergebnisse dieser Dissertation wurden bereits publiziert [21]. Entsprechende Passagen sind gekennzeichnet.

3.1 Endosonographische Parameter

3.1.1 Tumorstadium T

Abbildung 2 zeigt die Verteilung der Tumorstadien uT und yuT. Beim Primärstaging waren 62/67 Tumoren lokal fortgeschritten (uT3 und uT4a). In einem Fall konnte kein Tumor nachgewiesen werden (uT0). Bei der EUS nach neoadjuvanter Chemotherapie wurden noch 52/67 Tumoren als lokal fortgeschritten eingestuft [21].

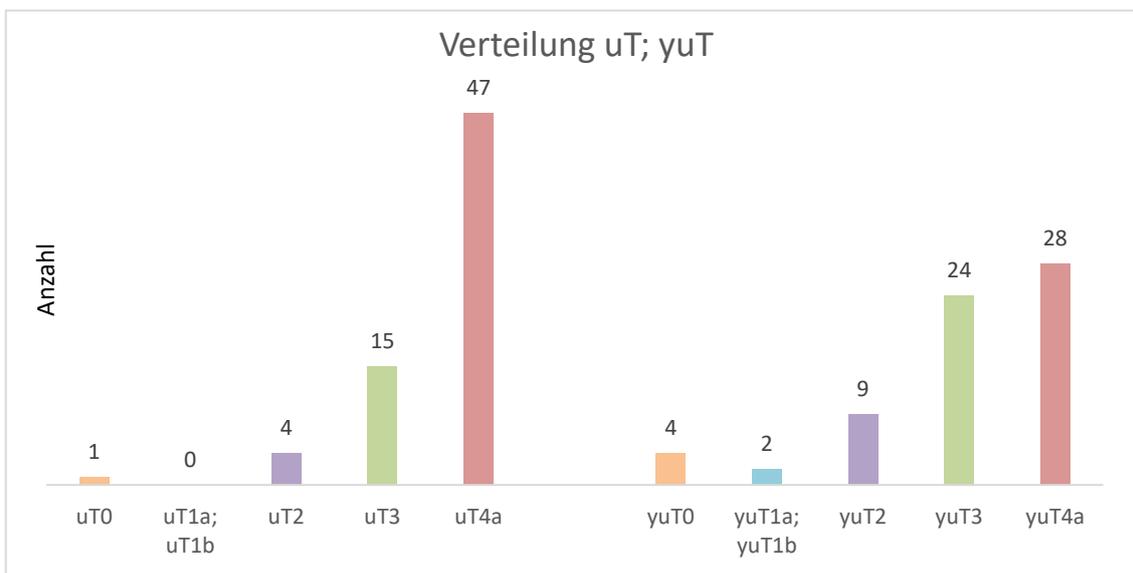


Abbildung 2: Verteilung der endosonographischen Tumorstadien (Patientenzahl n=67); aus [21]
[uT / yuT: Tumorstadium vor / nach neoadjuvanter Chemotherapie]

Wie Abbildung 3 zeigt, sank die Anzahl der T4a-Tumoren deutlich. Gleichzeitig erhöhte sich der Anteil der anderen Stadien [21].

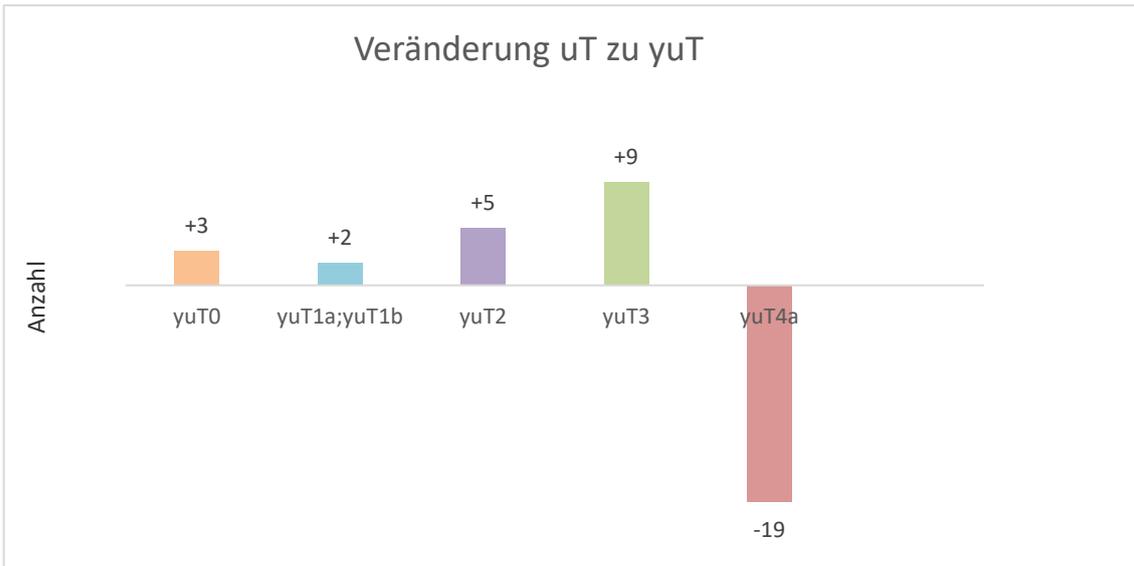


Abbildung 3: Veränderung des endosonographischen Tumorstadiums (n=67)
 [uT / yuT: Tumorstadium vor / nach neoadjuvanter Chemotherapie]

Wie aus Tabelle 4 hervorgeht, kam es, insgesamt betrachtet, bei 25/67 Patienten zu einer Abnahme des Tumorstadiums, wobei 11/25 um mindestens 2 Stadien abnahmen (in Tabelle 4 nicht dargestellt). Bei den meisten Patienten zeigte sich keine Veränderung [21].

Tabelle 4: Veränderung uT zu yuT (n=67)
 [uT / yuT: Tumorstadium vor / nach neoadjuvanter Chemotherapie]

	Häufigkeit	Prozent
uT>yuT (Abnahme)	25	37,3
keine Veränderung	42	62,7
Gesamt	67	100,0

Für das histopathologische Stadium ypT zeigte sich folgende Verteilung (Abbildung 4):

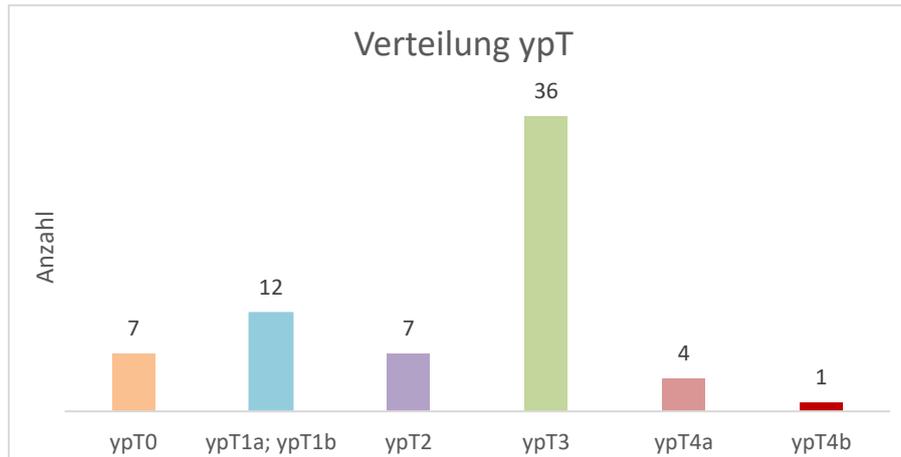


Abbildung 4: Verteilung des histopathologischen Tumorstadiums (n=67); aus [21]
 [ypT: histopathologisches Tumorstadium]

Tabelle 5 zeigt eine Gegenüberstellung der einzelnen ypT- und yuT-Stadien. Das Tumorstadium wurde in 15/67 Fällen richtig eingestuft, was einer Genauigkeit von 22% entspricht. In 40/67 Fällen lag ein Overstaging vor, in 12/67 Fällen ein Understaging [21]. Auffällig ist, dass vor allem niedrige Tumorstadien (T0-T2) falsch eingestuft wurden (Genauigkeit: 0/26), bei den höheren Tumorstadien (T3; T4) war die Treffsicherheit deutlich besser (Genauigkeit: 15/41) [21].

Tabelle 5: Korrelation zwischen den Stadien ypT und yuT (n=67); aus [21]
 [yuT: Tumorstadium nach neoadjuvanter Chemotherapie; ypT: histopathologisches Tumorstadium]

	ypT0	ypT1a, ypT1b	ypT2	ypT3	ypT4	Gesamt
yuT0	0	2	1	1	0	4
yuT1a, yuT1b	1	0	0	1	0	2
yuT2	2	2	0	5	0	9
yuT3	2	4	4	12	2	24
yuT4a	2	4	2	17	3	28
Gesamt	7	12	7	36	5	67

Wurde nur zwischen lokal limitierten (T0-T2) und lokal fortgeschrittenen Tumorstadien (T3; T4) differenziert, konnten Genauigkeiten von 31% (8/26) und 83% (34/41) erreicht werden. Zusammengefasst ergab sich eine Genauigkeit von 63% (42/67) [21].

Sensitivität und Spezifität betragen für die einzelnen Tumorstadien: T0 (0%; 93%), T1 (0%; 96%); T2 (0%; 85%), T3 (33%; 61%), T4 (60%; 60%).

Überprüft wurde, ob bei Patienten mit einem abnehmenden endosonographischen T-Stadium häufiger ein niedriges histopathologisches Tumorstadium (T0-T2) festzustellen ist als bei denjenigen ohne Veränderung.

Wie aus Tabelle 6 hervorgeht, bestätigte sich diese Annahme nicht. Bei der „Abnahme“-Gruppe waren 10/25 Tumorstadien als T0-T2 kategorisiert (40%), in der Gruppe „keine Veränderung“ 16/42 (38%). Die Chance, bei einem Patienten der „Abnahme“-Gruppe einen lokal limitierten Tumor zu diagnostizieren, war dabei nur unwesentlich höher (OR: 1,08) [21].

Tabelle 6: Korrelation zwischen verändertem T-Stadium nach neoadjuvanter Chemotherapie und ypT (n=67)
[uT / yuT: Tumorstadium vor / nach neoadjuvanter Chemotherapie; ypT: histopathologisches Tumorstadium]

Tumorstadium	Veränderung uT zu yuT		Gesamt
	uT>yuT (Abnahme)	keine Veränderung	
yp T0	2	5	7
T1a, T1b	7	5	12
T2	1	6	7
T3	14	22	36
T4	1	4	5
Gesamt	25	42	67

3.1.2 Lymphknotenstadium N

Bei 19/67 Patienten konnte vor neoadjuvanter Chemotherapie endosonographisch kein maligner Lymphknoten nachgewiesen werden. Bei 48/67 waren malignomsuspekte Lymphknoten ersichtlich.

Abbildung 5 zeigt die Verteilung der Lymphknotenstadien uN und yuN sowie deren Veränderung. Der Anteil der Patienten ohne Lymphknotennachweis stieg deutlich (+15), sodass bei einer knappen Mehrheit nach neoadjuvanter Chemotherapie keine malignen Lymphknoten mehr vorlagen (34/67) [21].

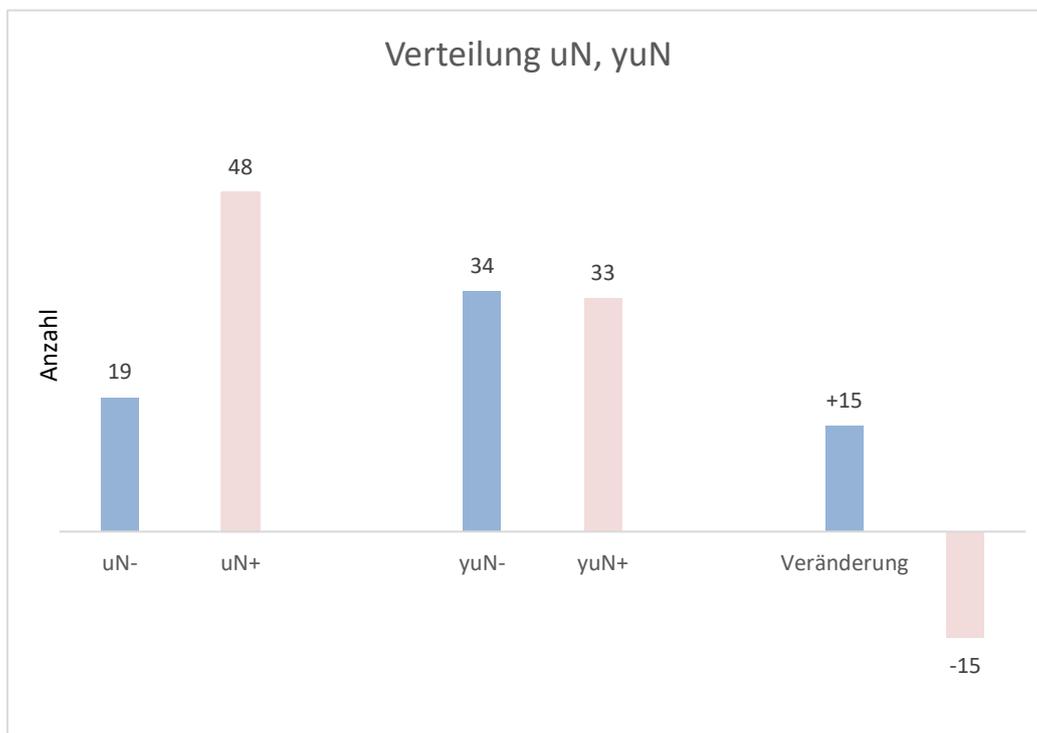


Abbildung 5: Verteilung und Veränderung der Lymphknotenstadien uN, yuN (n=67)

[uN / yuN: Lymphknotenstadium vor / nach neoadjuvanter Chemotherapie]

In Tabelle 7 sind die Veränderungen in der Gesamtbetrachtung dargestellt. In den meisten Fällen (44/67) zeigte sich keine Veränderung.

Tabelle 7: Veränderung uN zu yuN (n=67)

[uN / yuN: Lymphknotenstadium vor / nach neoadjuvanter Chemotherapie]

	Häufigkeit	Prozent
uN>yuN (Abnahme)	19	28,4
keine Veränderung	44	65,7
uN<yuN (Zunahme)	4	6,0
Gesamt	67	100,0

Abbildung 6 zeigt die Verteilung der histopathologischen Lymphknotenstadien ypN.

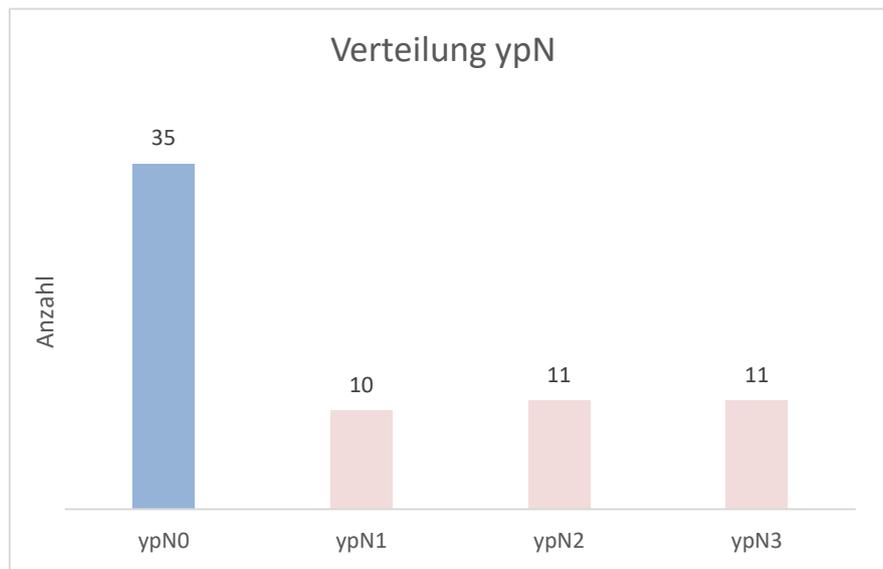


Abbildung 6: Verteilung des histopathologischen Lymphknotenstadiums (n=67); aus [21]

[ypN: histopathologisches Lymphknotenstadium]

Wie oben wurden auch für das Lymphknotenstadium die einzelnen ypN- und yuN-Stadien tabellarisch dargestellt (Tabelle 8).

Tabelle 8: Korrelation zwischen den Stadien ypN und yuN (n=67); aus [21] [yuN: Lymphknotenstadium nach neoadjuvanter Chemotherapie; ypN: histopathologisches Lymphknotenstadium]

	ypN0	ypN1	ypN2	ypN3	Gesamt
yuN-	19	5	4	6	34
yuN+	16	5	7	5	33
Gesamt	35	10	11	11	67

Das N-Stadium wurde in 36/67 Fällen richtig eingestuft, was einer Genauigkeit von 54% entspricht. Overstaging (16/67) und Understaging (15/67) lagen nahezu gleichauf. Für den Nachweis maligner Lymphknoten betrug die Sensitivität 53%, die Spezifität lag bei 54% [21].

Weiter wurde untersucht, ob bei abnehmendem endosonographischem N-Stadium häufiger ein ypN0-Stadium festzustellen ist als bei unverändertem oder zunehmendem N-Stadium (Tabelle 9). Ein solcher Trend war nicht auszumachen. Bezüglich des Anteils an ypN0-Stadien gab es keinen erheblichen Unterschied zwischen den Gruppen „Abnahme“ und „keine Veränderung“: 9/19 (47%) vs. 25/44 (57%).

Tabelle 9: Korrelation zwischen verändertem N-Stadium nach neoadjuvanter Chemotherapie und ypN (n=67) [uN / yuN: Lymphknotenstadium vor / nach neoadjuvanter Chemotherapie; ypN: histopathologisches Lymphknotenstadium]

Lymphknotenstadium	Veränderung uN zu yuN			Gesamt
	uN>yuN (Abnahme)	keine Veränderung	uN<yuN (Zunahme)	
yp N0	9	25	1	35
N1	5	4	1	10
N2	2	8	1	11
N3	3	7	1	11
Gesamt	19	44	4	67

3.1.3 Tumordicke

Bei 4 Patienten waren die Angaben zur Tumordicke unvollständig, sodass die Daten von insgesamt 63 Patienten ausgewertet wurden.

Wie aus Tabelle 10 hervorgeht, lag die durchschnittliche maximale Tumordicke bei EUS vor neoadjuvanter Chemotherapie bei 15,37 Millimetern (SD: 6,72 Millimeter). Bei der zweiten Endosonographie zeigte sich ein deutlicher Rückgang auf durchschnittlich 9,04 Millimeter (SD: 4,96 Millimeter), was einer Abnahme von 41,2 % im Schnitt entspricht [21].

Tabelle 10: Maximale Tumordicke vor / nach neoadjuvanter Chemotherapie
[EUS: Endoskopischer Ultraschall]

		Statistik
Tumordicke in Millimeter bei EUS vor Chemotherapie	Mittelwert	15,37
	Standardabweichung	6,72
	Median	14,0
	Minimum	0
	Maximum	33,0
	Interquartilbereich	8,0
Tumordicke in Millimeter bei EUS nach Chemotherapie	Mittelwert	9,04
	Standardabweichung	4,96
	Median	8,00
	Minimum	0
	Maximum	28,0
	Interquartilbereich	5,0

Abbildung 7 zeigt die maximalen Tumordicken in der Boxplot-Darstellung. Da nicht in allen Fällen eine Normalverteilung vorliegt, wurden in Tabelle 10 Median und Interquartilbereich jeweils in die Statistik mit aufgenommen.

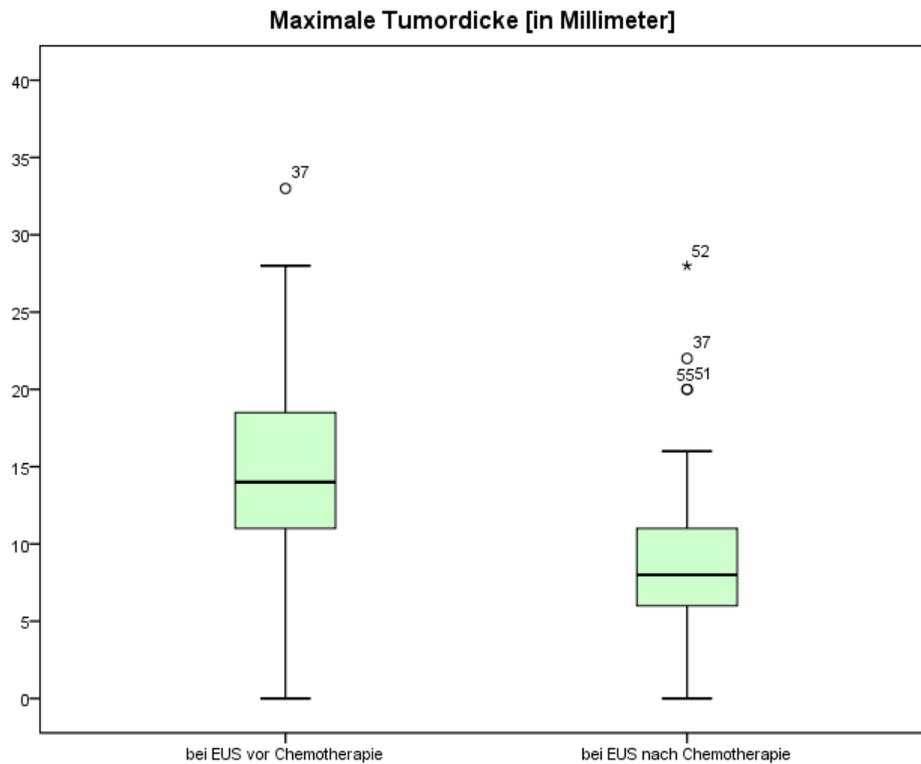


Abbildung 7: Maximale Tumordicke; Medianwert bei EUS 14 mm vor bzw. 8 mm nach neoadjuvanter Chemotherapie: (s. Tabelle 10); aus [21] [EUS: Endoskopischer Ultraschall]

Wie Tabelle 11 zeigt, wurden die Patienten nach Veränderung der maximalen Tumordicken vor und nach neoadjuvanter Chemotherapie eingeteilt.

Tabelle 11: Veränderung der Tumordicke nach neoadjuvanter Chemotherapie (n=63) [21]

	Häufigkeit	Prozent
100% Reduktion	3	4,8
>= 50% Reduktion	18	28,5
< 50% Reduktion	37	58,7
keine Veränderung	3	4,8
Zunahme	2	3,2
Gesamt	63	100,0

Bei 58/63 Patienten nahm die Tumordicke ab, bei 3/63 Patienten zeigte sich keine Veränderung. Hierbei wurde ein Toleranzbereich von 3% festgelegt, sodass auch Patienten mit kleinen Abweichungen (3% Abnahme bis 3% Zunahme) in die Gruppe „keine Veränderung“ aufgenommen wurden. In 2/63 Fällen nahm die Dicke zu [21].

Überprüft werden sollte, ob unterschiedliche Tumordickenabnahmen mit dem ypT-Stadium assoziiert waren (Tabelle 12).

Tabelle 12: Korrelation zwischen veränderter Tumordicke nach neoadjuvanter Chemotherapie und ypT (n=63) [ypT: histopathologisches Tumorstadium]

Tumorstadium	Veränderung Tumordicke nach neoadjuvanter Chemotherapie					
	100% Reduktion	>= 50% Reduktion	< 50% Reduktion	keine Veränderung	Zunahme	Gesamt
yp T0	0	3	2	0	1	6
T1a, T1b	2	4	4	0	1	11
T2	0	1	5	1	0	7
T3	1	10	21	2	0	34
T4	0	0	5	0	0	5
Gesamt	3	18	37	3	2	63

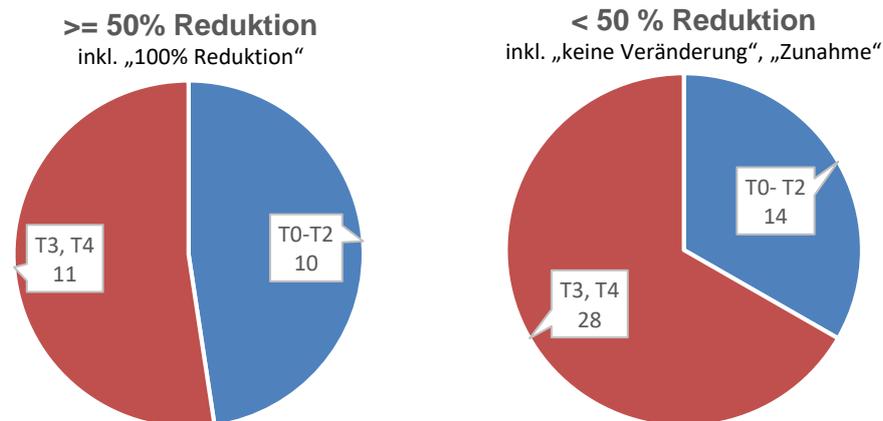


Abbildung 8: Verteilung der histopathologischen Tumorstadien, bezogen auf die Reduktion der maximalen Tumordicke nach neoadjuvanter Chemotherapie (≥50% Reduktion: n=21; <50% Reduktion: n=42) [T0-T2: Tumor lokal limitiert / T3; T4: Tumor lokal fortgeschritten]

Bei 58/63 Patienten reduzierte sich die maximale Tumordicke, bei 24/63 von ihnen zeigte sich ein niedriges Tumorstadium (T0-T2). Beim Vergleich der Gruppen mit Reduktion (Abbildung 8) fällt auf, dass mit zunehmender prozentualer Abnahme der Tumordicke der Anteil niedriger Tumorstadien steigt: Gruppe <50% Reduktion inkl. „keine Veränderung“, „Zunahme“ (14/42), Gruppe >=50% Reduktion inkl. „100% Reduktion“ (10/21). Odds Ratio (OR): 1,81.

3.1.4 Lymphknotennachweis und maximaler Lymphknotendurchmesser

Bei EUS vor neoadjuvanter Chemotherapie konnten bei 48/67 Patienten maligne Lymphknoten nachgewiesen werden (Tabelle 13). Bei der zweiten Untersuchung nach neoadjuvanter Chemotherapie waren nur noch bei 33/67 und damit bei knapp weniger als der Hälfte der Patienten maligne Lymphknoten endosonographisch nachweisbar. Dies entspricht einem Rückgang von 31,3% [21].

Tabelle 13: Nachweis maligner Lymphknoten vor und nach neoadjuvanter Chemotherapie (n=67)

	vor Chemotherapie			nach Chemotherapie		
		Häufigkeit	Prozent		Häufigkeit (Veränderung)	Prozent
Nachweis maligner Lymphknoten	Nein	19	28,4	Nein	34 (+15)	50,7
	Ja	48	71,6	Ja	33 (-15)	49,3
	Gesamt	67	100,0	Gesamt	67	100,0

Bei Nachweis mindestens eines malignen Lymphknotens erfassten wir den maximal messbaren Lymphknotendurchmesser (Tabelle 14, Abbildung 9). Dieser konnte bei der ersten Untersuchung bei 43 Patienten bestimmt werden, bei 5 Patienten war der Wert nicht ermittelbar. Bei Endosonographie nach neoadjuvanter Chemotherapie erfassten wir 31 Werte, bei 2 Patienten konnte kein Wert erhoben werden.

Tabelle 14: maximaler Lymphknotendurchmesser vor / nach neoadjuvanter Chemotherapie
 [EUS: Endoskopischer Ultraschall]

		Statistik
Lymphknotendurchmesser in Millimeter bei EUS vor Chemotherapie	Mittelwert	12,21
	Standardabweichung	6,28
	Median	9,0
	Minimum	5,0
	Maximum	32,0
	Interquartilbereich	6,0
Lymphknotendurchmesser in Millimeter bei EUS nach Chemotherapie	Mittelwert	11,19
	Standardabweichung	4,68
	Median	10
	Minimum	6,0
	Maximum	28,0
	Interquartilbereich	5,0

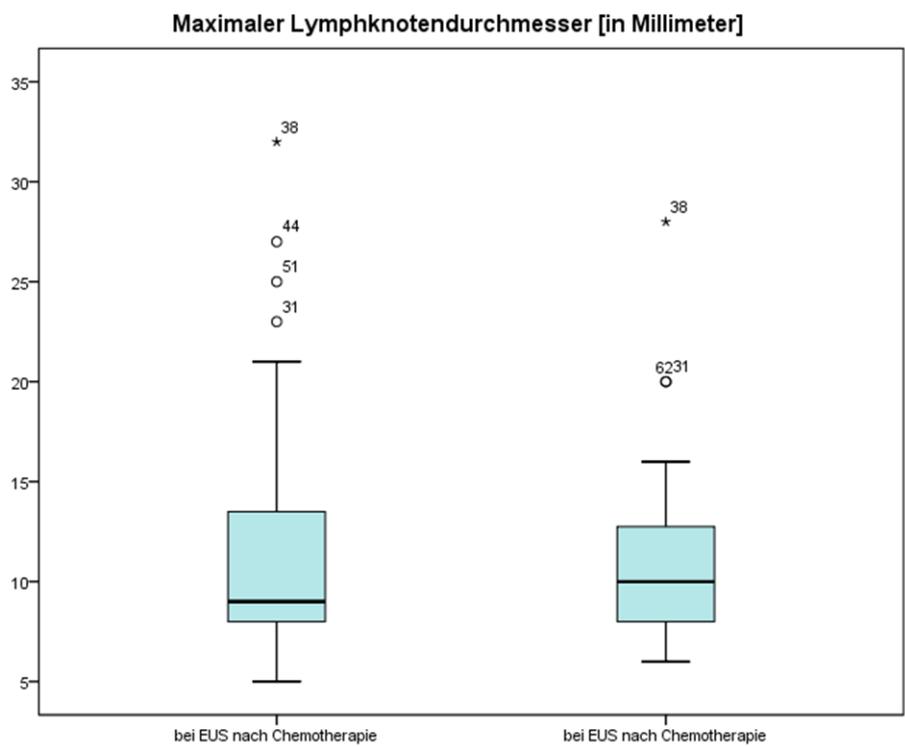


Abbildung 9: Maximaler Lymphknotendurchmesser; Medianwert bei EUS 9mm vor bzw. 10mm nach neoadjuvanter Chemotherapie (s. Tabelle 14) [EUS: Endoskopischer Ultraschall]

Vor neoadjuvanter Chemotherapie lag der Mittelwert bei 12,21 Millimetern (SD: 6,28 Millimeter). Dieser verringerte sich leicht auf 11,19 Millimeter (SD: 4,68 Millimeter). Ausreißer nach oben sind vorhanden und liegen bei 23, 25 und 27 Millimetern. Ein extremer Ausreißer liegt bei 32 Millimetern, wobei für denselben Patienten auch im Boxplot der zweiten EUS ein solcher Ausreißer auftaucht [21].

Tabelle 15: Veränderung des Lymphknotendurchmessers nach neoadjuvanter Chemotherapie (n=45) [21]

	Häufigkeit	Prozent
100% Reduktion	15	33,3
>= 50% Reduktion	2	4,5
< 50% Reduktion	15	33,3
keine Veränderung	3	6,7
Zunahme	10	22,2
Gesamt	45	100,0

Die Patienten wurden wie in 3.1.3 nach Veränderung des maximalen Lymphknotendurchmessers vor und nach neoadjuvanter Chemotherapie in Gruppen eingeteilt, wobei 45 Patienten erfasst wurden (Tabelle 15). Nicht aufgenommen wurden diejenigen, bei denen in beiden Untersuchungen kein maligner Lymphknotennachweis vorlag oder entsprechende Werte fehlten. War ein maligner Lymphknoten nur im zweiten EUS nachweisbar, nicht aber davor, wurde dies als Zunahme des maximalen Lymphknotendurchmessers gewertet.

Der Toleranzbereich für die Gruppe „keine Veränderung“ wurde auch hier auf 3% festgelegt. Bei 32/45 Patienten nahm der maximale Lymphknotendurchmesser ab. In 3/45 Fällen lag keine Veränderung vor. Bei 10/45 Patienten nahm der maximale Durchmesser zu [21].

Weiter wurde überprüft, ob eine Reduktion des maximalen Lymphknotendurchmessers mit einem negativen histopathologischen Lymphknotenstadium assoziiert war (Tabelle 16).

Tabelle 16: Korrelation zwischen verändertem Lymphknotendurchmesser nach neoadjuvanter Chemotherapie und ypN (n=45) [ypN: histopathologisches Lymphknotenstadium]

Lymphknotenstadium	Veränderung Lymphknotendurchmesser nach neoadjuvanter Chemotherapie					
	100% Reduktion	>= 50% Reduktion	< 50% Reduktion	keine Veränderung	Zunahme	Gesamt
yp N0	7	0	7	2	6	22
N1	5	1	2	0	2	10
N2	1	0	5	0	1	7
N3	2	1	1	1	1	6
Gesamt	15	2	15	3	10	45

Bei 17/45 verringerte sich der maximale Lymphknotendurchmesser um mindestens 50%. Bei 7/17 Patienten (41%) konnte histopathologisch kein maligner Lymphknoten nachgewiesen werden. In der Gruppe der restlichen 28/45 Patienten lag der Anteil der ypN0-Stadien bei 15/28 (54%) [21].

3.2 Follow-Up

Insgesamt wurden 57/67 Patienten in die Beobachtungsstudie aufgenommen. Für Gruppe b) „kein Rezidivnachweis“ (S. 6) wurden nur Patienten berücksichtigt, für die bei Rezidivfreiheit ein Follow-Up über einen Zeitraum von mindestens 8 Monaten möglich war. Dies war bei 10/67 Patienten nicht der Fall. Bei 7/10 Patienten lag die Tumorresektion weniger als 8 Monate zurück. Zwei Patienten verstarben innerhalb dieses Zeitraums, ohne ein Rezidiv erlitten zu haben. Ein

Patient stand für eine Nachsorgeuntersuchung nicht zur Verfügung. Patienten, die ein Rezidiv erlitten, wurden – unabhängig vom Zeitpunkt des aufgetretenen Rezidivs – der Gruppe a) „Rezidivnachweis“ zugeordnet [21].

Bei 27/57 Patienten (47%) trat kein Rezidiv auf. Der mediane Beobachtungszeitraum für diese Gruppe betrug 27,4 Monate (8,2 – 80 Monate). Bei 30/57 Patienten (53%) konnte ein Rezidiv nachgewiesen werden. Dieses trat im Median nach 8 Monaten auf (2,1 – 43,8 Monate) auf. Für das Gesamtkollektiv ergab sich eine mediane Nachbeobachtungszeit von 16,3 Monaten (2,1 – 80 Monate) [21].

Abbildung 10 zeigt die Lokalisation der aufgetretenen Rezidive. Die Fernrezidive überwogen deutlich (21/30) [21].

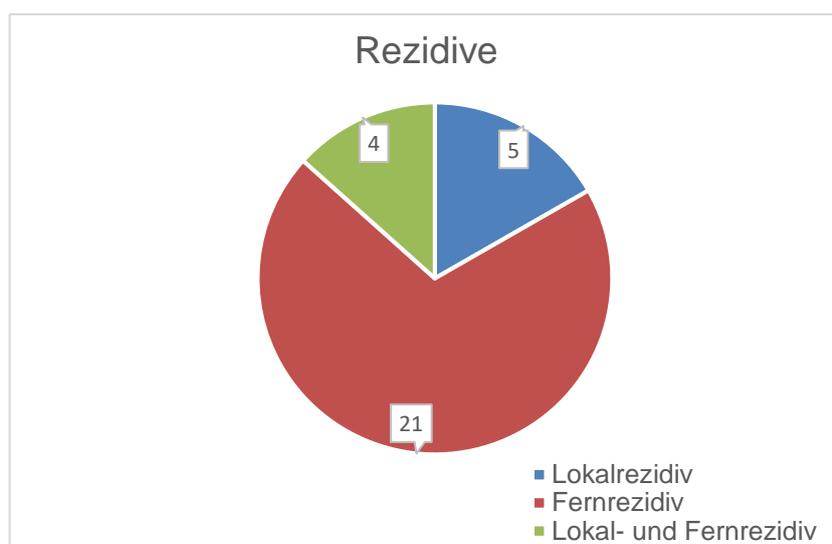


Abbildung 10: Lokalisation aufgetretener Rezidive (n=30)

Die kumulative Rezidivfreiheit (kum. R.) wurde mithilfe des Kaplan-Meier-Verfahrens bestimmt, wie in Abbildung 11 dargestellt. Die mediane rezidivfreie Zeit betrug nach dem Kaplan-Meier-Schätzer 29,6 Monate. Wir bestimmten die Wahrscheinlichkeitsraten für einen rezidivfreien Verlauf nach 3, 6, 9 und 12

Monaten. Diese betragen 98,2%; 87,7%; 68,3% und 61,1%. Nach 3 bzw. 5 Jahren lagen diese bei 47,1% beziehungsweise 39,3% [21].

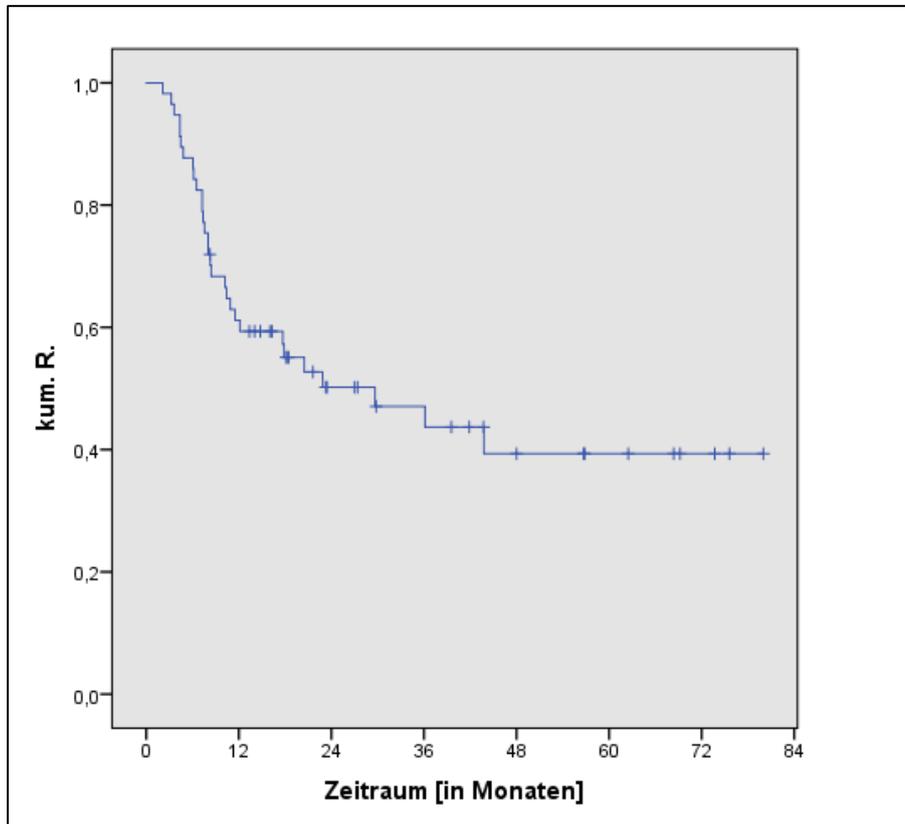


Abbildung 11: kumulative Rezidivfreiheit (kum. R.) für Beobachtungskollektiv (n=57)

3.2.1 Histopathologische Parameter

Wie aus Abbildung 12 hervorgeht, war der Unterschied zwischen lokal limitierten und lokal fortgeschrittenen histopathologischen Tumorstadien signifikant ($p < 0,001$). Die Wahrscheinlichkeit einer einjährigen Rezidivfreiheit lag für die Gruppe der T3-T4 Tumoren bei nur 45,7%, für die Gruppe der lokal limitierten Tumoren hingegen bei 86,1%. Die mediane rezidivfreie Zeit betrug für lokal fortgeschrittene Tumore 10,9 Monate (für lokal limitierte wurde die mediane rezidivfreie Zeit nicht erreicht) [21].

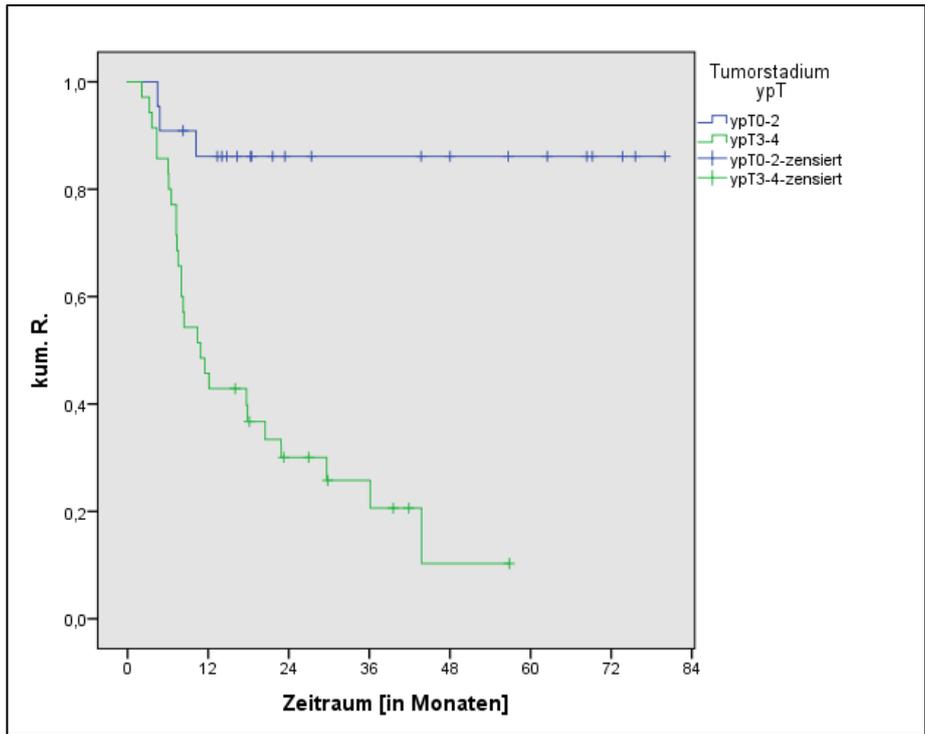


Abbildung 12: kumulative Rezidivfreiheit (kum. R.), abhängig von ypT
 [ypT: histopathologisches Tumorstadium]

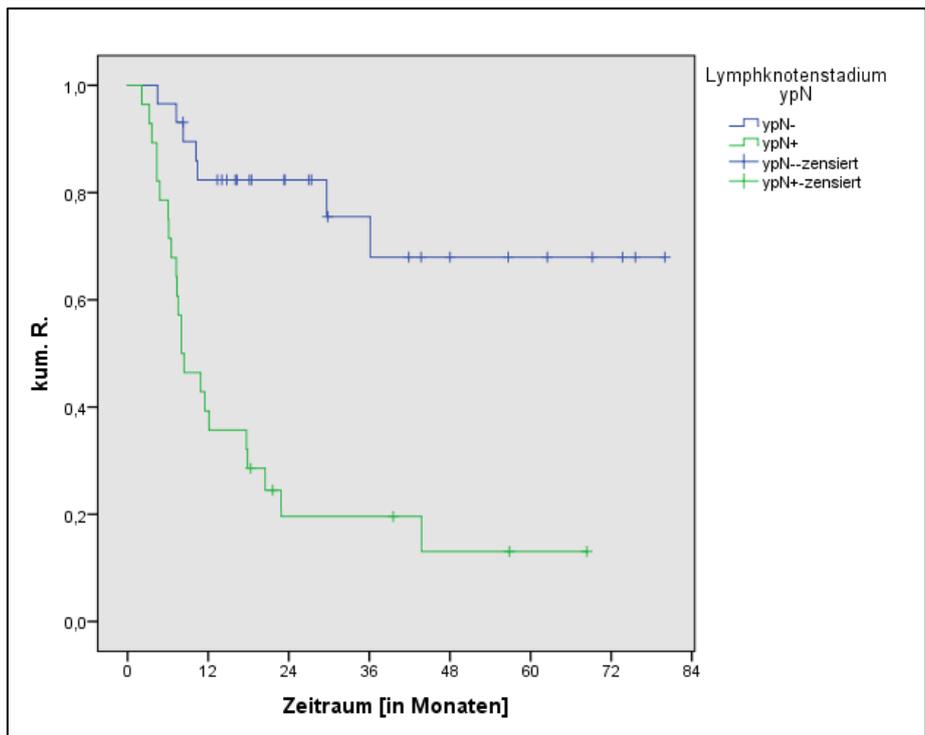


Abbildung 13: kumulative Rezidivfreiheit (kum. R.), abhängig von ypN
 [ypN: histopathologisches Lymphknotenstadium]

Wie Abbildung 13 zeigt, lag ein signifikanter Unterschied zwischen einem negativen und einem positiven Lymphknotenstadium vor ($p < 0,001$). Bei negativem Lymphknotenachweis (ypN-) lag die Wahrscheinlichkeit, innerhalb des ersten Jahres rezidivfrei zu bleiben, bei 82,4%, bei positivem Befund (ypN+) bei nur 39,3%. Die rezidivfreie Zeit lag bei positivem Lymphknotenstadium im Median bei nur 8 Monaten (für ypN- nicht erreicht) [21].

3.2.2 Klinische Parameter

Überprüft wurde, inwiefern die Tumorlokalisierung bei der Betrachtung der kumulativen Rezidivfreiheit eine Rolle spielte (Abbildung 14). Die Lokalisation des Tumors hatte keinen signifikanten Einfluss ($p = 0,11$). Ein Trend, wonach eine Tumorlokalisierung in Ösophagus und gastroösophagealem Übergang die Prognose negativ beeinflusste, war auszumachen [21].

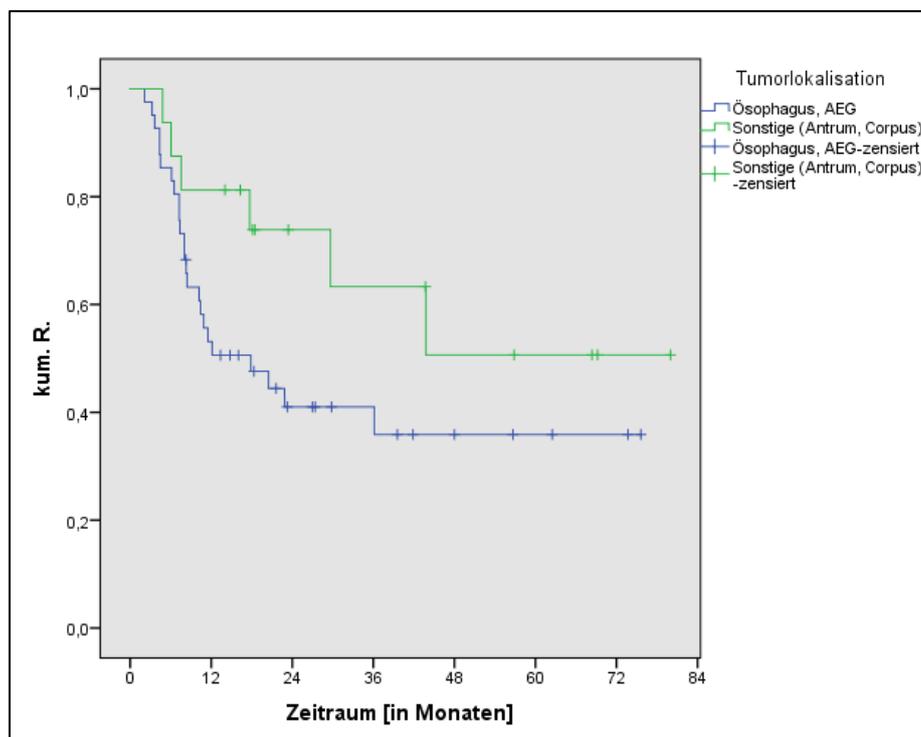


Abbildung 14: kumulative Rezidivfreiheit (kum. R.), abhängig von der Tumorlokalisierung
[AEG: Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs]

In diesem Fall betrug die mediane rezidivfreie Zeit 17,9 Monate; für einen im Magen lokalisierten Tumor (Antrum, Corpus) wurde diese nicht erreicht.

Das Geschlecht der Patienten hatte keinen Einfluss auf den weiteren Krankheitsverlauf (Abbildung 15) [21].

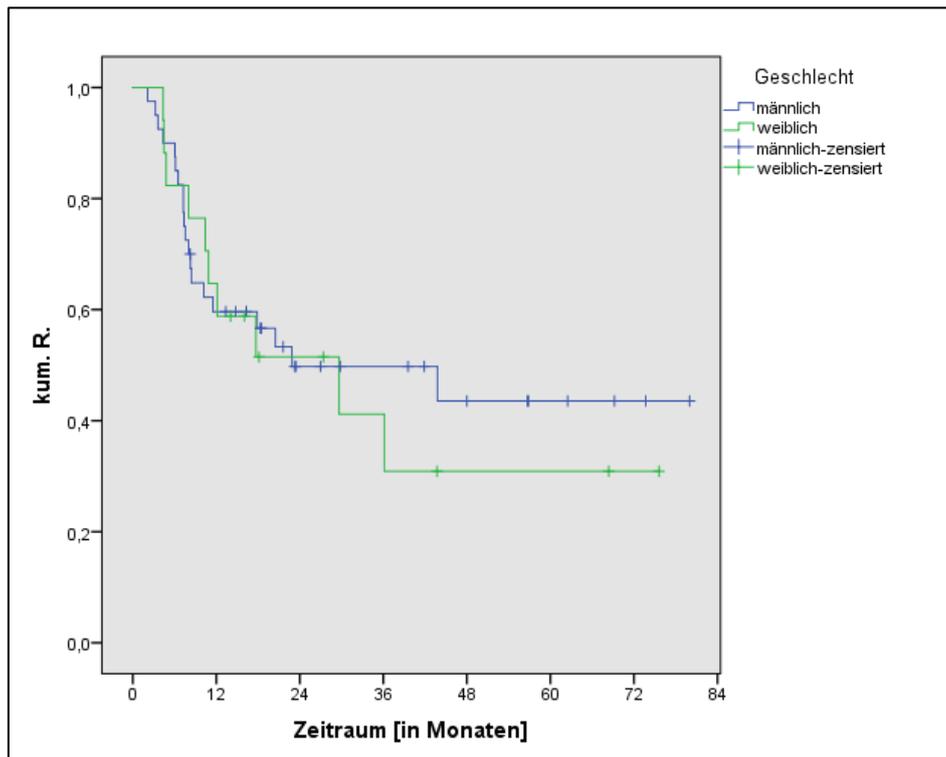


Abbildung 15: kumulative Rezidivfreiheit (kum. R.), abhängig vom Geschlecht

Der Einfluss des Patientenalters bei Untersuchungsbeginn ist in Abbildung 16 dargestellt. Dieser war nicht signifikant ($p=0,198$). Langfristig war ein Trend auszumachen, wonach Patienten unter 60 Jahren eine bessere Prognose hatten (kumulative Rezidivfreiheit nach 5 Jahren: 52,3% vs. 29,6%). Die rezidivfreie Zeit betrug für die Gruppe der Patienten ab 60 Jahren im Median 17,9 Monate, für die unter 60-Jährigen konnte kein Wert ermittelt werden [21].

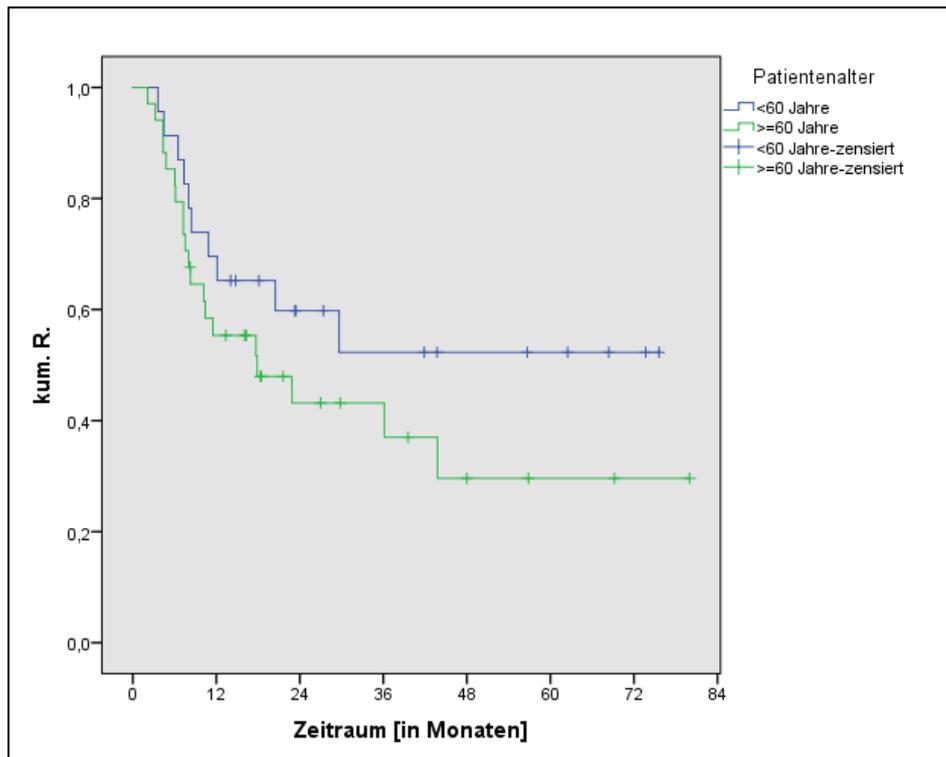


Abbildung 16: kumulative Rezidivfreiheit (kum. R.), abhängig vom Patiententalter

3.2.3 Endosonographische Parameter

Die Abbildungen 17 und 18 zeigen die Kaplan-Meier-Kurven für die kumulative Rezidivfreiheit in Abhängigkeit von den endosonographischen T-Stadien. In beiden Fällen wurde zwischen lokal limitierten (T0-T2) und lokal fortgeschrittenen Tumorstadien (T3; T4) unterschieden.

Bei Betrachtung des uT-Stadiums (Abbildung 17) war ein Trend zu erkennen, wonach die Prognose bei lokal limitierten Tumoren besser war. Hier ist zu berücksichtigen, dass die Fallzahlen der oberflächlichen Tumorstadien gering waren, was die Aussagekraft der Darstellung etwas schwächt. Dagegen war der Unterschied zwischen den beiden Gruppen des yuT-Stadiums (Abbildung 18) signifikant ($p=0,019$). Die mediane rezidivfreie Zeit betrug bei lokal fortgeschrittenen Tumorstadien 17,7 Monate, für lokal limitierte wurde sie nicht erreicht [21].

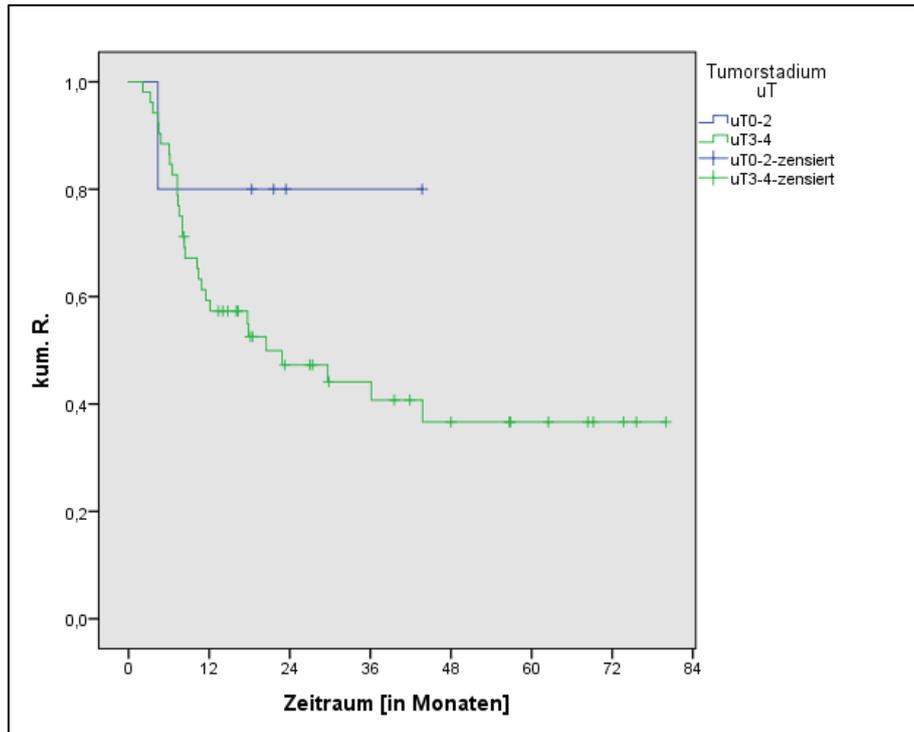


Abbildung 17: kumulative Rezidivfreiheit (kum. R.), abhängig von uT
 [uT : Tumorstadium vor neoadjuvanter Chemotherapie]

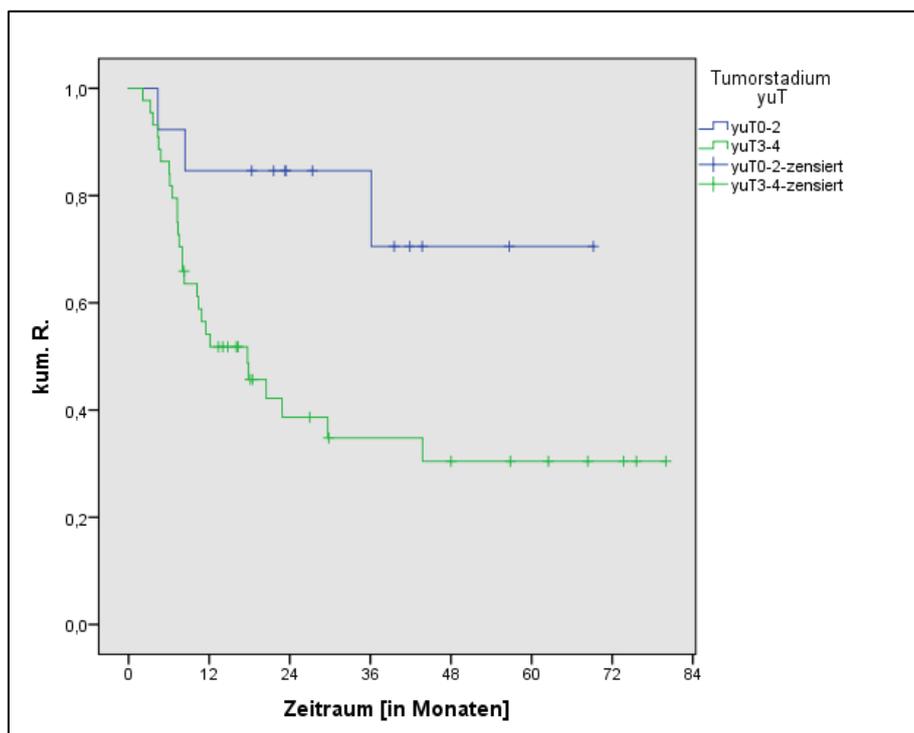


Abbildung 18: kumulative Rezidivfreiheit (kum. R.), abhängig von yuT ; aus [21]
 [yuT : Tumorstadium nach neoadjuvanter Chemotherapie],

In Abbildung 19 ist die kumulative Rezidivfreiheit in Abhängigkeit von der Veränderung des T-Stadiums nach neoadjuvanter Chemotherapie dargestellt.

Wir unterschieden zwei Gruppen:

Gruppe 1) Abnahme des Tumorstadiums

Gruppe 2) keine Veränderung des Tumorstadiums

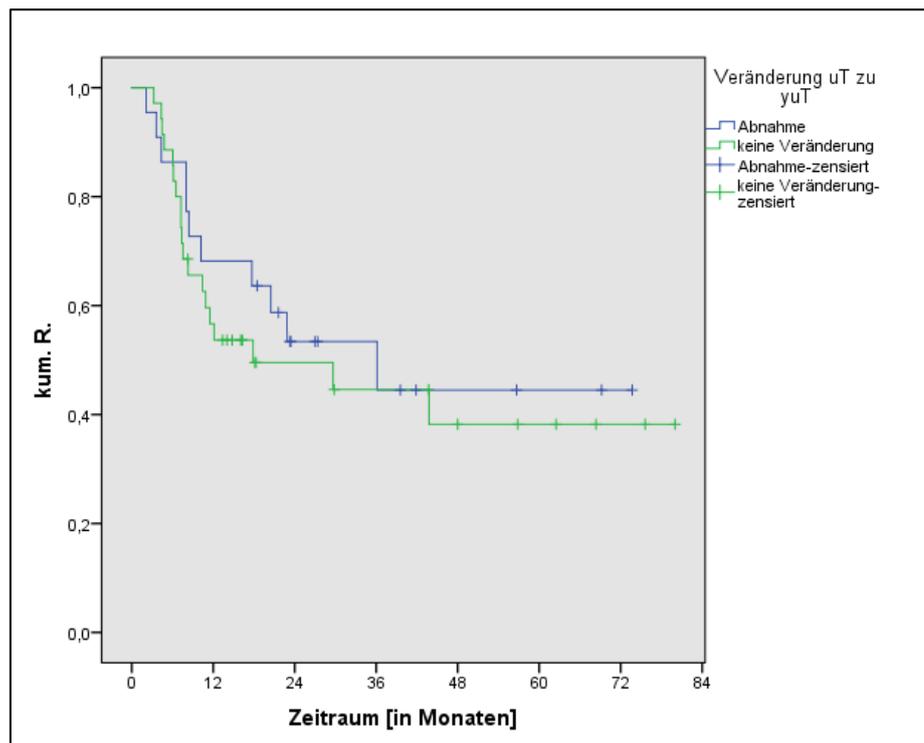


Abbildung 19: kumulative Rezidivfreiheit (kum. R.), abhängig von der Veränderung uT zu yuT [uT / yuT: Tumorstadium vor / nach neoadjuvanter Chemotherapie]

Die beiden Gruppen unterschieden sich nicht signifikant.

In Abbildung 20, in der das Ausmaß der Abnahme berücksichtigt wurde (<2 Stadien; >= 2 Stadien), unterschieden sich die Kollektive hingegen signifikant ($p=0,042$). Die mediane rezidivfreie Zeit lag bei einer Abnahme um weniger als 2 Stadien bei 17,9 Monaten. Nahm das T-Stadium um 2 oder mehr Stadien ab, wurde diese nicht erreicht [21].

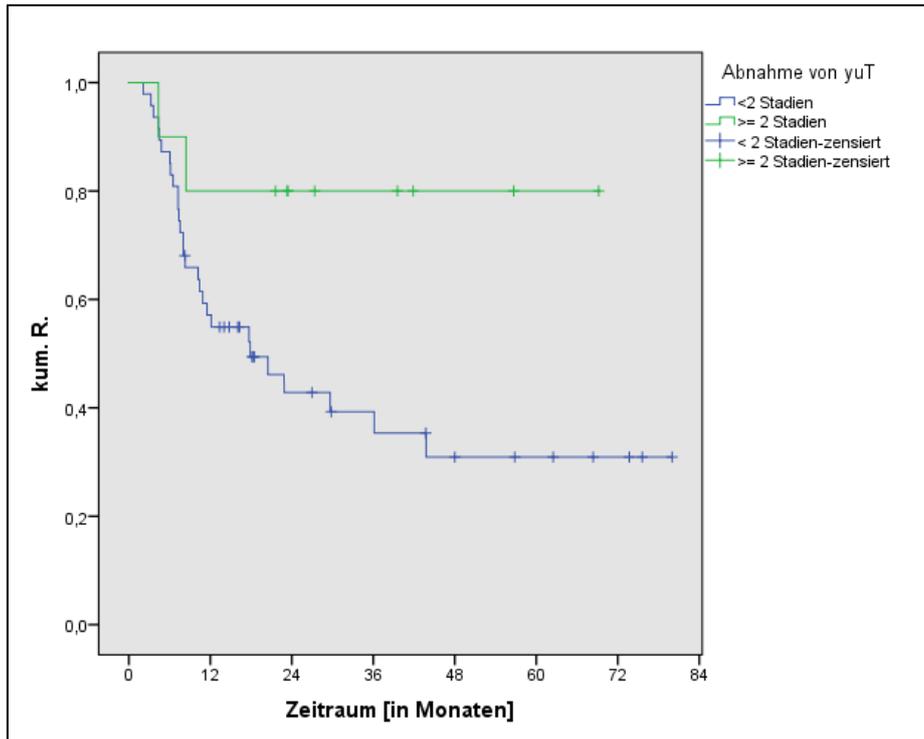


Abbildung 20: kumulative Rezidivfreiheit (kum. R.), abhängig vom Ausmaß der Abnahme von ypT; aus [21] [ypT: Tumorstadium nach neoadjuvanter Chemotherapie]

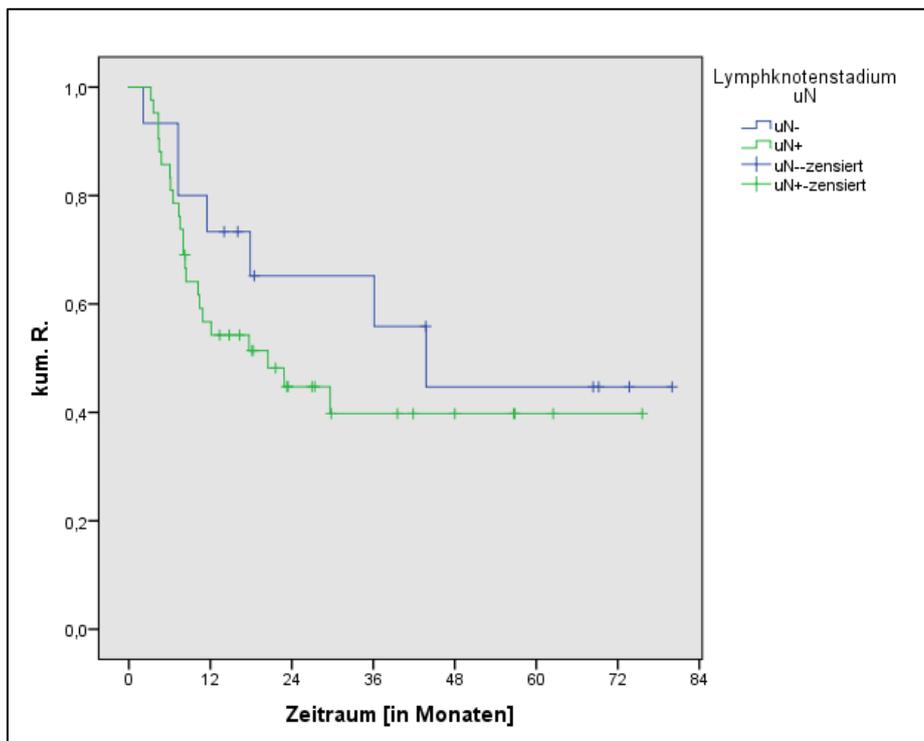


Abbildung 21: kumulative Rezidivfreiheit (kum. R.), abhängig von uN [uN: Lymphknotenstadium vor neoadjuvanter Chemotherapie]

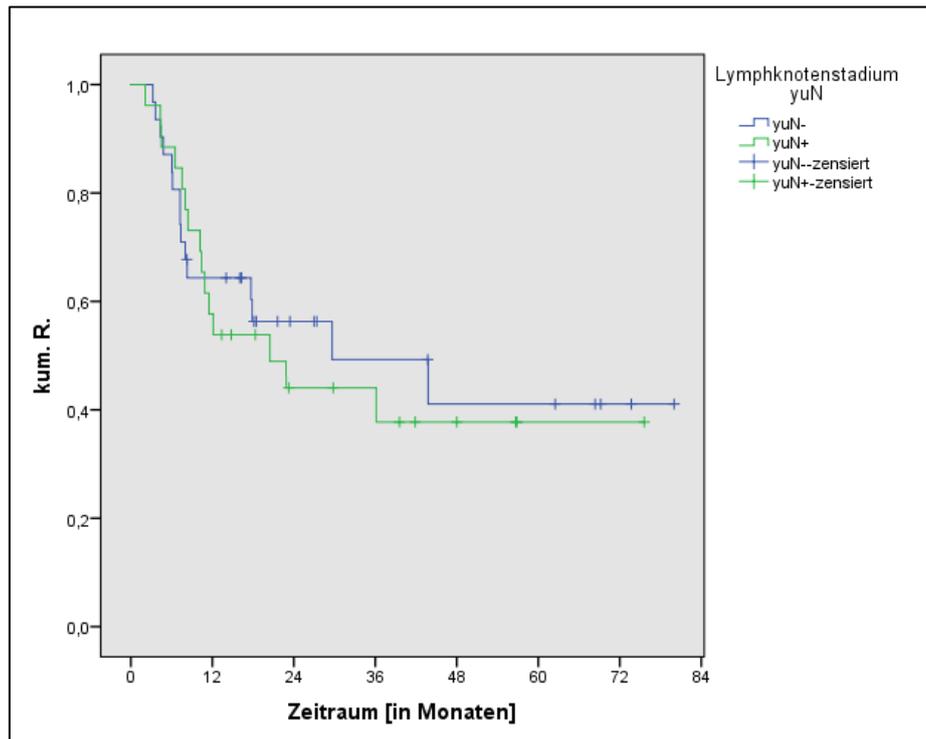


Abbildung 22: kumulative Rezidivfreiheit (kum. R.), abhängig von yuN
 [yuN: Lymphknotenstadium nach neoadjuvanter Chemotherapie]

Bei Betrachtung der endosonographischen Lymphknotenstadien zeigte sich kein Einfluss der uN-Stadien (Abbildung 21) und yuN-Stadien (Abbildung 22) auf die kumulative Rezidivfreiheit [21].

Untersucht wurde außerdem, inwieweit sich eine Veränderung des N-Stadiums auf die Rezidivfreiheit auswirkte (Abbildung 23). Folgende zwei Gruppen wurden unterschieden:

- Gruppe 1) Abnahme des Lymphknotenstadiums
- Gruppe 2) keine Veränderung oder Zunahme des Lymphknotenstadiums

Ein Trend war auszumachen, wonach eine Abnahme des Lymphknotenstadiums die Prognose verschlechterte. Ein signifikanter Einfluss lag nicht vor ($p=0,186$) [21].

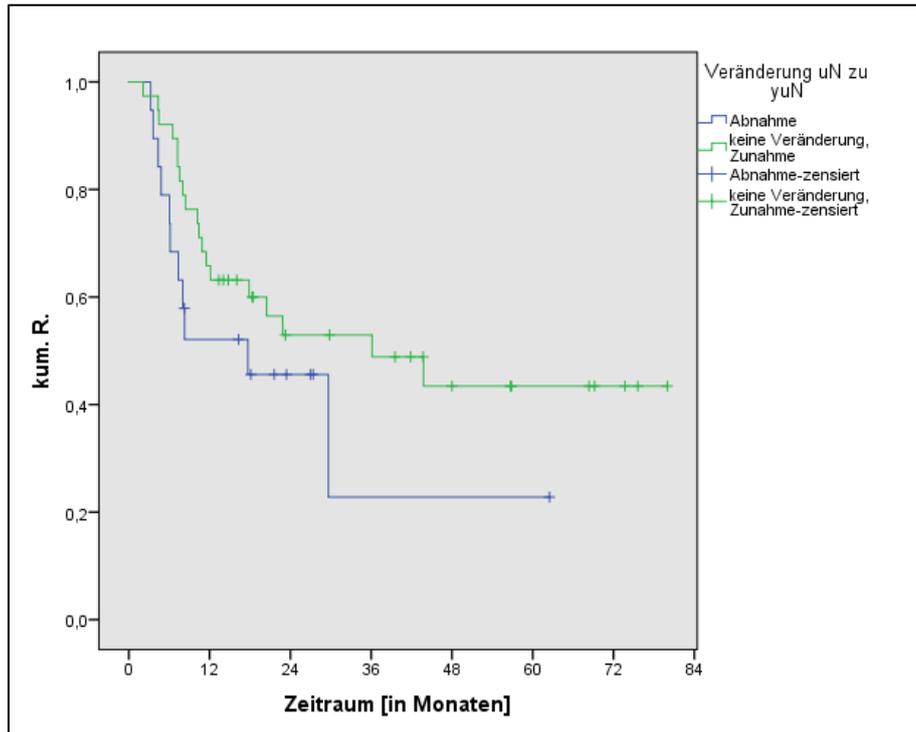


Abbildung 23: kumulative Rezidivfreiheit (kum. R.), abhängig von der Veränderung uN zu yuN [uN / yuN: Lymphknotenstadium vor / nach neoadjuvanter Chemotherapie]

Im Folgenden sind neuartige, unkonventionelle endosonographische Parameter dargestellt, die in der Studie Beachtung fanden. Der Einfluss dieser wissenschaftlich noch nicht etablierten Werte auf die kumulative Rezidivfreiheit geht aus den folgenden Abbildungen hervor.

Um den Einfluss der endosonographisch erfassten maximalen Tumordicken vor (Abbildung 24) und nach (Abbildung 25) neoadjuvanter Chemotherapie untersuchen zu können, wurden auch hier zwei Gruppen gebildet:

- Gruppe 1) maximale Tumordicke ≥ 15 Millimeter
- Gruppe 2) maximale Tumordicke < 15 Millimeter

Die maximale Tumordicke vor neoadjuvanter Chemotherapie hatte keinen prognostischen Einfluss ($p=0,248$). Die mediane rezidivfreie Zeit betrug für Gruppe 1 (≥ 15 mm) 11,5 Monate, für Gruppe 2 (< 15 mm) 36,1 Monate.

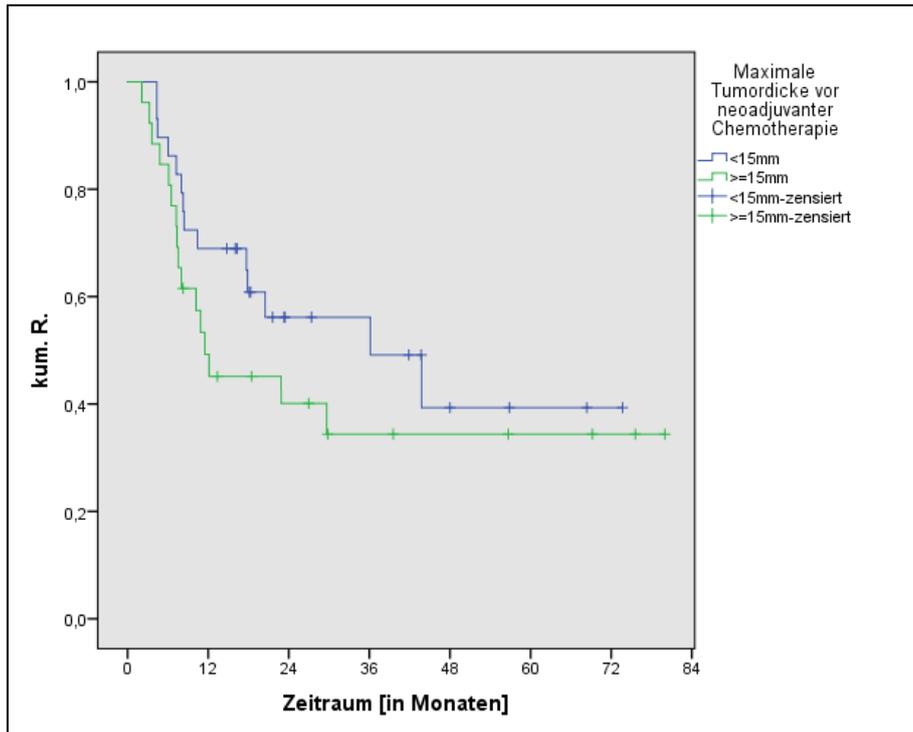


Abbildung 24: kumulative Rezidivfreiheit (kum. R.), abhängig von der maximalen Tumordicke vor neoadjuvanter Chemotherapie

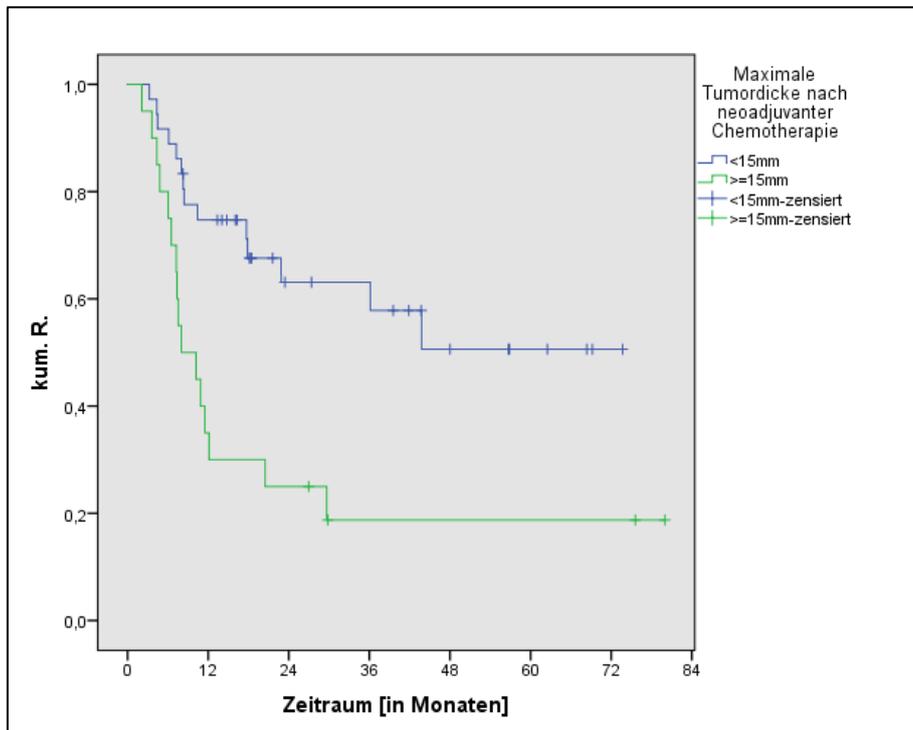


Abbildung 25: kumulative Rezidivfreiheit (kum. R.), abhängig von der maximalen Tumordicke nach neoadjuvanter Chemotherapie; aus [21]

Nach neoadjuvanter Therapie war der Unterschied zwischen beiden Gruppen signifikant ($p=0,002$). Das mediane rezidivfreie Intervall lag bei 8 Monaten (≥ 15 mm), für die Gruppe <15 mm wurde dieses nicht erreicht [21].

Überprüft wurde, ob eine abnehmende Tumordicke die Wahrscheinlichkeit der Rezidivfreiheit erhöhen kann. Folgende zwei Gruppen wurden unterschieden:

- Gruppe 1) Reduktion der Tumordicke um mindestens 50 %
- Gruppe 2) Reduktion der Tumordicke um weniger als 50%, keine Veränderung oder Zunahme der Tumordicke

Eine Abnahme der Tumordicke um mehr als 50% hatte keinen signifikanten Einfluss auf die kumulative Rezidivfreiheit (Abbildung 26). Die mediane rezidivfreie Zeit betrug für Gruppe 1 36,1 Monate, für Gruppe 2 17,9 Monate [21].

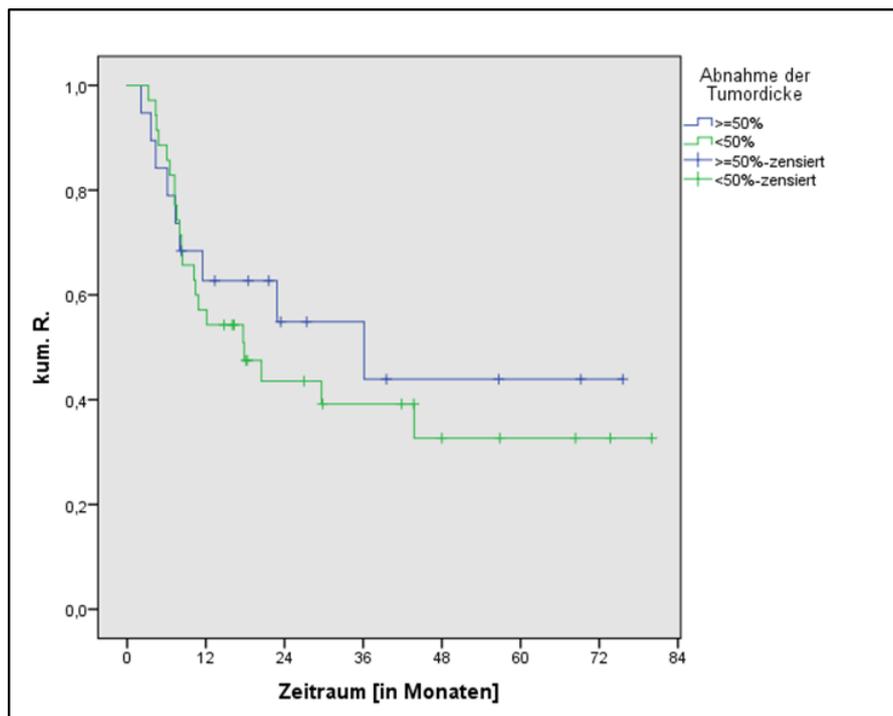


Abbildung 26: kumulative Rezidivfreiheit (kum. R.), abhängig von der Abnahme der Tumordicke nach neoadjuvanter Chemotherapie

Überprüft wurde, inwieweit eine Reduktion des maximalen Lymphknotendurchmessers die Wahrscheinlichkeit einer Rezidivfreiheit beeinflusste.

Wie oben wurden auch hier zwei Gruppen unterschieden:

- Gruppe 1) Reduktion des Lymphknotendurchmessers um mindestens 50 %
- Gruppe 2) Reduktion des Lymphknotendurchmessers um weniger als 50%,
keine Veränderung oder Zunahme des Lymphknotendurchmessers

Abbildung 27 verdeutlicht, dass eine Veränderung des maximalen Lymphknotendurchmessers die kumulative Rezidivfreiheit nicht beeinflusste [21].

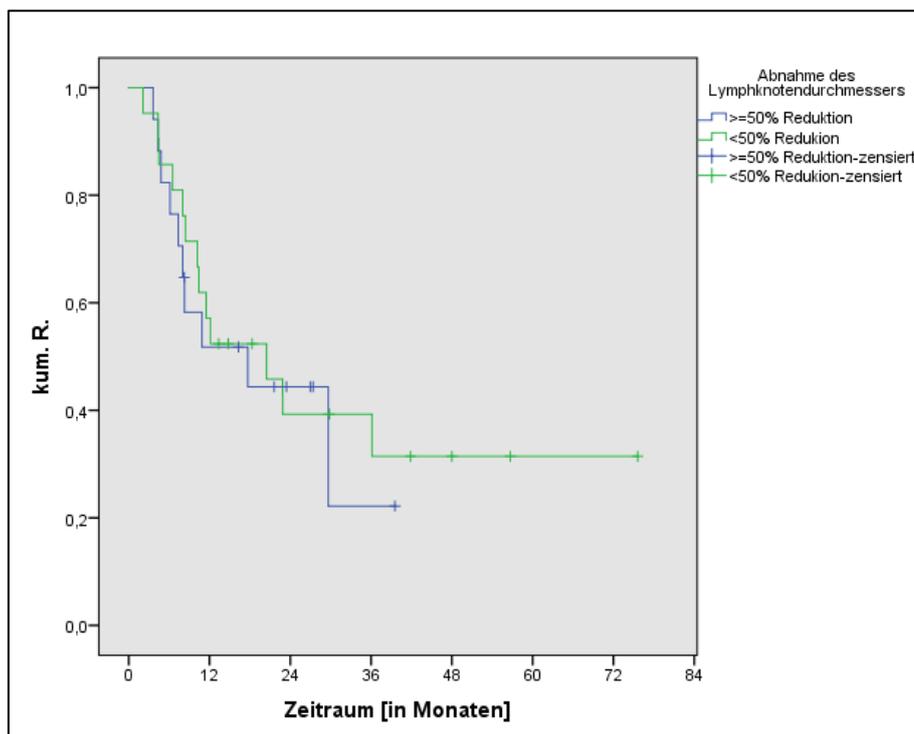


Abbildung 27: kumulative Rezidivfreiheit (kum. R.), abhängig von der Abnahme des Lymphknotendurchmessers nach neoadjuvanter Chemotherapie

Weiter wurde untersucht, ob der endosonographisch gemessene maximale Lymphknotendurchmesser eine Auswirkung hatte. Unterschieden wurde zwischen:

- Gruppe 1) maximaler Lymphknotendurchmesser ≥ 10 Millimeter
- Gruppe 2) maximaler Lymphknotendurchmesser < 10 Millimeter

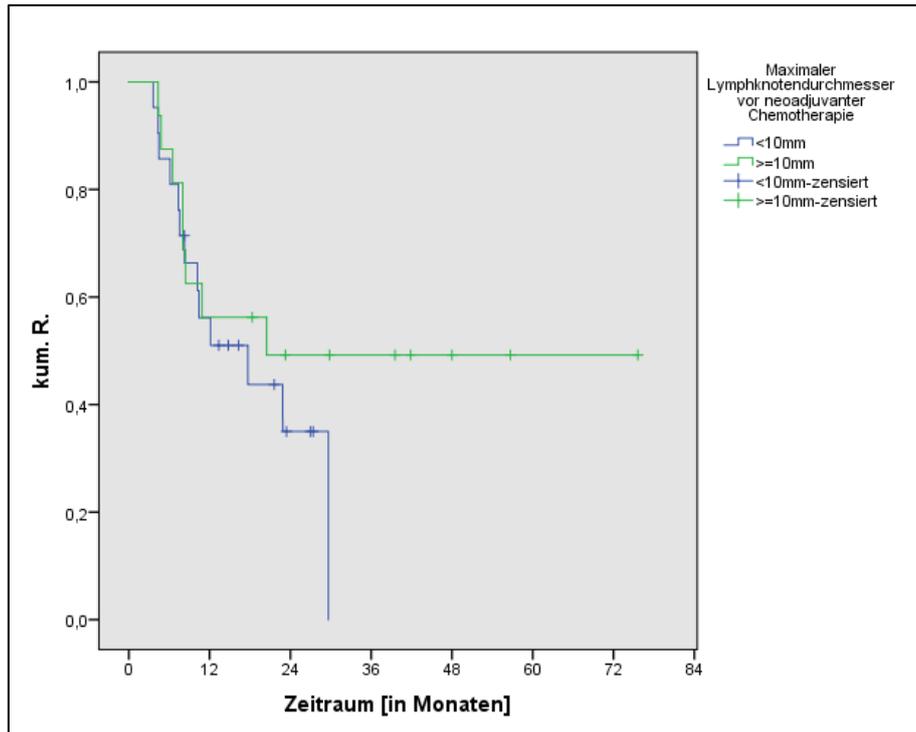


Abbildung 28: kumulative Rezidivfreiheit (kum. R.), abhängig vom maximalen Lymphknotendurchmesser vor neoadjuvanter Chemotherapie

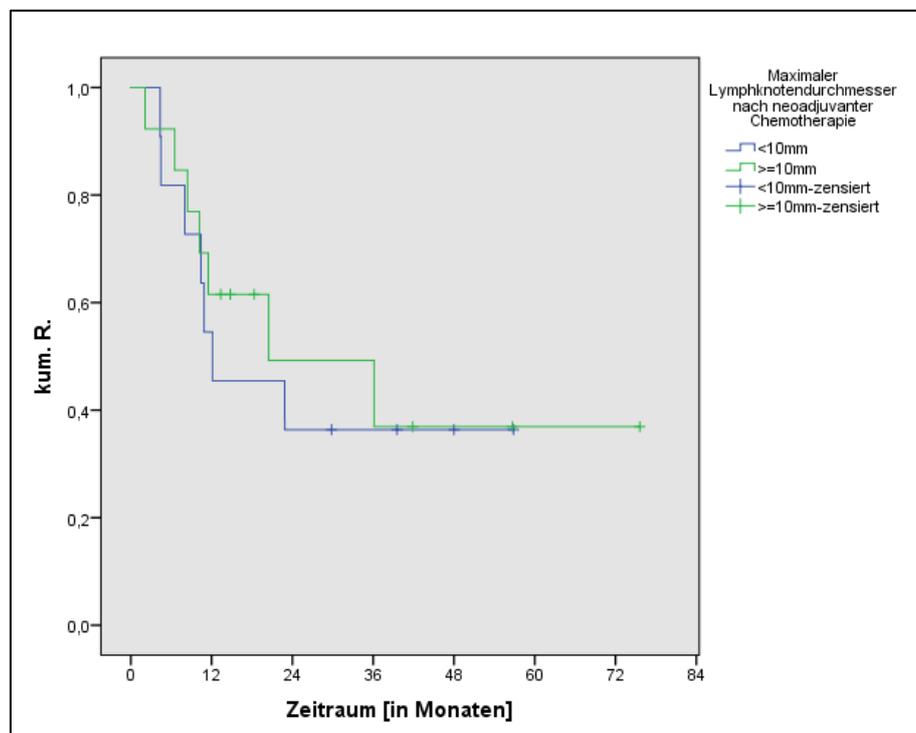


Abbildung 29: kumulative Rezidivfreiheit (kum. R.), abhängig vom maximalen Lymphknotendurchmesser nach neoadjuvanter Chemotherapie

Hier ergaben sich keine signifikanten Unterschiede, weder vor (Abbildung 28) noch nach (Abbildung 29) neoadjuvanter Chemotherapie [21].

In einem weiteren Schritt sollte gezeigt werden, ob die signifikanten histopathologischen Parameter ypT und ypN (Abb. 12 und 13) durch die signifikanten endosonographischen Parameter in unserer Studie [yuT, Ausmaß der Abnahme von yuT, maximale Tumordicke nach neoadjuvanter Chemotherapie (Abb. 18, 20, 25)] weiter unterteilt werden können. In Abbildung 30 ist das histopathologische Lymphknotenstadium in Abhängigkeit vom endosonographischen Tumorstadium yuT dargestellt:

- 1) ypN- yuT0-2
- 2) ypN- yuT3,4
- 3) ypN+ yuT0-2
- 4) ypN+ yuT3,4

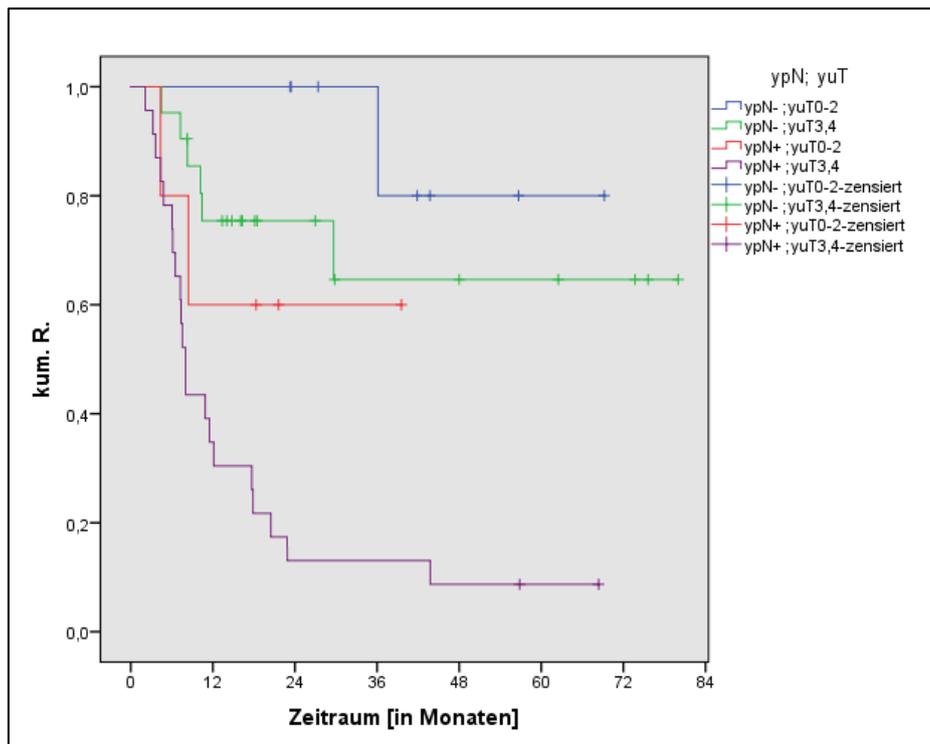


Abbildung 30: kumulative Rezidivfreiheit (kum. R.), abhängig von ypN und yuT

[ypN: histopathologisches Lymphknotenstadium, yuT: Tumorstadium nach neoadjuvanter Chemotherapie]

Die mediane rezidivfreie Zeit wurde nur für ypN yuT3,4 erreicht (8 Monate). Auffällig ist, dass die beiden ypN+ -Kollektive durch das endosonographische yuT-Stadium differenziert betrachtet werden können und dass das yuT-Stadium somit die Prognose der Patienten mit positivem Lymphknotenbefund beeinflussen könnte. So lag die Wahrscheinlichkeit einer einjährigen Rezidivfreiheit bei ypN+ yuT0-2 bei 60%, bei ypN+ yu3,4 hingegen bei nur rund 30%.

In Abbildung 31 wurden vier Gruppen verglichen:

- 1) ypN - maximale Tumordicke <15 Millimeter
- 2) ypN- maximale Tumordicke \geq 15 Millimeter
- 3) ypN+ maximale Tumordicke <15 Millimeter
- 4) ypN+ maximale Tumordicke \geq 15 Millimeter

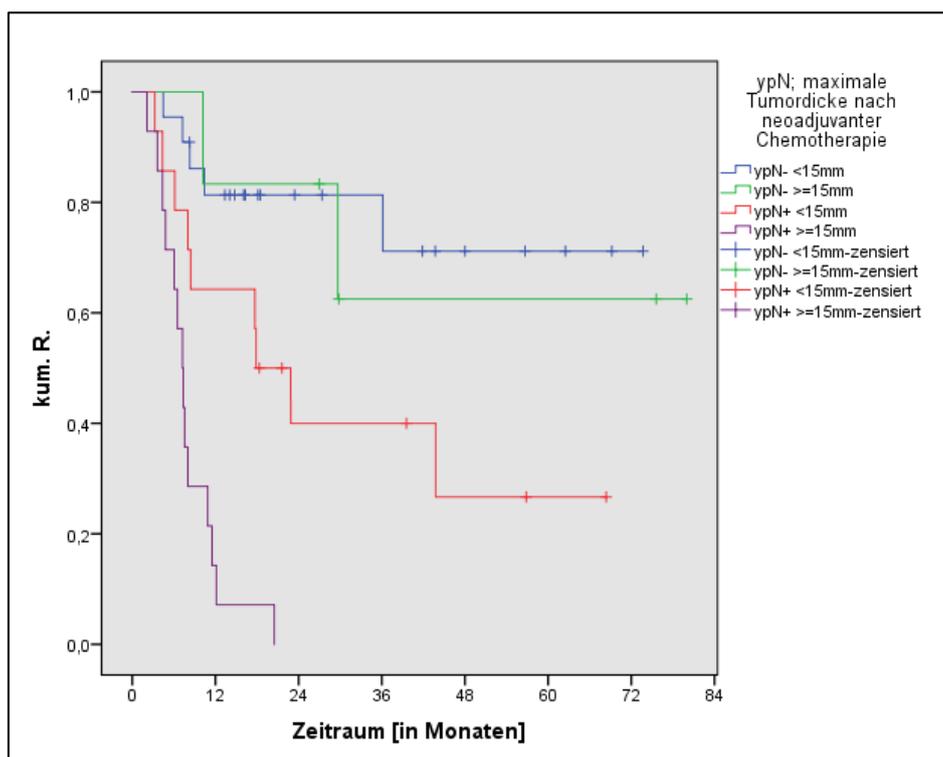


Abbildung 31: kumulative Rezidivfreiheit (kum. R.), abhängig von ypN und der maximalen Tumordicke nach neoadjuvanter Chemotherapie

[ypN: histopathologisches Lymphknotenstadium]

Das histopathologische Tumorstadium hatte dabei den größten Einfluss auf die kumulative Rezidivfreiheit. Dennoch fällt auf, dass der endosonographische Parameter (maximale Tumordicke nach neoadjuvanter Chemotherapie) diese Kollektive (ypN- und ypN+) noch einmal unterteilen konnte: mediane rezidivfreie Zeit 17,9 Monate (ypN+; <15 Millimeter) vs. 7,3 Monate (ypN+; \geq 15 Millimeter). Für die ersten beiden Gruppen wurde die mediane rezidivfreie Zeit nicht erreicht.

4. Diskussion

Der Stellenwert der Endosonographie vor neoadjuvanter Chemotherapie oder präoperativ bei nicht durchgeführter neoadjuvanter Chemotherapie wurde bereits hinreichend untersucht und beschrieben [17, 24-28]. Ziel der endosonographischen Untersuchung ist es, zunächst die Ausdehnung des Tumors darzustellen, um anschließend entscheiden zu können, ob die Indikation für eine neoadjuvante Chemotherapie gegeben ist oder ob ein primäres, operatives Vorgehen angezeigt ist. Für das T-Stadium insgesamt wurden Genauigkeiten (Overall Accuracy) von 41,0% [24], 44,9% [25], 46,2% [26], 48,4% [27], 62,0% [28] und 80,4% [17] erreicht. Cardoso et al. [29] analysierten in ihrem Review 22 Arbeiten mit insgesamt 2445 Patienten, vorwiegend aus dem asiatischen Raum. Die Genauigkeit für das T-Stadium lag zwischen 56,9% und 87,7%. Eine Studie des Memorial Sloan Kettering Cancer Center in New York mit 223 Patienten erreichte eine Genauigkeit von 57% [30]. Zwei asiatische Studien mit 277 und 309 Patienten erreichten 74,7% und 70,2% [31, 32].

In unserer Studie sollte mithilfe des endosonographischen Stagings das Therapieansprechen auf die applizierte neoadjuvante Chemotherapie untersucht werden. Endosonographische Technik und Beurteilungskriterien für T- und N-Stadium sind nach neoadjuvanter Chemotherapie zwar identisch, die Bewertung der Ergebnisse aber wesentlich schwieriger. Ein Grund dafür ist, dass eine Differenzierung zwischen vitalem Tumorgewebe und entzündlich verändertem Narbengewebe infolge der Chemotherapie kaum möglich ist, sodass die Genauigkeit des Stagings leidet [15]. Da entzündlich verändertes Narbengewebe häufig als Tumorgewebe eingestuft wird, ist eine Tendenz zum Overstaging auszumachen [21; 33].

Beim endosonographischen Staging nach neoadjuvanter Chemotherapie wurde in unserer Studie für das yuT-Stadium eine Genauigkeit von 22% (15/67) erreicht. 60% der Patienten (40/67) wurden zu hoch (Overstaging), 18% (12/67) zu tief eingestuft (Understaging).

Mesenas et al. [18] erreichten in einer Studie mit 99 Patienten bei der Bestimmung des yuT-Stadiums eine Genauigkeit von 66,7%, wobei ausschließlich Patienten mit Ösophaguskarzinomen untersucht wurden. Da die meisten Karzinome im distalen Drittel lokalisiert waren, kommt ein Vergleich mit unserem Patientenkollektiv in Betracht. Bei Mesenas et al. lag bei 19,2% der Patienten ein Overstaging, bei 14,1% ein Understaging vor [18]. Guo et al. [34] und Park et al. [8] erreichten Genauigkeiten von 63% bzw. 47%. Das Overstaging (31% bzw. 37%) überwog hier gegenüber dem Understaging (6% bzw. 15%). In beiden Fällen wurden nur Patienten mit Karzinomen des Magens und gastroösophagealen Übergangs aufgenommen. Untersucht wurden 40 (Park) bzw. 48 Patienten (Guo). Ribeiro et al. [35] erreichten eine Genauigkeit von 60%. Die Studie umfasste 45 Patienten, überwiegend mit Karzinomen des gastroösophagealen Übergangs. Bei 17/45 (38%) lag ein Overstaging vor, bei einem Patienten ein Understaging (2%).

Das Überwiegen des Overstagings gegenüber dem Understaging in unserer Studie entspricht den Ergebnissen der aufgeführten Arbeiten [8, 18, 34, 35]. Jedoch gelangten alle Autoren zu besseren Werten hinsichtlich der Genauigkeit des yuT-Stadiums (47% - 66,7%), sodass die Gruppe der richtig eingestuft T-Stadien die zahlenmäßig größte war. Unsere Ergebnisse hingegen zeigen, dass die Gruppe der überbewerteten T-Stadien mehr als doppelt so groß war als die Gruppe der richtig eingestuft T-Stadien (40:15).

Bei den hohen Tumorstadien (T3; T4) wurden in unserem Fall deutlich bessere Ergebnisse erreicht als bei den niedrigen (T0-T2). So lag die Trefferquote bei den lokal fortgeschrittenen Tumoren bei 37% (15/41), verglichen mit 0% (0/26) bei den lokal limitierten. Diese Tatsache findet Entsprechung in den Ergebnissen anderer Studien, bei denen die Genauigkeit bei hohen T-Stadien ebenfalls besser war [8, 34, 35].

In unserer Studie konnten 34 der 41 lokal fortgeschrittenen Tumoren (T3; T4) endosonographisch als solche erkannt werden. Dies entspricht einer Genauigkeit

von 83%. Bei den lokal limitierten (T0-T2) betrug diese nur 31% (8/26). Insgesamt ergibt sich eine Trefferquote von 63% (42/67), wenn man nur diese beiden Gruppen unterscheidet. Das Staging nach neoadjuvanter Chemotherapie dient dazu, das Therapieansprechen des Tumors zu bewerten, um das weitere Therapievorgehen diskutieren zu können. Dafür ist die genaue Einteilung des T-Stadiums (T0-T4) nicht zwingend notwendig, da in erster Linie bewertet werden soll, ob eine Tumoresektion realisierbar oder ob ein palliativer Therapieansatz indiziert ist. Eine Unterscheidung zwischen lokal limitierten (T0-T2) und lokal fortgeschrittenen Tumoren (T3; T4) erscheint daher ausreichend. Somit stiege die Genauigkeit von 22% auf 63%, ohne dass ein bedeutender Informationsverlust zu beklagen wäre.

Die präoperative Bestimmung des Lymphknotenstadiums ist ebenso wie die des T-Stadiums etabliert [36]. Autoren, die wie wir zwischen positivem und negativem Lymphkottennachweis unterschieden, beschrieben Genauigkeiten von 42,9% [24], 70,4% [31], 71% [30], 71,5% [37], 75% [38] und 76% [28].

Bei Bestimmung des Lymphknotenstadiums yuN nach neoadjuvanter Chemotherapie erreichten wir eine Genauigkeit von 54% (36/67). Für den Nachweis maligner Lymphknoten betrug die Sensitivität 53%, die Spezifität lag bei 54%. Bei 16/67 Fällen kam es zu einem Overstaging, bei 15/67 zu einem Understaging, eine Tendenz in eine bestimmte Richtung war nicht auszumachen.

Guo et al. [34] erhielten ähnliche Ergebnisse. Sie erreichten eine Genauigkeit von 54,2%, Sensitivität und Spezifität lagen bei 55,9% und 50%. Etwas bessere Ergebnisse erzielten Mesenas et al. [18], die bei einer Genauigkeit von 59,6% eine Sensitivität von 68,3% und eine Spezifität von 41,7% beschrieben. Park et al. [8] erreichten eine Genauigkeit von 39%.

Im Gegensatz zum T-Stadium wird in der Literatur für das N-Stadium eine Tendenz zum Understaging beschrieben [15, 16, 27]. Studien, die endosonographisch die Stadien N0-N3 bestimmten, gelangten zu schwächeren Ergebnissen [8]. Die

Genauigkeit stieg, wenn nur zwischen N- und N+ unterschieden wurde [30]. Diese Vereinfachung erscheint sinnvoll, da bereits der Nachweis eines einzelnen malignen Lymphknotens die Therapieplanung entscheidend beeinflusst. Kleine und äußerlich unauffällige Lymphknoten können von Mikrometastasen infiltriert sein [8, 34]. Endosonographisch sind sie kaum als solche erkennbar, sodass die klassischen Kriterien für die Detektion maligner Lymphknoten nicht zum Erfolg führten. Wie Kim et al. mithilfe der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) zeigen konnten, lag die durchschnittliche Größe eines malignen Lymphknotens nur knapp oberhalb der Grenze von 10 Millimeter ($10.6 \pm 7.6 \text{ mm}$). Ein malignes Zellinfiltrat maß im Schnitt nur $6.0 \pm 5.7 \text{ mm}$, sodass kleinere, maligne infiltrierte Lymphknoten während der endosonographischen Untersuchung eventuell unerkannt blieben [39]. Schwierigkeiten bereitet ebenfalls die Abgrenzung zwischen metastasierten und entzündlich veränderten Lymphknoten [7, 15]. Mesenas et al. [18] senkten das Niveau für den kritischen Lymphknotendurchmesser von 10 auf 5 Millimeter nach neoadjuvanter Chemotherapie. Ob dadurch eine höhere Genauigkeit erzielt werden kann, bleibt fraglich. Zwar können auch kleinere Lymphknoten als maligne erkannt werden, jedoch steigt das Risiko, benigne Lymphknoten vermehrt als bösartig einzustufen. Autoren, die das Lymphknotenstadium präoperativ bei Patienten ohne neoadjuvante Chemotherapie bestimmten [28, 31, 37, 38], definierten den kritischen Lymphknotendurchmesser unterschiedlich (5 Millimeter, 8 Millimeter, 10 Millimeter). Die Genauigkeit des Stagings blieb davon unbeeinflusst (70,4 % – 76%).

Bei 58/63 Patienten konnte in unserem Fall bei der EUS nach neoadjuvanter Chemotherapie eine Reduktion der maximalen Tumordicke festgestellt werden. Dies könnte als Indiz dafür gewertet werden, dass die neoadjuvante Chemotherapie bei diesen Patienten Wirkung zeigte und dadurch die Dickenabnahme zu erklären ist. Die begleitende Entzündungsreaktion ist ursächlich für ein häufiges Overstaging beim T-Stadium [15]. Dennoch konnte bei den meisten Patienten eine Reduktion der Tumordicke nachgewiesen werden, wohingegen das T-Stadium nur bei 25/63 abnahm. Endosonographisch ist eine Veränderung der Tumordicke präziser erfassbar als eine Veränderung

des Tumorstadiums, da in diesem Fall die maximale Dicke, nicht aber einzelne Schichten differenziert erfasst werden müssen. Dafür spricht die Tatsache, dass in unserer Studie eine Reduktion der maximalen Tumordicke um mindestens 50% die Chance erhöhte, bei dem betroffenen Patienten ein niedriges histopathologisches Tumorstadium (ypT0-2) zu diagnostizieren (OR: 1,81). Mit einer Abnahme des endosonographischen T-Stadiums erhöhte sich die Chance hingegen kaum (OR: 1,08).

Der Anteil der Patienten, bei denen zu Therapiebeginn maligne Lymphknoten endosonographisch nachgewiesen werden konnten (48/67), sank nach neoadjuvanter Chemotherapie deutlich (33/67). Histopathologisch konnten bei 32/67 Patienten Lymphknotenmetastasen festgestellt werden. Der maximale Lymphknotendurchmesser war nicht mit dem ypN-Stadium assoziiert. Dies kann als Beleg dafür gewertet werden, dass es sinnvoll ist, dem Durchmesser des Lymphknotens keine allzu hohe Bedeutung beizumessen. So haben Catalano et al. diesen Parameter als den schwächsten ihrer vier Kriterien zur Detektion maligner Lymphknoten beschrieben [23].

In das Beobachtungskollektiv wurden insgesamt 57/67 Patienten aufgenommen. 30 Patienten erlitten ein Rezidiv. Dieses trat im Median nach 8 Monaten auf. Die Rezidivrate lag bei 52,6%, Fernrezidive überwogen deutlich (21/30 = 70%). Dies korrespondiert mit den Ergebnissen der Studien von Spolverato et al. [40] und Wu et al. [41]. Beide untersuchten Patienten mit diagnostiziertem Magenkarzinom, bei denen ein kurativer Therapieansatz realisierbar war. Spolverato et al. beschrieben bei 817 Patienten eine Rezidivrate von 29,9%, der Anteil an Fernrezidiven lag bei 75,8%. Bei Wu et al. erlitten 40,1% ein Rezidiv, davon waren 86,9% Fernrezidive. Ursächlich für die höhere Rezidivrate in unserer Studie könnte die große Anzahl an lokal fortgeschrittenen Tumoren innerhalb unseres Beobachtungskollektivs sein. Die Rezidivrate beim Magenkarzinom ist generell hoch, was häufig auf einen bereits vorangeschrittenen Krankheitsverlauf bei Erstdiagnose zurückzuführen ist [42]. Der mediane Beobachtungszeitraum für das Kollektiv ohne Rezidiv betrug 27,4 Monate. Für das Gesamtkollektiv ergab

sich eine mediane Nachbeobachtungszeit von 16,3 Monaten. Als klinischen Endpunkt wählten wir das Auftreten eines Rezidivs [21]. Dieses stellt bei initial kurativer Therapie eine schwerwiegende Komplikation dar und schmälert die Heilungschancen erheblich [21]. In der Regel resultiert daraus eine palliative Behandlungssituation, da bei Tumorrezidiven ein kurativer Therapieansatz nicht mehr praktikabel ist [21]. Ribeiro et al. [35] sowie Mesenas et al. [18] wählten das Todesereignis als klinischen Endpunkt. Park et al. [8] unterschieden zwischen Gesamtüberleben und rezidivfreiem Überleben. Nach dem Kaplan-Meier-Schätzer blieb ein Patient unserer Studie im Median über einen Zeitraum von 29,6 Monate rezidivfrei. In den Vergleichsstudien wurden mediane Überlebenszeiträume von 22,5 [18], 40,1 [8] und 54 Monaten [35] beschrieben. Bei Park et al. konnte für das mediane rezidivfreie Überleben kein Wert erreicht werden [8]. Die Kollektive der o. g. Studien enthielten analog zu unserer Studie mehrheitlich lokal fortgeschrittene Tumoren.

Die Wahrscheinlichkeit eines 6-monatigen rezidivfreien Verlaufs lag in unserer Studie bei 87,7%. Nach 1 Jahr, 3 Jahren und 5 Jahren lag der Wert bei 61,1%, 47,1% und 39,3%. In den westlichen Staaten liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei nur etwa 25% [43, 44]. Das Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) beziffert den Wert in Deutschland auf 24% bis 32% [4]. Obwohl ein Vergleich aufgrund des unterschiedlichen klinischen Endpunkts (Tod vs. Rezidiv) nur eingeschränkt möglich ist, fällt auf, dass unser Wert für eine 5-jährige Rezidivfreiheit (39,3%) über diesen Vergleichswerten liegt.

Wir untersuchten den prognostischen Stellenwert histopathologischer, klinischer und endosonographischer Parameter in Bezug auf einen rezidivfreien Verlauf.

Das histopathologische Tumorstadium ypT hatte dabei einen signifikanten Einfluss auf die kumulative Rezidivfreiheit ($p < 0,001$). Die mediane rezidivfreie Zeit betrug für lokal fortgeschrittene Tumoren 10,9 Monate, für lokal limitierte wurde sie nicht erreicht. Einen gleichfalls signifikanten Stellenwert zeigte das Lymphknotenstadium ypN ($p < 0,001$). Bei positivem Lymphknotenbefund (ypN+)

betrug die mediane rezidivfreie Zeit sogar nur 8 Monate. Beide Parameter sind als Prognosemarker etabliert [10], wobei insbesondere dem Lymphknotenstadium eine hohe Aussagekraft zugemessen wird und das Rezidivrisiko bei nachgewiesenen Lymphknotenmetastasen deutlich erhöht ist [8, 40, 45-47]. Bei Ribeiro et al. hatte das Lymphknotenstadium ypN in einer Multivarianzanalyse den stärksten Einfluss auf das Überleben [35]. Mesenas et al. [18] beschrieben einen signifikanten Einfluss eines positiven Lymphknotenbefunds auf das Überleben. Der mediane Überlebenszeitraum betrug 44 Monate (ypN-) und 28 Monate (ypN+).

Die klinischen Parameter Tumorlokalisierung, Geschlecht und Patientenalter beeinflussten die kumulative Rezidivfreiheit nicht signifikant. Bei der Tumorlokalisierung war aber ein deutlicher Trend auszumachen ($p=0,11$). Tumoren des gastroösophagealen Übergangs und des distalen Ösophagus (mediane rezidivfreie Zeit 17,9 Monate) hatten dem Trend zufolge eine schlechtere Prognose als Tumoren des Magens (Wert nicht erreicht). Bei Spolverato et al. erhöhte sich das Lokalrezidivrisiko um 300%, wenn der Tumor im gastroösophagealen Übergang lokalisiert war [40]. D'Angelica et al. beschrieben ein erhöhtes Risiko für Lokal- und Fernrezidive bei proximalen Karzinomen (oberes Magendrittel, gastroösophagealer Übergang) [48]. Das Geschlecht des betroffenen Patienten hatte in unserer Untersuchung keinen Einfluss auf den weiteren Krankheitsverlauf. Park et al. konnten wiederum zeigen, dass ein weibliches Geschlecht sowohl das Gesamtüberleben als auch das rezidivfreie Überleben signifikant beeinflusste [8]. Die 5-Jahres-Überlebensrate (2011) in Deutschland zeigte keine Unterschiede zwischen den Geschlechtern (Männer: 32%, Frauen: 33%) [4]. Generell leiden mehr Männer an Magenkarzinomen [49]. Bei den Neuerkrankungen in Deutschland überwiegt der Anteil männlicher Patienten deutlich (Prognose für 2016: Männer: 9200, Frauen: 6400) [4]. Patienten, die mindestens 60 Jahre alt waren, zeigten in unserem Beobachtungskollektiv tendenziell ein höheres Rezidivrisiko, wenngleich keine Signifikanz vorlag ($p=0,198$). Das mediane rezidivfreie Intervall lag bei 17,9 Monaten (kein Wert für Patienten <60 Jahre). Ein signifikanter Unterschied lag

auch bei anderen Studien nicht vor [8, 18]. Bei Ribeiro et al. [35] waren „Nonresponder“ signifikant älter als „Responder“ (65 vs. 55 Jahre). Dabei wurden Patienten als „Responder“ eingestuft, wenn sich die Tumordicke nach neoadjuvanter Chemotherapie um mindestens 50% verringerte. Bei Mesenas et al. [18] waren die Patienten beider Kollektive annähernd gleich alt (62,2 vs. 61,0 Jahre). In Deutschland sind weiterhin vor allem ältere Patienten betroffen; das mediane Erkrankungsalter für ein Magenkarzinom lag im Jahr 2012 bei 72 Jahren (Männer) beziehungsweise 75 Jahren (Frauen) [4]. Es ist daher anzunehmen, dass die prognostische Aussagekraft der beschriebenen klinischen Parameter nicht überbewertet werden sollte, da insbesondere Angaben zu Alter und Geschlecht des Patienten diesen zwar näher charakterisieren, jedoch keinen Zusammenhang mit dem Progress des Karzinoms herstellen können. Insofern können diese Parameter eher als zusätzliche Indikatoren betrachtet werden und beispielsweise bei der Therapieplanung Berücksichtigung finden.

Das Hauptaugenmerk der vorliegenden Arbeit lag auf den endosonographischen Parametern, die wir auf ihre prognostische Bedeutung hin untersuchten. Das endosonographische Tumorstadium y_uT beeinflusste die kumulative Rezidivfreiheit signifikant ($p=0,019$). Die mediane rezidivfreie Zeit betrug bei lokal fortgeschrittenen Tumoren (T3; T4) 17,7 Monate; für lokal limitierte Tumoren (T0-T2) wurde diese nicht erreicht. Obwohl die Genauigkeit für das T-Stadium nach neoadjuvanter Chemotherapie bei nur 22% lag, zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang. Zu berücksichtigen ist, dass für das Kaplan-Maier-Verfahren nach endosonographischen Kriterien nur zwischen lokal limitierten und lokal fortgeschrittenen Tumoren unterschieden wurde. Bei dieser Differenzierung lag die Genauigkeit beim endosonographischen Staging bei immerhin 63%. Die Tatsache, dass dennoch ein signifikanter Zusammenhang vorlag, bestärkt die bereits aufgegriffene Theorie, wonach die Unterscheidung zwischen den einzelnen Tumorstadien nicht zwingend notwendig ist, sondern dass eine einfachere Differenzierung ausreichend erscheint (T0-T2 vs. T3; T4) [21]. Park et al. konnten einen signifikanten Einfluss des y_uT -Stadiums auf das Gesamtüberleben nicht nachweisen [8]. Bei Mesenas et al. hatte das

endosonographische T-Stadium (uT) keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben [18]. Auch bei unserem Kollektiv hatte das uT-Stadium keinen prognostischen Einfluss.

Die Korrelation zwischen einer Abnahme des T-Stadiums und einem rezidivfreien Verlauf nach neoadjuvanter Chemotherapie zeigte sich in unserer Untersuchung nur dann signifikant, wenn dieses um mindestens zwei Stadien sank ($p=0,042$). Die mediane rezidivfreie Zeit wurde dann nicht erreicht; bei Abnahme um weniger als zwei Stadien lag diese bei 17,9 Monaten. Es ist erfreulich, dass ein solcher Zusammenhang trotz der schwachen Genauigkeit sowie des hohen Overstaging-Anteils vorhanden war [21]. Diese Tatsache belegt den prognostischen Stellenwert des endosonographischen Stagings nach neoadjuvanter Chemotherapie. Ribeiro et al. [35] und Park et al. [8] untersuchten in ihren Überlebenszeitanalysen den Einfluss des Downstagings. Dieses wurde als Herabstufung des Tumorstadiums oder des Lymphknotenstadiums nach neoadjuvanter Chemotherapie definiert. Beide konnten einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben feststellen. Die mediane Überlebenszeit betrug für nicht herabgestufte Patienten 30,4 (Ribeiro) beziehungsweise 34,7 Monate (Park); für die herabgestuften wurde sie nicht erreicht. Park et al. konnten einen signifikanten Einfluss des Downstagings zusätzlich in einer Multivarianzanalyse bestätigen [8]. Zudem war der Einfluss auf das rezidivfreie Überleben in einer univariaten Analyse signifikant (mediane Überlebenszeit bei Nicht-herabstufung 14,5 Monate) [8]. Die Statistik zum Thema „Downstaging“ erscheint in der Arbeit von Park et. al jedoch etwas unpräzise und unübersichtlich, sodass die Ergebnisse unter diesem Vorbehalt betrachtet werden sollten.

Das endosonographische Lymphknotenstaging ließ sich für eine prognostische Abschätzung nicht verwenden. Weder das initiale Lymphknotenstadium (uN) noch das Stadium nach neoadjuvanter Chemotherapie (yuN) wirkten sich signifikant auf die kumulative Rezidivfreiheit aus. Das initiale N-Stadium hatte auch bei Mesenas et al. keinen prognostischen Stellenwert [18]. Park et al. konnten einen signifikanten Einfluss von yuN sowohl auf das Gesamtüberleben

als auch auf das rezidivfreie Überleben zeigen [8]. Eine Abnahme des Lymphknotenstadiums wirkte sich in unserer Studie nicht auf die Prognose aus. Die Tatsache, dass das Lymphknotenstadium keine aussagekräftigen Ergebnisse lieferte, könnte auf die schwache Genauigkeit (54%) zurückgeführt werden. Bei Sensitivität (53%) und Spezifität (54%) erreichten wir ähnliche Werte. Wie bereits erwähnt, bereitet der endosonographische Nachweis von Lymphknotenmetastasen Schwierigkeiten, sodass der Einsatz neuartiger Technologien in den Fokus rückt. Die Feinnadelaspirationsbiopsie (FNAB) ist bereits etabliert und steigert die Genauigkeit der Endosonographie [50]. Gleichzeitig erscheint es aufwendig, alle verdächtigen Lymphknoten zu punktieren und auf ein malignes Infiltrat hin zu untersuchen, zumal es sich um einen invasiven Vorgang handelt. Eine andere Methode stellt die EUS-Elastographie dar, mit deren Hilfe die Differenzierung zwischen malignen und benignen Lymphknoten erleichtert werden soll [51, 52]. Man macht sich dabei die Gewebeeigenschaften maligner Strukturen zu eigen [52]. Da letztere steifer als herkömmliches Gewebe sind, können sie von diesem unterschieden werden [51]. Eine Schwäche des Verfahrens ist, dass auch entzündetes Gewebe eine erhöhte Steifigkeit aufweisen kann [52]. Dennoch lagen Sensitivität und Spezifität in einer asiatischen Metaanalyse bei 88% und 85%, sodass man malignom-suspekte Lymphknoten identifizieren und eine FNAB auf einzelne Lymphknoten beschränken könnte [51, 53].

Zusätzlich zu den etablierten endosonographischen Tumor- und Lymphknotenstadien bestimmten wir die maximale Tumordicke sowie den maximalen Lymphknotendurchmesser. Lag die maximale Tumordicke bei der EUS nach neoadjuvanter Chemotherapie unter der Marke von 15 Millimetern, war ein signifikanter Einfluss auf die kumulative Rezidivfreiheit auszumachen ($p=0,002$). Maß der Tumor mindestens 15 Millimeter, so trat ein Rezidiv im Median nach 8 Monaten auf (<15 Millimeter, Wert nicht erreicht).

Patienten, bei denen sich die maximale Tumordicke nach neoadjuvanter Chemotherapie um mindestens 50% reduzierte, hatten keinen prognostischen

Vorteil. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Kollektiven (Abnahme mindestens 50% vs. Abnahme <50%) lag nicht vor. Das ist etwas verwunderlich, konnten wir doch zeigen, dass bei abnehmender Tumordicke häufiger ein lokal limitierter Tumor diagnostiziert werden konnte (Tabelle 12) [21]. Bei einer Dickenreduktion um mindestens 50% war das mediane rezidivfreie Intervall verlängert (36,1 vs. 17,9 Monate). Ribeiro et al., die zwischen „Respondern“ (Abnahme Tumordicke $\geq 50\%$) und „Nonrespondern“ (Abnahme Tumordicke <50%) unterschieden, konnten ebenfalls keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben nachweisen [35]. Mesenas et al. hingegen gelang dieser Nachweis; die mediane Überlebenszeit verlängerte sich um 8 Monate, wenn die Tumordicke um mindestens 50% abnahm (38 vs. 30 Monate) [18].

Außerdem konnten wir zeigen, dass das histopathologische Tumorstadium ypN durch den Parameter der maximalen Tumordicke nach neoadjuvanter Chemotherapie differenzierter betrachtet werden kann (Abbildung 31). So war ein Trend erkennbar, wonach sich das mediane rezidivfreie Intervall bei Patienten mit positivem Lymphknotenbefall (ypN+) verlängerte, wenn die maximale Tumordicke nach neoadjuvanter Chemotherapie unter 15 Millimetern lag (17,9 vs. 7,3 Monate). Diese Patienten hätten somit eine bessere Prognose, als diejenigen, bei denen die Tumordicke mindestens 15 Millimeter beträgt. Der endosonographische Parameter (maximale Tumordicke nach neoadjuvanter Chemotherapie) könnte somit als Prognosemarker fungieren, wenngleich kein signifikanter Einfluss vorlag.

Der maximale Lymphknotendurchmesser beeinflusste die kumulative Rezidivfreiheit nicht signifikant und war somit kein prognostischer Faktor. Catalano et al. beschrieben den Lymphknotendurchmesser als eines von vier Malignitätskriterien, wenngleich jenes mit der schwächsten Priorität [23]. Es muss darauf hingewiesen werden, dass wir in diesem Zusammenhang den maximalen Durchmesser des größten endosonographisch sichtbaren Lymphknotens erfassten, der als malignomsuspekt eingestuft wurde. Die Anzahl der betroffenen Lymphknoten spielte dabei keine Rolle. Dies könnte ursächlich dafür sein, dass

ein geringer Durchmesser nicht mit einem längeren rezidivfreien Intervall assoziiert war. Letztendlich ist vor allem die Anzahl maligner Lymphknoten relevant, weswegen sich die N-Klassifikation auch daran orientiert [22]. Die absolute Größe eines Lymphknotens kann nicht als verlässliches Malignitätskriterium verstanden werden [21, 54]. So ist der Anteil großer Lymphknoten (>10 Millimeter) bei Patienten mit Lymphknotenmetastasierung im Vergleich zu jenen ohne malignen Lymphknotennachweis nicht erhöht [52]. Bei Monig et al. maß ein maligner Lymphknoten durchschnittlich 6 ($\pm 4,7$) Millimeter, ein benigner 4,1 ($\pm 2,7$) Millimeter [54]. Ein Viertel aller Lymphknoten mit einem Durchmesser unter 10 Millimeter war maligne infiltriert, gleichzeitig waren 47,5 % Prozent der Lymphknoten, die größer als 10 Millimeter waren, benigne [54].

Schlussendlich zeigen unsere Ergebnisse, dass das endosonographische T- und N-Staging gemäß den klassischen endosonographischen Beurteilungskriterien nach neoadjuvanter Chemotherapie nur eingeschränkt anwendbar ist. Die Genauigkeiten für Tumor- und Lymphknotenstadium fielen bescheiden aus. Dennoch hatte das y_uT -Stadium prognostische Relevanz, wenn nur zwischen lokal limitierten und lokal fortgeschrittenen Tumoren unterschieden wurde. Da wir bei zwei weiteren endosonographischen Parametern eine statistisch signifikante Beziehung zur Prognose der Patienten zeigen konnten (Abnahme Tumorstadium um mindestens 2 Stadien, maximale Tumordicke nach neoadjuvanter Chemotherapie), ist eine Anwendung der Endosonographie nach neoadjuvanter Chemotherapie zu rechtfertigen. Dabei ist es notwendig, das Spektrum der endosonographischen Kriterien zu erweitern und neben den klassischen Kriterien (y_uT , y_uN) die maximale Tumordicke zu erfassen. Dies ist mit keinem Mehraufwand verbunden; gleichzeitig stünde ein weiterer Prognosemarker mit statistischer Signifikanz zur Verfügung. Die Detektion maligner Lymphknoten war in unserer Studie unzureichend. Es erscheint unabdingbar, neuen, innovativen Methoden Beachtung zu schenken, um die Genauigkeit des Lymphknotenstagings erhöhen zu können, da ein positiver Lymphknotenbefund die Patientenprognose erheblich beeinflusst und somit nicht unerkannt bleiben darf. Ebenfalls problematisch erscheint der häufig bereits

fortgeschrittene Krankheitsverlauf bei Erstdiagnose. Einerseits erscheint eine bessere Aufklärung potentiell Gefährdeter sinnvoll, andererseits könnten Vorsorgeuntersuchungen erleichtert und attraktiver gemacht werden.

5. Zusammenfassung

Fragestellung:

Während die Wertigkeit der Endosonographie als bildgebendes Verfahren für das initiale Tumorstadium bereits hinreichend untersucht wurde und umfangreiche Ergebnisse vorliegen, ist die Datenlage über das endosonographische Staging nach neoadjuvanter Chemotherapie bisher gering. In der vorliegenden Studie wurde untersucht, ob dieses zur Beurteilung des Therapieansprechens nach neoadjuvanter Chemotherapie geeignet ist und ob entsprechende endosonographisch erfasste Parameter prognostische Relevanz besitzen.

Methodik:

Untersucht wurden 67 Patienten mit Adenokarzinomen des Magens und gastroösophagealen Übergangs, bei denen ein kurativer Therapieansatz möglich war. Alle Patienten erhielten vor und nach neoadjuvanter Chemotherapie eine Endosonographie. Dabei wurden folgende Einflussgrößen erfasst: uTN-/yuTN-Stadium, maximale Tumordicke, maximaler Lymphknotendurchmesser. Berücksichtigt wurden zudem deren Veränderungen nach neoadjuvanter Chemotherapie. Das Resektionspräparat (ypTN) diente als Goldstandard für die Überprüfung der Genauigkeit des yuTN-Stadiums. Postoperativ erfolgte ein Follow-up aller Patienten. Als klinischer Endpunkt fungierte das Auftreten eines Rezidivs. Mithilfe des Kaplan-Meier-Verfahrens wurde die mediane rezidivfreie Zeit für unterschiedliche Patientenkollektive bestimmt. Für deren Vergleich wurde der Log-Rank-Test verwendet.

Ergebnisse:

Die Genauigkeit der Endosonographie nach neoadjuvanter Chemotherapie war gering. Nur 15/67 Tumoren (22%) wurden richtig eingestuft (Overstaging: 40/67; Understaging 12/67). Wurde nur zwischen lokal limitierten (T0-T2) und lokal fortgeschrittenen (T3; T4) Tumoren unterschieden, stieg die Genauigkeit auf 63% (42/67). Bei 25/67 Patienten kam es zu einer Abnahme des T-Stadiums nach neoadjuvanter Chemotherapie, wobei dieses in 11/25 Fällen um mindestens

2 Stadien abnahm. Die Sensitivität für den Nachweis von Lymphknotenmetastasen lag bei 53%, die Spezifität bei 54%. Das yuN-Stadium wurde in 36/67 Fällen (54%) richtig eingestuft, Overstaging (16/67) und Understaging (15/67) lagen gleich auf. Die Anzahl der Patienten mit malignem Lymphknotennachweis reduzierte sich nach neoadjuvanter Chemotherapie (33:48). Bei 21/63 nahm die maximale Tumordicke nach neoadjuvanter Chemotherapie um mindestens 50% ab. Damit einhergehend erhöhte sich die Chance auf ein niedriges ypT-Stadium (T0-T2). Der maximale Lymphknotendurchmesser reduzierte sich in 32/45 Fällen. 53% der Patienten erlitten ein Rezidiv, welches im Median nach 8 Monaten auftrat, Fernrezidive überwogen (21/30). Die Wahrscheinlichkeit eines rezidivfreien Verlaufs lag bei 61,1% (1 Jahr), 47,1% (3 Jahre) und 39,3% (5 Jahre). Die mediane rezidivfreie Zeit betrug 29,6 Monate. Das histopathologische Tumorstadium ypTN fungierte im Vergleich zu klinischen Parametern (Tumorlokalisierung, Patientenalter, Geschlecht) als Prognosemarker. Drei endosonographische Parameter erreichten als Einflussgrößen statistische Signifikanz: lokal limitiertes yuT-Stadium (T0-T2), Abnahme des T-Stadiums nach neoadjuvanter Chemotherapie um mindestens 2 Stadien, maximale Tumordicke nach neoadjuvanter Chemotherapie unter 15 Millimetern. Das initiale uT-Stadium besaß keine prognostische Relevanz. Selbiges galt für die endosonographischen Lymphknotenparameter (uN, yuN, maximaler Lymphknotendurchmesser). Bei histopathologisch gesichertem Lymphknotennachweis (ypN+) verlängerte sich das mediane rezidivfreie Intervall tendenziell, wenn die maximale Tumordicke unter 15 Millimetern lag (17,9 vs. 7,3 Monate).

Schlussfolgerung:

Aufgrund der geringen Genauigkeit des endosonographischen Stagings bei der Bestimmung des yuTN-Stadiums ist dieses gemäß den klassischen Beurteilungskriterien nach neoadjuvanter Chemotherapie nur eingeschränkt anwendbar. Daher erscheint es notwendig, das Spektrum der erfassten Parameter zu erweitern, um eine Anwendung der Endosonographie weiterhin rechtfertigen zu können. So stünde die maximale Tumordicke als zusätzlicher

Prognosemarker zur Verfügung, der ohne Mehraufwand bestimmt werden könnte. Gleichzeitig erscheint eine Differenzierung zwischen lokal limitierten und lokal fortgeschrittenen Tumoren bei der endosonographischen Untersuchung für die weitere Therapieplanung ausreichend. Dadurch kann die Genauigkeit des Stagings erheblich verbessert werden. Unbefriedigend bleibt die geringe Präzision bei der Identifizierung maligner Lymphknoten. Entsprechende Parameter lieferten keine relevanten Ergebnisse, sodass insbesondere der Verbesserung des Lymphknotenstagings eine hohe Priorität einzuräumen ist, gegebenenfalls auch durch die Ergänzung des bildgebenden Spektrums durch neuartige Verfahren. Ein positiver Lymphknotenbefund beeinflusst die Patientenprognose erheblich und darf somit nicht unerkannt bleiben.

6. Literaturverzeichnis

1. Robert Koch-Institut (Hrsg.) (2010) *Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland. Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes*. RKI, Berlin.
2. Stein, H.J., M. Feith, and J.R. Siewert, *Cancer of the esophagogastric junction*. Surg Oncol, 2000. **9**(1): p. 35-41.
3. Matsuda, T., et al., *Optimal surgical management for esophagogastric junction carcinoma*. Gen Thorac Cardiovasc Surg, 2014. **62**(9): p. 560-6.
4. *Krebs in Deutschland 2011/2012. 10. Ausgabe*. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2015.
5. Bilici, A., *Treatment options in patients with metastatic gastric cancer: current status and future perspectives*. World J Gastroenterol, 2014. **20**(14): p. 3905-15.
6. Meyer, H.J. and H. Wilke, *Treatment strategies in gastric cancer*. Dtsch Arztebl Int, 2011. **108**(41): p. 698-705; quiz 706.
7. Moehler, M., et al., [*German S3-guideline "Diagnosis and treatment of esophagogastric cancer"*]. Z Gastroenterol, 2011. **49**(4): p. 461-531.
8. Park, S.R., et al., *Endoscopic ultrasound and computed tomography in restaging and predicting prognosis after neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced gastric cancer*. Cancer, 2008. **112**(11): p. 2368-76.
9. Bruch, H.-P. and O. Trentz, *Berchtold Chirurgie, 6. Auflage* Elsevier GmbH, München 2008: p. 802.
10. Dicken, B.J., et al., *Gastric adenocarcinoma: review and considerations for future directions*. Ann Surg, 2005. **241**(1): p. 27-39.
11. Siewert, J.R. and H.J. Stein, *Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction*. Br J Surg, 1998. **85**(11): p. 1457-9.
12. Grundmann, R.T., et al., [*Diagnosis of and therapy for gastric cancer--work-flow*]. Zentralbl Chir, 2009. **134**(4): p. 362-74.
13. Jenssen, C., et al., *Kursbuch Endosonografie, 1. Auflage*. Georg Thieme Verlag KG, 2014: p. 119-26
14. Tio, T.L. and G.N. Tytgat, *Endoscopic ultrasonography in the assessment of intra- and transmural infiltration of tumours in the oesophagus, stomach and papilla of Vater and in the detection of extraoesophageal lesions*. Endoscopy, 1984. **16**(6): p. 203-10.

15. Jenssen, C., C.F. Dietrich, and E. Burmester, *[Malignant neoplasias of the gastrointestinal tract--endosonographic staging revisited]*. *Z Gastroenterol*, 2011. **49**(3): p. 357-68.
16. Puli, S.R., et al., *How good is endoscopic ultrasound for TNM staging of gastric cancers? A meta-analysis and systematic review*. *World J Gastroenterol*, 2008. **14**(25): p. 4011-9.
17. Ganpathi, I.S., J.B. So, and K.Y. Ho, *Endoscopic ultrasonography for gastric cancer: does it influence treatment?* *Surg Endosc*, 2006. **20**(4): p. 559-62.
18. Mesenas, S., et al., *A large series, resection controlled study to assess the value of radial EUS in restaging gastroesophageal cancer following neoadjuvant chemotherapy*. *Dis Esophagus*, 2008. **21**(1): p. 37-42.
19. Ychou, M., et al., *Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial*. *J Clin Oncol*, 2011. **29**(13): p. 1715-21.
20. Cunningham, D., et al., *Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer*. *N Engl J Med*, 2006. **355**(1): p. 11-20.
21. Bohle, W., R. Zachmann, and W.G. Zoller, *Sequential endoscopic ultrasound identifies predictive variables for relapse-free follow-up after neoadjuvant chemotherapy in gastric cancer*. *Scand J Gastroenterol*, 2017. **52**(6-7): p. 754-761.
22. UICC., *International Union Against Cancer. TNM Classification of Malignant Tumors – 7th edition. Outline of changes between 6th and 7th editions (unter www.uicc.org)*.
23. Catalano, M.F., et al., *Endosonographic features predictive of lymph node metastasis*. *Gastrointest Endosc*, 1994. **40**(4): p. 442-6.
24. Fairweather, M., et al., *Accuracy of EUS and CT imaging in preoperative gastric cancer staging*. *J Surg Oncol*, 2015. **111**(8): p. 1016-20.
25. Serrano, O.K., et al., *Correlation between preoperative endoscopic ultrasound and surgical pathology staging of gastric adenocarcinoma: A single institution retrospective review*. *J Surg Oncol*, 2016. **113**(1): p. 42-5.
26. Spolverato, G., et al., *Use of endoscopic ultrasound in the preoperative staging of gastric cancer: a multi-institutional study of the US gastric cancer collaborative*. *J Am Coll Surg*, 2015. **220**(1): p. 48-56.
27. Bohle, W., A. Scheidig, and W.G. Zoller, *Endosonographic tumor staging for treatment decision in resectable gastric cancer*. *J Gastrointestin Liver Dis*, 2011. **20**(2): p. 135-9.
28. Jurgensen, C., et al., *Prognostic relevance of gastric cancer staging by endoscopic ultrasound*. *Surg Endosc*, 2013. **27**(4): p. 1124-9.

29. Cardoso, R., et al., *A systematic review and meta-analysis of the utility of EUS for preoperative staging for gastric cancer*. *Gastric Cancer*, 2012. **15 Suppl 1**: p. S19-26.
30. Bentrem, D., et al., *Clinical correlation of endoscopic ultrasonography with pathologic stage and outcome in patients undergoing curative resection for gastric cancer*. *Ann Surg Oncol*, 2007. **14**(6): p. 1853-9.
31. Hwang, S.W., et al., *Preoperative staging of gastric cancer by endoscopic ultrasonography and multidetector-row computed tomography*. *J Gastroenterol Hepatol*, 2010. **25**(3): p. 512-8.
32. Lee, H.H., et al., *Low accuracy of endoscopic ultrasonography for detailed T staging in gastric cancer*. *World J Surg Oncol*, 2012. **10**: p. 190.
33. van Rossum, P.S., et al., *Endoscopic biopsy and EUS for the detection of pathologic complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy in esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis*. *Gastrointest Endosc*, 2016. **83**(5): p. 866-79.
34. Guo, T., et al., *Endoscopic ultrasound in restaging and predicting pathological response for advanced gastric cancer patients after neoadjuvant chemotherapy*. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2014. **10**(2): p. e28-32.
35. Ribeiro, A., et al., *Endoscopic ultrasound restaging after neoadjuvant chemotherapy in esophageal cancer*. *Am J Gastroenterol*, 2006. **101**(6): p. 1216-21.
36. Mocellin, S. and S. Pasquali, *Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasonography (EUS) for the preoperative locoregional staging of primary gastric cancer*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015(2): p. CD009944.
37. Kutup, A., et al., *Endoscopic ultrasound staging in gastric cancer: Does it help management decisions in the era of neoadjuvant treatment?* *Endoscopy*, 2012. **44**(6): p. 572-6.
38. Barbour, A.P., et al., *Endoscopic ultrasound predicts outcomes for patients with adenocarcinoma of the gastroesophageal junction*. *J Am Coll Surg*, 2007. **205**(4): p. 593-601.
39. Kim, S.K., et al., *Assessment of lymph node metastases using 18F-FDG PET in patients with advanced gastric cancer*. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2006. **33**(2): p. 148-55.
40. Spolverato, G., et al., *Rates and patterns of recurrence after curative intent resection for gastric cancer: a United States multi-institutional analysis*. *J Am Coll Surg*, 2014. **219**(4): p. 664-75.
41. Wu, C.W., et al., *Incidence and factors associated with recurrence patterns after intended curative surgery for gastric cancer*. *World J Surg*, 2003. **27**(2): p. 153-8.
42. Li, J.H., et al., *Review of clinical investigation on recurrence of gastric cancer following curative resection*. *Chin Med J (Engl)*, 2012. **125**(8): p. 1479-95.

43. Marano, L., et al., *Surgical management of advanced gastric cancer: An evolving issue.* Eur J Surg Oncol, 2016. **42**(1): p. 18-27.
44. Kunz, P.L., et al., *Long-term survivors of gastric cancer: a California population-based study.* J Clin Oncol, 2012. **30**(28): p. 3507-15.
45. D'Ugo, D., et al., *Response to neoadjuvant chemotherapy and effects of tumor regression in gastric cancer.* Eur J Surg Oncol, 2006. **32**(10): p. 1105-9.
46. Rohatgi, P.R., et al., *Surgical pathology stage by American Joint Commission on Cancer criteria predicts patient survival after preoperative chemoradiation for localized gastric carcinoma.* Cancer, 2006. **107**(7): p. 1475-82.
47. Aurello, P., et al., *Classification of lymph node metastases from gastric cancer: comparison between N-site and N-number systems. Our experience and review of the literature.* Am Surg, 2007. **73**(4): p. 359-66.
48. D'Angelica, M., et al., *Patterns of initial recurrence in completely resected gastric adenocarcinoma.* Ann Surg, 2004. **240**(5): p. 808-16.
49. Hartgrink, H.H., et al., *Gastric cancer.* Lancet, 2009. **374**(9688): p. 477-90.
50. Chen, V.K. and M.A. Eloubeidi, *Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration is superior to lymph node echofeatures: a prospective evaluation of mediastinal and perintestinal lymphadenopathy.* Am J Gastroenterol, 2004. **99**(4): p. 628-33.
51. Cosgrove, D., et al., *EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 2: Clinical applications.* Ultraschall Med, 2013. **34**(3): p. 238-53.
52. Dietrich, C.F., et al., *Endoscopic ultrasound: Elastographic lymph node evaluation.* Endosc Ultrasound, 2015. **4**(3): p. 176-90.
53. Xu, W., et al., *EUS elastography for the differentiation of benign and malignant lymph nodes: a meta-analysis.* Gastrointest Endosc, 2011. **74**(5): p. 1001-9; quiz 1115 e1-4.
54. Monig, S.P., et al., *Staging of gastric cancer: correlation of lymph node size and metastatic infiltration.* AJR Am J Roentgenol, 1999. **173**(2): p. 365-7.

7. Erklärung zum Eigenanteil

Die Dissertation wurde in der Klinik für Allgemeine Innere Medizin, Gastroenterologie, Hepatologie, Infektiologie und Pneumologie des Katharinenhospitals (Klinikum Stuttgart) unter Betreuung von Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. Wolfram G. Zoller durchgeführt.

Die Konzeption der retrospektiven Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. Wolfram G. Zoller (Ärztlicher Direktor) und Herrn Dr. Wolfram Bohle (Leitender Oberarzt).

Die Studie umfasste 67 Patienten. Die klinischen Daten habe ich aus der Datenbank des Klinikums erfasst und ausgewertet. Die Kontaktaufnahme mit den behandelnden Hausärzten bezüglich des Follow-Ups erfolgte, auf meine Anweisung hin, postalisch durch das Kliniksekretariat. Die endosonographischen Untersuchungen wurden von den jeweiligen Fachärzten durchgeführt und die Ergebnisse dokumentiert.

Nach Beratung durch das Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen erfolgte die statistische Auswertung durch mich.

Die Ergebnisse der Studie wurden teilweise in der unter Punkt 8 genannten Publikation veröffentlicht. Sämtliche Abbildungen und Tabellen dieser Dissertation (auch die bereits publizierten) habe ich selbst angefertigt.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

8. Veröffentlichungen

In folgender Publikation wurden Teile der Ergebnisse dieser Arbeit veröffentlicht:

Wolfram Bohle, Ruben Zachmann & Wolfram G. Zoller (2017) *Sequential endoscopic ultrasound identifies predictive variables for relapse-free follow-up after neoadjuvant chemotherapy in gastric cancer*, Scandinavian Journal of Gastroenterology, 2017. 52:6-7, p. 754-761.

9. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. Wolfram G. Zoller für die Möglichkeit, diese Dissertation in seiner Klinik anfertigen zu dürfen, sowie für die Überlassung des Themas.

Herzlich bedanken möchte ich mich bei Herrn Dr. Wolfram Bohle für die hilfreiche und engagierte Betreuung meiner Doktorarbeit, für die aufbauenden und motivierenden Worte während dieser Zeit sowie für die Hilfestellungen und Anregungen.

Ebenfalls danke ich dem Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen für die Unterstützung bei den statistischen Auswertungen.

Meiner Familie, die mir nicht nur in der Zeit der Promotion, sondern auch während des Studiums zur Seite stand, bin ich sehr dankbar. Vor allem danke ich meiner Mutter für ihre moralische Unterstützung und das Korrekturlesen meines Manuskripts.