

Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

Endoskopie als palliative Therapieoption

P. Sauer

Barrett: Aspekte der Lokalthherapie

R. Schöfl

Entwicklungen in der systemischen Therapie des Magenkarzinoms in den vergangenen 30 Jahren

M. Altınbaş, D. Çolak

Zystische Pankreastumoren: Klassifikation und malignes Potenzial

I. Esposito, A. M. Schlitter, G. Klöppel

ACO-ASSO-Mitteilungen

Neues zum Management des Barrett-Ösophagus

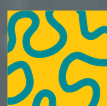
M. Riegler, G. Prager, J. Zacherl

Mammographiescreening: Eine Übersicht

L. Ponhold, T. H. Helbich

Österreichische Gesellschaft
für Gastroenterologie und
Hepatologie

www.oeggh.at



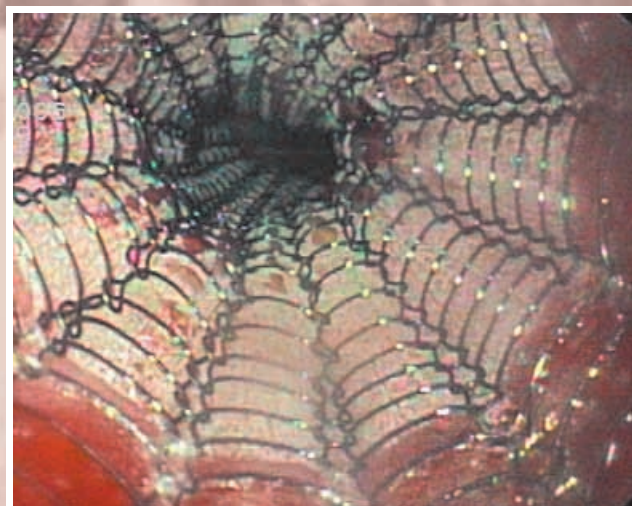
ÖGGH

Österreichische Gesellschaft
für Chirurgische Onkologie

www.aco-asso.at



Austrian Society
of Surgical Oncology



Indexed in EMBASE/Compendex, Geobase
and Scopus

www.kup.at/gastroenterologie

Krause & Pacherneegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz



Nexavar®

... nimmt 2 Tumore
in die Zange ...

Hepatozelluläres Karzinom

- Nexavar® verlängert das Überleben signifikant¹

Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom

- Nexavar® zeigt einen Vorteil im Überleben²

Wirksamkeit und Verträglichkeit sind in groß angelegten Studien bestätigt^{1,2,3}

Referenzen:

1. Llovet J.M. et al. for the SHARP Investigators Study Group. NEJM 2008; 359:378-90.
2. Escudier B. et al. for the TARGET Study Group. NEJM 2007; 365:125-34.
3. Beck J. et al. Eur J Cancer Supplements 2007; 5(4). Abstract O#4506. Presented at ECCO 14, 23-27 September 2007, Barcelona, Spain.

Editorial	5
A. Ferlitsch	
Endoskopie als palliative Therapieoption	7
P. Sauer	
Barrett: Aspekte der Lokalthherapie	12
R. Schöfl	
Entwicklungen in der systemischen Therapie des Magenkarzinoms in den vergangenen 30 Jahren	18
M. Altinbaş, D. Çolak	
Zystische Pankreastumoren: Klassifikation und malignes Potenzial	30
I. Esposito, A. M. Schlitter, G. Klöppel	
Aktuelle Bilder	
Schmerzen im linken Unterbauch und doch keine Divertikulitis	37
W. Schima, E. Eisenhuber-Stadler	
Für Sie gelesen	38
Aktuelles	
Update Hepatitis-C-Therapie: Altbewährtes und neue Therapieansätze	40
P. Ferenci, H. Hofer	
Pharma-News	44
Impressum	16
ACO-ASSO-Mitteilungen	
Editorial	47
D. Kandioler	
Neues zum Management des Barrett-Ösophagus	48
M. Riegler, G. Prager, J. Zacherl	
Mammographiescreening: Eine Übersicht	53
L. Ponhold, T. H. Helbich	
Titelbild: Endoskopische Sicht auf den entfalteten Stent. Aus: P. Sauer, Endoskopie als palliative Therapieoption, S. 8, Abb. 1b.	



Keine Kunst bei CED!*

Salofalk®

* Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

Editorial

Sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen!

Diese Ausgabe des *Journals für gastroenterologische und hepatologische Erkrankungen* widmet sich schwerpunktmäßig zwei Dauerbrennern der Endoskopie: der Lokaltherapie des Barrett-Ösophagus sowie der interventionellen Endoskopie als Stütze in der Palliativmedizin. Im „chirurgischen“ Teil unseres Journals beschreibt **Prof. Riegler** das pathogenetisch orientierte Management des Barrett-Ösophagus. Immer mehr gelangen zystische Pankreastumoren in den Fokus – der Beitrag von Frau **Prof. Esposito** liefert uns Aufklärung darüber, was für unsere Patienten mit dieser Diagnose zu erwarten ist.

Die Artikel über die therapeutischen Entwicklungen in der Therapie des Magenkarzinoms sowie die aktuell besonders rasch fortschreitenden Entwicklungen in der Therapie der chronischen Hepatitis C machen das Heft jetzt schon zu einem besonderen Highlight des ausklingenden Sommers.

Mit freundlichen Grüßen,

PD Dr. Arnulf Ferlitsch
Universitätsklinik für Innere Medizin III, Wien



Herausgeber: Markus Peck-Radosavljevic, Wien

Redaktion:

Arnulf Ferlitsch, Wien
(Editorial Associate)

Schriftleitung:

Heinz Hammer, Graz
Johann Hammer, Wien
Hubert Hauser, Graz
Gabriele Moser, Wien
Christian Müller, Wien
Georg Oberhuber, Überlingen

Andreas Püspök, Wien
Walter Reinisch, Wien
Wolfgang Schima, Wien
Florian Schreiber, Graz
Herbert Tilg, Hall

Michael Trauner, Wien
Peter Waldenberger, Linz
Peter Weiss, Wien
Johannes Zacherl, Wien
Christian Zauner, Wien

Wissenschaftlicher Beirat:

G. Berlakovich, Wien
Ch. Datz, Oberndorf
P. Ferenci, Wien
A. Gangl, Wien
M. Gnant, Wien
I. Graziadei, Innsbruck
Th. Grünberger, Wien
M. Gschwanter, Wien

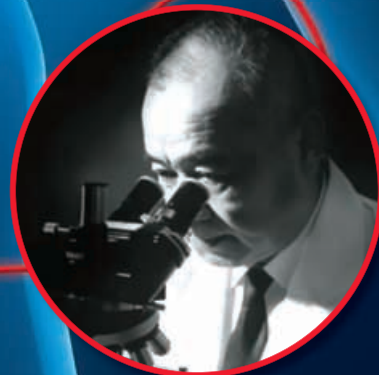
F. Herbst, Wien
A. Königsrainer, Tübingen
G. Krejs, Graz
F. Längle, Wiener Neustadt
K. Mach, Oberpullendorf
Ch. Madl, Wien
A. Maieron, Linz
P. Munda, Wien

E. Penner, Wien
W. Petritsch, Graz
J. Pfeifer, Graz
J. Pidlich, Baden
H. Resch, Wien
Th. Sautner, Wien
W. Scheithauer, Wien
R. Schiessel, Wien

R. Schöfl, Linz
F. Siebert, St. Veit/Glan
R. Stauber, Graz
W. Vogel, Innsbruck
H. Vogelsang, Wien
W. Weiss, Wien
E. Wenzl, Feldkirch

DER DARM IM
ZENTRUM DER
GESUNDHEIT

Bauchhirn an Kopfhirn:



Dr. Minoru Shirota^{*)}

Der Darm kann mehr als nur verdauen!

- Der Darm ist das größte Immunorgan des Körpers.
- Er erfüllt eine wichtige Barrierefunktion gegen Erreger und schädliche Substanzen.
- Die bakterielle Darmflora hat einen wesentlichen Einfluss auf die Funktion des Darms.

L. casei Shirota - das probiotische Milchsäurebakterium in Yakult

- Gelangt in ausreichender Zahl lebend in den Darm
- Reduziert potentiell schädliche Substanzen im Darm
- Fördert günstige Bakterien und hemmt potentiell schädliche Bakterien
- L. casei Shirota fördert somit das Gleichgewicht in der Darmflora.
Dies trägt dazu bei, die Darmgesundheit zu erhalten.



^{*)} Vor über 70 Jahren entdeckte der japanische Wissenschaftler Dr. Minoru Shirota das probiotische Milchsäurebakterium *L. casei Shirota* und entwickelte daraus das Gesundheitsgetränk Yakult. Denn Dr. Shirota war schon damals überzeugt: Ein gesunder Darm steht im Zentrum der Gesundheit.

science for health[®] 

Endoskopie als palliative Therapieoption

P. Sauer

Kurzfassung: Gastrointestinale, hepatobiliäre und Pankreastumoren sind in der Palliativsituation durch die Symptome Dysphagie und Passagestörung, Schmerzen, Ikterus sowie eine erhebliche Einschränkung der Lebensqualität gekennzeichnet.

Beim Ösophaguskarzinom kommen neben der Radiochemotherapie lokale Verfahren wie die Bougierung oder die Argon-Plasmakoagulation zum Einsatz. Patienten mit stenosierendem Ösophaguskarzinom, die lokal nicht resektabel sind oder eine fortgeschrittene metastasierende Erkrankung haben, ein nicht kalkulierbares Risiko für ein chirurgisches Vorgehen besitzen oder eine Bestrahlung bzw. kombinierte Radiochemotherapie nicht tolerieren, können palliativ erfolgreich mit Stents behandelt werden.

Die Indikationen für enterale Stents bei gastroduodenaler Obstruktion sind noch nicht präzise definiert, aber es gelingt, eine akzeptable Palliation mit erheblicher Verbesserung der Lebensqualität zu erreichen.

Bei Patienten mit einem nicht resektablen Pankreaskarzinom ist das vordringliche Therapieziel die Beherrschung des Ikterus. Obwohl auch chirurgische Optionen zur Verfügung stehen, werden die endoskopischen Methoden aufgrund der geringeren Morbidität bevorzugt. Selbstexpandierende Metallstents haben gegenüber Kunststoffendoprothesen den klaren Vorteil der längeren Offenheitsrate.

Schlüsselwörter: Tumorobstruktion, Palliation, Endoskopie, Stent

Abstract: Endoscopy as a Palliative Treatment Option. In palliative settings, cancers of gastrointestinal or hepatobiliary and pancreatic origin are characterized by dysphagia, gastric outlet obstruction, pain, jaundice, and severe impairment of quality of life.

Among chemoradiotherapy, esophageal dilation or argon plasma coagulation are used to con-

trol dysphagia in esophageal cancer. Stenting can be offered for patients at an advanced stage of esophageal cancer, who are either poor surgical candidates or no candidates for chemoradiotherapy.

Enteral stents are used increasingly for the palliation of gastroduodenal obstruction. Although available data suggest acceptable palliation, the precise role still has to be defined.

Palliative treatment designed to control symptoms of unresectable pancreatic cancer is directed to improve obstructive jaundice. Palliation of jaundice in patients not undergoing an attempt at surgical resection is usually achieved by endoscopic decompression. Metal stents are preferred over plastic stents because they are much less likely to become occluded. **J Gastroenterol Hepatol Erkr 2011; 9 (3): 7–10.**

Key words: malignant obstruction, palliation, endoscopy, stents

■ Einleitung

Häufig werden gastrointestinale, hepatobiliäre und Pankreastumoren erst zu einem Zeitpunkt diagnostiziert, wenn eine kurative chirurgische Resektion nicht mehr möglich ist. Ein führendes Symptom aller dieser Tumorentitäten ist im fortgeschrittenen Stadium die Obstruktion mit Dysphagie und Passagestörung, Schmerzen, Ikterus und Mangelernährung sowie einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität. Um diesen Symptomen zu begegnen und die Lebensqualität für die limitierte Zeit zu sichern, bietet die interventionelle Endoskopie mehrere Möglichkeiten der Palliation. Am Beispiel des Ösophaguskarzinoms, der gastroduodenalen Obstruktion und des Pankreaskarzinoms sollen die Optionen diskutiert werden.

■ Ösophaguskarzinom

Obwohl auch in der nicht-kurativen Situation des Ösophaguskarzinoms bei ausgewählten Patienten eine chirurgische Palliation diskutiert wird, kann bei der Mehrzahl der Fälle mit deutlich geringerer Morbidität eine Palliation der Dysphagie mit nicht-operativen Maßnahmen erreicht werden. Eine Radiatio in Kombination mit einer Chemotherapie muss hier an erster Stelle genannt werden. Einige Patienten zeigen hier allerdings

keinen Erfolg oder tolerieren diese Therapie nicht, sodass lokale palliative Methoden relevant werden.

Die meisten malignen Stenosen können sicher mit Bougierungen bis zu 16 oder 17 mm im Durchmesser dilatiert werden [1, 2], häufig muss dieses Vorgehen aber alle 3–4 Wochen wiederholt werden, um einen anhaltenden therapeutischen Effekt zu erzielen. Das Risiko der Perforation ist zwar gegeben, kann aber durch ein vorsichtig dosiertes Vorgehen über einen endoskopisch platzierten Führungsdraht und unter Durchleuchtungskontrolle gering gehalten werden [3].

Die Argon-Plasmakoagulation bietet eine weitere, lokale endoluminale Therapieoption, die eine suffiziente Palliation erzielen kann. So konnte in einer Serie, die 51 Patienten mit stenosierenden Karzinomen des gastroösophagealen Übergangs einschloss, insgesamt ein objektives Ansprechen in 85 % mit einer Verbesserung der Dysphagie in 94 % der Patienten erreicht werden. Die häufigste Komplikation hierbei war die Induktion einer Blutung [4].

Bei unzureichendem Erfolg dieser Optionen bleibt das endoskopische „Stenting“ die Therapie der Wahl. In vielen Zentren wird ein selbstexpandierender Metallstent (SEMS) auch als primäre Palliation eingesetzt. Die sehr guten initialen Ergebnisse, die mit den SEMS in retrospektiven Studien und Fallserien erzielt wurden, konnten auch in mehreren prospektiven Studien bestätigt werden [5–7]. Mit weiteren technischen Entwicklungen konnten die Komplikationen reduziert werden. Es gelang die Platzierung der Stents auch ohne Durchleuchtungskontrolle, eine ausgedehnte Dilatation vor der Stentplatzierung konnte vermieden werden, außerdem gelang die Implantation größerer Stents mit höherer Flexibilität [8]. Ein Verschwinden der Dysphagie kann mit modernen SEMS in > 95 % der Fälle erzielt werden (Abb. 1).

Eingelangt am 16. Februar 2010; angenommen nach Revision am 18. Januar 2011; Pre-Publishing Online am 26. Jänner 2011

Aus dem Interdisziplinären Endoskopie-Zentrum, Medizinische Universitätsklinik Heidelberg, Deutschland

Korrespondenzadresse: PD Dr. med. Peter Sauer, Interdisziplinäres Endoskopie-Zentrum, Medizinische Universitätsklinik, D-69120 Heidelberg, INF 410; E-Mail: peter.sauer@med.uni-heidelberg.de

Nachteile der SEMS im Vergleich zu anderen lokalen Methoden sind die hohen Kosten sowie das Einwachsen von Tumor- oder Granulationsgewebe bei offenen, nicht beschichteten Stents. Frühkomplikationen wie thorakale Schmerzen, Blutungen oder Perforation sowie Spätkomplikationen mit Stentmigration, Fistelbildungen oder Blutungen können in 20–40 % auftreten [9, 10]. Die Entwicklung von Membranen, mit denen die Stents beschichtet wurden, hat die Häufigkeit des Tumoreinwachsens reduziert [11]. Dennoch bleibt die Obstruktion nicht durch das Tumoreinwachsen, sondern durch Granulationsgewebe oder eine Fibrose am proximalen oder distalen Stentende ein noch zu lösendes Problem [12–16] (Tab. 1).

Beim Auftreten einer ösophago-trachealen Fistel spielen die beschichteten Stents eine wesentliche Rolle. Ein Verschluss der Fistel kann in > 70 % der Fälle erreicht werden, auch wenn häufig ein Doppelstent von ösophagealer und trachealer Seite erforderlich ist [17].

Zusammengefasst können SEMS zur Palliation erfolgreich eingesetzt werden, bei Patienten mit stenosierendem Ösophaguskarzinom, die lokal nicht resektabel sind oder eine fortgeschrittene metastasierende Erkrankung haben, ein nicht kalkulierbares Risiko für ein chirurgisches Vorgehen besitzen oder eine Bestrahlung bzw. kombinierte Radiochemotherapie nicht tolerieren.

■ Enterale Stents zur Palliation der gastro-duodenalen Obstruktion

Einige Patienten mit einem Magenkarzinom benötigen im Verlauf der Erkrankung eine palliative Therapie der gastroduodenalen Obstruktion, wobei in westlichen Ländern die maligne Magenausgangsstenose häufiger durch eine duodenale Obstruktion infolge eines Pankreaskarzinoms, eines cholangiozellulären Karzinoms oder einer anderen metastasierenden Grunderkrankung hervorgerufen wird. Die gastroduodenale Obstruktion führt zu einer erheblichen Morbidität mit Übelkeit, Erbrechen, Ösophagitis, Elektrolytstörung, Mangelernährung und Dehydrierung [18].

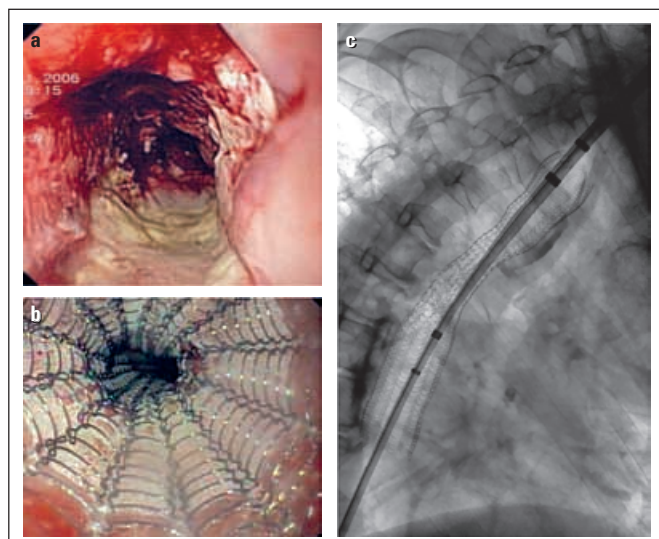


Abbildung 1: (a) Stenosierendes Ösophaguskarzinom im mittleren Ösophagusdrittel; (b) endoskopische Sicht auf den entfaltenen Stent; (c) radiologische Kontrolle der Stentposition.

Tabelle 1: Ösophaguskarzinom: Übersicht über prospektive Studien (eingeschlossen zwischen 31 und 101 Patienten) zu selbstexpandierenden beschichteten Metallstents. Erstellt nach Daten aus [13–17].

Technischer Erfolg	75–100 %
Verbesserung der Dysphagie	48–100 %
Frühkomplikationen	
Migration	2–8 %
Perforation	2–17 %
Blutung	4–26 %
Reflux	6–16 %
Spätkomplikationen	
Migration	2–19 %
Einwachsen des Tumors	6–36 %
Obstruktion	2–24 %
Fistel	2–9 %
Blutung	2–16 %
Überleben (Median)	32–195 Tage

Tabelle 2: Selbstexpandierende Metallstents bei gastroduodenaler Obstruktion. Systematischer Review aus 32 Fallserien. Aus [24].

	Patienten (n)	%
Technischer Erfolg	589/606	97
Klinischer Erfolg	526/589	89
Zeit bis Symptombefreiheit	3,7 Tage (1–7)	
Mittlere Überlebenszeit	12,1 Wochen	

Die Erfahrungen mit enteralen Stents zur Therapie der gastroduodenalen Obstruktion basieren auf Fallserien und kleineren vergleichenden Studien [19–23]. Diese zur Verfügung stehenden Daten zeigen eine mit der chirurgischen Palliation vergleichbare Erfolgsrate mit einer klinischen Verbesserung bei > 90 % der Patienten. Der Vorteil scheint in einer geringeren Morbidität, einer geringeren eingriffsassoziierten Mortalität und geringeren Kosten zu liegen (Tab. 2, Abb. 2). Es muss allerdings betont werden, dass keine direkt vergleichenden kontrollierten Studien vorliegen. In einem systematischen Review von 64 Studien wurden die wesentlichen Aspekte erarbeitet [23]. Vergleicht man die enteralen Stents mit der palliativen Gastrojejunostomie, so liegt die technische Erfolgsquote bei 96–100 %, die Frühkomplikationsrate bei 6–7 %, die späte Komplikationsrate bei 18–17 % und die Persistenz der Symptome bei 8–9 %. Somit konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der endoskopischen und der chirurgischen Methode nachgewiesen werden. Die initiale klinische Erfolgsquote war mit den Stents mit 98 % gegenüber 72 % höher, allerdings war bei den Stents ein Rezidiv der Obstruktion mit 18 % signifikant höher, ein

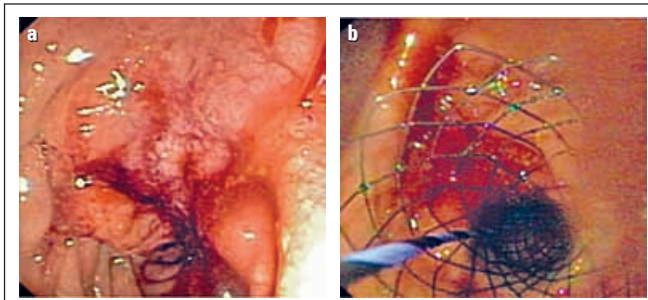


Abbildung 2: (a) Obstruktion des Bulbus duodeni durch ein infiltrierendes Pankreaskarzinom; (b) Implantation eines Duodenalstents, der die Stenose und den Pylorus überbrückt.

Problem, das nach chirurgischer Gastrojejunostomie nahezu nie auftrat.

Eingriffsbedingte Komplikationen stehen im Zusammenhang mit der notwendigen Analgosedierung, einer möglichen Aspiration, einer Fehlpositionierung, Perforationen und Blutungen. Späte Komplikationen sind im Wesentlichen durch die Stentmigration, Stentperforation und Fistelbildung geprägt. Spätmigrationen treten in bis zu 5 % auf, eine Stentobstruktion wird in bis zu 18 % der Fälle beobachtet [24, 25]. Die Indikationen für enterale Stents bei gastroduodenaler Obstruktion sind noch nicht präzise definiert. Obwohl eine akzeptable Palliation ohne die mit einer chirurgischen Intervention verbundene Morbidität erreicht werden kann, bleibt insbesondere die hohe Reinterventionsrate der noch limitierende Faktor.

■ Pankreaskarzinom

Das mediane Überleben für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom liegt bei 8–12 Monaten und lediglich zwischen 3 und 6 Monaten für Patienten, deren Tumor lokal nicht resektabel ist, oder bei bereits vorliegenden Metastasen. Die chirurgische Therapie bietet die einzige Chance auf Heilung, aber lediglich 15–20 % der Patienten präsentieren sich bei der Diagnosestellung in einer potenziell kurativ resektablen Situation [26, 27].

Die palliative Therapie bei Patienten mit nicht resektabler Erkrankung zielt auf die Kontrolle der Symptome, nämlich die Behandlung der obstruktiven Cholestase, der Magenausgangsstenose, der Schmerzen und der exokrinen Pankreasinsuffizienz.

Zur Therapie der obstruktiven Cholestase steht grundsätzlich auch die palliative chirurgische Intervention zur Diskussion, die eine biliäre Dekompression mittels einer biliodigestiven Anastomose in > 90 % der Fälle ermöglicht [28]. Ein Vorteil des chirurgischen Vorgehens ist die Option, bei der Laparotomie gleichzeitig eine therapeutische oder prophylaktische Gastro-

jejunostomie durchzuführen, um eine gastroduodenale Obstruktion zu vermeiden. Obwohl keine prospektiv kontrollierten Studien vorliegen, die einen Vorteil des endoskopischen oder des chirurgischen Vorgehens belegen könnten, wird in den meisten Zentren die endoskopische Therapie aufgrund der vermeintlich geringeren Morbidität vorgezogen (Abb. 3).

In den prospektiven Studien, in denen der chirurgische Bypass mit endoskopisch platzierten Endoprothesen verglichen wurde, konnte kein Unterschied hinsichtlich des Überlebens der Patienten beobachtet werden. Allerdings waren bei den endoskopisch behandelten Patienten mehr erneute Hospitalisierungen notwendig, die durch einen Verschluss der Endoprothesen mit konsekutiver Cholangitis und einem rezidivierenden Ikterus verursacht waren. Die Morbidität und die eingriffsbedingte Mortalität waren aber in den endoskopischen Armen geringer [29]. Die selbstexpandierenden Metallstents haben aufgrund der signifikant höheren Offenheitsrate gegenüber den Kunststoffendoprothesen einen klaren Vorteil [30]. Beschichtete Metallstents bieten gegenüber den offenen Stents den theoretischen Vorteil des geringeren Tumoreinwachsens und der damit geringeren Okklusionsrate. Allerdings haben verschiedene Studien einschließlich zweier randomisierter, kontrollierter Studien zu z. T. widersprüchlichen Ergebnissen geführt, sodass die Frage nach dem optimalen Stent noch nicht beantwortet werden kann [31–33]. Ein möglicher Vorteil der komplett beschichteten Stents ist die weit einfachere Korrektur und Entfernbarkeit gegenüber den unbeschichteten Stents. Ob insbesondere die Entfernbarkeit in der definitiven Palliativsituation eine Rolle spielt, ist sicher fraglich.

Falls der endoskopische Zugang nicht gelingt, können biliäre Stents grundsätzlich auch perkutan eingebracht werden. Ob der perkutane Zugang gegenüber der endoskopischen Vorgehensweise Vor- oder Nachteile bietet, ist in vergleichenden Studien nicht sicher belegt. In einer kontrollierten Studie war die Erfolgsrate der endoskopisch behandelten Patienten höher (81 vs. 61 %) und die 30-Tage-Mortalität war signifikant niedriger (15 vs. 33 %). Allerdings liegen andere Studien vor, die ein grundsätzlich gegenteiliges Ergebnis erbrachten, mit höherer Erfolgsrate und geringeren Komplikationen mit der perkutanen Zugangstechnik [34–36]. Es herrscht dennoch überwiegend Konsens, dass bei technischer Machbarkeit der endoskopische Weg via ERC zu bevorzugen ist.

■ Relevanz für die Praxis und Fragen

Die luminal Obstruktion ist das Kennzeichen fortgeschrittener gastrointestinaler, hepatobiliärer und Pankreastumoren.

Das Ziel der palliativen Therapie muss die Beherrschung der Obstruktion sein.

Es stehen verschiedene endoskopische Therapiemöglichkeiten zur Verfügung, wobei selbstexpandierende Metallstents in vielen Fällen die beste Option sind. Die endoskopischen Methoden sind insbesondere in Bezug auf die niedrigere eingriffsbedingte Morbidität und Mortalität den chirurgischen Verfahren überlegen. Allerdings muss bei der endoskopischen Stentanlage mit einer höheren Reokklusionsrate im Vergleich zur operativen Palliation gerechnet werden.

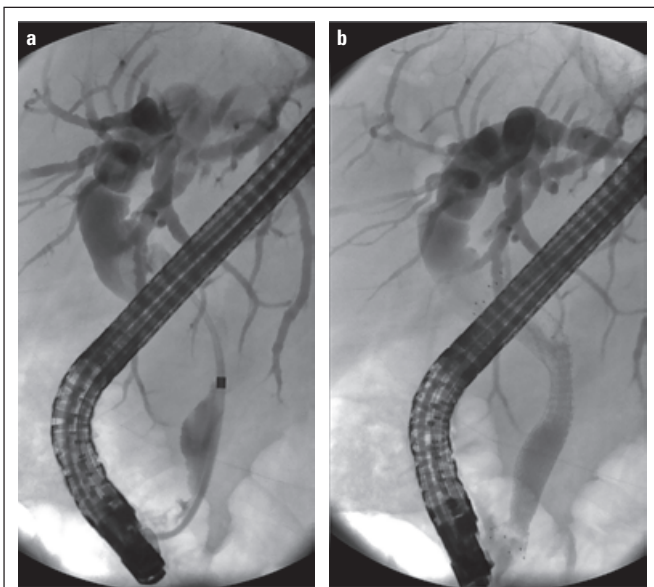


Abbildung 3: (a) Obstruktive Cholestase durch ein Pankreaskopfkarzinom; (b) Implantation eines selbstexpandierenden Metallstents, der die Stenose und die Papille optimal überbrückt.

1. In der Palliativsituation des Ösophaguskarzinoms spielt welches der folgenden Verfahren keine relevante Rolle zur Therapie der Dysphagie?

- a) Kombinierte Radiochemotherapie
- b) Endoskopische Bougierung
- c) Endoskopische Argon-Plasmakoagulation
- d) Endoskopische Stent-Implantation
- e) Ösophagusresektion

2. Welche der genannten Eigenschaften von selbst-expandierenden Metallstents trifft nicht zu?

- a) Hohe technische Erfolgsrate
- b) Hohe klinische Erfolgsrate
- c) Geringe Kosten
- d) Dislokation als Frühkomplikation
- e) Okklusion als Spätkomplikation

3. Für die Palliation der Symptome des fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms trifft welche Aussage zu?

- a) Die endoskopischen Verfahren sind den chirurgischen Verfahren überlegen.
- b) Die chirurgischen Verfahren sind den endoskopischen Verfahren überlegen.
- c) Es liegen keine gesicherten Daten vor, die einen klaren Vorteil des chirurgischen oder endoskopischen Vorgehens belegen.
- d) Selbstexpandierende Metallstents haben eine geringere Offenheitsrate als Kunststoffendoprothesen.
- e) Endoskopische und chirurgische Palliativmethoden verlängern das Überleben signifikant.

Lösung:
siehe Impressum

Interessenkonflikt

Der Autor verneint einen Interessenkonflikt.

Literatur:

1. Shenfine J, McNamee P, Steen N, et al. A randomized controlled clinical trial of palliative therapies for patients with inoperable esophageal cancer. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1674–85.
2. Boyce HW Jr. Palliation of dysphagia of esophageal cancer by endoscopic lumen restoration techniques. *Cancer Control* 1999; 6: 73–83.
3. Hernandez LV, Jacobson JW, Harris MS, et al. Comparison among the perforation rates of Maloney, balloon, and savori dilation of esophageal strictures. *Gastrointest Endosc* 2000; 51: 460–2.
4. Eickhoff A, Jakobs R, Schilling D, et al. Prospective nonrandomized comparison of two modes of argon beamer (APC) tumor desobstruction: effectiveness of the new pulsed APC versus forced APC. *Endoscopy* 2007; 39: 637–42.
5. De Palma GD, di Matteo E, Romano G, et al. Plastic prosthesis versus expandable metal stents for palliation of inoperable esophageal thoracic carcinoma: A controlled prospective study. *Gastrointest Endosc* 1996; 43: 478–82.
6. Ellul JP, Watkinson A, Khan RJ, et al. Self-expanding metal stents for the palliation of dysphagia due to inoperable esophageal carcinoma. *Br J Surg* 1995; 82: 1678–81.
7. Cowling MG, Hale H, Grundy A. Management of malignant oesophageal obstruction with self-expanding stents. *Br J Surg* 1998; 85: 264–6.
8. Wilkes EA, Jackson LM, Cole AT, et al. Insertion of expandable metallic stents in esophageal cancer without fluoroscopy is safe and effective: a 5-year experience. *Gastrointest Endosc* 2007; 65: 923–9.
9. White RE, Parker RK, Fitzwater JW, et al. Stents as sole therapy for oesophageal cancer: a prospective analysis of outcomes after placement. *Lancet Oncol* 2009; 10: 240–6.
10. Selinger CP, Ellul P, Smith PA, et al. Oesophageal stent insertion for palliation of dysphagia in a District General Hospital: experience from a case series of 137 patients. *QJM* 2008; 101: 545–8.
11. Morgan RA, Ellul JP, Denton ER, et al. Malignant esophageal fistulas and perforations: Management with plastic covered metallic endoprotheses. *Radiology* 1997; 204: 527–32.
12. Mayoral W, Fleischer D, Salcedo J, et al. Nonmalignant obstruction is a common

problem with metal stents in the treatment of esophageal cancer. *Gastrointest Endosc* 2000; 51: 556–9.

13. Conio M, Repici A, Battaglia G, et al. A randomized prospective comparison of self-expandable plastic stents and partially covered self-expandable metal stents in the palliation of malignant esophageal dysphagia. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2667–77.

14. Siersema PD, Schrauwen SL, van Blankestein M. Self-expanding metal stents for complicated and recurrent esophago-gastric cancer. *Gastrointest Endosc* 2001; 54: 579–86.

15. Vakil N, Morris AI, Marcon N, et al. A prospective, randomized, controlled trial of covered expandable metal stents in the palliation of malignant esophageal obstruction at the gastroesophageal junction. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1791–6.

16. Sabharwal T, Hamady MS, Chui S, et al. A randomised prospective comparison of the Flamingo Wallstent and Ultraflex stent for palliation of dysphagia associated with lower third oesophageal carcinoma. *Gut* 2003; 52: 922–6.

17. Shin JH, Song HY, Ko GY, et al. Esophago-respiratory fistula: long-term results of palliative treatment with covered expandable metallic stents in 61 patients. *Radiology* 2004; 232: 252–9.

18. Patton JT, Carter R. Endoscopic stenting for recurrent malignant gastric outlet obstruction. *Br J Surg* 1997; 84: 865–6.

19. Adler D, Baron TH. Endoscopic palliation of malignant gastric outlet obstruction using expanding metal stents: Experience in thirty-six patients. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 72–8.

20. Mauro MA, Koehler RE, Baron TH. Advances in gastrointestinal intervention: the treatment of gastroduodenal and colorectal obstructions with metallic stents. *Radiology* 2000; 215: 659–69.

21. van Hooff JE, Uitdehaag MJ, Bruno MJ, et al. Efficacy and safety of the new Wall-Flex enteral stent in palliative treatment of malignant gastric outlet obstruction (DUO-FLEX study): a prospective multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 1059–66.

22. Yim HB, Jacobson BC, Saltzman JR, et al. Clinical outcome of the use of enteral stents for palliation of patients with malignant upper GI obstruction. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 329–32.

23. Jeurnink SM, van Eijck CH, Steyerberg EW, et al. Stent versus gastrojejunostomy for the palliation of gastric outlet obstruction: a systematic review. *BMC Gastroenterol* 2007; 7: 18.

24. Baron TH. Minimizing endoscopic complications: endoluminal stents. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2007; 17: 83–104, vii.

25. Dormann A, Meisner S, Verin N, et al. Self-expanding metal stents for gastroduodenal malignancies: systematic review of their clinical effectiveness. *Endoscopy* 2004; 36: 543–50.

26. Winter JM, Cameron JL, Campbell KA, et al. 1423 pancreaticoduodenectomies for pancreatic cancer: a single-institution experience. *J Gastrointest Surg* 2006; 10: 1199–210.

27. Cress RD, Yin D, Clarke L, et al. Survival among patients with adenocarcinoma of the pancreas: a population-based study (United States). *Cancer Causes Control* 2006; 17: 403–9.

28. de Rooij PD, Rogatko A, Brennan MF. Evaluation of palliative surgical procedures in unresectable pancreatic cancer. *Br J Surg* 1991; 78: 1053–8.

29. Moss A, Morris E, Mac Mathuna P. Palliative biliary stents for obstructing pancreatic carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (2): CD004200.

30. Soderlund C, Linder S. Covered metal versus plastic stents for malignant common bile duct stenosis: a prospective, randomized, controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 986–95.

31. Kahaleh M, Brock A, Conaway MR, et al. Covered self-expandable metal stents in pancreatic malignancy regardless of resectability: a new concept validated by a decision analysis. *Endoscopy* 2007; 39: 319–24.

32. Fumex F, Coumaros D, Napoleon B, et al. Similar performance but higher cholecystitis rate with covered biliary stents: results from a prospective multicenter evaluation. *Endoscopy* 2006; 38: 787–92.

33. Park do H, Kim MH, Choi JS, et al. Covered versus uncovered wallstent for malignant extrahepatic biliary obstruction: a cohort comparative analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 790–6.

34. Speer AG, Cotton PB, Russell RC, et al. Randomized trial of endoscopic versus percutaneous stent insertion in malignant obstructive jaundice. *Lancet* 1987; 2: 57–62.

35. Saluja SS, Gulati M, Garg PK, et al. Endoscopic or percutaneous biliary drainage for gallbladder cancer: a randomized trial and quality of life assessment. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 944–50.

36. Pinol V, Castells A, Bords JM, et al. Percutaneous self-expanding metal stents versus endoscopic polyethylene endoprotheses for treating malignant biliary obstruction: randomized clinical trial. *Radiology* 2002; 225: 27–34.

PD Dr. med. Peter Sauer

Geboren 1963. Studium der Humanmedizin in Heidelberg. Assistenzarzt an der Medizinischen Universitätsklinik Heidelberg. 1997 Facharzt für Innere Medizin, 1999 Oberarzt an der Medizinischen Universitätsklinik, 2001 Habilitation für das Fach Innere Medizin und Zusatzbezeichnung „Ärztliches Qualitätsmanagement“, 2002 Schwerpunkt Gastroenterologie. 2004–2006 Leitung der Sektion Lebertransplantation/Innere Medizin. Seit 2006 Leitung des Interdisziplinären Endoskopie-Zentrums der Universitätsklinik Heidelberg.

Wissenschaftliche Schwerpunkte: Cholestatische Lebererkrankungen, interventionelle endoskopische Therapie, Lebertransplantation.





Colidimin® wird
nicht resorbiert*, ist daher
besonders gut verträglich
und wirkt ausgezeichnet bei
unkomplizierten Divertikel-
Erkrankungen.

Divertikel

Colidimin® 200 mg-Filmtabletten
12 und 36 Stück GREENBOX



Fachkurzinformation siehe Seite 39

* < 0,4 % (lt. Colidimin-Fachinformation)

Barrett: Aspekte der Lokalthherapie

R. Schöfl

Kurzfassung: Viele Patienten mit Barrettösophagus sind unentdeckt. Die Metaplasie-Dysplasie-Karzinom-Sequenz kann durch Screening und Überwachung mit digitaler Chromoendoskopie, gezielten und ungezielten Biopsieprotokollen und „High-definition“-Endoskopie aufgedeckt und durch lokale Maßnahmen unterbrochen werden.

Lokale Therapieformen, insbesondere die endoskopische Mukosaresektion und die Radiofrequenzablation, können die früh entdeckten Neoplasien mit hoher Wahrscheinlichkeit komplett entfernen und trotzdem das Organ und damit die Lebensqualität erhalten. Die Herausforderung der Langzeitbetreuung ist der Erhalt der Compli-

ance, die endoskopische Überwachung des neuen gesunden Epithels und die anhaltende Säureblockade, ob durch Medikamente, endoskopische Barrieren oder Operation.

Schlüsselwörter: Barrett, intraepitheliale Neoplasie, endoskopische Mukosaresektion, Radiofrequenzablation

Abstract: Aspects of Local Therapy in Barrett Metaplasias. Many Barrett metaplasias await detection. The metaplasia-dysplasia-cancer sequence can be stopped by screening and surveillance with digital chromoendoscopy, assisted by targeted and blind biopsies under visualisation with high-definition endoscopy.

Local therapies, particularly endoscopic mucosal resection and radiofrequency ablation, successfully remove early detected neoplasias in many instances and preserve the organ and its function and thus quality of life. The challenge of long-term care is to maintain/preserve patient compliance with the surveillance program and long-term reflux control, either with drugs or endoscopic barriers or surgery. **J Gastroenterol Hepatol Erkr 2011; 9 (3): 12–6.**

Key words: Barrett, intraepithelial neoplasia, endoscopic mucosal resection, radiofrequency ablation

■ Einleitung

Der Begriff Barrettösophagus bezeichnet die spezialisierte Zylinderzellmetaplasie des distalen Ösophagus mit intestinaler Metaplasie. Auf ihrem Boden können intraepitheliale Neoplasien und invasive Karzinome entstehen.

Symptomatische Barrettkarzinome müssen im Allgemeinen, solange onkologisch sinnvoll, operiert, eventuell auch chemotherapiert oder bestrahlt werden und haben eine schlechte Prognose (5-Jahres-Überlebensrate ca. 20 %, abhängig von den T- und N-Kategorien, bei > 5 befallenen Lymphknoten 0 %, OP-Mortalität ca. 4 %). Barrettkarzinome, die im Rahmen von Überwachungsprogrammen entsprechend früh entdeckt werden, können endoskopisch lokal und damit ösophaguserhaltend praktisch ohne methoden- und karzinomassoziierte Mortalität behandelt werden. Im Rahmen dieser Überwachungsprogramme werden auch prä maligne Vorstufen (intraepitheliale Neoplasien = Dysplasien) gefunden, die heute minimalinvasiv zur Gänze entfernt und so geheilt werden können. Es gibt zudem Ansätze, den Barrettösophagus selbst – z. B. durch Radiofrequenzablation – überhaupt zum Verschwinden zu bringen. Protonenpumpenhemmer (PPI) und Funduplicatio sollen die Progression bremsen und Remissionen erhalten helfen.

Man schätzt, dass etwa 1 % der erwachsenen Bevölkerung im Laufe des Lebens einen Barrettösophagus (BE) bilden. Etwa 175 Personen sterben pro Jahr in Österreich an einem Adenokarzinom des Ösophagus (Barrettkarzinom). Im Einzelfall mag die Abgrenzung zum Kardiakarzinom unscharf sein.

Reflux gilt als der klassische Risikofaktor für die Entstehung einer Zylinderzellmetaplasie mit intestinaler Metaplasie (Bar-

rettösophagus). Das Karzinom entwickelt sich über die prä malignen Stufen der niedrig- und hochgradigen intraepithelialen Neoplasie (LGIN und HGIN). Der ältere Begriff Dysplasie wird heute wieder, wie auch in diesem Artikel, synonym für intraepitheliale Neoplasie (IN) gebraucht.

■ Diagnostik und Überwachung

Um einen Barrettösophagus zu entdecken, ist jedes gängige moderne Videoendoskop ausreichend. Als Barrett gilt nur, was sowohl endoskopisch als auch histologisch den Kriterien entspricht. Endoskopischer Barrett ohne histologische Bestätigung bedarf einer biopsischen Kontrolle, histologischer Barrett ohne makroskopischen Befund ist meist in der Praxis bedeutungslos („ultra-short Barrett“). Die Länge und Form des Barrettösophagus wurde früher nach kurz und lang (< 3 cm bzw. > 3 cm) unterteilt, heute wird sie nach der Prag-Klassifikation mit „C“ für zirkumferenzielle Länge und „M“ für maximale Länge beschrieben (z. B. beschreibt C3M5 einen Barrett, der > 3 cm die ganze Zirkumferenz einnimmt und Zungen von 2 cm Länge aufweist, alles zusammen also 5 cm lang ist) (Abb. 1).

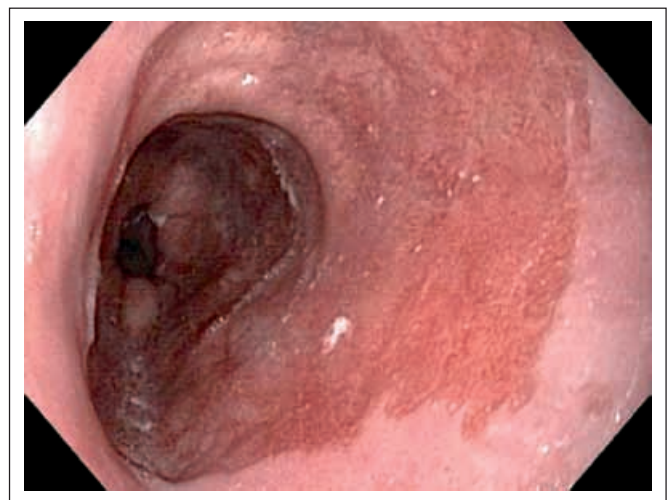


Abbildung 1: Barrettösophagus C3M5

Eingelangt am 1. Dezember 2010; angenommen nach Revision am 2. April 2011; Pre-Publishing Online am 18. April 2011

Aus der Abteilung für Innere Medizin 4, Krankenhaus der Elisabethinen, Linz

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. med. Rainer Schöfl, Abteilung für Innere Medizin 4 mit Gastroenterologie, Hepatologie, Stoffwechsel, Ernährungsmedizin und Endokrinologie, Krankenhaus der Elisabethinen, A-4010 Linz, Fadingerstraße 1; E-Mail: rainer.schoeffl@elisabethinen.or.at

Sharma fand bei 1376 erstmals endoskopierte Patienten mit Barrettösophagus 6,6 % Karzinome, 3 % HGIN und 7,3 % LGIN. 618 Patienten mit nicht-dysplastischem Barrett wurden 4 Jahre lang beobachtet und entwickelten in 2 % ein Karzinom, in 3,6 % eine HGIN und in 16,1 % eine LGIN. Das heißt, das jährliche Risiko, ein Karzinom auf dem Boden eines nicht-dysplastischen Barretts zu entwickeln, ist ca. 0,5 %, jenes für HGINs 0,9 %. Die reproduzierbare Diagnose von LGIN und HGIN ist schwierig, sodass die obligate Zweitmeinung heute zum guten Standard der Pathologie gehört.

Um innerhalb eines großflächigen Barretts dysplastische oder karzinomatöse Areale zu entdecken (und dann gezielt zu biopsieren), kann die Auflösung nicht hoch genug sein. Deshalb verwenden wir heute in unseren Endoskopen die neuen teuren Chips und dahinter eine „High-definition“-TV-Videokette bis zum Monitor. Deshalb ergänzen wir auch die Weißlicht-Endoskopie durch virtuelle Färbemethoden (NBI, FICE, etc.) (Abb. 2) oder echtes Anfärben der Schleimhaut, etwa mit Essig, der durch Quellung das Kryptenmuster gröber und damit besser sichtbar macht. Wir verlassen uns aber nicht nur auf unser Auge, sondern biopsieren systematisch im Barrett alle 2 cm der Länge und alle 90° der Zirkumferenz nach in pro Level getrennte Formalingefäße (Seattle-Protokoll), um so quasi per Zufall Areale zu finden, die sich auf den Weg Richtung Karzinogenese gemacht haben. Wenn wir keine Dysplasien finden, kontrollieren wir nach 3–4 Jahren, bei niedriggradiger Dysplasie nach 6–12 Monaten. Bei hochgradiger Dysplasie schreiten wir zur Entfernung der dysplastischen Schleimhaut, wie im folgenden Abschnitt geschildert.

Bei Karzinomverdacht wird die Gegend und Umgebung mit Endosonographie bezüglich Invasionstiefe und verdächtiger Lymphknoten untersucht, da eine tiefe Submukosainvasion oder suspekte Lymphknoten eine unmittelbare chirurgische Behandlung sinnvoller machen.

■ Lokaltherapie

Prä- und frühmaligne Areale können, solange die Invasion auf die Mukosa beschränkt ist, minimalinvasiv behandelt werden: Bei der endoskopischen Mukosaresektion (EMR) wird das

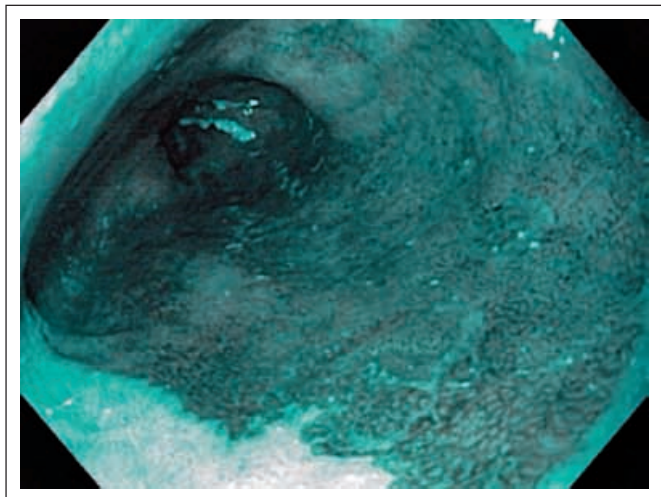


Abbildung 2: Barrett im NBI-Modus

suspekte Areal mit einer Schlinge entfernt, nachdem es durch Injektion eines submukösen Polsters angehoben und mit einer Saugkappe zu einem Polypen ausgezogen wurde. Damit können Areale von ca. 1–2 cm² in einem Stück entfernt werden, größere Areale allerdings nur in mehreren Portionen (Abb. 3, 4). Die bei uns am Ösophagus noch kaum verfügbare, in Japan entwickelte Methode der endoskopischen Submukosadisektion (ESD) hebt die Schleimhaut ebenso durch submuköse Injektion ab, trägt aber dann das verdächtige Areal durch Präparation mit einem Elektromesser entlang der Submukosa in einem Stück ab. Das ist bezüglich Perforation und Blutung riskanter, hinterlässt aber weniger Rezidive. Da sich Dysplasien im Barrett jedoch gerne flächig, multifokal und metachron an anderer Stelle entwickeln, also ohnehin eine ergänzende totale Entfernung des Barretts verlangen, ist der Vorteil der ESD gegenüber der EMR hier nicht so überzeugend wie im Magen. Da die ESD im engen Schlauch des Ösophagus handwerklich schwieriger als im Magen und die operative Versorgung schwerer Komplikationen wie Perforation oder Blutung viel aufwendiger ist, spürt man mehr Zurückhaltung bei ihrer Anwendung an dieser Lokalisation.

Großflächig dysplastische Veränderungen oder die nicht-dysplastische Barrett-Schleimhaut können heute durch flächige Radiofrequenzablation (RFA) effektiv abgetragen werden (Abb. 5). Dazu braucht es im Schnitt 2–3 Sitzungen in 2-monatigen Abständen und eine komplette Säuresuppression für 12 Monate. Überhaupt scheint eine Langzeit-Säuresuppression, sei

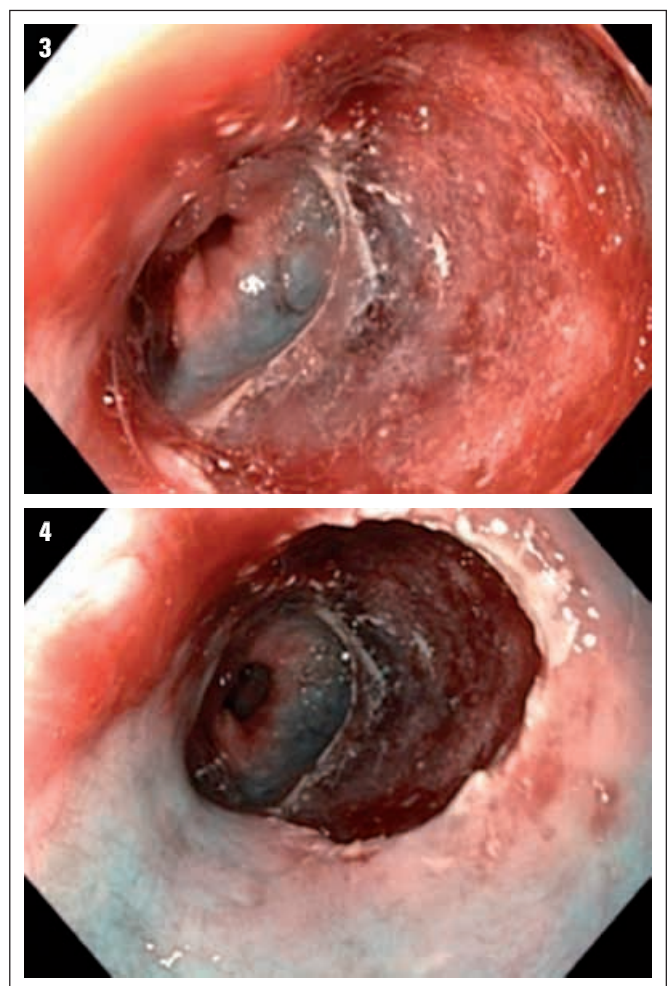


Abbildung 3 und 4: Mukosektomie in Saugkappentechnik

es durch PPI oder Fundoplicatio, günstig, um die Progression zu verhindern, ein endgültiger Beweis dafür steht allerdings aus.

■ Ergebnisse

Bei akzeptablen Untersuchungsbedingungen sollte kein relevanter Barrett übersehen werden (Sensitivität annähernd 100 %, ebenso NPV). Der biopsische Beweis gelingt beim langen Barrett praktisch immer, bei sehr kurzem Barrett oder ungenügender Zahl der Biopsien kann der histologische Beweis auslassen und es bedarf einer Zweituntersuchung. Die Biopsien nach Seattle-Protokoll unterschätzen bis zu 30 % der frühen Karzinome und beschreiben nur die umgebenden Areale von HGIN (hochgradige intraepitheliale Neoplasie). Die LGIN (niedriggradige intraepitheliale Neoplasie) ist eine relativ seltene Entität, die wenig Übereinstimmung unter mehrfachen Pathologenmeinungen erzielt. Zweitmeinungen erhöhen die Validität der Befunde, können aber auch dort nicht helfen, wo Zufallsbiopsien einfach daneben gelegen sind. Wie viel der zusätzliche Einsatz von NBI und ähnlichen Verfahren (FICE, i-scan) bringt, ist noch Gegenstand von Studien, doch sind die bisherigen Ergebnisse vielversprechend. Wahrscheinlich werden gezielte Biopsien mit NBI und anderen Verfahren bald das Seattle-Protokoll ablösen, zurzeit ergänzen sie die Zufallsbiopsien nur.

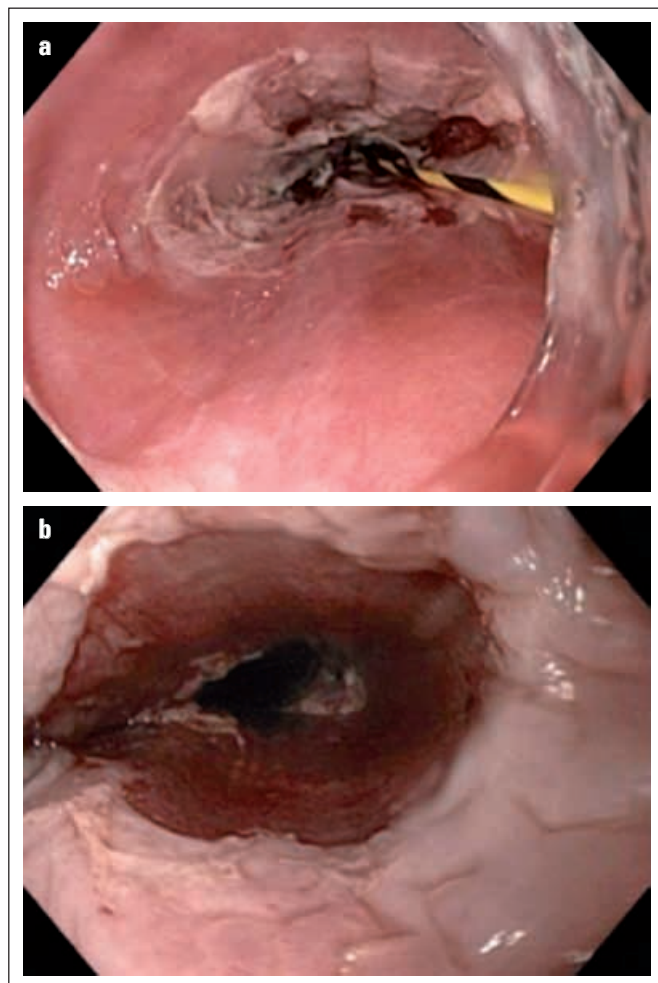


Abbildung 5: (a) Unmittelbar nach Radiofrequenzablation mit Halo® 360 und (b) nach Abschaben der Nekrose

Die Endosonographie weist lediglich eine Treffsicherheit von ca. 85 % auf, selbst wenn sie mit höchstauflösenden Schallköpfen durchgeführt wird. Die endosonographisch gezielte Punktion suspekter Lymphknoten erreicht im Mediastinum eine Treffsicherheit von > 90 %.

Die endoskopische Mukosaresektion (EMR) in Kappen- oder Ligaturtechnik ist technisch praktisch immer erfolgreich und entfernt fokale HGIN und T1-Karzinome in nahezu 100 %. Seriöserweise gelten aber nur Patienten mit mukosalem Karzinom als onkologisch ausreichend behandelt, während diejenigen mit vorab nicht erkannten submukosalen Karzinomen nach EMR sekundär operiert werden. Das Problem sind Rezidiv- und Zweitkarzinome im verbliebenen Barrettösophagus, die umso wahrscheinlicher sind, je mehr „Piecemeal“-Partikel zur vollständigen Entfernung notwendig waren. Hier setzt einerseits die endoskopische Submukosadisektion an, die den Tumor in einem Stück entfernt, allerdings um den Preis einer etwas erhöhten Perforationsrate. Beide Verfahren haben eine gewisse Nachblutungsrate in den ersten Tagen nach dem Eingriff, theoretisch bis zu 2 Wochen. Resektionen, die mehr als die Hälfte der Zirkumferenz einnehmen, neigen zur Strikturbildung, die durch mehrfache Dilatationen meist relativ einfach behebbar ist. Ein echtes Problem sind Rezidivkarzinome an anderer Stelle des verbliebenen Barrettösophagus in den folgenden Monaten und Jahren (ca. 30 % in 3 Jahren nach mukosalem Karzinom).

Hier greift die ergänzende Radiofrequenzablation des residuellen Barrettösophagus samt eventuell verbliebener Dysplasien an. Damit können intraepitheliale Neoplasien fast zu 100 %, die Barrettmetaplasie selbst in 70–90 % ausgerottet werden, ohne dass Strikturen in nennenswerter Frequenz auftreten (Abb. 6). Ob die Erfolge halten, was erste Ergebnisse mit Nachbeobachtungsdauer bis 5 Jahre versprechen, wird die Zukunft zeigen; eine erste randomisierte, Sham-kontrollierte Studie hat jedenfalls überzeugt. Auch war es beruhigend zu lesen, dass die Funktion des Ösophagus unter RFA keinen Schaden nimmt und vorher nachweisbare molekulargenetische Marker der malignen Transformation nachher nicht mehr nachweisbar waren. Ältere ablativ Verfahren (photodynamische Therapie, Argon-Plasmakoagulation) wurden im Barrett durch die RFA weitgehend verdrängt. Einer breiteren Anwendung der RFA steht heute in Österreich die fehlende Abbildung im LKF-System entgegen.



Abbildung 6: Regenerierte normale Ösophagusschleimhaut

Schon naht eine neue ablativ Technik, die Kryotherapie, die gegenüber der teuren RFA deutlich wirtschaftlicher zu sein scheint, allerdings gibt es dazu erst sehr wenig Daten.

Die wirksamste Behandlung des dysplastischen Barretts und des mukosalen Frühkarzinoms im Barrett ist derzeit die bedarfsweise Kombination von EMR, RFA und Langzeit-Säuresuppression. Obwohl es damit gelingt, nicht nur die dysplastischen Areale, sondern den Barrettösophagus insgesamt auszutilgen, sind nach wie vor regelmäßige endoskopische Kontrollen mit Biopsien notwendig, weil man den guten Ergebnissen noch nicht traut, auch langfristig zu halten, was sie versprechen.

■ Zusammenfassung und Ausblick

Unser größtes Problem heute ist, dass wir die Barretts nicht rechtzeitig finden. „Rechtzeitig“ heißt im Stadium der Metaplasie, der IN oder des mukosalen Karzinoms, aber nicht als T2–T4-Tumoren, meist schon mit Lymphknoten- und Fernmetastasen. Ansätze dafür wären Screening-Gastroskopen bei Menschen mit Refluxbeschwerden, metabolischem Syndrom, positiver Familienanamnese oder die Kombination der Gastroskopie mit der Vorsorgekoloskopie.

Die Überwachungsstrategie wird sich in Zukunft vom blinden Seattle-Protokoll zu einer mehr fokussierten, bildgesteuerten Gewebeentnahme wandeln, ob durch NBI oder andere Verfahren, Autofluoreszenz oder Endomikroskopie erleichtert. Ob molekulargenetische Untersuchungen im Biopsat als Marker besonderer Progressionstendenz wichtig werden (p16, p53 etc.), ist noch unklar. Die Endosonographie zum Staging wird eher Bedeutung verlieren, wenn die Erfahrung die visuelle Einschätzung verbessert. Auch gilt eine Lokalthherapie bei mäßig fortgeschrittenem Tumor heute nicht mehr als Fehler, vielmehr als erweitertes Staging und Wegbereiter einer besser indizierten kurativen Operation.

Die ESD wäre die bessere Alternative zur EMR, doch sie ist am Ösophagus relativ schwierig und komplikationsträchtig, sodass sie sich in Europa an dieser Lokalisation noch nicht durchsetzen konnte. Für multifokale oder diffuse Dysplasien wird die Radiofrequenzablation in Zukunft die Methode der Wahl werden. Ob sie am Barrett ohne Dysplasie je ihren Sinn unter Beweis stellen wird, ist sehr fraglich, weil das Karzinomrisiko dafür einfach zu klein ist. Es wäre wahrscheinlich sehr sinnvoll, Risikogruppen innerhalb der Kohorte nicht-dysplastischer Barretts zu definieren: Etwa besonders lange Barretts oder besonders junge Patienten, Barrett-Patienten mit positiver Familienanamnese für Karzinome oder Träger von molekularen Markern der malignen Transformation (z. B. p53 oder p16). Sonst wird die Eradikation des Barretts ohne Dysplasie immer Ermessenssache bleiben und Gefahr laufen, Tummelplatz von ängstlichen Patienten und zum Aktivismus neigenden Ärzten zu sein. Solange man sich nach einer solchen Behandlung nicht die endoskopischen Kontrollen ersparen kann, ist das alles natürlich noch eine halbe Sache. Aber bis dorthin ist es noch weit. Vorher ist noch zu klären, wie die Säurehemmung nach der Eradikation des Barretts oder früher neoplastischer Veränderungen auszusehen hat, ob und in welcher Dosis eine PPI-Therapie ausreicht oder ob eine Fundoplicatio nicht günstiger

wäre. In diese Überlegung sollten vermutlich die Compliance der Medikamenteneinnahme und eine Impedanz-pH-Metrie unter PPI einbezogen werden.

Immerhin eröffnet die kombinierte Anwendung von endoskopischer Abtragung, Radiofrequenzablation und Therapie des Reflux die Perspektive, das Problem Barrett – einmal rechtzeitig entdeckt – vollständig in den Griff zu bekommen.

■ Relevanz und Herausforderung für die Praxis sowie Fragen

- Es könnte ca. 60.000 Betroffene in Österreich geben, viele sind unerkannt.
- Auffinden durch Symptombeachtung und Screening in Risikogruppen.
- Saubere Diagnostik und histologieadaptierte Überwachungsintervalle mit Biopsien, virtuellen Färbetechniken und hochauflösender Videoendoskopie.
- Selektion geeigneter Patienten für lokale Therapieformen zum Erhalt des Ösophagus.
- Patientenführung zur Langzeitsäuresuppression und Rezidivvermeidung.

1. Das jährliche Risiko, in einem Barrettösophagus ohne Dysplasie ein Karzinom zu bilden, beträgt

- a) 0,1 %
- b) 0,5 %
- c) 1 %
- d) 5 %

2. Eine umschriebene und mit freiem Auge erkennbare HGIN wird am besten behandelt mit

- a) Ösophagektomie
- b) endoskopischer Mukosaresektion
- c) Argon-Plasmakoagulation
- d) Radiofrequenzablation
- e) Kontrolle

3. Ein Barrettfrühkarzinom T1sm N0 G1 I⁺ wird am besten behandelt mit

- a) Ösophagektomie
- b) endoskopischer Submukosadisektion
- c) photodynamischer Therapie
- d) Radiofrequenzablation
- e) Argonplasmakoagulation

4. Ein Mann, 32 a, mit Barrettösophagus C3M5 ohne IN wird am besten behandelt mit:

- a) Protonenpumpenhemmern
- b) Fundoplicatio
- c) totaler Mukosektomie
- d) Radiofrequenzablation
- e) nur Kontrollen

Lösung:
siehe Impressum

■ Interessenkonflikt

Der Autor verneint einen Interessenkonflikt.

Weiterführende Literatur:

Pech O, Behrens A, May A, et al. Long-term results and risk factor analysis for recurrence after curative endoscopic therapy in 349 patients with high-grade intraepithelial neoplasia and mucosal adenocarcinoma in Barrett's oesophagus. *Gut* 2008; 57: 1200–6.

Pouw RE, Wirths K, Eisendrath P, et al. Efficacy of radiofrequency ablation combined with endoscopic resection for Barrett's esophagus with early neoplasia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 23–9.

Shaheen NJ, Sharma P, Overholt BF, et al. Radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia. *N Engl J Med* 2009; 360: 2277–88.

Sharma P, Dent J, Armstrong D, et al. The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: the Prague C & M criteria. *Gastroenterology* 2006; 131: 1392–9.

Sharma P, Falk GW, Weston AP, et al. Dysplasia and cancer in a large multicenter cohort of patients with Barrett's esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 566–72.

Uptodate Inc. bietet eine ständig erweiterte bzw. aktualisierte Liste von Artikeln zum Barrett-Ösophagus: http://www.uptodate.com/contents/search?search=barrett&source=USER_INPUT&searchOffset=

Univ.-Prof. Dr. Rainer Schöfl

Geboren 1959. 1977–1983 Medizinstudium an der Universität Wien. 1984–1990 Assistent an der Univ.-Klinik für Innere Medizin I, 1990–1993 Spezialisierung auf Gastroenterologie und Hepatologie, 1991–2002 Assistenzprofessor, Klinische Abteilung Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin III. Seit 2001 Vorstand der Abteilung für Innere Medizin 4 (Gastroenterologie, Hepatologie, Stoffwechsel, Ernährung, Endokrinologie), Allgemeines öffentliches Krankenhaus Elisabethinen Linz.



Lösung von S. 10: 1e; 2c; 3c

Lösung von S. 15: 1b; 2bd; 3a; 4: Lösung nicht eindeutig, da ein relativ hohes Karzinomrisiko auf die gesamte Lebenserwartung (ca. 25 %) besteht, daher eher Entfernung als Belassen, eher Radiofrequenzablation als Mukosektomie wegen des Stenoserisikos, dann Langzeit-Säureblockade je nach Wirksamkeit des Protonenpumpenhemmers, bei pathologischer Impedanz-pH-Metrie unter Protonenpumpenhemmern eher Fundoplicatio als Ergänzung.

Lösung von S. 27: 1c; 2d; 3c

Lösung von S. 35: 1b; 2a; 3b

Impressum

Herausgeber:

Univ.-Prof. Dr. Markus Peck-Radosavljevic
Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Medizinische Universität Wien A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
Tel. 01/40400-4740, Fax 01/40400-4735
E-Mail: markus.peck@meduniwien.ac.at

Medieninhaber, Verleger, Produktion, Anzeigen, Vertrieb:

Krause & Pachernegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10
Tel. 02231/61258-0, Fax DW 10.
Internet: www.kup.at/gastroenterologie

Lektorat: Krause & Pachernegg GmbH
Mag. Irene Schinnerl.

Layout: Creativstudio Fohler
2380 Perchtoldsdorf.

Druck: Ueberreuter Print GmbH.
2100 Korneuburg, Industriestr. 1.

Verlagspostamt: A-3002 Purkersdorf
P. b. b. 03Z035263M

Erscheinungsort: 3003 Gablitz.

Erscheinungsweise: 4 × im Jahr.

Abonnement: bei 4 Ausgaben im Jahr
Euro 36,– inkl. Porto + MwSt.

Urheberrecht: Mit der Annahme eines Beitrages zur Veröffentlichung erwirbt der Verlag vom Autor alle Rechte, insbesondere das Recht der weiteren Vervielfältigung zu gewerblichen Zwecken mit Hilfe photomechanischer oder anderer Verfahren. Die Zeitschrift sowie alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen schriftlichen Zustimmung des Verlages. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen. Auch die Rechte der Wiedergabe durch Vortrag, Funk- und Fernsehsendungen, in Magnettonverfahren oder auf ähnlichem Wege bleiben vorbehalten.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benützt werden dürfen.

Für Angaben über Dosierungshinweise und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Alle namentlich gekennzeichneten Beiträge spiegeln nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wider. Diese Beiträge fallen somit in den persönlichen Verantwortungsbereich des Verfassers. Die Redaktion übernimmt keine Haftung für unaufgefordert eingesandte Manuskripte.

Geschlechterbezeichnung: Zur leichteren Lesbarkeit der Beiträge wird bei Personenbezeichnungen in der Regel die männliche Form verwendet. Es sind jedoch jeweils weibliche und männliche Personen gemeint.



PANTOLOC®
Der führende PPI

SPITZENLEISTUNG RESULTIERT AUS GESCHWINDIGKEIT, KRAFT UND AUSDAUER

- Das Original zum Generika-Preis¹
- Leistung in der grünen Box mit allen Packungsgrößen^{2,3,4,5,6,7}



NYCOMED

PANTOLOC®
POCKET PACK
ATTRAKTIV. PRAKTISCH. KOMPAKT.

Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: Pantoloc® 20 mg-Filmtabletten: 1 magensaftresistente Tablette enthält 20 mg Pantoprazol (als Natrium Sesquihydrat) sowie 1,06 Mikrogramm Sojaöl. **Sonstige Bestandteile:** Natriumcarbonat, Mannitol, Crospovidon, Povidon K90, Calciumstearat, Hypromellose, Povidon K25, Propylenglycol, Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1), Polysorbat 80, Natriumdodecylsulfat, Triethylcitrat, Schellack, rotes, schwarzes und gelbes Eisenoxid (E172), Sojalecithin, Titandioxid (E171), Antifoam DC 1510 (Dimeticon Emulsion). **Pantoloc® 40 mg-Filmtabletten:** 1 magensaftresistente Filmtablette enthält 40 mg Pantoprazol (als Natrium Sesquihydrat) sowie 1,06 Mikrogramm Sojaöl. **Sonstige Bestandteile:** Natriumcarbonat, Mannitol, Crospovidon, Povidon K90, Calciumstearat, Hypromellose, Povidon K25, Propylenglycol, Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1), Polysorbat 80, Natriumdodecylsulfat, Triethylcitrat, Schellack, rotes, schwarzes und gelbes Eisenoxid (E172), Sojalecithin, Titandioxid (E171), Antifoam DC 1510 (Dimeticon Emulsion). **Pantoloc® 40 mg-Trockenstechampulle:** Jede Durchstechflasche enthält 40 mg Pantoprazol (als Natrium Sesquihydrat). **Sonstige Bestandteile:** 1 mg Natriumedetat und 0,24 mg Natriumhydroxid. Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Ampulle, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“. **Anwendungsgebiete: Pantoloc® 20 mg-Filmtabletten:** Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren: Symptomatische Behandlung der gastro-ösophagealen Refluxkrankheit. Langzeitbehandlung und Rezidivprophylaxe bei Refluxösophagitis. Erwachsene: Prävention der durch nicht-selektive, nicht steroidale Antirheumatika (NSARs) induzierten gastroduodenalen Ulzera bei Risikopatienten, die einer kontinuierlichen Behandlung mit diesen Arzneimitteln bedürfen. **Pantoloc® 40 mg-Filmtabletten:** Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren: Refluxösophagitis. **Erwachsene:** Eradikation von *H. pylori* in Kombinationstherapie mit geeigneten Antibiotika bei Patienten mit durch *H. pylori* verursachten Ulcera. Magengeschwür und Zwölffingerdarmgeschwür. Zollinger-Ellison-Syndrom und andere Erkrankungen, die mit einer pathologischen Hypersekretion von Magensäure einhergehen. **Pantoloc® 40 mg-Trockenstechampulle:** Refluxösophagitis, Magengeschwür und Zwölffingerdarmgeschwür, Zollinger-Ellison-Syndrom und andere Erkrankungen, die mit einer pathologischen Hypersekretion von Magensäure einhergehen. **Gegenanzeigen:** **Pantoloc® 20 mg-Filmtabletten:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, substituierte Benzimidazole, Sojaöl oder einen der sonstigen Bestandteile. **Pantoloc® 40 mg-Filmtabletten:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, substituierte Benzimidazole oder einen der sonstigen Bestandteile oder den Kombinationspartner. **Pantoloc® 40 mg-Trockenstechampulle:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, substituierte Benzimidazole oder einen der sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Protonenpumpenhemmer. ATC-Code: A02BC02. Inhaber der Zulassung: Nycomed Pharma GmbH, 1120 Wien. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. Informationen zu Besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. [0710]

Quelle: 1) Yacyszyn BR und Thomson ABR. Digestion 2002; 66: 67-78. 2) Holtmann G et al. Gut 2006; 55 (Suppl V) A271. 3) Gillissen A et al. J Clin Gastroenterol 2004;38:332-340. 4) Scholten T et al. Aliment Pharmacol Ther 2003; 18: 587-594. 5) Bardhan KD et al. Aliment Pharmacol Ther 2007; 25: 1461-1469. 6) Glatzel D et al. Digestion 2006; 74: 145-154. 7) Goh KL et al. Eur J Gastro & Hep 2007; 19: 205-211 8) Warenverzeichnis, Stand Mai 2011. 9) Erstattungskodex des Hauptverbandes der österreichischen Sozialversicherungsträger, Stand Mai 2011.

Entwicklungen in der systemischen Therapie des Magenkarzinoms in den vergangenen 30 Jahren

M. Altınbaş, D. Çolak

Kurzfassung: In den vergangenen 30 Jahren sind die systemischen Therapiemöglichkeiten von Adenokarzinomen des Magens und gastroösophagealen Übergangs deutlich fortgeschritten. Dies gilt für die adjuvanten oder neoadjuvanten und palliativen Chemotherapien. Eine randomisierte Studie aus den USA zeigte uns zunächst die Wirksamkeit der adjuvanten Chemo-Radiotherapie des operierten Magenkarzinoms. Dann konnte in randomisierten Studien gezeigt werden, dass eine prä- und postoperative (= perioperative) Chemotherapie im Vergleich zur alleinigen Chirurgie das krankheitsfreie und das Gesamt-Überleben nach 5 Jahren signifikant um ca. 10–14 % verbessert. Aufgrund dieser Ergebnisse wird jetzt die perioperative Chemotherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem (uT2–uT4-, N⁺) Tumor als Therapie der Wahl angesehen (besonders in Europa). Die Rolle der präoperativen Chemo-Strahlentherapie ist noch nicht definitiv geklärt. Deswegen besteht für die präoperative Chemo-Radiotherapie derzeit kein Anhalt. Die postoperative Chemo-Strahlentherapie ist unter Umständen zu empfehlen. Ab pT3-/pT4- oder pN⁺-Tumoren gibt man eine adjuvante Chemo-Radiotherapie (besonders in Nordamerika). Bei onkologisch-chirurgisch inadäquater Resektion ist auch eine postoperative Chemo-Strahlen-

therapie eine sinnvolle Therapiemaßnahme. Die postoperative Chemotherapie (S-1) wird in Asien als Standardtherapie favorisiert. Als palliative Therapie finden neben klassischen Zytostatika die neuen Chemotherapeutika Irinotecan und Oxaliplatin sowie Taxane und zielgerichtete Substanzen Verwendung. Die neuen Substanzen sollen noch in Phase-III-Studien untersucht werden.

Schlüsselwörter: Magenkarzinom, Chemotherapie, Radiotherapie, Chemo-Strahlentherapie, zielgerichtete Therapie

Abstract: New Developments of Systemic Treatment of Gastric Carcinoma in Recent Years. Over the past 30 years, the systemic therapeutic possibilities of adenocarcinomas of the stomach and gastroesophageal junction have progressed significantly. This applies to the adjuvant or neoadjuvant and palliative chemotherapies. A randomized study from the USA showed for the first time the effectiveness of adjuvant chemoradiotherapy of the operated stomach cancer. Then, randomized studies showed that pre- and postoperative chemotherapies (peri-

operative chemotherapy) improved disease-free and overall survivals after 5 years by about 10–14 % compared to surgery alone. Based on these results, perioperative chemotherapy in patients with locally advanced (uT2–uT4, N⁺) tumors today is regarded as the treatment of choice (especially in Europe). The role of preoperative chemotherapy and radiation therapy is not yet definitively resolved. Therefore, there is currently no evidence for preoperative chemoradiotherapy. Postoperative chemotherapy and radiation therapy are recommended under certain conditions. From stage pT3/T4 or pN⁺ tumors onwards, adjuvant chemoradiotherapy is given (especially in North America). In cases of inadequate surgical resection postoperative chemoradiotherapy is also a useful therapeutic option. Postoperative chemotherapy (S-1) is favored in Asia as a standard therapy. As a palliative therapy in addition to the new classical cytostatic chemotherapy irinotecan, oxaliplatin, taxanes and targeted-use substances are in use. The new agents will have to undergo investigation in phase-III trials. **J Gastroenterol Hepatol Erkr 2011; 9 (3): 18–29.**

Key words: gastric cancer, chemotherapy, radiotherapy, chemoradiotherapy, targeted therapy

■ Einleitung

Das Magenkarzinom ist eines der am häufigsten auftretenden Karzinome weltweit. Es hat trotz der hoffnungsvollen Entwicklung der systemischen Therapie immer noch eine schlechte Prognose. Während in der westlichen Welt eine sinkende Inzidenzrate für klassische Magenkarzinome zu erkennen ist, steigt die Häufigkeit von Adenokarzinomen des gastroösophagealen Übergangs steil an [1, 2].

Die Operation ist die potenziell einzige kurative Behandlungsmaßnahme. Die Magenresektion, bevorzugt mit erweiterter Lymphadenektomie unter Einschluss der Lymphknoten des zweiten Kompartiments (D2-Lymphadenektomie), bleibt prognosebestimmend [3]. Aber es besteht eine hohe Rate an loko-regionärer Recurrence. Deswegen versucht man einerseits eine „extensive Lymphknotendissektion“ und andererseits eine perioperative Chemotherapie (insbesondere in Europa) oder

Chemo-Radiotherapie bei inadäquater Resektion des Magens oder eine Chemo-Radiotherapie überhaupt ab pT3-/pT4-Tumoren des Magens weltweit (insbesondere in der USA).

Die mediane Überlebenszeit liegt bei nur 3–4 Monaten ohne Therapie bei Metastasierung. Mit Kombinationschemotherapie leben die metastasierten Magenkarzinompatienten 8–10 Monate mit einer zusätzlich besseren Lebensqualität. Zurzeit besteht keine Standard-Chemotherapie-Kombination bei Vorliegen von Metastasen. Am häufigsten gibt man 5-Fluorouracil und seine Derivate, Cisplatin, Adriamycin sowie Epirubicin. Neue Chemotherapeutika sind Irinotecan und Oxaliplatin sowie Taxane und zielgerichtete Substanzen. Die neuen Substanzen sollen noch in Phase-III-Studien untersucht werden [4].

■ Chirurgie

Die Fortschritte in der chirurgischen Vorgehensweise und eine verbesserte perioperative Betreuung haben in den vergangenen 30 Jahren zu höheren R0-Resektionsraten und zu einer geringeren perioperativen Mortalität geführt. Aber diese therapeutischen Erfolge haben ihre Grenzen erreicht und können bei einer R0-Resektionsrate von ca. 80 % und einer postoperativen Letalität von < 5 % vermutlich kaum noch verbessert werden. Derzeit liegen bei einer adäquaten chirurgisch-onkologischen Vorgehensweise die 5-Jahres-Überlebensraten im

Eingegangen am 7. Juni 2010; angenommen nach Revision am 3. August 2010; Pre-Publishing Online am 30. November 2010

Aus der Onkologischen Abteilung, Diskapi Yildirim Beyazit EA Hospital, Ankara, Türkei

Korrespondenzadresse: Professor Dr. med. Mustafa Altınbaş, Onkologische Abteilung, Diskapi Yildirim Beyazit EA Hospital, Diskapi, Ankara, Türkei; E-Mail: draltinbas@myynet.com

Stadium I bei ca. 80 % und im Stadium II bei 40–50 %. In den fortgeschrittenen Stadien III und IV (lokalisiert) ist die Prognose deutlich schlechter. Hier betragen in den westlichen Industrienationen die R0-Resektionsraten < 50 % und die kumulativen 5-Jahres-Überlebensraten nur 10–15 %. Selbst nach R0-Resektionen versterben > 70 % der Patienten an ihrem Tumor [5], wobei lokoregionäre/intraabdominelle Rezidive und das Auftreten von Fernmetastasen im Vordergrund stehen [3].

Da die alleinigen chirurgischen Eingriffe beim Magenkarzinom eine unverändert ungünstige Prognose haben, werden immer mehr Patienten einer prä-, peri- oder postoperativen Behandlung zugeführt, die sich bei diesen Tumoren grundsätzlich als wirksam erwiesen hat [6, 7].

■ Postoperative Chemotherapie

Postoperative (adjuvante) Chemotherapie in der Vergangenheit

In dem 1995 publizierten Textbuch „Therapiekonzepte Onkologie“ ist die adjuvante Chemotherapie wie folgt beschrieben: „Der Stellenwert der adjuvanten Chemotherapie bezüglich einer Prognoseverbesserung ist weiterhin nicht gesichert. Die überwiegende Mehrzahl randomisierter Studien, in denen eine adjuvante Chemotherapie gegen alleinige Chirurgie geprüft wurde, waren negativ. Ein positives Ergebnis wurde nur in 2 japanischen Studien mit postoperativer Chemoimmunotherapie und 2 adjuvanten Chemotherapiestudien, deren Ergebnisse allerdings in Nachfolgestudien nicht reproduziert werden konnten, beobachtet. Eine adjuvante Therapie ist deshalb außerhalb von Studien nicht gerechtfertigt“ [8].

In alten Textbüchern gibt es zu wenig Information über die adjuvante Chemotherapie. Hermann et al. [9] gaben 1994 für den Einsatz der adjuvanten Chemotherapie Folgendes an: „Für die adjuvante Chemotherapie des Magenkarzinoms, also unmittelbar im Anschluss an eine potenziell kurative Operation, gibt es bisher keine Indikation außerhalb klinischer Studien“.

In adjuvanten Studien von 1988 bzw. 1990 zum Magenkarzinom konnte man keine Indikation für die adjuvante Chemotherapie finden [10, 11].

Bis 2005 durchgeführte adjuvante Chemotherapiestudien des Magenkarzinoms sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Zwischen 1960 und 1980 standen die alten systemischen Regimes für das Magenkarzinom zur Verfügung. In damaligen Studien standen die Stabilität des Krankheitsverlaufs und die Reduktion des Wiederauftretens im Vordergrund. Damals waren nur die nitrosoarea- und mitomycinhaltigen Kombinationen für eine kürzere Anwendung (nicht so lange wie erforderlich) verfügbar [20].

Anthrazyklinhaltige Regimes wurden bei Magenkarzinompatienten in den 1990er-Jahren eingesetzt. Postoperativ behandelte man die Patienten mit Fluorouracil, Adriamycin und Mitomycin (FAM) erst 6 Wochen nach der Operation. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Kontroll- und Therapiegruppen in Bezug auf das krankheitsfreie („disease-free survival“ [DFS]) und Gesamtüberleben („overall survival“ [OS]) [10, 20].

Aufgrund der Ergebnisse von anthrazyklinhaltigen adjuvanten Ansätzen (FA: Fluorouracil-Adriamycin, FLE: Fluorouracil-

Tabelle 1: Adjuvante Chemotherapie für Magenkarzinom, Phase-III-Studien, Stadium II–IIIB. Mod. nach [12].

Studie	Regime	Patienten (n)	Median Überlebenszeit	5-Jahres- Überlebensrate	p
Carrato et al. [13]	Kontrolle	75	2,6 Jahre	n. a.	–
	Mitomycin-C-UFT	69	2,3 Jahre	n. a.	n. a.
Nakajima et al. [14]	Kontrolle	285	> 5 Jahre	83 %	–
	Mitomycin-C-FU-UFT	288	> 5 Jahre	86 %	0,17
Allum et al. [15]	Kontrolle	130	15 Monate	18 %	–
	Mitomycin-C-FU	141	16 Monate	28 %	0,98
	Mitomycin-C-FU-CMFV	140	16 Monate	10 %	–
Coobes et al. [10]	Kontrolle	130	15 Monate	18 %	–
	FAM	133	36 Monate	46 %	0,17
Italian GITSG [16]	Kontrolle	69	n. a.	~50 %	0,9
	MACCNU-FU	75	n. a.	~50 %	–
	MACCNU-FU-Levamisol	69	n. a.	~50 %	–
Neri et al. [17]	Kontrolle	55	13,9 Monate	13 %	0,01
	FU-Leucovorin-Epirubicin	48	20,4 Monate	25 %	–
Hallissey et al. [18]	Kontrolle	145	14,7 Monate	20 %	0,14
	RT 45 Gy	153	12,9 Monate	12 %	–
	FAM	138	17,3 Monate	19 %	–
EORTC Lise et al. [19]	Kontrolle	159	n. a.	~43 %	0,3
	FAM	155	n. a.	~43 %	–
McDonald et al. [20]	Kontrolle	100	n. a.	31 %	0,45
	FAM	93	n. a.	33 %	–
Krook et al. [21]	Kontrolle	64	36 Monate	33 %	0,88
	FA	61	34 Monate	32 %	0,88
FFCD Ducreux et al. [22]	Kontrolle	133	46 Monate	48 %	–
	Cisplatin-FU	127	44 Monate	40 %	0,25

CCNU: Chloroethylcyclohexylnitrosoarea; CMFM: Cyclophosphamid, Methotrexat, Fluorouracil, Vincristin; EORTC: „European Organization for Research and Treatment of Cancer“; FAM: Fluorouracil, Adriamycin, Mitomycin; FU: Fluorouracil; GITSG: „Gastrointestinal Tumor Study Group“; n. a.: nicht angegeben; RT: Strahlentherapie; UFT: Uracil und Tegafur.

Leucovorin-Epirubicin usw.) und einer randomisierten EORTC-Studie, in der FAMTX (Fluorouracil-Adriamycin-Methotrexat) gegenüber FAM zu signifikant höheren Remissionsraten und signifikant längeren Überlebenszeiten führte (CR/PR: 42 % vs. 9 %; median OS: 42 vs. 20 Wochen), sind FAM und FAM-Modifikationen nicht mehr „die Standardchemotherapie des Magenkarzinoms der Jahre 1990–2000“ [8, 12, 23].

Cisplatinhaltige Regimes zeigten eine höhere Ansprechrates im Vergleich zu anderen Kombinationen ohne Cisplatin. Deswegen führte man adjuvante Studien mit cisplatinhaltigen Kombinationen für operierte Magenadenokarzinome durch [12].

Die neuen Kombinationen wie Cisplatin-Fluorouracil (CF), Etoposid-Adriamycin-Cisplatin (EAP) oder Epirubicin-Cisplatin-Fluorouracil (ECF) wurden vorwiegend in Phase-II-Studien untersucht und erreichten objektive Remissionsraten von ca. 40–50 % (bis zu 70 %), einschließlich 5–10 % kompletter Remissionsraten, mediane Remissionsdauern von 6–9 Monaten und mediane Überlebenszeiten von 6–11 Monaten [8, 11].

Earle und Maroun fassten in einer Metaanalyse 12 Studien zusammen, die in westlichen Ländern durchgeführt wurden. Die Subgruppenanalyse ergab $2/3$ lymphknotenpositive Ergebnisse. Die Patienten, die eine adjuvante Chemotherapie bekamen, zeigten ein kleines Benefit, da die Odds Ratio bei 0,80 (95 %-Konfidenzintervall [CI]: 0,66–0,97) für Tod bei den behandelten Patienten lag (relatives Risiko für Tod 0,94) [24].

Hermans et al. haben eine Analyse von 11 Studien seit 1980 erstellt, in denen postoperative Chemotherapie gegen Observation bei insgesamt 2096 Patienten untersucht wurde. Die Schlussfolgerung daraus ist ein kleiner Vorteil für die postoperative adjuvante Chemotherapie [25].

Janunger et al. haben 2001 eine weitere Metaanalyse durchgeführt, in die 21 randomisierte Studien eingeschlossen wurden und die einen Erfolg für postoperative Chemotherapie zeigt. Wenn man aber westliche und asiatische Arbeiten getrennt betrachtet, ergibt sich ein Benefit nur für asiatische Patienten [26].

Eine ähnliche Metaanalyse von 20 Studien hat uns gezeigt, dass die adjuvante Chemotherapie nur einen kleinen Nutzen (Überlebensvorteil 4–6 %) erzeugt [27, 28]. In Tabelle 2 sind die Ergebnisse der Metaanalysen zusammengefasst.

Zusammenfassend kann man sagen, dass die alten klinischen Studien uns gezeigt haben, dass von den 1990er-Jahren bis 2006

kein Anhalt bestand für die postoperative (adjuvante) Chemotherapie (nicht evidenzbasiert) [12]. Letztendlich kommen alle Autoren und insbesondere Janunger et al. zu dem Schluss, dass eine postoperative Chemotherapie nach R0-Resektion unverändert als experimentell anzusehen ist [26].

Postoperative (adjuvante) Chemotherapie in der Gegenwart

In der vergangenen Dekade gab man postoperativ neue Zytostatika im Rahmen einer Kombinationschemotherapie. Die adjuvante Chemotherapie (besonders Kombinationschemotherapie) mit neuen Substanzen ergab in 5 Metaanalysen im Vergleich zur alleinigen Chirurgie ein verlängertes Überleben. Die 5-Jahres-Überlebensrate war 12–91,2 % und die mediane Überlebensdauer lag bei 13–60 Monaten. Die adjuvante Chemotherapie zeigt somit ein verlängertes Überleben [29]. Trotzdem ist eine adjuvante Chemotherapie zurzeit außerhalb klinischer Studien für westliche Patienten nicht indiziert. Ein Überlebensvorteil wurde nur in asiatischen Studien mit hochsignifikanten Ergebnissen nachgewiesen [30].

In einer asiatischen Studie wurde Uracil-Tegafur über 16 Monate bei Patienten mit T2N1/T2N2-Tumoren verwendet. In dieser Studie mit einem sehr selektionierten Patientenkollektiv (95 Patienten pro Therapiearm) betrug die 5-Jahres-Überlebensrate 86 % für die adjuvant behandelte Gruppe und 73 % für den alleinigen Chirurgiearm ($p = 0,017$) [31].

In einer sehr großen japanischen Studie wurde eine adjuvante Therapie mit S1 (529 Patienten) mit alleiniger Chirurgie (530 Patienten) verglichen. Die 3-Jahres-Überlebensraten betrugen 80,1 % (adjuvanter Therapiearm) und 70,1 % (Beobachtungsarm) ($p = 0,002$). Die adjuvante Chemotherapie wurde in dieser Studie gut toleriert [32].

Allerdings ist es sehr schwierig, diese Ergebnisse auf die westlichen Industrienationen zu übertragen [33].

In der japanischen Studie hatten > 50 % der Patienten T2-Tumoren, ca. 70 % der Patienten hatten nur eine N0-Lymphknoten-kategorie oder eine N1-Lymphknoten-kategorie (61 %). Also wurde diese asiatische Studie mit einem sehr selektionierten Patientenkollektiv durchgeführt, während in den westlichen Studien deutlich mehr fortgeschrittene Magenkarzinome eingeschlossen worden waren. Auch die in Japan übliche chirurgische Praxis, eine extensive Lymphknotendissektion (D3) durchzuführen und die Dauer der Chemotherapie, die im Vergleich zu westlichen doppelt so lange war (Therapiedauer: 6 Monate 78 %, 9 Monate 71 %, 12 Monate 66 %), könnte zu diesem

Tabelle 2: Adjuvante Chemotherapie: Ergebnisse aus Metaanalysen randomisierter Studien

Autor	Studien (n)	Patienten (n)	Odds Ratio/Hazard Ratio für Tod (95 %-Konfidenzintervall)	Reduktion der Mortalität (%)
Hermans et al. [25]	11	2096	0,82 (0,78–1,08); n. s.	18
Earle et al. [24]	13	1990	0,80 (0,66–0,92); $p = 0,012$	20
Mari et al. [27]	20	3658	0,82 (0,75–0,89); $p < 0,001$	18
Panzini et al. [28]	17	3118	0,72 (0,62–0,84); n. r.	28
Janunger et al. [26]	21	3962	0,84 (0,74–0,96); n. r.	16

n. s.: nicht signifikant; n. r.: nicht relevant

positiven Ergebnis der systemischen Therapie des Magenkarzinoms beigetragen haben [34].

■ Präoperative Chemotherapie

Präoperative (neoadjuvante) Chemotherapie

Lokal fortgeschrittene Magenkarzinome (T3, T4) sind definitionsgemäß potenziell resektable Tumoren ohne radiologische oder laparoskopische Fernmetastasen. Die präoperative (neoadjuvante) Chemotherapie ist bei diesen Hochrisikopatienten zur Prognoseverbesserung durchführbar. Bei diesen Magenkarzinomen ist eine kurative R0-Resektion ohne Randpositivität jedoch sehr schwierig zu erreichen [12]. Tabelle 3 enthält die neoadjuvanten Chemotherapieergebnisse von Phase-III-Studien beim Magenkarzinom [35–37]. Durch die neoadjuvante Chemotherapie konnte man bei ca. 40–50 % der Patienten eine sekundäre R0-Resektion ermöglichen [38].

Die aktuellen Studienerfahrungen weisen darauf hin, dass möglichst „viel“ Chemotherapie präoperativ und so intensiv wie möglich eingesetzt werden sollte, um eine maximale Tumorrückbildung zu erreichen. Dieser Effekt wird üblicherweise nach einer maximal 3-monatigen Chemotherapiedauer erreicht. Die nachfolgende Chirurgie muss modernen chirurgischen Qualitätskriterien entsprechen und soll auch nach einer präoperativen Therapie in ihrem Ausmaß nicht zurückgenommen werden.

Lokal fortgeschrittene Magenkarzinome (T2–T4 oder N⁺) sind heutzutage im Rahmen der perioperativen Chemotherapie (präoperativer Teil der Chemotherapie) zu erfassen.

Präoperative Chemo-Strahlentherapie

Einen weiteren Ansatz zur Verbesserung der Prognose stellt die präoperative Chemo-Strahlentherapie dar. Wesentliches Ziel dieser Therapiestrategie ist es, über eine Verbesserung der lokalen Kontrolle und insbesondere über ein Down-Staging die Gesamtprognose zu verbessern, die hauptsächlich von den postoperativen T- und N-Kategorien abhängt. Hierbei ist das Erreichen von pathologisch kompletten Remissionen und die Reduktion des Lymphknotenbefalls von besonderer Bedeutung. Dass die Strahlentherapie dies in einem präoperativen Behandlungskonzept bewirken kann, wurde bereits für andere Tumor-entitäten, wie z. B. dem Rektum-, Bronchial- und Ösophaguskarzinom, gezeigt [39, 40].

In der Studie von Walsh et al. wurden 55 Patienten mit Adenokarzinomen primär operiert (Arm A; Ösophagus 32, Kardia 23) und 58 Patienten erhielten eine präoperative Chemo-Strahlen-

therapie (Arm B; Ösophagus 42, Kardia 16) [41]. Im präoperativen Chemo-Strahlentherapiearm wurden 25 % pathologisch komplette Remissionen beobachtet. Die medianen Überlebenszeiten betrugen 11 Monate im Arm A und 16 Monate im Arm B und die 3-Jahres-Überlebensraten 6 % (Arm A) und 32 % (Arm B). Die wichtigsten Kritikpunkte an dieser Studie waren das einfache präoperative Staging (kein obligates CT, kein EUS) und die im retrospektiven Vergleich mit anderen chirurgischen Studien ungewöhnlich kurze mediane Überlebenszeit sowie die geringe 3-Jahres-Überlebensrate im alleinigen Chirurgiearm. Der Unterschied im 3-Jahres-Überleben war statistisch signifikant ($p = 0,006$) und deutet zumindest an, dass die präoperative Chemo-Strahlentherapie im Vergleich zur alleinigen Chirurgie die Prognose von Patienten mit Tumoren des gastroösophagealen Übergangs verbessern kann.

In der Studie von Urba et al. wurden jeweils 50 Patienten mit Ösophaguskarzinomen in einen Therapiearm mit alleiniger Chirurgie oder präoperativer Chemo-Strahlentherapie (45 Gy plus Cisplatin/5-FU/Vinblastin) randomisiert [42]. Die Mehrzahl der Patienten (75 %) hatte ein Adenokarzinom. Die pathologisch komplette Remissionsrate betrug 28 %, die medianen Überlebenszeiten lagen bei 18 bzw. 17 Monaten und die 3-Jahres-Überlebensraten bei 16 % bzw. 30 % zugunsten des multimodalen Therapiearms. Auch in dieser Studie bestand ein deutlicher Überlebensvorteil zugunsten der präoperativen Chemo-Strahlentherapie, der aufgrund der kleinen Patientenzahlen allerdings statistisch nicht signifikant war.

Die größte Aussagekraft bezüglich der Wirksamkeit der Chemo-Strahlentherapie als präoperative Behandlungsstrategie lässt sich aus der Studie von Stahl et al. ableiten, die bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen Adenokarzinomen des gastroösophagealen Übergangs durchgeführt worden war [43]. Das erweiterte prätherapeutische Staging beinhaltete EUS und Laparoskopie. Aufgrund der sehr langsamen Patientenrekrutierung musste die Studie vorzeitig geschlossen werden. Insgesamt wurden 119 Patienten randomisiert, welche die Einschlusskriterien erfüllten. Im Arm A wurden im Durchschnitt 2,5 Zyklen PLF (Cisplatin, 5-FU, Folinsäure) verabreicht und im Arm B 2 Zyklen PLF gefolgt von 30 Gy plus die simultane Gabe von Cisplatin/Etoposid. Eine R0-Resektion gelang in 77 % bzw. 85 % der operierten Patienten und eine pathologisch komplette Remission hatten 2,1 % (Arm A) bzw. 16 % (Arm B). Etwa 64 % der operierten Patienten im präoperativen Therapiearm hatten keinen Lymphknotenbefall (pN0), und dies in einem Stadium, in dem primär bei 70–80 % tumorpositive Lymphknoten zu erwarten gewesen wären. Die medianen Überlebenszeiten und 3-Jahres-Überlebensraten betrugen 21 Monate und

Tabelle 3: Neoadjuvante Chemotherapie: Phase-III-Studien

Studien	Regime	Patienten (n)	Resektabilität (%)	Mediane Überlebenszeit	2-Jahres-Überlebensrate (%)
Kang et al. [35]	Cisplatin-Etoposid-FU Kontrolle	53	71	33 Monate	55
		54	61	32 Monate	55
Songun et al. [36]	FAMtx Kontrolle	29	56	n. a.	n. a.
		30	63	n. a.	n. a.
Alum und Weeden [37]	ECF Kontrolle	250	79	n. a.	48
		253	69	n. a.	40

ECF: Epirubicin-Cisplatin-Fluorouracil; FU: 5-Fluorouracil; FAMtx: Fluorouracil-Adriamycin-Methotrexat; n. a.: nicht angegeben

28 % im Arm A und 33 Monate und 47 % im Arm B. Dieser Unterschied war deutlich, aber aufgrund der kleinen Patientenzahlen statistisch nicht signifikant.

Die neoadjuvante Chemo-Strahlentherapie wurde in der CROSS-Studie beim resektablen ösophagealen oder ösophagogastrischen Übergangstumor mit neoadjuvanter Therapie mit Paclitaxel + Carboplatin + Bestrahlung und Resektion gegen alleinige Chirurgie überprüft. Die Paclitaxel-Gruppe (50 mg/m² Körperoberfläche [KOF]/Woche) und die Carboplatin-Gruppe (2 AUC/Woche) sowie die Bestrahlungsgruppe (Gesamtdosis 41,4 Gy; 1,8 Gy/die × 23) zeigten deutlich bessere Ergebnisse als die alleinige Chirurgie nach median 32 Monaten Follow-up (pathologisch komplette Remissionsrate 32 % mit Chemo-Radiation). Die R0-Resektionsrate war höher mit 92,3 % versus 67 % im Therapiearm ($p < 0,002$). Das mediane OS war 49 Monate im Therapiearm versus 26 Monate (HR: 0,67; 95 %-CI: 0,49–0,91), die 3-Jahres-Überlebensrate war 59 % im Therapiearm versus 48 % [44].

Auch wenn in allen 4 randomisierten Studien keine definitiven Aussagen zum Stellenwert der präoperativen Chemo-Strahlentherapie gemacht werden können, wird doch deutlich, dass in diesem multimodalen Therapieansatz die präoperative Chemo-Strahlentherapie eine gute Wirksamkeit hat und große randomisierte Studien zwingend notwendig sind [34].

Die präoperative Chemo-Strahlentherapie mit Paclitaxel oder Docetaxel plus Fluoropyrimidin ist für das Magenkarzinom auch sehr Erfolg versprechend (NCCN-Guidelines, Evidenzgrad 2b).

■ Postoperative (adjuvante) Chemo-Strahlentherapie

Die Effektivität einer postoperativen Chemo-Strahlentherapie wurde von Macdonald et al. in einer großen randomisierten Studie („Intergroup“) gegen eine alleinige Operation geprüft [45]. In diese Studie wurden insgesamt 556 Patienten mit potenziell resektablen Adenokarzinomen des Magens und des gastroösophagealen Übergangs eingeschlossen. Die adjuvante Therapie bestand aus einem Zyklus einer 5-tägigen Bolusgabe von 5-FU/Folinsäure, gefolgt von 45 Gy mit simultaner Gabe von Bolus-5-FU/Folinsäure in den ersten 4 Tagen und den letzten 3 Tagen der Strahlentherapie. Vier Wochen nach Beendigung der Bestrahlung wurden 2 weitere Zyklen mit Bolus-5-FU/Folinsäure angeschlossen. Das mediane Überleben der Beobachtungsgruppe betrug 27 Monate gegenüber 36 Monaten in der postoperativ behandelten Gruppe. Das Risiko, an der Tumorerkrankung zu versterben (Hazard ratio [HR]), lag bei 1,35. Dieses Ergebnis war statistisch hoch signifikant zugunsten der multimodal behandelten Patientengruppe ($p = 0,005$). Nach 3 Jahren betrug die Überlebensrate mit Chirurgie 40 % und mit postoperativer Chemo-Strahlentherapie 50 %, und nach 5 Jahren lag der Überlebensvorteil für die postoperativ behandelten Patienten bei 11,6 % (28,4 % vs. 40 %; $p < 0,001$). Nur 3 Patienten (1 %) verstarben postoperativ in der Chemo-Strahlentherapiegruppe.

Aufgrund dieser Ergebnisse folgerten die Autoren, dass eine postoperative Chemo-Strahlentherapie allen Patienten angebo-

ten werden sollte, die nach „kurativer“ Resektion eines Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs ein hohes Rückfallrisiko haben [46, 47].

In Europa werden die Ergebnisse dieser Studie sehr kritisch diskutiert. Hauptgrund hierfür ist, dass die Qualität der Chirurgie in der Intergroup-Studie als unzureichend anzusehen ist. Bei weniger als der Hälfte der Patienten wurde nicht einmal eine D1-Dissektion durchgeführt, was nach modernen chirurgisch-onkologischen Kriterien inadäquat ist. Eine D2-Dissektion erfolgte nur in etwa 10 % der Fälle. Es ist also anzunehmen, dass in der Intergroup-Studie die postoperative Chemo-Strahlentherapie die wahrscheinlich ungenügende lokale Kontrolle der durchgeführten Chirurgie kompensiert und dadurch zu einer Prognoseverbesserung geführt hat. Ob die postoperative Chemo-Strahlentherapie auch nach einer D2-Dissektion zu einer Prognoseverbesserung beitragen kann, ist derzeit nicht geklärt [26, 34, 48].

Heute gibt es 2 Optionen für Patienten mit operiertem Magenkarzinom, um die Prognose gegenüber einer alleinigen chirurgischen Resektion zu verbessern: entweder eine perioperative Chemotherapie oder alternativ eine postoperative Chemo-Radiotherapie [30, 46].

Die Empfehlung von NCCN (USA) lautet: Nach R0-Resektion gibt man bei T3- und T4-Tumoren oder bei lymphknotenpositiven Patienten eine Chemo-Radiotherapie mit Bolus-5-Fluorouracil (5-FU) und anschließend 5-FU plus Folinsäure (Evidenzgrad 1) [49].

Wenn Patienten mit operierten pT3- und pT4- oder N⁺-Magenkarzinomen keine neoadjuvante Chemotherapie bekommen haben, müssen sie mit adjuvanter Chemo-Strahlentherapie behandelt werden [38, 46–48]. Für diese Patientengruppe sind die ESMO-Empfehlungen gleichlautend [50].

Die postoperative adjuvante Chemo-Strahlentherapie ist grundsätzlich als wirksam anzusehen. In der Intergroup-Studie konnte gezeigt werden, dass sie zu einer Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle und damit zu einer Prognoseverbesserung beitragen kann [30, 34, 46].

Die Fragestellung, ob diese Prognoseverbesserung, die in der Intergroup-Studie gezeigt wurde, auch nach einer adäquaten Chirurgie erreicht wird, wird in einer von Holland aus geleiteten internationalen Studie (CRITICS) beleuchtet, in der nach präoperativer platinhaltiger Chemotherapie (Epirubicin-Cisplatin-Capecitabin [ECX]) eine Randomisierung in einen Arm mit alleiniger postoperativer Chemotherapie und in einen Arm mit postoperativer Chemo-Strahlentherapie erfolgt [49].

■ Präoperative ± postoperative (perioperative) Chemotherapie

Nach ersten ermutigenden Berichten ist in den vergangenen 30 Jahren ein zunehmendes Interesse an der präoperativen Chemotherapie entstanden, das zu einer Reihe von Phase-II-Studien geführt hat. Diese Studien wurden allerdings bei Patienten mit unterschiedlichen klinischen Ausgangssituationen durchge-

führt. Hierbei muss speziell zwischen Studien unterschieden werden, in denen die Tumoren nach klinischem Staging als potenziell resektabel eingestuft wurden und solchen, in denen ein Tumor als „irresektabel“ (nach explorativer Laparoskopie oder Laparotomie) oder nach klinischem Staging mittels endoskopischem Ultraschall (EUS) $\pm$ Laparoskopie $\pm$ Lavage als „lokal fortgeschritten“ definiert worden war [34, 38].

Bei so genannten irresektablen Tumoren konnte gezeigt werden, dass eine präoperative Chemotherapie ein Down-Sizing induzieren und dann bei einem Teil der Patienten mit einer ansonsten fatalen Prognose eine R0-Resektion mit der Chance auf Langzeitüberleben ermöglichen kann. In diesen Studien betrugen die R0-Resektionsraten ca. 50 % und die 5-Jahres-Überlebensraten 10–20 % (Tab. 4) [51–53].

In den vergangenen Jahren sind bei Patienten mit Adenokarzinomen des Magens und des gastroösophagealen Übergangs Ergebnisse aus 2 prospektiv-randomisierten Studien mit einer prä- und postoperativen Chemotherapie und wiederum 2 randomisierten Studien mit einer präoperativen Chemotherapie (67 % Adenokarzinome des Ösophagus/ösophagogastralen Übergangs) publiziert worden (Tab. 5) [54–56].

In der MAGIC-Studie (Tab. 6) wurden Patienten mit resektablen Adenokarzinomen des Magens (74 %), des gastroösophagealen Übergangs (14,5 %) und unteren Ösophagus (11,5 %) in einen Arm A (250 Patienten) mit 3 präoperativen Zyklen ECF

(Epirubicin, Cisplatin, 5-Fluorouracil) und 3 postoperativen Zyklen ECF und in einen Arm B (253 Patienten) mit alleiniger Chirurgie randomisiert [54]. Das Staging bestand aus CT, abdominellem Ultraschall, Thorax-Röntgen und gegebenenfalls Laparoskopie. Eingeschlossen wurden Patienten, bei denen mindestens ein klinisches Stadium II angenommen wurde. Der primäre Endpunkt war das Gesamtüberleben. Während bei 91 % der Patienten die 3 geplanten präoperativen ECF-Zyklen verabreicht wurden, waren es nur 41 %, die sowohl alle prä- als auch postoperativen Zyklen ECF erhielten [31, 49].

Die Ergebnisse dieser Studie bestätigen die in Phase-II-Studien gemachten Beobachtungen: In beiden Therapiearmen war die Rate an postoperativen Komplikationen (A: 46 %, B: 45 %) und Todesfällen gleich (30-Tages-Letalität: A: 5,6 %, B: 5,9 %). Die als „kurativ“ beurteilte Resektionsrate betrug im Arm A 69 % und im Arm B 66 %. Auch ein relevantes Down-Sizing/Down-Staging konnte im präoperativen Chemotherapiearm belegt werden. Der mediane Tumordurchmesser (3 vs. 5 cm) war im multimodalen Therapiearm signifikant kleiner als im alleinigen Chirurgiearm ($p < 0,001$). Im präoperativen Chemotherapiearm waren signifikant mehr T1- und T2-Kategorien (57,2 % vs. 35,8 %; $p = 0,002$) und deutlich mehr N0/N1-Kategorien (84,4 % vs. 70,5 %; signifikanter Trend) [34, 46].

Nach einem medianen Follow-up von 49 Monaten waren das mediane progressionsfreie Überleben (HR für Progression: 0,66; $p \leq 0,001$) und mediane Gesamtüberleben (HR 0,74; $p = 0,009$)

Tabelle 4: Präoperative Chemotherapie beim lokal fortgeschrittenen irresektablen Magenkarzinom (chirurgisches Staging, explorative Laparotomie)

Autor	Patienten (n)	Major response (%)	R0-Resektion (%)	Überlebensrate
Wilke et al. [51]	35	69	48	20 % (7 Jahre)
Plukker et al. [52]	20	–	47	10 % (4 Jahre)
Popiela et al. [53]	18	71	56	17 % (5 Jahre)

Tabelle 5: Ergebnisse randomisierter Studien mit prä- bzw. perioperativer Chemotherapie bei Patienten mit Adenokarzinomen des Magens, des gastroösophagealen Übergangs und des distalen Ösophagus

Studie	Therapiearm	Patienten (n)	Medianes Überleben (Monate)	Überlebenszeit in Jahren (%)	Differenz (%)
MAGIC [54]	pCH	250	24	5 (36,3)	13
	Chirurgie	253	20	5 (23)	
ACCORD/FFCD [55]	pCH	113	n. a.	5 (38)	14
	Chirurgie	111	n. a.	5 (24)	
EORTC [56]	pCH	70	36	n. a.	
	Chirurgie	68	36	n. a.	

pCH: prä-/perioperative Chemotherapie, n. a.: nicht angegeben

Tabelle 6: Weitere Ergebnisse randomisierter Studien mit prä- bzw. perioperativer Chemotherapie bei Patienten mit Adenokarzinomen des Magens, des gastroösophagealen Übergangs und des distalen Ösophagus

Studie	Therapiearm	Patienten (n)	R0 (%)	PFS (HR) 95 %-CI	OS (HR) 95 %-CI
MAGIC [54]	pCH	250	69	0,66* (0,53–0,81)	0,75* (0,60–0,93)
	Chirurgie	253	66		
ACCORD/FFCD [55]	pCH	113	87*	0,65* (0,45–0,89)	0,69* (0,50–0,95)
	Chirurgie	111	74		
EORTC [56]	pCH	70	82*	0,78 (0,49–1,16)	0,84 (0,52–1,35)
	Chirurgie	68	67		

pCH: prä-/perioperative Chemotherapie; PFS: progressionsfreies Überleben; OS: Gesamtüberleben

*: statistisch signifikant

im Arm A signifikant länger als im Arm B. Die 5-Jahres-Überlebensraten betrugen 36,3 % im perioperativen Chemotherapiearm und 23 % im Chirurgiearm. Lokalisation des Primärtumors, Alter, Geschlecht und WHO-Allgemeinzustand hatten keinen Einfluss auf den Behandlungseffekt der perioperativen Chemotherapie (Multivariatanalyse). Diese große randomisierte Studie war die erste, die zeigen konnte, dass eine prä- und postoperative Chemotherapie im Vergleich mit alleiniger Chirurgie die Prognose von Patienten mit Adenokarzinomen des Magens und des gastroösophagealen Übergangs statistisch signifikant und klinisch relevant verbessert [34, 37, 46, 54].

Mit der MAGIC-Studie nahezu deckungsgleiche Ergebnisse erzielten Boige et al. in einer französischen Studie („FNLCC ACCORD-7-FFCD 9703 Trial“), die bei einem vergleichbaren Patientenkollektiv durchgeführt wurde [55]. Patienten mit resektablen Adenokarzinomen des Magens (25 %), gastroösophagealen Übergangs (64 %) und des Ösophagus (10 %) wurden entweder mit 2–3 Zyklen Cisplatin/5-FU und 3–4 postoperativen Zyklen Cisplatin/5-FU (Arm A: 113 Patienten) oder alleiniger Chirurgie (Arm B: 111 Patienten) behandelt. Auch in dieser Studie, die noch nicht voll publiziert ist, gab es keine Unterschiede in der postoperativen Morbidität und Letalität. Die R0-Resektionsrate war im Arm A höher als im Arm B (87 % vs. 74 %; $p = 0,04$) und es wurden im Arm A weniger fortgeschrittene Tumoren und Lymphknotenbefall gefunden als im Arm B. Das krankheitsfreie Überleben nach 5 Jahren lag im Arm A bei 34 % und im Arm B bei 21 % ($p = 0,033$) und das Gesamtüberleben bei 38 % vs. 24 % ($p = 0,021$). In einer multivariaten Analyse konnte kein Einfluss verschiedenster Parameter (Alter, Geschlecht, Allgemeinzustand, Tumorlokalisation) nachgewiesen werden. Die Durchführung der präoperativen Chemotherapie war ein unabhängiger, prognostisch günstiger Faktor. Auch in dieser Studie erhielt ein großer Teil der Patienten entweder keine postoperative Chemotherapie (50 %) oder nicht die komplette Anzahl an den geplanten postoperativen Chemotherapiezyklen [34, 46, 55].

Die erste randomisierte Studie (EORTC 40954) (Tab. 6) mit präoperativer Chemotherapie wurde 2009 vorläufig publiziert. Diese Studie wurde wegen unzureichender Rekrutierung vorläufig beendet (mit nur 144 von geplanten 360 Patienten). Zwischen Juli 1999 und Februar 2004 wurden 144 Patienten gleich in 2 Arme randomisiert (72/72). Patienten mit lokal fortgeschrittenem Magenkarzinom waren geeignet für den Einschluss in die Studie. Ein bis 2 Zyklen der Kombinationschemotherapie mit Cisplatin, infusionalem 5-FU und Folinsäure (PFF-Regime) wurden alle 6 Wochen ausschließlich präoperativ verabreicht. Ein Arm erhielt 2 48-tägige Zyklen mit Cisplatin 50 mg/m² KOF/1 h alle 2 Wochen mit Folinsäure 500 mg/m² KOF/2 h/Woche und 5-FU 2000 mg/m² KOF/24 h/Woche, anschließend wurde die Magenresektion vorgenommen. Im anderen Arm wurde nur der Magen reseziert. Im Chemotherapiearm waren signifikant mehr R0-Resektionen möglich (81,9 % vs. 66,7 %; $p = 0,036$). Dies führte auch in dieser Studie zu einem signifikanten Down-Sizing hinsichtlich der T- und N-Kategorie ($pN0$: 39 % vs. 19 %; $p = 0,02$). Die Ergebnisse der radikalen chirurgischen Prozedur mit erweiterter Lymphadenektomie waren besser als vermutet. Nach einem Follow-up von 4,4 Jahren lag das 2-Jahres-Gesamtüberleben bei 72,5 % vs. 67,9 % (HR = 0,84 [0,52–1,35]) und das progressionsfreie Überleben bei

58,57 % vs. 47,89 % (HR = 0,78 [0,49–1,16]) und war somit nicht signifikant unterschiedlich. Es zeigte sich aber ein Benefit für die präoperative Therapie, was aber bei der geringen Power der Studie nicht statistisch signifikant war, trotzdem zeichnet sich ein positiver Trend ab [56].

Die Ergebnisse der EORTC-40954-Studie werden durch eine randomisierte Studie des „Medical Research Council“ unterstützt, in der ein Überlebensvorteil für präoperativ chemotherapeutisch behandelte Patienten mit Ösophaguskarzinom (67 % Adenokarzinome des Ösophagus einschließlich Kardiakarzinome) beobachtet wurde (2 Zyklen Cisplatin/5-FU vor Operation [Arm A] vs. alleinige Chirurgie [Arm B]) [57]. In dieser großen randomisierten Studie mit > 800 Patienten hatten 67 % ein Adenokarzinom. Die R0-Resektionsrate betrug 60 % in Arm A und 54 % in Arm B ($p = 0,0001$). Die mediane Überlebenszeit war im Arm A 107 Tage länger als im Arm B (16,8 vs. 13,3 Monate; $p = 0,004$) und die 2-Jahres-Überlebensraten waren in Arm A 9 % höher (43 % vs. 34 %) [34].

Unter Leitung der „Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie“ (AIO) in Kooperation mit der „Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Onkologie“ (CAO) wird derzeit eine randomisierte Studie zum Stellenwert einer perioperativen Gabe des monoklonalen anti-EGFR-Antikörpers Panitumumab in Kombination mit Chemotherapie initiiert (www.aio-portal.de). Zeitgleich führt der britische „Medical Research Council“ eine kontrollierte Phase-III-Studie zum Stellenwert der perioperativen Therapie mit dem monoklonalen anti-VEGF-Antikörper Bevacizumab in Kombination mit Chemotherapie durch (so genannte MAGIC-B-Studie) [46].

Derzeit ist die klinische Früherfassung von Chemotherapie-Respondern sehr wichtig [58]. Die Fluorodeoxyglukose-Positronenemissionstomographie (FDG-PET) erwies sich als hoch sensitives Instrument zur frühen Erkennung von Chemotherapie-Nonrespondern. Klinische Algorithmen einer Response-basierten neoadjuvanten Chemotherapie sind nun Gegenstand klinischer Forschung [59].

■ Intraperitoneale Therapie

Das Problem eines peritonealen Tumorrezidivs betrifft 15–25 % der Patienten mit reseziertem Magenkarzinom [60, 61].

Intraperitoneale adjuvante Chemotherapie erwies sich in randomisierten Studien der westlichen Hemisphäre als weitgehend unwirksam [62].

Eine chirurgische Therapie der Peritonealkarzinose kombiniert mit hyperthermer intraperitonealer Chemotherapie wird einzeln im Rahmen individueller Heilversuche durchgeführt [63].

Neue Hoffnungen ruhen auf der intra- und postoperativen intraperitonealen Immuntherapie mit dem bispezifischen Antikörper Catumaxomab, der gegen das epitheliale Adhäsionsmolekül EpCAM und gegen das T-Zell-Oberflächenprotein CD3 gerichtet ist, mit dem das Zeitintervall bis zur Paracentese bei Aszites infolge Magen- oder Ovarialkarzinom verlängert wird [64].

Derzeit erfolgt eine Prüfung der adjuvanten intraperitonealen Catumaxomab-Therapie beim lokal fortgeschrittenen Magenkarzinom [46].

■ Palliative Chemotherapie

Das fortgeschrittene Magenkarzinom gilt als chemosensitiver Tumor. Die systemische Chemotherapie ist für Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom – sofern keine medizinischen Kontraindikationen bestehen – als Therapie der Wahl anzusehen [48].

Zwei ältere (1997, 2005) randomisierte Studien zeigen die Wirkung der Chemotherapie mit ELF (Etoposid, Folinsäure, 5-FU) oder FEMtx (5-FU, Epirubicin, Methotrexat) gegenüber „best supportive care“ (BSC) auf. In beiden Studien wurden das Überleben signifikant verlängert, tumorassoziierte Symptome reduziert und die Lebensqualität verbessert [65, 66].

Dennoch wird die antitumorale Wirkung der bis in die 1990er-Jahre verwendeten Chemotherapieregimes – z. B. FAM (5-FU, Adriamycin, Mitomycin), FUB (5-FU, Cisplatin) oder ELF (Epirubicin, Leucovorin, Fluorouracil) – nur als moderat angesehen [67].

Die große randomisierte Studie der EORTC (geprüfte Regimes: ELF, FAMtx und FUP) brachte nur Remissionsraten von 9–20 % und ein medianes Überleben von 6,7–7,2 Monaten [48].

Hierbei können protrahierte Infusionsregimes von 5-FU in Kombination mit Cisplatin eingesetzt werden (z. B. ECF oder PFL). Capecitabin wird substituiert durch 5-Fluorouracil als Infusion und Oxaliplatin durch Cisplatin. In einer randomisierten Phase-III-Studie (REAL-2-Studie), in der 1002 Patienten mit Magenkarzinom anstelle der ECF-Kombination (n = 263) die EOF- (Epirubicin-Oxaliplatin-5-Fluorouracil-) (n = 245) oder ECX- (Epirubicin-Cisplatin-Capecitabin-) (n = 250) oder EOX- (Epirubicin-Oxaliplatin-Capecitabin-) (n = 244) Kombinationen erhielten, wurde unter anderem die Wirksamkeit von Capecitabin und Oxaliplatin geprüft. Die mediane Überlebenszeit betrug 9,9 Monate für ECF, 9,3 Monate für EOF, 9,9 Monate für ECX und 11,2 Monate für EOX, was also für alle Kombinationen vergleichbar [68, 69].

In einer weiteren randomisierten Phase-III-Studie wurde für das fortgeschrittene Magenkarzinom (n = 316) gezeigt, dass die Wirksamkeit von Capecitabin (n = 160) anstelle von 5-Fluorouracil (n = 156) mit Cisplatin in einem First-line-Setting non-inferior war. Das mediane progressionsfreie Überleben war für Capecitabin-Cisplatin 5,6 Monate und für 5-Fluorouracil-Cisplatin 5,0 Monate. Die HR war 0,81 für den primären Endpunkt der Studie (progressionsfreies Überleben) (95 %-CI: 0,63–1,04; $p < 0,001$ versus „non-inferiority margin“ von 1,25) [70].

In einer Metaanalyse wurde festgestellt, dass das Gesamt-Überleben unter Capecitabin signifikant länger als unter 5-Fluorouracil war. Diese Metaanalyse ($n_{\text{tot}} = 1318$) wurde aus den Ergebnissen der REAL-2-Studie (n = 1002) und ML17032 (n = 316) zusammengestellt. Das Gesamtüberleben war überlegen für 654 Patienten unter Capecitabin-Kombination (322 Tage) im Ge-

gensatz zu 664 Patienten mit 5-Fluorouracil-Kombination (285 Tage) (HR: 0,87; 95 %-CI: 0,77–0,98; $p = 0,027$). Die Capecitabin-Kombination ist effektiv und gut verträglich für Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom [71].

In einer anderen Phase-III-Studie („TAX 325“, n = 457) wurde die Wertigkeit von Docetaxel für die Systemtherapie des Magenkarzinoms beurteilt. Der CF-Arm (n = 230) bekam Cisplatin 100 mg/m² KOF/Tag (d) 1 und 5-Fluorouracil 1000 mg/m² KOF/„continuous infusion“ (c.i.) d1–d5 alle 4 Wochen und der TCF-Arm (n = 227) Docetaxel 75 mg/m² KOF/d1 und Cisplatin 100 mg/m² KOF/d1 und 5-Fluorouracil 1000 mg/m² KOF/c.i. d1–d5 alle 4 Wochen. Die „Time-to-progression“-Ergebnisse waren längere Intervalle für TCF (5,6 vs 3,7 Monate; Risikoreduktion 32 %; $p = 0,0004$) und auch das OS war länger unter TCF (Risikoreduktion 23 %; $p = 0,0201$). Die 2-Jahres-Überlebensrate war 18 % für TCF und 9 % für CF. Docetaxel ist das erste Medikament, das das Gesamtüberleben der Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom verbessert hat [72].

Als palliative Chemotherapie wird auch eine modifizierte DCF- (Docetaxel-Cisplatin-5-Fluorouracil-) Kombination für das metastasierte Magenkarzinom verwendet [7] (Evidenzgrad 2b).

Die Irinotecan-plus-Fluoropyrimidin- (5-FU oder Capecitabin) Kombinationschemotherapie ist für metastasierte Magenkarzinome wirksam [73, 74] (Evidenzgrad 2b). Die Paclitaxel-basierte Kombinationschemotherapie ist ebenfalls wirksam für das metastasierte Magenkarzinom (NCCN-Guidelines, Evidenzgrad 2b) [49].

Der Stellenwert neuer Zytostatika (Taxane, Irinotecan) in der systemischen Kombinationstherapie (wie Cisplatin und Irinotecan [CI], Cisplatin und 5-FU [CF], Docetaxel-Cisplatin-5-FU [DCF]) ist derzeit noch nicht abschließend beurteilbar [48, 73, 75]. Es laufen weitere Studien mit Irinotecan und besonders mit Docetaxel für das metastasierte Magenkarzinom.

In jüngerer Vergangenheit verwendete man die Kombinationschemotherapie von FOLFIRI genau wie bei kolorektalen Karzinomen bei metastasierten Magenkarzinomen in der ersten oder folgenden Stufe nach FUFA und/oder ECF/DCF (platinbasiert) erfolgreich [76, 77].

Die „Human epidermal receptor 2“- (HER-2-) Überexpression wird als für das Magenkarzinom ursächlich in 6–35 % der Fälle berichtet. Trastuzumab ist ein monoklonaler Antikörper, der für Patienten mit HER-2-überexprimiertem Magenkarzinom Wirkung zeigt. In der ToGA-Studie wurde die Effektivität von Trastuzumab festgestellt. Diese erste randomisierte, multizentrische prospektive Phase-III-Studie zeigt die Sicherheit der Trastuzumab-Therapie neben der guten Wirkung bei Patienten mit HER-2-überexprimiertem metastasiertem Magenkarzinom auf. Von 3807 Patienten hatten 22,1 % (n = 841) einen HER-2-positiven Status. 594 Patienten in Europa, Lateinamerika und Asien wurden 1:1 randomisiert in H (Herceptin) + CT (5-Fluorouracil oder Capecitabin und Cisplatin) alle 3 Wochen wiederholt für 6 Zyklen oder CT alleine. Das mediane OS war 13,5 Monate für H+CT und 11,1 Monate für CT und somit klinisch relevant (HR 0,74; 95 %-CI: 0,60–0,91; $p = 0,0048$). Die ORR war 47,3 % im H+CT-Arm und 34,5 % im CT-Arm

($p = 0,0017$). Das ist die erste randomisierte Studie zur Anti-HER2-Therapie beim lokal fortgeschrittenen Magenkarzinom, in der H+CT besser abschnitten als CT alleine. Der OS-Benefit eröffnet eine neue Möglichkeit mit Trastuzumab, das eine neue, effektive und gut tolerable Therapie für das HER-2-positive Magenkarzinom ist [78].

In der AVAGASD-Studie wurde die Wirksamkeit von Bevacizumab (Capecitabin + Cisplatin + Bevacizumab-Kombination) ($n = 387$) gegenüber Placebo (Capecitabin + Cisplatin + Placebo) ($n = 387$) beim metastasierten Magenkarzinom getestet. Das mediane progressionsfreie Überleben lag für die Bevacizumab-Gruppe bei 6,7 Monaten und für die Placebogruppe bei 5,3 Monaten ($p = 0,004$) und war somit statistisch signifikant. Die Remissionsrate war besser für die Bevacizumab-Gruppe mit 46 % als für die Placebogruppe (37 %; $p = 0,030$). Das mediane Gesamtüberleben war jedoch mit 12,1 Monaten in der Bevacizumab-Gruppe und 10,1 Monaten in der Placebogruppe ($p = 0,10$) nicht signifikant. Bevacizumab zeigte eine gute Wirkung, das Gesamtüberleben blieb aber unverändert [79].

■ Chemotherapie bei Magenkarzinom für alte Patienten

Das chronologische Alter eines Patienten ist keine Grenze für die Durchführung einer Chemotherapie, denn auch alte Menschen können von einer Chemotherapie profitieren [80].

Bei Patienten mit Karzinomen des Magens oder gastroösophagealen Übergangs verbessert eine perioperative Therapie das progressionsfreie und Gesamtüberleben. Beim Magenkarzinom sind 21 % der Patienten ≥ 70 Jahre alt. Das mediane Alter beträgt 62 Jahre. Es erfolgte eine Kombinationschemotherapie mit Epirubicin, Cisplatin und 5-Fluorouracil (ECF-Regime) für alte Patienten mit Magenkarzinom. Ein altersabhängiger Unterschied in der Effektivität fand sich nicht [81]. Für alte Patienten ist Oxaliplatin besser verträglich als Cisplatin.

■ Zukunft der Magenkarzinomtherapie

Möglicherweise wird sich in der Zukunft eine Indikation für den längerfristigen postoperativen Einsatz von gut verträglichen adjuvanten Therapien wie in Japan (z. B. S1) ergeben [82]. Diese Diskussion ist aber noch nicht abgeschlossen.

Zur weiteren Prognoseverbesserung werden neue medikamentöse Therapieoptionen entwickelt, um die Wirksamkeit der perioperativen systemischen Therapie zu steigern (z. B. Docetaxel) [30]. Die neuen Zytostatika wie Taxane und Irinotecan werden im adjuvanten Setting ihren Stellenwert bezüglich Wirkung und Toxizität noch in Phase-III-Studien unter Beweis stellen müssen.

In der Zukunft wird sich zeigen, ob diese Prognoseverbesserung auch nach einer adäquaten Chirurgie erreicht werden kann, da die adjuvante Chemo-Radiotherapie wirkungsvoll ist (CRITICS-Studie). Diese Studie, in der nach präoperativer platinhaltiger Chemotherapie (Epirubicin, Cisplatin, Capecitabin [ECX]) eine Randomisierung in einen Arm mit alleiniger postoperativer Chemotherapie und in einen Arm mit postoperativer Chemo-

Strahlentherapie erfolgt, wird endgültig die Frage beantworten, ob wir nach der Operation eine Chemo-Radiotherapie anschließen sollen oder ob nur eine perioperative Chemotherapie ausreichend ist [34, 49].

Die Kombination von Chemotherapie und „targeted therapy“ hat großes Interesse hervorgerufen. In einer Studie (ToGA-Trial) an HER-2-positiven Adenokarzinomen des metastasierten Magens und Übergangstumoren konnten mit einer Kombination des Antikörpers Trastuzumab und Chemotherapie die objektive Remissionsrate und das Gesamtüberleben im Vergleich mit alleiniger Chemotherapie signifikant verbessert werden [78]. Diese Ergebnisse können für die Inkorporation der weiteren, neoadjuvanten systemischen Kombinationstherapie wichtig sein.

Künftig werden auch andere zielgerichtete Therapien im adjuvanten Setting getestet werden, wie z. B. der Anti-EGFR-Antikörper Panitumumab mit Cisplatin und Capecitabin („NEO-PECX Study“) oder der Anti-VEGFR-Antikörper Bevacizumab in Kombination mit Chemotherapie (Epirubicin-Cisplatin-Capecitabin) („MAGIC-B-Study“) [30, 34].

Ein weiterer therapeutischer Ansatz zur Prognoseverbesserung könnte die Kombination von neoadjuvanter Chemo- mit Radiotherapie sein [30, 34, 83].

Neben den weiterentwickelten perioperativen Therapiestrategien ist vor allem die frühe Responsebeurteilung der multimodalen Therapieerfolge sehr wichtig. Die Fluorodeoxyglukose-Positronenemissionstomographie (FDG-PET) vor und nach der präoperativen Chemotherapie könnte dafür sehr hilfreich sein [49, 58, 59, 84].

■ Therapieempfehlungen

Zur kurativen Behandlung können Patienten mit resektablem Magenkarzinom 2 Möglichkeiten empfohlen werden [83]:

- Perioperative Chemotherapie aufgrund der Studien MAGIC oder ACCORD 07 [54, 55]
- Postoperative Chemo-Radiotherapie aufgrund der Studie INT 0116 [45]

NCCN-Empfehlungen [49]

Wenn der Performancestatus des Patienten gut, der Tumor potenziell resektabel und das Magenkarzinom nicht metastasiert ist, bestehen folgende Optionen:

- Tumor $\leq T1$: nur Chirurgie,
- Tumor $\geq T2$ oder Lymphknoten positiv: präoperative ECF-Chemotherapie (oder eine Modifikation davon), anschließend Resektion und postoperative ECF-Chemotherapie (oder eine Modifikation davon) (Evidenzgrad 1) oder
- nach R0-Resektion adjuvante Chemo-Radiotherapie (Evidenzgrad 1)

ESMO-Empfehlungen [50]

- Die Chirurgie ist die einzige kurative Therapie des Magenkarzinoms.
- Die perioperative Chemotherapie (prä- und postoperative ECF über jeweils 3 Zyklen) ist die Standardtherapie in Großbritannien und im Großteil Europas.

- Bei onkologisch-chirurgisch inadäquater Resektion ist eine postoperative Chemo-Strahlentherapie eine sinnvolle Therapiemaßnahme.
- Die postoperative Chemo-Radiotherapie-Planung wird in Europa aufgrund der Toxizität nicht empfohlen.
- Wenn die Patienten präoperativ keine Chemotherapie bekommen haben, erhalten sie ab pT3- oder N⁺-Tumoren eine adjuvante Chemo-Radiotherapie.

■ Zusammenfassung

Die Behandlung von lokal sehr begrenzten Adenokarzinomen des Magens und des gastroösophagealen Übergangs ($\leq T2$, N0) ist immer noch die radikale Resektion (R0), die für die Patienten ohne weitere adjuvante Maßnahme kurativ ist.

Die Therapie von lokoregionär begrenzten, aber potenziell operablen Adenokarzinomen des Magens und des gastroösophagealen Übergangs ist eine interdisziplinäre Aufgabe. Vor jeder Therapieentscheidung muss ein erweitertes Staging erfolgen, das den endosonographischen Ultraschall (EUS) und eine Abdomen-Computertomographie (CT) einschließt. Patienten mit lokal fortgeschrittenen Magentumoren (Stadium II und III) sollten immer in einem onkologischen Zentrum vorgestellt werden.

Bei lokal fortgeschrittenen Tumoren (uT3/T4) sollte zusätzlich eine Laparoskopie erfolgen, um bildgebend nicht darstellbare Peritonealkarzinosen/kleine Lebermetastasen auszuschließen. Ab endosonographisch als uT3 (sogar uT2) definierten Tumoren gilt eine prä- und postoperative (perioperative) Chemotherapie als Behandlungsmaßnahme der Wahl (Evidenzgrad 1). Wenn die Patienten präoperativ keine Chemotherapie bekommen haben, gibt man ab pT3- oder N⁺-Tumoren eine adjuvante Chemo-Radiotherapie (Evidenzgrad 1, NCCN-Guidelines und ESMO-Empfehlungen).

Die Therapie der Wahl ist die Chemo-Strahlentherapie für potenziell inoperable Adenokarzinome des Magens und des gastroösophagealen Übergangs (uT3/4, N⁺). Die potenzielle Inoperabilität wird durch Abdomen-CT, EUS und/oder Laparoskopie festgestellt (Evidenzgrad 1, NCCN-Guidelines).

Die postoperative Chemotherapie (S-1) wird nur in Asien als Standardtherapie angesehen.

Für eine präoperative Chemo-Radiotherapie besteht derzeit kein Anhalt.

Bei onkologisch-chirurgisch inadäquater Resektion ist eine postoperative Chemo-Strahlentherapie eine sinnvolle Therapiemaßnahme.

Die Prognose lokal fortgeschrittener Magenkarzinome ist immer noch sehr ungünstig, eine multimodale Behandlungsstrategie kann sie jedoch günstig beeinflussen. Die Behandlungsoptionen sollen hierbei ausgeschöpft werden.

Beim metastasierten Adenokarzinom des Magens und distalen Ösophagus ist eine palliative Chemotherapie und letztendlich „targeted therapy“ die einzig mögliche Therapiechance. Neue Substanzen bringen für die Patienten langfristige Palliation.

■ Interessenkonflikt

Die Autoren verneinen einen Interessenkonflikt.

■ Relevanz für die Praxis und Fragen

Die Therapie von lokoregionär begrenzten Adenokarzinomen des Magens und des gastroösophagealen Übergangs ist eine interdisziplinäre Aufgabe. Vor jeder Therapieentscheidung muss ein erweitertes Staging erfolgen, das den endosonographischen Ultraschall (EUS) und die Laparoskopie einschließt. Patienten mit lokal fortgeschrittenen Magentumoren (Stadium II und III) sollten immer in einem onkologischen Zentrum vorgestellt werden.

Bei lokal fortgeschrittenen Tumoren (uT3/T4) sollte zusätzlich eine Laparoskopie erfolgen, um bildgebend nicht darstellbare Peritonealkarzinosen/kleine Lebermetastasen auszuschließen. Ab endosonographisch als uT2 definierten Tumoren gilt eine prä- und postoperative (perioperative) Chemotherapie als Behandlungsmaßnahme der Wahl. Wenn die Patienten präoperativ keine Chemotherapie bekommen haben, gibt man ab pT3-Tumoren eine adjuvante Chemo-Radiotherapie (NCCN-Guidelines).

Für eine präoperative Chemo-Radiotherapie besteht derzeit kein Anhalt.

Bei onkologisch-chirurgisch inadäquater Resektion und keiner R0-Resektion ist eine postoperative Chemo-Strahlentherapie eine sinnvolle Therapiemaßnahme.

Die Prognose lokal fortgeschrittener Magenkarzinome ist immer noch ungünstig, eine multimodale Behandlungsstrategie (unter anderem Systemtherapie mit neuen Substanzen) kann sie jedoch günstig beeinflussen. Die Behandlungsoptionen sollen hierbei ausgeschöpft werden.

1. Welche Therapieart ist nicht kurativ für das Magenkarzinom?

- Chirurgische Resektion
- Perioperative Chemotherapie mit Magenresektion
- Chemo-Radiotherapie ohne Resektion
- Adjuvante Chemo-Strahlentherapie nach Magenresektion

2. Welche Systemtherapie ist nicht als neuer Standard für das Magenadenokarzinom benannt?

- Neoadjuvante Chemotherapie, anschließend Magenresektion und adjuvante Chemotherapie (perioperative Chemotherapie)
- Adjuvante Chemotherapie (S-1 in Asien)
- Adjuvante Chemo-Radiotherapie nach Magenresektion mit T2–T3- oder N⁺-Stadium
- Neoadjuvante Strahlentherapie und anschließend Magenresektion

3. Welche Studie hat keine klinisch relevanten Ergebnisse im Sinne eines neuen Standards für das Magenadenokarzinom gebracht?

- MAGIC
- ToGA
- REAL 2
- Intergroup

Lösung:
siehe Impressum

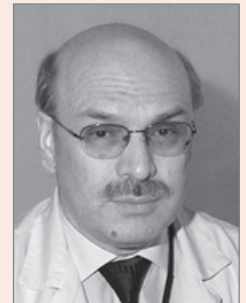
Literatur:

1. Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2137–50.
2. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008; 58: 71–96.
3. Hundahl SA, Peeters KC, Kranenbarg EK, et al. Improved regional control and survival with „low Maruyama Index“ surgery in gastric cancer: autopsy findings from the Dutch D1-D2 Trial. *Gastric Cancer* 2007; 10: 84–6.
4. Dickson JLB, Cunningham D. Systemic treatment of gastric cancer. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 255–63.
5. Siewert JR, Sendler A, Lordick F. Magenkarzinom. In: Siewert JR, Rothmund M, Schumpelick V (Hrsg). *Viszeralchirurgie*. Springer, Heidelberg, 2006; 4555–81.
6. Lordick F, Siewert JR. Recent advances in multimodal treatment for gastric cancer: a review. *Gastric Cancer* 2005; 8: 78–85.
7. Van Cutsem E, Van de Velde C, Roth A, et al.; European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)-gastrointestinal cancer group. Expert opinion on management of gastric and gastro-oesophageal junction adenocarcinoma on behalf of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)-gastrointestinal cancer group. *Eur J Cancer* 2007; 44: 182–94.
8. Wilke H, Stahl M. Magenkarzinom. In: Seeber S, Schütte J (Hrsg). *Therapiekonzepte Onkologie*. 2. Aufl. Springer, Berlin, 1995; 512–23.
9. Herrmann R, Schlag PM. Magenkarzinom. In: Wilmanns W, Huhn D, Wilms K (Hrsg). *Internistische Onkologie*. Thieme, Stuttgart, 1994; 512–6.
10. Coombes RC, Schein PS, Chilvers CE, et al. A randomized trial comparing adjuvant fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin with no treatment in operable gastric cancer: International Collaborative Cancer Group. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1362–9.
11. Preusser P, Achterrath W, Wilke H, et al. Chemotherapy of gastric cancer. *Cancer Treat Rev* 1988; 15: 257–77.
12. Pisters PWT, Kelsen DP, Powell SM, et al. Cancer of the stomach. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds). *Cancer*. 7th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2005; 909–44.
13. Carrato A, Diaz-Rubio E, Medrano J. Phase III trial of surgery versus adjuvant chemotherapy with mitomycin C and tegafur plus uracil starting within the first week after surgery for gastric adenocarcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1995; 14: A468.
14. Nakajima T, Nashimoto A, Kitamura M, et al. Adjuvant mitomycin and fluorouracil followed by oral uracil plus tegafur in serosa-negative gastric cancer: a randomised trial. *Gastric Cancer Surgical Study Group*. *Lancet* 1999; 354: 273–7.
15. Allum WH, Hallissey MT, Kelly KA. Adjuvant chemotherapy in operable gastric cancer. Five-year follow-up of first British Stomach Cancer Group trial. *Lancet* 1989; 1: 571–4.
16. Adjuvant treatments following curative resection for gastric cancer. The Italian Gastrointestinal Tumor Study Group. *Br J Surg* 1988; 75: 1100–4.
17. Neri B, de Leonardi V, Romano S, et al. Adjuvant chemotherapy after gastric resection in node-positive cancer patients: a multicentre randomised study. *Br J Cancer* 1996; 73: 549–52.
18. Hallissey MT, Dunn JA, Ward LC, et al. The second British Stomach Cancer Group trial of adjuvant radiotherapy or chemotherapy in resectable gastric cancer: five-year follow-up. *Lancet* 1994; 343: 1309–12.
19. Lise M, Nitti D, Marchet A, et al. Prognostic factors in resectable gastric cancer: results of EORTC study no. 40813 on FAM adjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 1995; 2: 495–501.
20. Macdonald JS, Fleming TR, Peterson RF, et al. Adjuvant chemotherapy with 5-FU, adriamycin, and mitomycin-C (FAM) versus surgery alone for patients with locally advanced gastric adenocarcinoma: a Southwest Oncology Group Study. *Ann Surg Oncol* 1995; 2: 488–94.
21. Krook JE, O'Connell MJ, Wieand HS, et al. A prospective, randomized evaluation of intensive-course 5-fluorouracil plus doxorubicin as surgical adjuvant chemotherapy for resected gastric cancer. *Cancer* 1991; 67: 2454–8.
22. Ducreux MP, Nordlinger B, Ychou M, et al. Resected gastric adenocarcinoma: randomized trial of adjuvant chemotherapy with 5-FU-cisplatin (FUP). Final results of the FFCD 8801 trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: # 241.
23. Wils JA, Klein HO, Wagener DJ, et al. Sequential high-dose methotrexate and fluorouracil combined with doxorubicin – A step ahead in the treatment of advanced gastric cancer: a trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1991; 9: 827–31.
24. Earle CC, Maroun JA. Adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer in non-Asian patients: revisiting a meta-analysis of randomised trials. *Eur J Cancer* 1999; 35: 1059–64.
25. Hermans J, Bonenkamp JJ, Boon MC, et al. Adjuvant therapy after curative resection for gastric cancer: meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1441–7.
26. Janunger KG, Hafström L, Glimelius B. Chemotherapy in gastric cancer: a review and updated meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2002; 168: 597–608.
27. Mari E, Floriani I, Tinazzi A, et al. Efficacy of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer: a meta-analysis of published randomised trials. A study of the GIS-CAD (Gruppo Italiano per lo Studio dei Carcinomi dell'Apparato Digerente). *Ann Oncol* 2000; 11: 837–43.
28. Panzini I, Gianni L, Fattori PP, et al. Adjuvant chemotherapy in gastric cancer: a review of randomized trials and a comparison with previous meta-analyses. *Tumori* 2002; 88: 21–7.
29. Hejma M, Wöhrer S, Schmidinger M, et al. Postoperative chemotherapy for gastric cancer. *Oncologist* 2006; 11: 136–45.
30. Wilke H, Stahl M. Therapie beim Magenkarzinom. *Chirurg* 2009; 80: 1023–7.
31. Nakajima T, Kinoshita T, Nashimoto A, et al.; National Surgical Adjuvant Study of Gastric Cancer Group. Randomized controlled trial of adjuvant uracil-tegafur versus surgery alone for serosa-negative, locally advanced gastric cancer. *Br J Surg* 2007; 94: 1468–76.
32. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, et al.; ACTS-GC Group. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S1 – an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med* 2007; 357: 1810–20.
33. Cunningham D, Chua YJ. East meets West in the treatment of gastric cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 1863–5.
34. Wilke H, Willich N, Meyer HJ, et al. Neoadjuvante und perioperative Therapie des Magenkarzinoms. *Onkologie* 2008; 14: 370–80.
35. Kang Y, Choi D, Im Y. A phase III randomized comparison of neoadjuvant chemotherapy followed by surgery versus surgery for locally advanced stomach cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996; 15: # 215.
36. Songun I, Keizer HJ, Hermans J, et al. Preoperative chemotherapy for operable gastric cancer (POCOM): results of the Dutch randomized trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997; 16: # 277.
37. Allum WH, Weeden S. Perioperative chemotherapy and operable gastric and lower esophageal cancer: a randomized, controlled trial (the MAGIC trial). *Proc Am Soc Oncol* 2003; 22: # 22.
38. Wilke H, Stahl M, Meyer HJ, et al. Chemotherapie des Magenkarzinoms. *Onkologie* 2001; 7: 632–48.
39. Wong RK, Tandan V, De Silva S, et al. Pre-operative radiotherapy and curative surgery for the management of localized rectal carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (2): CD002102.
40. Stahl M, Stuschke M, Lehmann N, et al. Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2310–7.
41. Walsh TN, Noonan N, Hollywood D, et al. A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1996; 335: 462–7.
42. Urba SG, Orringer MB, Turrisi A, et al. Randomized trial of preoperative chemoradiation versus surgery alone in patients with locoregional esophageal carcinoma. *J Clin Oncol* 2001; 19: 305–13.
43. Stahl M, Walz MK, Stuschke M, et al. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol* 2009; 27: 851–6.
44. Van der Gaast A, van Hagen P, Hulshof M, et al.; CROSS Study Group. Effect of preoperative concurrent chemoradiotherapy on survival of patients with resectable esophageal or esophagogastric junction cancer: Results from a multicenter randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2002; 20 (Suppl 15): # 4004.
45. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001; 345: 725–30.
46. Lordick F, Ott K, Werner J, et al. Multimodale Therapie des Magenkarzinoms. *Im Focus Onkologie* 2008; 11: 61–6.
47. Sauer R. The re-evaluation of radiochemotherapy in resectable stomach carcinoma. *Strahlenther Onkol* 2000; 176: 343.
48. Vanhoefer U, Schleucher N. Magenkarzinom-adjuvante und palliative Chemotherapie. *Onkologie* 2004; 10 (Suppl 1): S11–S13.
49. NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Clinical Practice Guidelines in Oncology. Gastric Cancer v.2. 2009. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
50. Jackson C, Cunningham D, Oliveira J; on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Gastric cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009; 20 (Suppl 4): iv34–iv36.
51. Randomized Phase III Trial of Adjuvant Chemotherapy or Chemoradiotherapy in Resectable Gastric Cancer (CRITICS) September 2008. NCT00407186. <http://www.trials-central.org/clinicaltrials/phaseiii-intrtid-149957.htm> [gesehen 18.08.2010].
52. Wilke H, Preusser P, Fink U, et al. Preoperative chemotherapy in locally advanced and nonresectable gastric cancer: a phase II study with etoposide, doxorubicin, and cisplatin. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1318–26.
53. Plukker JT, Mulder NH, Sleijfer DT, et al. Chemotherapy and surgery for locally advanced cancer of the cardia and fundus: phase II study with methotrexate and 5-fluorouracil. *Br J Surg* 1991; 78: 955–8.
54. Popiela T, Kulig J, Skucinski J, et al. Advances in treatment of seriously advanced gastric cancer using aggressive EAP chemotherapy. In: *Proceedings of an International Symposium „Gastric Cancer“*, May 25–26, 1992, Cracow; 108–16.
55. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al.; MAGIC Trial Participants. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006; 335: 11–20.
56. Boige V, Pignon J, Saint-Aubert B, et al. Final results of a randomized trial comparing preoperative 5-fluorouracil(F)/cisplatin(P) to surgery alone in adenocarcinoma of stomach and lower esophagus (ASLE): FNLC ACCORD-7-FFCD 9703 trial. *J Clin Oncol* 2007; 25 (Suppl 18): 200.
57. Schuhmacher C, Schlag P, Lordick F, et al. Neoadjuvant chemotherapy versus surgery alone for locally advanced adenocarcinoma of the stomach and cardia: randomized EORTC trial 40954. *J Clin Oncol* 2009; 27: 204.
58. Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Group. Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: a randomized controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1727–33.
59. Siewert JR, Lordick F. Response prediction – early response evaluation. Consequences for surgical oncology. *Chirurg* 2006; 77: 1095–103.
60. Lordick F, Ott K, Krause BJ, et al. PET to assess early metabolic response and to guide treatment of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction: the MUNICON phase II trial. *Lancet Oncol* 2007; 8: 797–805.
61. D'Angelica M, Gonen M, Brennan MF, et al. Patterns of initial recurrence in completely resected gastric adenocarcinoma. *Ann Surg* 2004; 240: 808–16.
62. Siewert JR, Lordick F, Ott K, et al. [Curative vs palliative strategies in locoregional recurrence of gastrointestinal malignancies]. *Chirurg* 2006; 77: 227–35.
63. Rosen HR, Jatzko G, Reppe S, et al. Adjuvant intraperitoneal chemotherapy with carbon-adsorbed mitomycin in patients with gastric cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2733–8.
64. Glockzin G, Ghali N, Lang SA, et al. Peritoneal carcinomatosis: Surgical treatment, including hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Chirurg* 2007; 78: 1100–10.
65. Strohlein M, Lordick F, Ruettinger D, et al. Treatment of peritoneal carcinomatosis due to GI-tract cancer by intraperitoneal application of the trifunctional antibody catumaxomab (anti-EpCAM x anti-CD3):

- results of a phase I/II trial. *J Clin Oncol* 2005; 23 (Suppl 18): # 2529.
66. Glimelius B, Ekström K, Hoffman K, et al. Randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 1997; 8: 163–8.
67. Pyrhönen S, Kuitunen T, Nyandoto P, et al. Randomized comparison of fluorouracil, epirubicin and methotrexate (FEMTX) plus supportive care with supportive care alone in patients with non-resectable gastric cancer. *Br J Cancer* 1995; 71: 587–91.
68. Vanhoef U, Rougier P, Wilke H, et al. Final results of a randomized phase III trial of sequential high-dose methotrexate, fluorouracil, and doxorubicin versus etoposide, leucovorin, and fluorouracil versus infusional fluorouracil and cisplatin in advanced gastric cancer: A trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2648–57.
69. Cunningham D, Rao S, Starling N, et al.; NCRI Upper GI Study Group. Randomized multicentre phase III study comparing capecitabine with fluorouracil and oxaliplatin with cisplatin in patients with advanced oesophagogastric (OG) cancer: The REAL 2 trial. *J Clin Oncol* 2006; 24 (Suppl 18): # LBA4017
70. Cunningham D, Starling N, Rao S, et al.; Upper Gastrointestinal Clinical Studies Group of the National Cancer Research Institute of the United Kingdom. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2008; 358: 36–46.
71. Kang YK, Kang WK, Shin DB, et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomized phase III noninferiority trial. *Ann Oncol* 2009; 20: 666–73.
72. Okines AF, Norman AR, McCloud P, et al. Meta-analysis of the REAL-2 and ML17032 trials: evaluating capecitabine-based combination chemotherapy and infused 5-fluorouracil-based combination chemotherapy for the treatment of advanced esophagogastric cancer. *Ann Oncol* 2009; 20: 1529–34.
73. Moiseyenko VM, Ajani JA, Tjuland SA, et al.; on behalf of the TAX 325 Study Group. Final results of a randomized controlled phase III trial (TAX 325) comparing docetaxel (T) combined with cisplatin (C) and 5-fluorouracil (F) to CF in patients (pts) with metastatic gastric adenocarcinoma (MGC). *J Clin Oncol* 2005; 23 (Suppl 16): # 4002.
74. Altinbas M, Er O, Ozkan M, et al. Irinotecan plus cisplatin combination against metastatic gastric cancer. *Med Oncol* 2005; 22(2): 153–60.
75. Ajani JA, Baker J, Pisters PW, et al. Irinotecan plus cisplatin in advanced gastric or gastroesophageal junction carcinoma. *Oncology (Williston Park)* 2001; 15 (Suppl 5): 52–4.
76. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjuland S, et al.; V325 Study Group. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4991–7.
77. Dank M, Zaluski J, Barone C, et al. Randomized phase III study comparing irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid to cisplatin combined with 5-fluorouracil in chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. *Ann Oncol* 2008; 19: 1450–7.
78. Seo MD, Lee KW, Lim JH, et al. Irinotecan combined with 5-Fluorouracil and leucovorin as second-line chemotherapy for metastatic or relapsed gastric cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2008; 38: 589–95.
79. Van Cutsem E, Kang Y, Chung H, et al. Efficacy results from the ToGA trial: A phase III study of trastuzumab added to standard chemotherapy (CT) in first-line human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive advanced gastric cancer (GC). *J Clin Oncol* 2009; 27 (Suppl 18): # LBA4509.
80. Kang YK, Ohtsu A, Van Cutsem E, et al. AVAGAST: a randomized, double-blind placebo-controlled, phase III study of first-line capecitabine and cisplatin + bevacizumab or placebo in patients with advanced gastric cancer (AGC). On behalf of AVAGAST investigators. *J Clin Oncol* 2010; 28 (Suppl 18): # LBA4007.
81. Wedding U. Möglichkeiten und Grenzen der onkologischen Chemotherapie bei alten Patienten. *Internist* 2010; 51: 402–9.
82. Wagner AD, Wedding U. Advances in the pharmacological treatment of gastro-oesophageal cancer. *Drugs Aging* 2009; 26: 627–46.
83. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, et al.; ACTS-GC Group. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S1- an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med* 2007; 357: 1810–20.
84. Wöll E. Gastric cancer. *Mag Eur Med Oncol* 2008; 1: 263–5.

Professor Dr. med. Mustafa Altinbaş

Geboren 1956. Medizinstudium an der Ruhr-Universität Bochum und GHS Essen. 1987 Facharzt für Innere Medizin (SSK Ankara Hospital) und 1994 Facharzt für Onkologie (Universität Hacettepe). 1997 Dozent, 2003 Professor. 1996–2005 Universität Kayseri, seit 2005 Chefarzt im Krankenhaus Diskapi Yidirim Beyazit EA Hospital, Ankara.



Fachkurzinformation zum Inserat auf der zweiten Umschlagseite:

Nexavar 200 mg – Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Filmtablette enthält 200 mg Sorafenib (als Tosilat). **Liste der sonstigen Bestandteile:** Kern: Croscarmellose-Natrium, mikrokristalline Cellulose, Hypromellose, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat (Ph.Eur.). Überzug: Hypromellose, Macrogol (3350), Titandioxid (E171), Eisen(III)-oxid (E 172). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Protein-Kinase-Inhibitoren, ATC-Code: L01XE05. **Anwendungsgebiete:** Leberzellkarzinom: Nexavar ist angezeigt zur Behandlung des Leberzellkarzinoms. Nierenzellkarzinom: Nexavar ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, bei denen eine vorherige Interferon-alpha- oder Interleukin-2-basierte Therapie versagt hat oder die für solch eine Therapie nicht geeignet sind. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Inhaber der Zulassung:** Bayer Schering Pharma AG, 13342 Berlin, Deutschland. **Verschreibungs-/Apothekenpflicht:** Rezeptpflichtig (NR), apothekenpflichtig. Weitere Angaben zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.

Stand der Information: Juli 2011.

Zystische Pankreastumoren: Klassifikation und malignes Potenzial

I. Esposito^{1,2}, A. M. Schlitter¹, G. Klöppel¹

Kurzfassung: Zystische Pankreastumoren, obwohl insgesamt selten, haben an Bedeutung zugenommen, da sie zu den gut diagnostizierbaren, gut behandelbaren und prognostisch zumeist günstigen Tumoren des Pankreas gehören. Die Kenntnis der wichtigsten klinisch-pathologischen Charakteristika (Alters- und Geschlechtsverteilung, Lokalisation, Bezug zum Gangsystem, relative Häufigkeit) erlaubt bereits eine präoperative Einordnung der zystischen Pankreastumoren in „Low-“ und „High-risk“-Läsionen. Die postoperative morphologische und immunhistochemische Diagnostik vervollständigt die prognostische Stratifizierung und bestimmt die Nachsorge. Das Spektrum der zystischen Pankreasläsionen und -neoplasien ist groß, kann jedoch auf die 5 häufigsten Läsionen/Neoplasien (Pseudozyste, intraduktal papillär-muzinöse Neoplasie [IPMN], muzinös-zystische Neoplasie [MCN], serös-zystische Neoplasie [SCN] und solid-pseudopapilläre Neoplasie [SPN]) beschränkt werden, da diese > 95 % aller zystischen Pankreasprozesse ausmachen. Unter den Neoplasien sind die IPMN und MCN am wichtigsten. Sie zeigen eine Adenom-Karzinom-Sequenz, sodass die Resektion therapeutisch an erster Stelle steht. Bei den IPMN muss darüber hinaus eine Subtypisierung in Haupt-

und Seitengang-IPMN durchgeführt werden, da dadurch eine weitere prognostische Stratifizierung möglich ist. SPN und SCN sind niedrig maligne bzw. benigne Tumoren ohne große prognostische Probleme. Insgesamt gilt für die zystischen Läsionen und Neoplasien des Pankreas, dass ihre spezifische Behandlung eine genaue Klassifizierung und damit eine enge Zusammenarbeit zwischen Klinik und Pathologie verlangt.

Schlüsselwörter: Pankreas, zystische Tumoren, intraduktale papillär-muzinöse Neoplasie, muzinös-zystische Neoplasie, serös-zystische Neoplasie, solide-pseudopapilläre Neoplasie

Abstract: Cystic Tumors of the Pancreas: Classification and Potential for Malignancy.

Cystic tumors of the pancreas are rare but increasingly recognized entities with higher resectability rates and better survival chances than classical ductal adenocarcinoma. A preoperative stratification in low- and high-risk tumors is possible according to the main clinico-pathological parameters (patient age and gender, localisation of the tumor, communication with the duct system, and relative frequency). The postoperative morphological and immunohistochemical classi-

fication is relevant for the patient's prognosis and follow-up. Five entities, namely pseudocysts, intraductal papillary-mucinous neoplasms (IPMN), mucinous-cystic neoplasms (MCN), serous cystic neoplasms (SCN), and solid-pseudopapillary neoplasms (SPN), represent > 95 % of all pancreatic cystic lesions. Among them, IPMN and MCN are the clinically most relevant since they display an adenoma-carcinoma-sequence that makes early diagnosis and surgical treatment at a non-malignant/non-invasive stage mandatory. IPMN can be further stratified in main- and branch-duct types, which bear a different prognosis and therefore require a different therapeutical approach. SPN and SCN, on the other hand, are almost invariably low-grade or benign tumors. In conclusion, a close cooperation between the pathologist and the clinician represents the basis for the exact classification and the most appropriate treatment of cystic tumors of the pancreas. **J Gastroenterol Hepatol Erkr 2011; 9 (3): 30–6.**

Key words: pancreas, cystic tumors, intraductal papillary-mucinous neoplasm, mucinous-cystic neoplasm, serous-cystic neoplasm, solid-pseudopapillary neoplasm

■ Einleitung

In den vergangenen 20 Jahren haben die Entwicklung neuer bildgebender Verfahren sowie die Zunahme der Anzahl der Pankreasresektionen aufgrund verbesserter chirurgischer und postoperativer Behandlung das Spektrum der zystischen Pankreasläsionen und -neoplasien erheblich erweitert, sodass zum einen die bereits bekannten Entitäten, nämlich die serösen und muzinösen Neoplasien, besser charakterisiert, zum anderen neue Entitäten entdeckt wurden.

Die Häufigkeit der zystischen Pankreasläsionen ist schwer einzuschätzen, da die vorhandenen Daten überwiegend aus chirurgischen Serien stammen und sich deshalb nur auf resezierte Tumoren beziehen. Es wird geschätzt, dass zystische Neoplasien insgesamt ca. 1 % aller Pankreastumoren ausmachen, während zystische Veränderungen in bis zu 15 % der resezierten Läsionen nachzuweisen sind [1, 2]. Gründe dafür sind nicht nur

die bereits erwähnte Entwicklung der bildgebenden Verfahren – welche auch die Identifizierung kleiner asymptomatischer Läsionen erlauben – sowie die Verbesserung der chirurgischen und postoperativen Behandlung, sondern auch die häufigere Resek-

Tabelle 1: Klassifikation der zystischen Pankreasläsionen und -neoplasien

Neoplastisch epithelial	Nicht-neoplastisch epithelial
Intraduktale papillär-muzinöse Neoplasie	Kongenitale Zyste
Muzinös-zystische Neoplasie	Lymphoepitheliale Zyste
Serös-zystische Neoplasie	Muzinös nicht-neoplastische Zyste
Solide-pseudopapilläre Neoplasie	Enterogene Zyste
Azinuszellzystadenom	Duodenalwandzyste
Azinuszellkarzinom, zystisch	Retentionszyste
Neuroendokriner Tumor, zystisch	Endometriale Zyste
Duktales Adenokarzinom, (mikro-) zystisch	
Pankreatoblastom, zystisch	
Zystisches Teratom	
Zystisches Hamartom	
Neoplastisch nicht-epithelial	Nicht-neoplastisch nicht-epithelial
Lymphangiom, Hämangiom	Pseudozyste
Sarkome, zystisch	Parasitäre Zyste

Eingegangen am 20. Mai 2010; angenommen nach Revision am 26. Juli 2010; Pre-Publishing Online am 30. November 2010

Aus dem ¹Institut für Pathologie, Technische Universität München, und dem ²Institut für Pathologie, Helmholtz-Zentrum München, Deutschland

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Irene Esposito, Institut für Pathologie, Technische Universität München, D-81675 München, Ismaningerstraße 22; E-Mail: Esposito@lrz.tum.de

tabilität zystischer Pankreastumoren im Vergleich zum dukta-
len Adenokarzinom, welches der häufigste Pankreastumor und
in ca. 80 % der Fälle primär nicht operabel ist.

Zu den zystischen Pankreastumoren zählen sowohl neoplasti-
sche als auch nicht-neoplastische Läsionen (reaktiv, kongeni-
tal). Pankreatitis-assoziierte Pseudozysten mit einer relativen
Frequenz von 30–60 % sind die häufigsten zystischen Pankre-
asprozesse, gefolgt von den zystischen Pankreasneoplasien [3].
Insgesamt 5 Entitäten machen 95 % der vielen Pankreasläsio-
nen mit zystischem Aspekt aus (Tab. 1) [4]: Pseudozysten, in-
traduktale papillär-muzinöse Neoplasien, muzinös-zystische
Neoplasien, serös-zystische Neoplasien und solid-pseudopa-
pilläre Neoplasien [5].

Diese Übersicht beschreibt die morphologischen und moleku-
laren Charakteristika der 4 häufigsten zystischen Neoplasien
der Bauchspeicheldrüse und präsentiert eine Klassifikation, die
sich auf das maligne Potenzial bezieht und deshalb klinische
Relevanz besitzt.

■ Intraduktale papillär-muzinöse Neoplasien (IPMN)

1996 wurden IPMN erstmals in die WHO-Klassifikation als
eigene Entität aufgenommen [6], wobei diese Läsionen schon
1936 von Haban als „Papillomatose des Pankreas“ und danach
in einer Reihe von Fallberichten beschrieben wurden [7]. IPMN
sind mit einer relativen Frequenz von ca. 20–25 % die häufigs-
ten zystischen Pankreastumoren.

IPMN sind überwiegend (80 %) im Pankreaskopf lokalisiert
und treten bei Männern und Frauen gleich häufig auf. Histolo-
gisch zeigen sie intraduktale papilläre Proliferationen eines
atypischen Zylinderepithels mit unterschiedlich ausgeprägter
Schleimproduktion. Das neoplastische Epithel kann weitgehend
ausdifferenziert sein oder eine progressive Dysplasie zeigen,
sodass IPMN in Tumoren mit geringer (Adenom), mäßiggra-
diger (Borderline-Tumor) und hochgradiger Dysplasie (Carci-
noma in situ) zu unterteilen sind. Schließlich kann sich eine
invasive Adenokarzinomkomponente entwickeln und sich nach
einem nicht-invasiven in ein invasives Stadium anschließen [8].

Unabhängig von Dysplasiegrad und Invasivität müssen die
IPMN einer weiteren Typisierung unterzogen werden, da sie
eine biologisch-morphologisch heterogene Gruppe darstellen.
Diese Typisierung bezieht sich auf den Ausgangspunkt der
IPMN und auf ihren histologischen Typ. IPMN, die im Ductus
pancreaticus entstehen, werden als IPMN vom Hauptgang-Typ
klassifiziert. IPMN, die von einem sekundären Gang ausgehen,
werden als Seitengang-Typ („branch duct type“) bezeichnet.

IPMN vom Hauptgang-Typ führen zur zystischen Dilatation
des Hauptgangs, zumeist im Pankreaskopfbereich, und gehen
oft mit massiver Muzinproduktion einher, die zur partiellen
Verlegung des Lumens und zu einer Symptomatik führen kann,
die an eine chronische Pankreatitis denken lässt. In Bezug auf
ihre histologische Differenzierung können diese Tumoren in 3
prognostisch relevante Kategorien unterteilt werden: intesti-
nal, pankreatobiliär und onkozytär.

Intestinale IPMN (20 % aller IPMN), die den villösen Adeno-
men/Neoplasien des Kolons entsprechen, zeigen eine ausge-
prägte Schleimproduktion, die das makroskopische Erschei-
nungsbild des Tumors prägt. Das intestinalisierte Epithel ist
positiv für die Muzinmarker MUC2 und MUC5AC, CDX-2
und CEA und negativ für MUC1 [9] (Abb. 1). Ist eine invasive
Komponente vorhanden (10–50 % der Fälle bei Diagnosestel-
lung), entspricht diese einem kolloiden (muzinösen) Adeno-
karzinom. Kolloide Adenokarzinome haben mit einer 5-Jah-
res-Überlebensrate von ca. 50 % eine deutlich bessere Prognose
als konventionelle dukta (tubuläre) Adenokarzinome [10, 11].

Pankreatobiliäre IPMN (8–10 % aller IPMN) sind durch schlan-
ke, oft verzweigte Papillen gekennzeichnet und sind häufig
„High-grade“-Tumoren. Das Epithel ist positiv für MUC1 und
MUC5AC und negativ für MUC2 [9, 11] (Abb. 2). Eine inva-
sive Komponente ist in > 50 % der Fälle bei der Diagnose vor-
handen und zeigt das histologische Bild und die äußerst schlech-
te Prognose eines dukta len Adenokarzinoms.

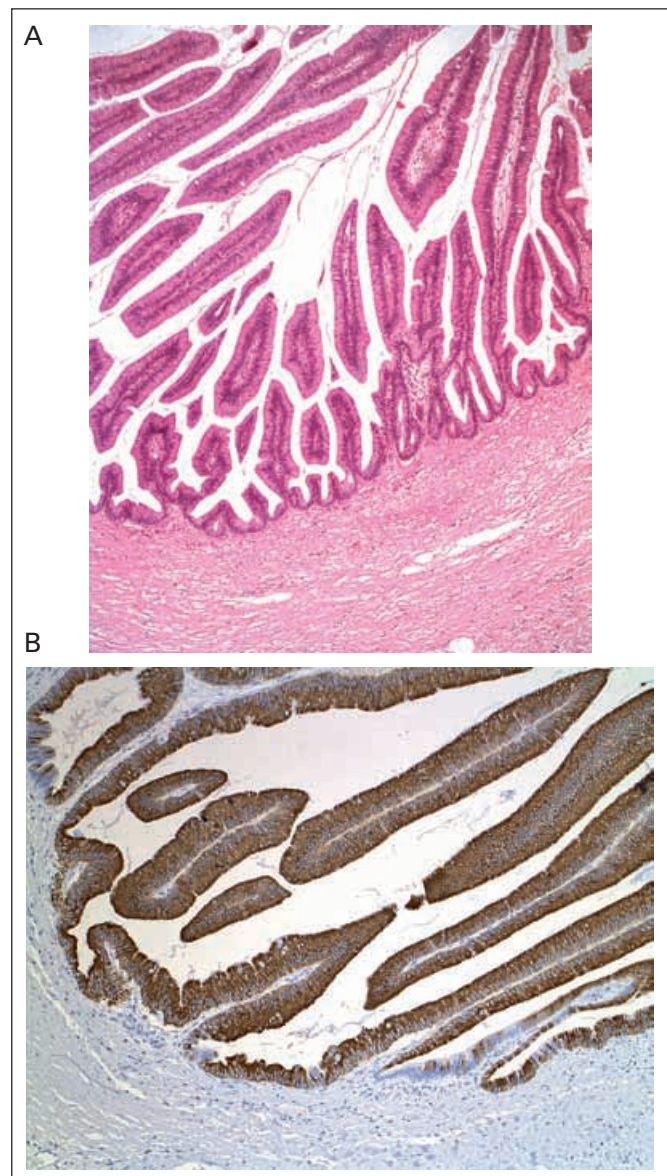


Abbildung 1: Intraduktale papillär-muzinöse Neoplasie vom intestinalen Typ mit (A) villösen papillären Proliferationen und (B) Expression des Muzinmarkers MUC2.

Onkozytäre IPMN sind äußerst selten und häufig „High-grade“-Karzinome mit einem typischen eosinophilen Epithel, welches fokal MUC1 sowie stark und diffus MUC5AC und MUC6 exprimiert, bei Negativität für MUC2 [12].

IPMN vom Seitengang-Typ zeigen das Bild einer multizystischen Läsion in der Peripherie des Pankreaskopfes (oft im Processus uncinatus), die in Verbindung mit dem Gangsystem steht, jedoch zu keiner wesentlichen Dilatation des Hauptgangs geführt hat [13]. IPMN vom Seitengang-Typ können auch multifokal auftreten und sind als multifokale periphere IPMN bei Patienten mit familiärer Pankreaskarzinombelastung beschrieben worden [14, 15]. Klinisch sind sie Zufallsbefunde (40 % der Fälle) oder werden von einer unspezifischen Oberbauchsymptomatik mit abdominellen Schmerzen begleitet. Treten Gewichtsverlust und Ikterus hinzu, dann muss bei Seitengang-IPMN an Malignität gedacht werden [16]. Histologisch zeigen IPMN vom Seitengang-Typ eine gastrale Differenzierung des papillären Zylinderepithels, das an das foveoläre Epithel der Magenfundusdrüsen erinnert (Abb. 3). Immunhistochemisch sind sie positiv für MUC5AC und negativ für MUC1 und

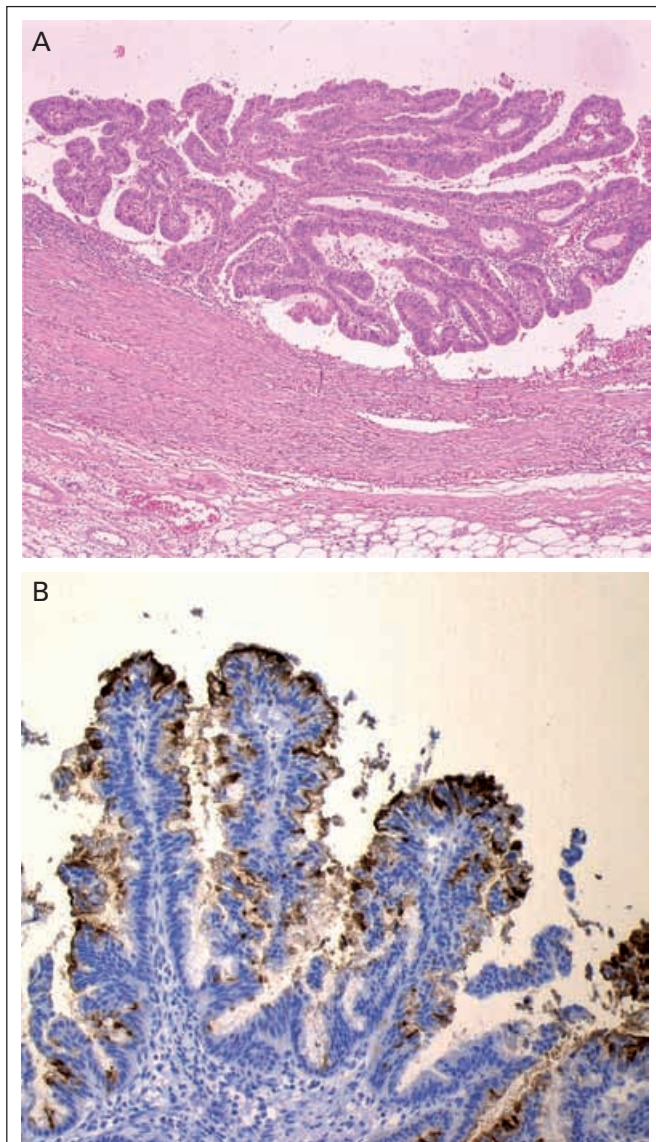


Abbildung 2: Intraduktale papillär-muzinöse Neoplasie vom pankreatobiliären Typ mit (A) baumartig verzweigten papillären Proliferationen und (B) Expression des Mucinmarkers MUC1.

Tabelle 2: Frequenz und Malignitätsrisiko der häufigsten zystischen Pankreasläsionen und -neoplasien. Mod. nach [1, 2].

Typ	Häufigkeit	Malignitätspotenzial
Pseudozyste	30 %	Nicht vorhanden
IPMN	25 %	
Hauptgang, intestinal	20 % *	Variabel
Hauptgang, pankreatobiliär	10 % *	Hoch
Seitengang, gastral	70 % *	Gering
MCN	10 %	Gering
SCN	10–20 %	Extrem niedrig
SPN	< 5 %	Gering

* relative Frequenz der verschiedenen IPMN-Subtypen.

IPMN: intraduktale papillär-muzinöse Neoplasie; MCN: muzinös-zystische Neoplasie; SCN: serös-zystische Neoplasie; SPN: solid-pseudopapilläre Neoplasie

MUC2 [9]. Eine invasive Komponente (in der Regel vom Typus eines dukalen Adenokarzinoms) ist in < 20 % der Fälle vorhanden. Insgesamt sind IPMN vom Seitengang-Typ überwiegend niedrigmaligne Läsionen, die nach dem Sendai-Konsensus erst beim Auftreten einer klinischen Symptomatik, einer Größe > 3 cm, dem Nachweis von soliden Arealen und/oder einer positiven Zytologie reseziert werden sollen. Bei multifokalem Auftreten muss zwischen einer totalen Pankreatektomie und einer Entfernung der Hauptläsion mit anschließender Beobachtung der verbleibenden Läsionen abgewogen werden [13].

Insgesamt sind IPMN (mit Ausnahme von fortgeschrittenen Hauptgang-IPMN vom pankreatobiliären Typ) Tumoren mit geringgradiger Malignität und damit einer guten Prognose (Tab. 2). Entscheidend für die individuelle Prognose ist das Vorliegen einer invasiven Komponente: Patienten mit nicht-invasiven IPMN, unabhängig vom Dysplasiegrad und vom Typ, haben eine 5-Jahres-Überlebensrate von 80–90 %, Patienten mit invasiver Komponente von 40–50 % [17–19]. Richtlinien zum klinischen Management der IPMN bieten die bereits erwähnten Sendai-Kriterien [13]. Die präoperative Diagnose erfordert dabei idealerweise einen multidisziplinären Rahmen mit klinischer und histologischer Diagnostik sowie bildgebenden Verfahren. Hierbei ermöglichen insbesondere invasive Methoden wie die endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP) und der endoskopische Ultraschall mit Punktion die präoperative Lokalisation (Hauptgang vs. Seitengang vs. gemischte Varianten) und Darstellung papillärer Läsionen [13], insgesamt jedoch mit eingeschränkter Sensitivität [20, 21]. Da

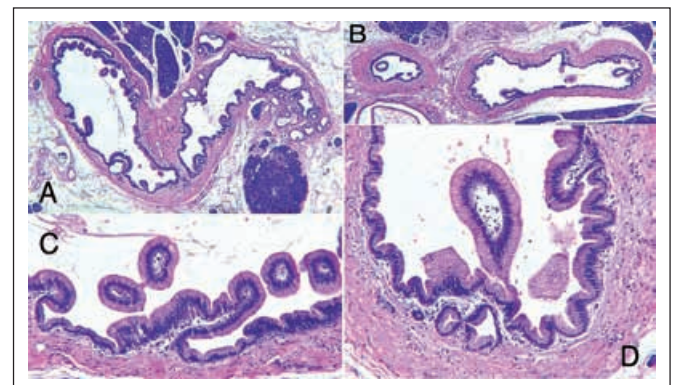


Abbildung 3: Intraduktale papillär-muzinöse Neoplasie vom gastralen Typ mit (A, B) multiplen kleinen Zysten und (C, D) foveolärem Drüseneithel.

zum Beispiel selbst die Kombination verschiedener diagnostischer Verfahren keine zuverlässige Unterscheidung zwischen malignen und nicht-malignen IPMN ermöglicht, gilt die aktuelle Empfehlung zur Resektion aller Hauptgang-IPMN sowie gemischter Varianten [13].

Molekulargenetisch werden die IPMN bezogen auf ihren Dysplasie- und Invasivitätsgrad von einer Reihe progressiver genetischer Alterationen begleitet, die Analogien zur molekularen Pathogenese des duktaalen Adenokarzinoms des Pankreas zeigen [22]. Es finden sich als früh auftretende Veränderungen aktivierende K-ras-Mutationen, die mit dem Dysplasiegrad an Häufigkeit zunehmen und eine ausgeprägte genetische Heterogenität sowohl innerhalb des Haupttumors als auch zwischen multifokalen Läsionen zeigen. Aufgrund ihrer Häufigkeit werden K-ras-Mutationen als entscheidender Schritt in der Entstehung der IPMN angesehen [23, 24]. AKT/PKB- und Her2/EGFR-Aktivierung sowie Verlust der CDKN2A/p16-Tumorsuppressorexpression sind ebenfalls häufige Befunde. Veränderungen und Verlust des Tumorsuppressorgens p53 werden insbesondere bei IPMNs mit hochgradigen Atypien gefunden [24]. Einige IPMNs zeigen außerdem Veränderungen im Tumorsuppressorgen STK11/LKB1, das mit dem Peutz-Jeghers-Syndrom assoziiert ist [25]. Trotz der nicht seltenen hemizygoten Deletion von Chromosom 18q scheinen Veränderungen der SMAD4/DPC4-Expression im Gegensatz zum duktaalen Adenokarzinom bei IPMNs keine besondere Rolle zu spielen [24, 26]. Im Mausmodell führt eine Überexpression des Wachstumsfaktors TGF α gemeinsam mit einer aktivierenden K-ras-Mutation (G12D) zur Entstehung von IPMN-ähnlichen Läsionen, PanINs und letztendlich zum invasiven duktaalen Adenokarzinom [27].

■ Muzinös-zystische Neoplasien (MCN)

MCN kommen fast ausschließlich bei perimenopausalen (Durchschnittsalter 48 Jahre, Altersspanne 16–79 Jahre) Frauen vor, liegen meistens (> 90 %) im Körper-Schwanz-Bereich des Pankreas und machen etwa 10 % der zystischen Pankreastumoren aus [1, 5, 28]. MCN unterscheiden sich von IPMN durch die fehlende Verbindung mit dem Gangsystem und den Nachweis eines „ovariellen“ Stromas. Die häufigsten Symptome sind unspezifische abdominale Schmerzen; etwa ein Viertel der Patienten ist asymptomatisch.

Makroskopisch handelt es sich um solitäre runde Tumoren mit einem Durchmesser zwischen 3 und 35 cm. Ihre Schnittfläche zeigt uni- oder multilokuläre Zysten, die von schleimbildendem Zylinderepithel, teilweise mit Becherzellen und einzelnen endokrinen Zellen, ausgekleidet werden (Abb. 4). Immunhistochemisch ist das Epithel positiv für CEA und MUC5AC. Charakteristisch ist das subepitheliale zellreiche („ovarielle“) Stroma, welches immunhistochemisch positiv für Progesteronrezeptoren (PR) ist. Gelegentlich kann dieses Stroma allerdings auch sklerotisiert sein [3]. Wie beim IPMN zeigt das Epithel in unterschiedlichem Maße zytologische Atypien und schließlich invasive Strukturen, sodass MCN in Tumoren mit gering-, mäßig- und hochgradiger Dysplasie (Carcinoma in situ) ohne invasive Komponente und MCN mit invasiver Komponente zu unterteilen sind [8]. MCN sind damit potenzielle Vorläufer eines Pankreaskarzinoms.

Eine invasive Komponente, die sich in der Wand der MCN entwickelt, ist in maximal 15 % der Fälle zu erwarten [28]. Die Tumorgröße, das Vorkommen von Papillen bzw. von soliden Arealen sowie eine klinische Symptomatik und ein höheres Alter sind Faktoren, die mit hochgradiger Dysplasie und schließlich einer invasiven Komponente assoziiert sind. Die invasive Komponente entspricht meistens einem duktaalen Adenokarzinom, jedoch wurden auch adenosquamöse Karzinome, undifferenzierte Karzinome mit osteoklastären Riesenzellen, sarkomatoiden und Chorionkarzinomen in Assoziation mit MCN beschrieben [29–31].

Die Prognose der MCN wird von der invasiven Komponente bestimmt. Patienten mit nicht-invasiven MCN sind nach kompletter Tumorentfernung geheilt, während eine tumorwandüberschreitende Invasion mit Rezidiven und Metastasen sowie einem krankheitsspezifischen 5-Jahres-Überleben von 57 % assoziiert ist [28, 32]. Da ein prognosebestimmendes invasives Karzinom meist nur fokal entwickelt ist, müssen MCN ausgehend histologisch untersucht werden [22] (Tab. 2).

Wie bei der IPMN spielen auch bei der molekularen Pathogenese der MCN K-ras-Mutationen und p53-Veränderungen eine entscheidende Rolle. Eine Hypermethylierung der Tumorsuppressorgene p16 und p14 wurde bei MCN mit niedrigem und mäßiggradigem Dysplasiegrad beschrieben [26]. Im Mausmodell führt eine aktivierende K-ras-Mutation (G12D) gemeinsam mit einer SMAD4/DPC4-Haploinsuffizienz zur Entstehung von MCN mit Progression zum invasiven Adenokarzinom, wobei die K-ras-Mutation als initialer Schritt in der Tumorgenese angesehen wird [33].

■ Serös-zystische Neoplasien (SCN)

SCN machen etwa 10–20 % der zystischen Pankreasläsionen aus und werden in 3 Subtypen unterteilt, die sich hinsichtlich ihrer Lokalisation, Makroskopie und Geschlechtsverteilung unterscheiden. Seröse Zystadenokarzinome sind extrem selten und können nur aufgrund invasiven Wachstums und des Vor-

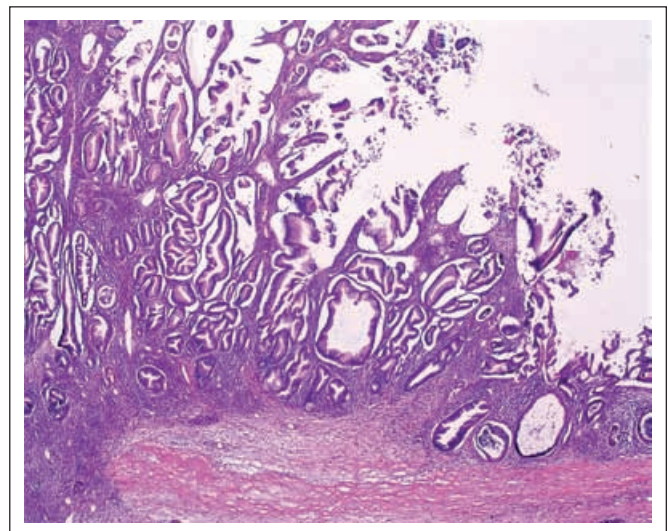


Abbildung 4: Muzinös-zystische Neoplasie mit intrazystischen papillären Proliferationen und zellreichem „ovariellem“ Stroma.

kommens von Metastasen von serösen Zystadenomen unterschieden werden [34].

Der häufigste SCN-Subtyp (50–75 %) ist das seröse mikrozystische Adenom (SCA), ein solitärer, scharf begrenzter Tumor (Durchmesser 2,5–16 cm, im Durchschnitt 6,7 cm), der vorwiegend im Körper-Schwanz-Bereich lokalisiert ist [35]. SCA werden meist zufällig entdeckt; betroffen sind überwiegend ältere Frauen (Durchschnittsalter 61 Jahre). Die Schnittfläche zeigt einen typischen honigwabenartigen Aspekt mit multiplen kleinen Zysten (Abb. 5) und einer sternförmigen zentralen Narbe, welche verkalkt sein kann. Das kubische Zystenepithel hat ein helles glykogenreiches Zytoplasma und zeigt immunhistochemisch eine Positivität für Inhibin, MUC1 und MUC6. Es wird angenommen, dass SCA aus den zentroazinären Zellen entstehen [35].

Der zweite SCN-Subtyp ist das seröse oligozystische (oder makrozystische) Adenom (SOIA), welches etwas häufiger bei Männern als bei Frauen vorkommt. SOIA sind nicht so scharf begrenzt wie SCA, bestehen aus wenigen großen Zysten und besitzen keine zentrale Narbe. Das auskleidende seröse Epithel gleicht jenem der SCA.

Der dritte SCN-Subtyp tritt bei Patienten mit einem von-Hippel-Lindau- (VHL-) Syndrom auf. Es sind zumeist multiple SCN, die im Extremfall zum zystischen Umbau des gesamten Pankreas führen. Sie können zusammen mit neuroendokrinen Tumoren auftreten [36, 37].

Molekulargenetisch spielen bei den SCN die für das duktales Adenokarzinom typischen Mutationen des K-ras-, p53-, p16- und SMAD4/DCP4-Gens keine Rolle [26]. Sie zeigen jedoch auf dem Chromosom 3p einen „loss of heterozygosity“ (LOH), der bei den VHL-assoziierten SCN von einer VHL-Gen-Keimbahnmutation auf Chromosom 3p begleitet wird [38].

SCN verhalten sich benigne und können konservativ behandelt werden, wenn sie nicht durch ihre Lage und Größe symptomatisch werden (Tab. 2). Eine Verschlechterung bestehender Symptome sowie eine Vergrößerung der Läsion sind potenzielle Hinweise auf eine extrem selten auftretende maligne Transformation.

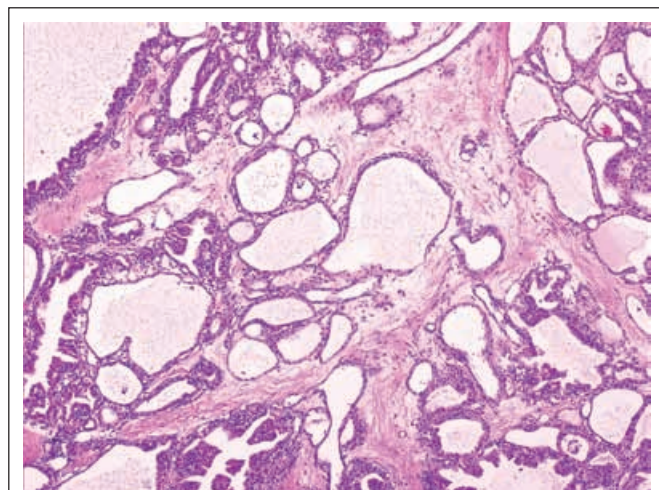


Abbildung 5: Serös-zystische Neoplasie mit multiplen kleinen Zysten.

■ Solid-pseudopapilläre Neoplasien (SPN)

SPN (< 5 % der zystischen Pankreastumoren) sind solitäre, primär solide und nur sekundär pseudozystisch-degenerativ zerfallende Tumoren. Sie kommen vorwiegend (ca. 90 % der Fälle) bei jungen Frauen vor (Durchschnittsalter 28–30 Jahre, Altersspanne 11–73 Jahre) und sind häufig Zufallsbefunde. SPN imponieren als gut begrenzte runde Tumoren (Durchmesser 1–34 cm, im Durchschnitt 6 cm) [39], die in jeder Region des Pankreas auftreten können. Ihre Schnittfläche zeigt typischerweise randständig solides und zentral hämorrhagisch zerfallendes Gewebe. Mikroskopisch findet sich ein relativ monotones Zellbild. Atypien oder Mitosen kommen in der Regel nicht vor. Typischerweise kommen zwischen den Zellen runde, PAS-positive hyaline Globuli vor. Die Tumorzellen bilden solide Verbände, die in pseudopapilläre Strukturen mit zentralem hyalinisiertem Gefäßband übergehen [4] (Abb. 6). Immunhistochemisch findet sich eine Positivität für eine Reihe unterschiedlicher Marker (Vimentin, CD10, Neuron-spezifische Enolase, α 1-Antitrypsin, Progesteronrezeptor). Charakteristisch ist die Aktivierung des Wnt-Signalwegs mit nukleärer Expression von β -Catenin und Verlust der membranären E-cadherin-Expression [40, 41]. Grund dafür sind Punktmutationen im Exon 3 des β -Catenin-Gens mit Verlagerung von β -Catenin-Tcf/Lef-Komplexen in den Zellkern [40]. 2008 wurde ein kausaler Zusammenhang zwischen β -Catenin-Stabilisierung und Entstehung von SPN-ähnlichen Tumoren aus möglicherweise duktalem Zellelementen in einem konditionalen Mausmodell beschrieben [42].

SPN sind Tumoren mit geringgradigem Malignitätspotenzial (Tab. 2). In ca. 10–15 % treten Metastasen (Peritoneum und Leber) in großem zeitlichem Abstand nach Entfernung des Primärtumors auf [43]. Die Prognose bleibt dennoch mit einem 5-Jahres-Überleben von 97 % und einer Gesamt-Mortalitätsrate von 1,5 % günstig [44]. Ein Fall mit spontaner partieller Regression wurde kürzlich beschrieben [45]. Fälle von SPN mit aggressivem Verlauf sind extrem selten [46].

■ Interessenkonflikt

Die Autoren verneinen einen Interessenkonflikt.

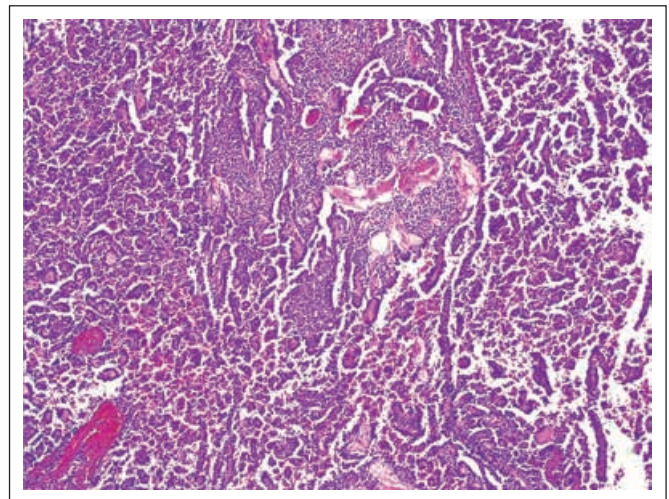


Abbildung 6: Solid-pseudopapilläre Neoplasie mit soliden und pseudopapillären Epithelstrukturen.

■ Relevanz für die Praxis und Fragen

- Zystische Pankreastumoren können als Neoplasien mit niedrigem und relativ hohem Malignitätsrisiko klassifiziert werden.
- Bei Kenntnis der wichtigsten klinisch-pathologischen Charakteristika wie Alters- und Geschlechtsverteilung, Lokalisation, Bezug zum Gangsystem und relative Häufigkeit ist bereits mit großer Treffsicherheit eine präoperative Einordnung möglich.
- Die postoperative, morphologische und immunhistochemische Diagnostik vervollständigt die prognostische Stratifizierung und bestimmt die Nachsorge.

1. Welcher zystische Pankreastumor besitzt ein relativ hohes Malignitätsrisiko?

- Seitengang-IPMN
- Hauptgang-IPMN vom pankreatobiliären Typ
- MCN

2. Welche ist die häufigste Lokalisation von MCN?

- Pankreasschwanz
- Pankreaskopf
- Processus uncinatus

3. Wo sind SPN-Metastasen am häufigsten lokalisiert?

- Lymphknoten
- Leber
- SPN metastasiert nie

Lösung:
siehe Impressum

Literatur:

- Adsay NV. Cystic lesions of the pancreas. Mod Pathol 2007; 20 (Suppl 1): S71–S93.
- Spinelli KS, Frommiller TE, Daniel RA, et al. Cystic pancreatic neoplasms: observe or operate. Ann Surg 2004; 239: 651–7.
- Basturk O, Coban I, Adsay NV. Pancreatic cysts: histologic classification, differential diagnosis, and clinical implications. Arch Pathol Lab Med 2009; 133: 423–38.
- Kosmahl M, Pauser U, Anlauf M, et al. [Cystic pancreas tumors and their classification: features old and new]. Pathologe 2005; 26: 22–30.
- Kosmahl M, Pauser U, Peters K, et al. Cystic neoplasms of the pancreas and tumor-like lesions with cystic features: a review of 418 cases and a classification proposal. Virchows Arch 2004; 445: 168–78.
- Klöppel G, Solcia E, Longnecker DS, et al. Histological typing of tumours of the exocrine pancreas. 2nd ed. WHO International histological classification of tumours. Springer, Berlin-Heidelberg-New York-Tokyo, 1996.
- Klöppel G, Kosmahl M, Lüttges J. [Intraductal neoplasms of the pancreas: cystic and common]. Pathologe 2005; 26: 31–6.
- Hruban RH, Pitman MB, Klimstra DS. Tumors of the pancreas. Atlas of Tumor Pathology. 4th Series, Fascicle 6. Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC, 2007.
- Furukawa T, Klöppel G, Volkan Adsay N, et al. Classification of types of intraductal papillary-mucinous neoplasm of the pancreas: a consensus study. Virchows Arch 2005; 447: 794–9.
- Adsay NV, Pierson C, Sarkar F, et al. Colloid (mucinous noncystic) carcinoma of the pancreas. Am J Surg Pathol 2001; 25: 26–42.
- Lüttges J, Zamboni G, Longnecker D, et al. The immunohistochemical mucin expression pattern distinguishes different types of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas and determines their relationship to mucinous noncystic carcinoma and ductal adenocarcinoma. Am J Surg Pathol 2001; 25: 942–8.
- Basturk O, Khayyati S, Klimstra DS, et al. Preferential expression of MUC6 in onco-cytic and pancreaticobiliary types of intraductal papillary neoplasms highlights a pyloro-pancreatic pathway, distinct from the intestinal pathway, in pancreatic carcinogenesis. Am J Surg Pathol 2010; 34: 364–70.
- Tanaka M, Chari S, Adsay V, et al. International Association of Pancreatologists. International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas. Pancreatology 2006; 6: 17–32.
- Brune K, Abe T, Canto M, et al. Multifocal neoplastic precursor lesions associated with lobular atrophy of the pancreas in patients having a strong family history of pancreatic cancer. Am J Surg Pathol 2006; 30: 1067–76.
- Sipos B, Frank S, Gress T, et al. Pancreatic intraepithelial neoplasia revisited and updated. Pancreatology 2009; 9: 45–54.
- Rodriguez JR, Salvia R, Crippa S, et al. Branch-duct intraductal papillary mucinous



Therapie der exokrinen Pankreas- insuffizienz

bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen

Kreon

**In guten
Händen**

Fachkurzinformation siehe Seite 36



z.B.: chronische Pankreatitis,
akute Pankreatitis, Mukoviszidose*,
nach Pankreasoperation, nach
Magenoperation, Pankreaskarzinom

12060202/00000011

* relevante Kinderindikation

Abbott
A Promise for Life

neoplasms: observations in 145 patients who underwent resection. *Gastroenterology* 2007; 133: 72–9.

17. Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, et al. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: an updated experience. *Ann Surg* 2004; 239: 788–97.

18. Chari ST, Yadav D, Smyrk TC, et al. Study of recurrence after surgical resection of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Gastroenterology* 2002; 123: 1500–7.

19. Schnellrdorfer T, Sarr MG, Nagorney DM, et al. Experience with 208 resections for intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Arch Surg* 2008; 143: 639–46.

20. Correa-Gallego C, Ferrone CR, Thayer SP, et al. Incidental pancreatic cysts: do we really know what we are watching? *Pancreatol* 2010; 10: 144–50.

21. Park WG, Chari ST. Management of pancreatic cystic neoplasms: decision-making with limited information. *Pancreatol* 2010; 10: 142–3.

22. Takaori K. Current understanding of precursors to pancreatic cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2007; 14: 217–23.

23. Kitago M, Ueda M, Aiura K, et al. Comparison of K-ras point mutation distributions in intraductal papillary-mucinous tumors and ductal adenocarcinoma of the pancreas. *Int J Cancer* 2004; 110: 177–82.

24. Furukawa T. Molecular genetics of intraductal papillary-mucinous neoplasms of the pancreas. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2007; 14: 233–7.

25. Sato N, Rosty C, Jansen M, et al. STK11/LKB1 Peutz-Jeghers gene inactivation in intraductal papillary-mucinous neoplasms of the pancreas. *Am J Pathol* 2001; 159: 2017–22.

26. Antonello D, Gobbo S, Corbo V, et al. Update on the molecular pathogenesis of pancreatic tumors other than common ductal adenocarcinoma. *Pancreatol* 2009; 9: 25–33.

27. Siveke JT, Einwächter H, Sipos B, et al. Concomitant pancreatic activation of Kras (G12D) and Tgfa results in cystic papillary neoplasms reminiscent of human IPMN. *Cancer Cell* 2007; 12: 266–79.

28. Crippa S, Salvia R, Warshaw AL, et al. Mucinous cystic neoplasm of the pancreas is not an aggressive entity: lessons from 163 resected patients. *Ann Surg* 2008; 247: 571–9.

29. van den Berg W, Tascilar M, Offerhaus GJ, et al. Pancreatic mucinous cystic neoplasms with sarcomatous stroma: molecular evidence for monoclonal origin with subsequent divergence of the epithelial and sarcomatous components. *Mod Pathol* 2000; 13: 86–91.

30. Campman SC, Fajardo MA, Rippon MB, et al. Adenosquamous carcinoma arising in a mucinous cystadenoma of the pancreas. *J Surg Oncol* 1997; 64: 159–62.

31. Sarnaik AA, Saad AG, Mutema GK, et al. Osteoclast-like giant cell tumor of the pancreas associated with a mucinous cystadenocarcinoma. *Surgery* 2003; 133: 700–1.

32. Zamboni G, Scarpa A, Bogina G, et al. Mucinous cystic tumors of the pancreas: clinicopathological features, prognosis, and relationship to other mucinous cystic tumors. *Am J Surg Pathol* 1999; 23: 410–22.

33. Izeradjene K, Combs C, Best M, et al. Kras(G12D) and Smad4/Dpc4 haploinsufficiency cooperate to induce mucinous cystic neoplasms and invasive adenocarcinoma of the pancreas. *Cancer Cell* 2007; 11: 229–43.

34. King JC, Ng TT, White SC, et al. Pancreatic serous cystadenocarcinoma: a case report and review of the literature. *J Gastrointest Surg* 2009; 13: 1864–8.

35. Kosmahl M, Wagner J, Peters K, et al. Serous cystic neoplasms of the pancreas: an immunohistochemical analysis revealing alpha-inhibin, neuron-specific enolase, and MUC6 as new markers. *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 339–46.

36. Mukhopadhyay B, Sahdev A, Monson JP, et al. Pancreatic lesions in von Hippel-Lindau disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 57: 603–8.

37. Agarwal N, Kumar S, Dass J, et al. Diffuse pancreatic serous cystadenoma associated with neuroendocrine carcinoma: a case report and review of literature. *JOP* 2009; 10: 55–8.

38. Mohr VH, Vortmeyer AO, Zhuang Z, et al. Histopathology and molecular genetics of multiple cysts and microcystic (serous) adenomas of the pancreas in von Hippel-Lindau patients. *Am J Pathol* 2000; 157: 1615–21.

39. Papavramidis T, Papavramidis S. Solid pseudopapillary tumors of the pancreas: review of 718 patients reported in English literature. *J Am Coll Surg* 2005; 200: 965–72.

40. Abraham SC, Klimstra DS, Wilentz RE, et al. Solid-pseudopapillary tumors of the pancreas are genetically distinct from pancreatic ductal adenocarcinomas and almost always harbour beta-catenin mutations. *Am J Pathol* 2002; 160: 1361–9.

41. El-Bahrawy MA, Rowan A, Horncastle D, et al. E-cadherin/catenin complex status in solid pseudopapillary tumor of the pancreas. *Am J Surg Pathol* 2008; 32: 1–7.

42. Heiser PW, Cano DA, Landsman L, et al. Stabilization of beta-catenin induces pancreatic tumor formation. *Gastroenterology* 2008; 135: 1288–300.

43. Chakhachiro ZI, Zaatar G. Solid-pseudopapillary neoplasm: a pancreatic enigma. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133: 1989–93.

44. Adsay NV, Klimstra DS, Compton CC. Cystic lesions of the pancreas. Introduction. *Semin Diagn Pathol* 2000; 17: 1–6.

45. Nakahara K, Kobayashi G, Fujita N, et al. Solid-pseudopapillary tumor of the pancreas showing a remarkable reduction in size over the 10-year follow-up period. *Intern Med* 2008; 47: 1335–9.

46. Tang LH, Aydin H, Brennan MF, et al. Clinically aggressive solid pseudopapillary tumors of the pancreas: a report of two cases with components of undifferentiated carcinoma and a comparative clinicopathologic analysis of 34 conventional cases. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 512–9.

Prof. Dr. med. Irene Esposito

Geboren 1972. Medizinstudium in Pisa (Italien) von 1991–1997. Facharztausbildung am Institut für Pathologie der Universität Pisa (Italien) von 1997–2002. Seit 2002 Fachärztin für Pathologie. 2007 Verleihung der Venia legendi an der Medizinischen Fakultät der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg. 2008 Leiterin der Mauspathologie am Helmholtz-Zentrum München. 2009 Berufung W3-Professur für Allgemeine Pathologie an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg. 2010 Berufung W2-Professur für Tumorphologie an der Technischen Universität München.



Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 35:

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: KREON 10.000 Einheiten – Kapseln: 1 Kapsel enthält: 150 mg Pankreatin entsprechend 10.000 Lipase-, 8.000 Amylase- und 600 Protease-Einheiten nach Ph.Eur.; Sonstige Bestandteile: Mikropellets: Macrogol 4000, Hypromellosephthalat, Cetylalkohol, Triethylcitrat, Dimeticon 1000; Kapselhülle: Oberteil: Gelatine, Natriumdodecylsulfat, Farbstoffe Titandioxid (E 171), Eisenoxid rot, gelb und schwarz (E 172); Unterteil: Gelatine, Natriumdodecylsulfat. **KREON 25.000 Einheiten – Kapseln:** 1 Kapsel enthält: 300 mg Pankreatin entsprechend 25.000 Lipase-, 18.000 Amylase- und 1.000 Protease-Einheiten nach Ph.Eur.; Sonstige Bestandteile: Mikropellets: Macrogol 4000, Hypromellosephthalat, Cetylalkohol, Triethylcitrat, Dimeticon 1000; Kapselhülle: Oberteil: Gelatine, Natriumdodecylsulfat, Farbstoffe Titandioxid (E 171), Eisenoxid rot und gelb (E 172); Unterteil: Gelatine, Natriumdodecylsulfat. **KREON 40.000 Einheiten – Kapseln:** 1 Kapsel enthält: 400 mg Pankreatin entsprechend 40.000 Lipase-, 25.000 Amylase- und 1.600 Protease-Einheiten nach Ph.Eur.; Sonstige Bestandteile: Mikropellets: Macrogol 4000, Hypromellosephthalat, Cetylalkohol, Triethylcitrat, Dimeticon 1000; Kapselhülle: Oberteil: Gelatine, Natriumdodecylsulfat, Farbstoffe Titandioxid (E 171), Eisenoxid rot, gelb und schwarz (E 172); Unterteil: Gelatine, Natriumdodecylsulfat. **KREON – Granulat:** 1 Beutel (= 499 mg Granulat) enthält: 300 mg Pankreatin, entsprechend 20.800 Lipase-, 20.800 Amylase- und 1.250 Protease-Einheiten nach Ph.Eur.; Sonstige Bestandteile: Macrogol 4000, Hypromellosephthalat, Cetylalkohol, Triethylcitrat, Dimeticon 1000. **Anwendungsgebiete:** Therapie der exokrinen Pankreasinsuffizienz bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen. Eine exokrine Pankreasinsuffizienz steht häufig mit folgenden Krankheitsbildern in Zusammenhang, aber ist nicht darauf beschränkt: – Mukoviszidose (cystischer Fibrose), – Chronische Pankreatitis, – Pankreasoperationen, – Magenresektion, – Bauchspeicheldrüsenkrebs, – Gastrointestinalen Bypassoperationen (z. B. Billroth II Resektion), – Verschluss des Bauchspeicheldrüsen- oder Gallenganges (z. B. durch einen Tumor), – Shwachman-Diamond Syndrom, – Akute Pankreatitis. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Pankreatin gewonnen aus Schweinepankreas bzw. nachgewiesener Schweinefleischallergie oder einen der sonstigen Bestandteile. **Wirkstoffgruppe:** ATC-Code: A09AA02; Pharmakotherapeutische Klasse: Enzymhaltige Zubereitungen; Multienzyme. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rp, apothekenpflichtig. **Inhaber der Zulassung:** Abbott Products GmbH, 1230 Wien. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, zu Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und zu Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.

Stand 01/2011.

Aktuelle Bilder: Schmerzen im linken Unterbauch und doch keine Divertikulitis

W. Schima, E. Eisenhuber-Stadler

Eine 60-jährige Patientin wurde wegen seit 2 Tagen bestehenden heftigen Schmerzen im linken Unterbauch unter dem Verdacht einer Divertikulitis stationär aufgenommen. Bei Inspektion zeigte sich eine Druckschmerzhaftigkeit im linken Unterbauch, das Labor zeigt eine geringe Erhöhung des CRP auf 24,9 mg/l (normal ≤ 10 mg/l), die Leukozyten waren im Normbereich ($7,4 \times 10^9/l$; normal $4,3\text{--}10,0 \times 10^9/l$). Die Patientin wurde zur weiteren Abklärung noch vor einer Kolonoskopie

zu einer kontrastmittelverstärkten Multidetektor-CT (MDCT) des Abdomens zugewiesen.

Die MDCT zeigte ein Colon sigmoideum mit einigen Divertikeln (Abb. 1). Allerdings zeigte sich eine entzündete Appendix epiploica am C. sigmoideum mit infiltrativen Veränderungen des perisigmoidealen Fettgewebes. Die CT zeigt den typischen Befund einer ovalen Appendix epiploica mit einem zentralen thrombosierte Gefäß und einem peripheren Halo, der den entzündlichen Veränderungen entspricht (Abb. 1). Pathophysiologisch handelt es sich dabei meist um eine Torsion einer der vielen fetthaltigen Appendices epiploicae des Kolons. Bei der Appendicitis epiploica handelt es sich um eine wichtige Differenzialdiagnose zur Divertikulitis bei Patienten mit Schmerzen im linken Unterbauch. Es handelt sich eine selbstlimitierende Erkrankung, die keiner antibiotischen Therapie oder Intervention bedarf. Die Patientin wurde mit Buscopan und Novalgin behandelt und konnte nach 3 Tagen das Krankenhaus verlassen.

Korrespondenzadresse:

Prim. Univ.-Doz. Dr. Wolfgang Schima, MSc

Abteilung für Radiologie und bildgebende Diagnostik
KH Göttlicher Heiland

A-1170 Wien, Dornbacher Straße 20–28

E-Mail: wolfgang.schima@khgh.at und

Abteilung für Radiologie, Herz-Jesu-Krankenhaus

A-1030 Wien, Baumgasse 20A



Abbildung 1a: Die axiale kontrastmittelverstärkte Multidetektor-CT (MDCT) zeigt eine fetthaltige Appendix epiploica (Pfeil) mit einem entzündlichen Halo und einem zentralen „Punkt“, der dem thrombosierte nutritiven Gefäß entspricht. Pfeilspitze: Colon sigmoideum.

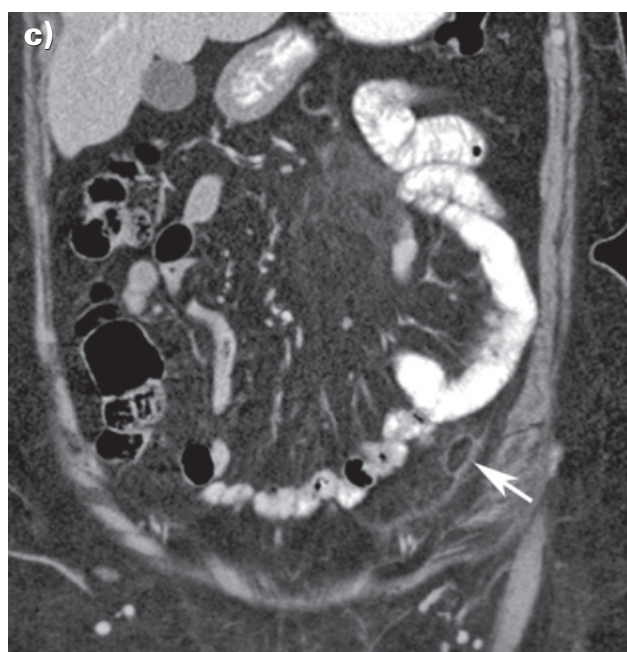
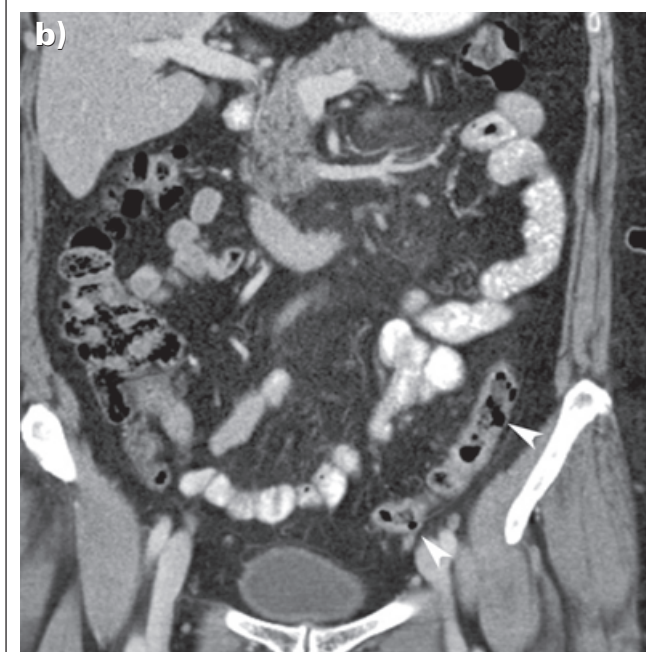


Abbildung 1b, c: Die koronalen MDCT-Rekonstruktionen zeigen anschaulich das Colon sigmoideum mit einzelnen Divertikeln (Pfeilspitzen), jedoch ohne Anzeichen einer Divertikulitis. Die entzündlichen Veränderungen sind auf die Appendix epiploica und das umgebende Fettgewebe beschränkt (Pfeil).

Filme auf www.kup.at/gastroenterologie:

Diese Bilder finden Sie demnächst auch als Videofilm auf unserer Homepage!

Für Sie gelesen

Zusammengefasst von L. Rohrmoser

■ Global Investigation of Therapeutic Decisions in Hepatocellular Carcinoma and of Its Treatment with Sorafenib (GIDEON) – Second Interim Analysis in More Than 1,500 Patients: Clinical Findings in Patients with Liver Dysfunction

Marrero JA et al. *J Clin Oncol* 2011; 29 (Suppl): # 4001.

Das hepatozelluläre Karzinom stellt für Onkologen und Hepatologen eine Herausforderung dar, da es nicht nur eine der häufigeren Krebsarten und nicht selten inoperabel ist, sondern auch eine mit grundsätzlich eher schlechter Prognose.

Die GIDEON-Studie (Global Investigation of therapeutic DEcisions in hepatocellular carcinoma and Of its treatment with sorafeNib) ist die größte prospektive Studie zum nicht resektablen hepatozellulären Karzinom (HCC) unter „Real-life“-Bedingungen. Über 3000 Patienten aus 39 Ländern nehmen an dieser noch laufenden Phase-IV-Studie zum oralen Multikinasehemmer Sorafenib (Nevaxar®) bei HCC teil. Das Ziel ist, primär die Sicherheit von Sorafenib zu erfassen, aber sekundär auch die Wirkung insgesamt und auf verschiedene Subgruppen, Therapiedauer und andere Details zur Therapie des HCC mit Sorafenib näher zu erforschen. Eine Besonderheit der GIDEON-Studie ist, dass Patienten im Child-Pugh-Stadium B inkludiert wurden. Tatsächlich sogar auch Patienten mit Child-Pugh C, doch war deren Zahl zu klein für eine valide statistische Auswertung.

Neue Daten

Prof. Jorge Marrero von der University of Michigan präsentierte auf der Jahrestagung der „American Society of Clinical Oncology“ (ASCO) die jüngsten Zwischenergebnisse der GIDEON-Studie, die plangemäß durchgeführt wurde, als 1571 Patienten über > 4 Monate nachverfolgt wurden. 61 % waren im Child-Pugh-Stadium A (n = 957), 23 % in Child-Pugh B (n = 367) und 2 % in Child-Pugh C (n = 35). Die Daten zeigen sich insgesamt konsistent mit jenen der ersten Auswertung wie auch der SHARP-Zulassungsstudie [1] für Sorafenib.

Das Child-Pugh-Stadium spielte bei der Entscheidung hinsichtlich der Anfangsdosis keine große Rolle: In 77 % der Fälle mit Child-Pugh A und 71 % der Fälle mit Child-Pugh B betrug die Initialdosis 800 mg, in 20 bzw. 23 % 400 mg. Die Therapiedauer war bei Child-Pugh-B-Patienten im Durchschnitt etwas kürzer als bei Patienten im Child-Pugh-A-Stadium (9 bzw. 14 Wochen).

Die Gesamtüberlebenszeit betrug bei Patienten mit Child-Pugh A zu Studieneintritt im Median 10,3 Monate (284–341 Tage). Die entsprechenden Werte bei Child-Pugh B waren 4,8 Monate (126–189 Tage) und bei Child-Pugh C 2 Monate (46–94 Tage). Ähnlich gute Werte zeigen sich bei der „time to progress“ (radiologische Evaluierung mit RECIST v 1.0): 4,2 Monate (119–146 Tage) bei Child-Pugh A, 3,6 Monate (93–

140 Tage) bei Child-Pugh B und 2,1 Monate (28–110 Tage) bei Child-Pugh C zu Studieneintritt.

Sicherheit

Wie schon in der ersten Interimsanalyse zeigte sich auch in dieser Auswertung eine geringe Zahl an schweren Nebenwirkungen (Tab. 1). Die vermehrten Todesfälle bzw. die verkürzte Überlebenszeit bei den Child-Pugh-Stadien B und C im Vergleich zu Child-Pugh A waren aufgrund der schlechteren Prognose zu erwarten. Das zeigt sich auch darin, dass die Patienten mit Child-Pugh B zu Studienbeginn keine höhere Inzidenz an medikamentenbezogenen unerwünschten Effekten hatten, aber sehr wohl eine höhere Inzidenz an leberassoziierten unerwünschten Wirkungen. Der Großteil der Todesfälle in allen 3 Subgruppen war auf HCC oder andere Lebererkrankungen zurückzuführen.

Die Art der aufgetretenen Nebenwirkungen entspricht ebenfalls bisherigen Beobachtungen bei einer Behandlung mit Sorafenib. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Diarrhö, Hand-Fuß-Syndrom, Fatigue und Ausschlag (Tab. 2). Insgesamt traten sehr wenige schwere Nebenwirkungen auf und die Nebenwirkungsarten und -raten waren bei Patienten mit Child-Pugh A und Child-Pugh B sehr ähnlich. Wie schon in der ersten Zwischenanalyse war lediglich die Zahl an Patienten mit Fatigue in der Gruppe mit Child-Pugh C höher als in den beiden anderen Gruppen. Auch bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion wurden keine unerwarteten Nebenwirkungen beobachtet.

Schlussfolgerungen

Die Rate an schweren Nebenwirkungen bei der Therapie des HCC mit Sorafenib ist auch in der zweiten GIDEON-Interims-

Tabelle 1: Übersicht über unerwünschte Ereignisse und Nebenwirkungen bei Studieneintritt nach Child-Pugh-Stadium gegliedert. Nach [2].

	Gesamt	Child-Pugh A	Child-Pugh B	Child-Pugh C
n	1571	957	367	35
Unerwünschte Ereignisse („adverse events“ [AE])	83 %	82 %	89 %	86 %
Nebenwirkungen („drug-related AE“)	64 %	67 %	63 %	46 %
Unerwünschte Ereignisse Grad 3/4	30 %	29 %	31 %	34 %
Nebenwirkungen Grad 3/4	23 %	24 %	22 %	23 %
Schwere unerwünschte Ereignisse („serious AE“*)	37 %	29 %	56 %	63 %
Schwere Nebenwirkungen („serious drug-related AE“*)	9 %	8 %	15 %	6 %
Therapieabbrüche aufgrund AE	28 %	24 %	38 %	51 %
Todesfälle	22 %	16 %	34 %	37 %

* Schwere unerwünschte Ereignisse/Nebenwirkungen sind mit einem der folgenden Ergebnisse definiert: Tod, Lebensbedrohung, Hospitalisierung oder Verlängerung eines Spitalsaufenthalts, schwere oder dauerhafte Behinderung, angeborene Defekte/Anomalitäten oder andere medizinisch bedeutende Ereignisse.

Tabelle 2: Nebenwirkungen („treatment-emergent drug-related adverse events“), die bei > 5 % der Studienpopulation auftraten, nach Child-Pugh-Stadium bei Studieneintritt gegliedert. Nach [2].

	Gesamt	Gesamt Grad 3/4	Child- Pugh A	Child- Pugh B	Child- Pugh C
n	1571	1571	957	367	35
Durchfall	25 %	3 %/0 %	26 %	23 %	9 %
Hand-Fuß-Syndrom	24 %	5 %/0 %	29 %	15 %	3 %
Fatigue	14 %	3 %/< 1 %	13 %	10 %	17 %
Ausschlag/ Desquamation	12 %	2 %/< 1 %	13 %	10 %	6 %
Anorexie	9 %	1 %/0 %	10 %	8 %	3 %
Hypertonie	7 %	2 %/0 %	9 %	3 %	0 %
Alopezie	6 %	0 %/0 %	8 %	3 %	3 %
Übelkeit	6 %	< 1 %/0 %	5 %	5 %	6 %
Gewichtsverlust	5 %	< 1 %/0 %	5 %	4 %	3 %

analyse von 1500 Patienten mit mindestens 4 Monaten Therapiedauer gering. Zwischen Child-Pugh-A- und -B-Patienten bestehen keine großen Unterschiede hinsichtlich Nebenwir-

kungsraten und -arten. Die Gesamtüberlebensrate der Child-Pugh-A-Patienten unter Sorafenib-Therapie ist mit durchschnittlich 10,3 Monaten vergleichbar mit jener in der SHARP-Zulassungsstudie (10,7 Monate) [1].

Die GIDEON-Studie ist nicht abgeschlossen. Weitere Ergebnisse dürfen nächstes Jahr erwartet werden.

Literatur:

1. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al.; SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359: 378–90.
2. Marrero JA, Lencioni R, Kudo M, et al. Global Investigation of Therapeutic Deci-

sions in Hepatocellular Carcinoma and of its Treatment with Sorafenib (GIDEON) second interim analysis in more than 1,500 patients: Clinical findings in patients with liver dysfunction. *J Clin Oncol* 2011; 29 (Suppl): # 4001.

Korrespondenzadresse:

Livia Rohrmoser

A-3830 Waidhofen/Thaya

Puch 15

E-Mail: rohrmoser@texte-aktuell.at

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 43:

Pegasys® 135 bzw. 180 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Eine Fertigspritze enthält Peginterferon alfa-2a* 135 bzw. 180 Mikrogramm. Jede Fertigspritze mit 0,5 ml Lösung enthält 135 bzw. 180 Mikrogramm Peginterferon alfa-2a*. Die Stärke bezieht sich auf die Menge des Interferon alfa-2a Anteils von Peginterferon alfa-2a ohne Berücksichtigung der Pegylierung. *Der arzneilich wirksame Bestandteil, Peginterferon alfa-2a, ist ein kovalentes Konjugat des Proteins Interferon alfa-2a, das mittels rekombinanter DNA-Technologie in *Escherichia coli* mit bis-[Monomethoxy-Polyethylenglykol] hergestellt wird. Die Wirksamkeit dieses Arzneimittels sollte nicht mit der Wirksamkeit anderer pegylierter oder nicht pegylierter Proteine derselben therapeutischen Klasse verglichen werden. Für weitere Informationen siehe veröffentlichte Fachinformation Abschnitt 5.1 „Pharmakodynamische Eigenschaften“. Sonstiger Bestandteil: Benzylalkohol (10 mg/1 ml). **Anwendungsgebiete:** Chronische Hepatitis B: Pegasys ist indiziert zur Behandlung der HBeAg-positiven und HBeAg-negativen chronischen Hepatitis B bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung, mit Nachweis viraler Replikation, erhöhten GPT-Werten und histologisch verifizierter Leberentzündung und/oder -fibrose (siehe veröffentlichte Fachinformation Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ und 5.1 „Pharmakodynamische Eigenschaften“). Chronische Hepatitis C: Pegasys ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer Hepatitis C, deren Serum HCV-RNA-positiv ist, einschließlich Patienten mit kompensierter Zirrhose und/oder mit einer klinisch stabilen HIV-Begleitinfektion (siehe veröffentlichte Fachinformation Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“). Pegasys wird bei Patienten mit chronischer Hepatitis C am besten in Kombination mit Ribavirin angewendet. Die Kombination von Pegasys und Ribavirin ist indiziert bei unvorbehandelten Patienten und bei Patienten, bei denen eine vorhergehende Therapie mit Interferon alfa (pegyliert oder nicht pegyliert) alleine oder in der Kombinationstherapie mit Ribavirin versagt hat. Die Monotherapie ist hauptsächlich bei einer Intoleranz oder Kontraindikationen gegen Ribavirin indiziert. **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, alfa-Interferone oder einen der sonstigen Bestandteile. – Hepatitis als Autoimmunerkrankung. – Schwere Dysfunktion der Leber oder dekompensierte Leberzirrhose. – Neugeborene und Kleinkinder bis zu 3 Jahren, da das Arzneimittel Benzylalkohol enthält (siehe veröffentlichte Fachinformation Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ zu Benzylalkohol). – Schwere vorbestehende Herzerkrankung in der Anamnese, einschließlich instabiler oder unkontrollierter Herzerkrankung in den vergangenen sechs Monaten (siehe veröffentlichte Fachinformation Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“). – Die Anwendung von Pegasys ist bei HIV-HCV-Patienten mit Zirrhose und einem Child-Pugh-Wert ≥ 6 kontraindiziert, es sei denn, dies beruht ausschließlich auf einer indirekten Hyperbilirubinämie, die durch Arzneimittel wie Atazanavir und Indinavir verursacht wurde. – Anwendung von Pegasys in Kombination mit Telbivudin (siehe veröffentlichte Fachinformation Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“). Wenn Pegasys in Kombination mit Ribavirin angewendet werden soll, beachten Sie bezüglich der Kontraindikationen zu Ribavirin auch die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) von Ribavirin. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Natriumchlorid, Polysorbat 80, Benzylalkohol (10 mg/1 ml), Natriumacetat, Essigsäure, Wasser für Injektionszwecke. **Inhaber der Zulassung:** Roche Registration Limited, 6 Falcon Way, Shire Park, Welwyn Garden City, AL7 1TW, Vereinigtes Königreich. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Immunstimulanz/Cytokin, ATC-Code: L03A B11. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen sowie Informationen zu Schwangerschaft und Stillzeit und zu Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 11:

Colidimin 200 mg-Filmtabletten. Zusammensetzung: 1 Filmtablette enthält: Rifaximin 200 mg. **Hilfsstoffe:** Carboxymethylstärke-Natrium, Glycerol(mono/di/tri)(palmitat/stearat), hochdisperses Siliciumdioxid, Talkum, mikrokristalline Cellulose, Hypromellose, Titandioxid (E171), Natriumedetat, Propylenglycol, Eisenoxid (E 172). **Anwendungsgebiete:** – Kausale Behandlung von Erkrankungen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die durch Rifaximin-sensitive Bakterien im Gastrointestinaltrakt verursacht, bzw. mitverursacht werden, wie: unkomplizierte Divertikelerkrankungen, hepatische Enzephalopathie, pseudomembranöse Kolitis durch *Clostridium difficile*, bakterielles Überwucherungs-Syndrom, Reisediarrhoe verursacht durch nicht-invasive enteropathogene Bakterien; – Präoperative Darmdekontamination. Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen. **Gegenanzeigen:** Colidimin 200 mg-Filmtabletten dürfen nicht angewendet werden: Bei bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Rifaximin und andere Rifamycin-Derivate sowie einen der sonstigen Bestandteile des Präparates. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Intestinale Antibiotika, Antibiotika (Rifaximin). **ATC-Code:** A07AA11 **Packungsgrößen:** 12 Stück; 36 Stück. **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Kassenstatus:** 12 Stück: Green Box, OP II verschreibbar; 36 Stück: Green Box **Zulassungsinhaber:** Gebro Pharma GmbH, 6391 Fieberbrunn. **Stand der Fachkurzinformation:** Oktober 2010. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen sowie Gewöhnungseffekten entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.

Update Hepatitis-C-Therapie: Altbewährtes und neue Therapieansätze*

P. Ferenci, H. Hofer

Aus der Klinischen Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin 3, Medizinische Universität Wien

Die Therapie der chronischen Hepatitis C hat in den vergangenen 25 Jahren erstaunliche Fortschritte gemacht. 1986 wurde erstmals Interferon- α 2 mit sehr bescheidenen Erfolgen eingesetzt, 1991 wurde Ribavirin als Monotherapie eingesetzt, die zur Besserung der Transaminasen führte, aber sonst keine weiteren Effekte hatte. Erst die Kombination dieser fast uneffektiven Therapien ergab erstmals eine wirksame Behandlungsmethode. Durch Pegylierung von Interferon- α 2 wurde die Rate an Dauerheilungen („sustained virologic response“ [SVR]) weiter verbessert. Durch Zulassung zweier direkt antiviraler Substanzen (DAA) stehen wir vor einer Revolution der Therapiemöglichkeiten.

■ Derzeitige Standardtherapie (siehe EASL-Konsensus 2011)

Die derzeitige Standardtherapie ist die Kombination eines pegylierten Interferons (180 μ g/Woche Pegasys® [Roche] oder 1,5 μ g/kg/Woche PegIntron® [MSD]) mit Ribavirin (Copegus® [Roche], Rebetol® [MSD]). Die Dosierung und Therapiedauer hängen vom Virusgenotyp (1–6) und von der Geschwindigkeit der Viruselimination ab:

- Patienten mit Genotyp 1 und 4: Pegyliertes Interferon + Ribavirin (ca. 13 mg/kg/d) für 24–72 Wochen.
- Patienten mit Genotyp 2 und 3: Pegyliertes Interferon + 800 mg Ribavirin/d für 16–24 Wochen.
- Für die Genotypen 5 und 6 gibt es keine Angaben hinsichtlich Dauer und Dosierung.

Neben den Neuentwicklungen von Medikamenten hat die Forschung neue Erkenntnisse zum Ablauf der antiviralen Kombinationstherapie gebracht:

1. Die Therapiedauer hängt von der Geschwindigkeit der Viruselimination ab. Wenn bereits nach 4 Wochen bei Patienten mit GT1 oder –4 das Virus nicht mehr nachweisbar ist, kann die Therapiedauer auf 24 Wochen mit einer SVR-Rate von > 80 % reduziert werden. Patienten, die erst nach 12 Wochen negativ werden, werden 48 Wochen behandelt, und diejenigen, die nach 12 Wochen noch HCV-RNA-positiv sind (aber mindestens einen Abfall des Virustiters um 2 log haben), 72 Wochen lang. Dieses Therapiekonzept nennt man „response-guided therapy“ (RGT). Dieses Prinzip wird mit Modifikationen in der Triple-Therapie beibehalten.
2. Durch eine genomweite Assoziationsanalyse wurde ein genetischer Faktor identifiziert, der das Ansprechen auf Interferon voraussagt. Patienten, die homozygot für das C-Allel eines SNP im Bereich des IL28B-Gens sind, haben eine etwa 85%ige Chance auf SVR, T-Allel-Träger nur eine

etwa 40%ige. Für die Therapiewahl spielt dieser Test derzeit keine Rolle.

■ Was sind „direct-acting antivirals“ (DAA)?

DAA blockieren an verschiedenen Stellen die Virusreplikation. Für die Therapie wurden bisher Hemmer der HCV-Protease (NS3-Region des Virus) und der RNA-abhängigen RNA-Polymerase (NS5-A und -B) erforscht. Hemmung der Virusreplikation ist nicht gleichbedeutend mit Viruselimination. Für diese Funktion ist Interferon/Ribavirin unerlässlich.

Von den > 70 in klinischer Testung befindlichen Substanzen wurden die ersten 2 von der FDA und der EMEA zugelassen und werden in Kürze in Österreich verfügbar sein: Boceprevir (BOC, Victrelis® [MSD]) und Telaprevir (TPV, Incivo® [Janssen]). Beide sind chemisch lineare Ketamine. Auch wenn das Wirkprinzip gleich ist, gibt es bedeutende Unterschiede zwischen beiden Medikamenten. Leider wurden die Zulassungsstudien nach völlig unterschiedlichen Protokollen durchgeführt, sodass ein direkter Vergleich nicht möglich ist.

■ Klinischer Einsatz von DAA

De-novo-Patienten

Telaprevir

Für die Zulassung wurden 2 Phase-3-Studien (Tab. 1) durchgeführt: In der ADVANCE-Studie wurde Telaprevir in Kombination mit Peginterferon/Ribavirin (PEG/RBV) 8 oder 12 Wochen lang gegeben, gefolgt von weiteren 12–16 Wochen PEG/RBV, die Gesamttherapiedauer betrug somit 24 Wochen. Bei Patienten mit „extended rapid viral response“ (eRVR) (HCV-RNA nach Woche 4 und/oder 12 Wochen nicht nachweisbar) wurde die Therapie nach 24 Wochen beendet, bei Patienten ohne eRVR für weitere 24 Wochen mit PEG/RBV verabreicht (Gesamttherapiedauer 48 Wochen). In der anderen Phase-3-Studie (ILLUMINATE) brachte eine Verlängerung der Therapiedauer auf 48 Wochen einen zusätzlichen Benefit.

Allerdings wurde in einer der Phase-2-Studien (PROVE 2) in einer Gruppe bereits nach 12 Wochen die Triple-Therapie beendet, die Heilungsraten waren nicht unterschiedlich von der 24-Wochen- (PEG+RBV) Gruppe.

Boceprevir

Für Boceprevir wurde nur eine Phase-3-Studie (Tab. 1) durchgeführt (SPRINT-2). Alle Patienten erhielten zunächst PEG/RBV für 4 Wochen („lead-in“), danach wurden sie in 3 Gruppen randomisiert, eine Gruppe erhielt Boceprevir + PEG/RBV für 44 Wochen (Gesamttherapiedauer: 48 Wochen), bei der zweiten Gruppe konnte bei Patienten mit eRVR (HCV-RNA von

* Dieser Beitrag ist auch in *clinicum* 2011; 7/8: 16–9 erschienen.

Woche 8 bis 24 Wochen nicht nachweisbar) die Therapie nach 28 Wochen beendet werden. Wie zu erwarten hatten Patienten, die nach 4 Wochen bereits HCV-RNA-negativ waren (RVR), auch unter der Standardtherapie die gleich hohen Ansprechraten wie jene, die ab Woche 4 eine Triple-Therapie bekamen.

Therapieversager auf Vortherapie mit PEG/RBV

Durch die derzeitige Standardtherapie mit PEG/RBV kann etwa die Hälfte der Patienten geheilt werden. Es gibt mehrere Ursachen für ein Therapieversagen: Entweder war die Therapie zu kurz, die Medikamenteneinnahme ungenügend oder der Patient ist interferonresistent (z. B. Träger des IL28B-SNP-T-Allels).

Im Prinzip gibt es 3 verschiedene Arten von Non-Response:

- Relapser: Patient ist zu Therapieende HCV-RNA-negativ und wird danach wieder positiv.
- Partieller Responder: Patient hat zu Woche 12 einen Abfall der HCV-RNA > 2 log, wird aber nie HCV-RNA-negativ.
- Null-Responder: Abfall der HCV-RNA zu Woche 12 < 2 log.

In der Non-Responder-Studie mit Telaprevir (REALIZE) wurde das Ansprechen auf die Vortherapie erhoben, und die Patienten entsprechend ausgewertet. Außerdem erhielt eine Gruppe ein 4-wöchiges „lead-in“ mit PEG/RBV. Alle Patienten erhielten TPV für 12 Wochen und wurden insgesamt 48 Wochen lang behandelt.

In der Studie mit Boceprevir wurden die Patienten entweder als Relapser oder als Non-Responder gemäß dem Ansprechen auf die „Lead-in“-Periode ($<$ oder > 1 log Abfall) klassifiziert. Die Therapiedauer war 36 (Patienten mit eRVR) oder 48 Wochen (ähnliches Design wie die SPRINT-2-Studie) (Tab. 2).

Zusammenfassung der Resultate der Phase-3-Studien mit DAA

1. Die Triple-Therapie verbessert die Heilungsdaten bei allen untersuchten Patientenkollektiven.
2. Am meisten profitieren Relapser von der Triple-Therapie.
3. Bei bisher unbehandelten Patienten mit RVR (HCV-RNA nach 4 Wochen Therapie mit PEG/RBV nicht nachweisbar, in Österreich ca. 25 % der Patienten) bringt die Triple-Therapie keinen zusätzlichen Benefit.
4. Nullresponder mit Leberzirrhose sprechen kaum auf eine Triple-Therapie an, insgesamt ist die Erfahrung bei Zirrhose sehr limitiert.

Tabelle 1: Phase-3-Studien mit DAA bei bisher unbehandelten Patienten.

Substanz/Studie	% mit eRVR*	Gesamt-SVR %**	% SVR bei eRVR	% SVR bei Kontrollen
TPV ADVANCE	58	75	83–89	44
TPV	67	72	92 (24 Wo)	–
ILLUMINATE			88 (48 Wo)	
BOC SPRINT 2	44,6	66	96,9	38

DAA: direct antivirale Substanz; eRVR: extended rapid viral response; SVR: sustained virological response; TPV: Telaprevir; BOC: Boceprevir

* eRVR für Telaprevir (TPV): HCV-RNA nicht nachweisbar Woche 4–12, für Boceprevir (BOC): HCV-RNA nicht nachweisbar Woche 8–24;

** SVR aller Gruppen, die DAA erhielten.

5. Zirka $\frac{1}{3}$ der Nullresponder ohne Zirrhose spricht auf die Therapie an, wobei das Risiko der Entwicklung von resistenten Virusstämmen gegeben ist.

Probleme der Therapie mit DAA

DAA-resistente Virusmutanten

Die linearen Proteaseinhibitoren besitzen *per se* eine niedrige genetische Barriere mit konsekutiv rascher Entwicklung von „resistance-associated variants“ (RAV). Eine begleitende Peginterferon/Ribavirin-Therapie ist unabdingbar. Bei DAA ist die Diskussion über die Entstehung und klinische Bedeutung dieser Mutanten nicht abgeschlossen. Die Testung von Virusklonen vor der Therapie zeigt, dass Virusmutanten bereits vor der Gabe von DAA in einigen Fällen nachweisbar sind. Eine verminderte Interferonsensitivität (z. B. IL28B-T/T oder < 1 log Abfall der Virämie in der „Lead-in“-Phase, Nullresponse bei Vortherapie mit IFN/RBV) oder eine unregelmäßige Medikamenteneinnahme begünstigen die Entstehung und Vermehrung solcher Mutanten. Eine verminderte Interferonsensitivität in der „Lead-in“-Phase zeigte auch in den gegenwärtigen Studien eine deutlich höhere Wahrscheinlichkeit der Entwicklung von RAVs (4 vs. 52 % bzw. 6 vs. 40 %). RAVs sind häufiger bei Patienten mit dem HCV-Genotyp 1a als bei 1b. Die klinische Wertigkeit bzw. Dauer der Persistenz von RAVs ist gegenwärtig noch unzureichend untersucht. Zu bedenken ist auch die Möglichkeit der Transmission von primär resistenten Varianten im Drogenmilieu. Eine weitere wichtige Frage, die aus den gegenwärtigen Studien nicht beantwortet wird, ist die nach Spätrezidiven aufgrund von RAVs mit schlechter Replikationsfitness. Diesbezüglich sind Langzeitstudien im Gange: Sie zeigen, dass nach einigen Monaten die Virusmutanten verschwinden (oder nicht mehr nachweisbar sind) und daher eine Gabe von DAA der zweiten Generation wahrscheinlich nicht beeinflussen. Um das Auftreten von Mutanten frühzeitig zu verhindern, wird die Gabe von DAA frühzeitig beendet, wenn Restviren noch vorhanden sind („futility rule“: TPV: Viruslast > 1000 IU/ml nach 4 Wochen, BOC: Viruslast > 100 IU/ml nach 12 Wochen).

Vorsichtshalber sollten nicht-zirrhose Patienten mit schlechter Ausgangsprognose für ein Ansprechen (hohe Viruslast, IL28B-T-Allel-Träger, Nullresponder auf Vortherapie) derzeit nicht mit DAA behandelt werden, da in den nächsten Jahren potentere antivirale Substanzen auf den Markt kommen werden. Bei Patienten mit Zirrhose sind die „futility rules“ unbedingt zu beachten.

Tabelle 2: Phase-3-Studien mit DAA bei vorbehandelten Patienten.

Substanz/Studie	% SVR-Relapser	% SVR partielle Non-Responder	% SVR Nullresponder**	% SVR bei Kontrollen
TPV* REALIZE	83	59	29	Rel: 44 pNR: 15 NR: 5
BOC* RESPOND 2	2	75	52	Rel: 29 pNR + NR: 5

DAA: direkt antivirale Substanz; SVR: sustained virological response; pNR: partieller Non-Responder; NR: Nullresponder

* Jeweils die fixe 48-Wochen-Therapiegruppe (12 Wochen TPV + 48 Wochen PEG/RBV; 44 Wochen BOC + 48 Wochen PEG/RBV); ** wurden für BOC nicht separat untersucht.

Nebenwirkungen

Beide DAA haben zusätzlich zu den bekannten Nebenwirkungen von PEG/RBV unangenehme Nebeneffekte.

Bei TPV steht die Hautproblematik im Vordergrund. Bis zu 50 % der Patienten klagen über Juckreiz und Ausschläge. Besonders unangenehm ist der perianale Juckreiz, manchmal assoziiert mit blutigen Durchfällen bzw. rektalen Blutungen. Bei etwa 3 % muss die Therapie wegen der Hautproblematik abgebrochen werden. Vom Hersteller wird eine ausführliche Information über die Prophylaxe und Therapie der Hauterscheinungen zur Verfügung gestellt. Eine weitere Nebenwirkung ist die Verstärkung der Anämie.

BOC führt bei 40 % der Patienten zu einer therapiebedürftigen Anämie (Erythropoietingabe oder Bluttransfusionen). Derzeit laufen Studien, ob die Anämie durch eine Reduktion der Ribavirin-Dosis ohne Verminderung des Therapieerfolges beherrscht werden kann. Eine weitere unangenehme, aber nicht gefährliche Nebenwirkung ist eine Dysgeusie.

Medikamenteninteraktionen

Sowohl TPV und BOC werden über das Cytochrom P450 (CYP) 3A abgebaut. Dieses Enzym ist eines der wichtigsten Systeme für den Metabolismus von Medikamenten. Daher sind viele Interaktionen der beiden DAA mit anderen Substanzen zu erwarten. TPV ist sowohl ein Inhibitor als auch ein Induktor von CYP3A, BOC hemmt CYP3A. Für TPV sind die Medikamenteninteraktionen ausführlich untersucht worden, klinisch am wichtigsten sind Interaktionen mit Benzodiazepinen, Immunsuppressiva (Cyclosporin A, Tacrolimus, Spiegel werden etwa 10-fach erhöht), Anti-HIV-Medikamenten (Ritonavir, Efavirenz) und oralen Antikonzeptiva (vermindert Wirkung!). Für BOC sind die Untersuchungen im Gange. Für detaillierte Information siehe: <http://www.hep-druginteractions.org>.

■ Therapieempfehlung 2011

Derzeit gibt es keine klaren Guidelines, welche Patienten DAA erhalten sollen. Die Therapie mit DAA ist teuer, in Österreich wird der Preis zwischen € 20.000,- und 25.000,- liegen, der Gesamtpreis für Boceprevir wird ähnlich sein. Somit wird die Diskussion sowohl medizinische (Tab. 3) als auch ökonomische Argumente beinhalten. Die ÖGGH wird gemeinsam mit der DGVS (D) und der SASL (CH) ein Expertenstatement zu den DAA verfassen. Die darunter stehenden Empfehlungen basieren auf den Vorbesprechungen, werden aber inhaltlich erst bearbeitet. Somit ist diese Empfehlung nicht die offizielle Meinung der ÖGGH, sondern reflektiert die Meinung der Autoren und ist nicht als Guideline zu verstehen.

■ Wer soll derzeit DAA erhalten?

1. Die zweifelsohne beste Indikation sind Relapser auf eine Vortherapie mit PEG/RBV, sie haben eine bis zu 90%ige Chance auf Heilung.
2. Bei der Erstbehandlung gibt es keine klaren Richtlinien. Patienten, die nach einer „Lead-in“-Therapie mit PEG/RBV über 4 Wochen (laut Zulassung für BOC) HCV-RNA-ne-

Tabelle 3: Vergleich Telaprevir und Boceprevir

Parameter	Telaprevir	Boceprevir
Lead-in mit SOC	Nein	Ja: 4 Wochen
Peginterferon-α	2a; 2b	2b (2a)
Dosis	3× 750 mg/d (mit Fett) Gesamt mit RBV: 12 Tabletten/d	3× 800 mg/d Gesamt mit RBV: 18 Tabletten/d
„Futility rule“	HCV-RNA > 1000 IU/ml (Woche 4)	HCV-RNA > 100 IU/ml (Woche 12)
Dauer der PI-Triple-Therapie	8–12 Wochen + 12–40 Wochen SOC	24–44 Wochen + 28–48 Wochen SOC
Kriterium für Therapieverkürzung	Nicht nachweisbare HCV-RNA bis Woche 12 der Triple-Therapie	Nicht nachweisbare HCV-RNA Woche 8–24
Therapieverkürzung möglich bei	58 % (24 Wochen)	44 % (28 Wochen)
SVR	69–75 %	63–66 %
Häufige Nebenwirkungen	Ausschlag, Juckreiz, Anämie, Nausea	Anämie, Dysgeusie

SOC: standard of care; RBV: Ribavirin; PI: Proteaseinhibitoren; SVR: sustained virological response

gativ sind, brauchen keine DAA (eine „Lead-in“-Periode für TPV ist in der Zulassung nicht vorgesehen, sollte aber gefordert werden). Alle anderen Patienten sollten nach 4 Wochen zusätzlich ein DAA bekommen. Unklar ist, ob der IL28B-Genotyp zur Therapieentscheidung herangezogen werden soll.

3. Patienten mit Leberzirrhose und Nullresponse auf eine Vortherapie haben theoretisch den größten Benefit, aber das schlechteste Ansprechen (für TPV 14 %, für BOC liegen keine Daten vor)
4. Partielle Responder/Nullresponder ohne Zirrhose je nach Dringlichkeit (siehe oben).

■ Wer soll nicht mit DAA behandelt werden?

1. Patienten mit Genotyp 2–6
2. Patienten nach Lebertransplantation (Cave: Medikamenteninteraktionen!)
3. Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose

Weiterführende Literatur:

Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 1207–17.

Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 1195–206.

Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 2405–16.

Zeuzem S, Andreone P, Pol S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 2417–28.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. med. Peter Ferenci

Klinische Abteilung Gastroenterologie und Hepatologie

Univ.-Klinik für Innere Medizin III

Medizinische Universität Wien

A-1090 Wien

Währinger Gürtel 18–20

E-Mail: peter.ferenci@meduniwien.ac.at

BEI CHRONISCHER HEPATITIS

DAS **FUNDAMENT** IHRES **THERAPIEERFOLGES**



PEGASYS®

peginterferon alfa-2a (40KD)

WHAT IT TAKES TO SUCCEED

PEG-INS1/05.11

Fachkurzinformation siehe Seite 39



Pharma-News

Falk-Preis 2011

Im Rahmen der Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie (ÖGGH) in Salzburg wurde zum vierten Mal der mit € 4000,- dotierte Falk-Forschungspreis verliehen.

In diesem Jahr erhielt Frau Dr. Emina Dulic-Lakovic von der 4. Medizinischen Abteilung des Wilhelminenspitals der Stadt Wien den Preis für ihre Arbeit „Bleeding from Dieulafoy lesions of the small bowel: a systematic study on epidemiology and efficacy of enteroscopic treatment“.

Der Preis wird von der FALK-Foundation (Freiburg, Deutschland) und der Merck GesmbH (Wien) für Arbeiten junger österreichischer Wissenschaftler auf dem Gebiet der Magen-, Darm- und Lebererkrankungen gestiftet und alle 2 Jahre vergeben.

Die Preisträger werden von einer Jury der ÖGGH nach wissenschaftlichen Gesichtspunkten ermittelt.

Weitere Informationen:

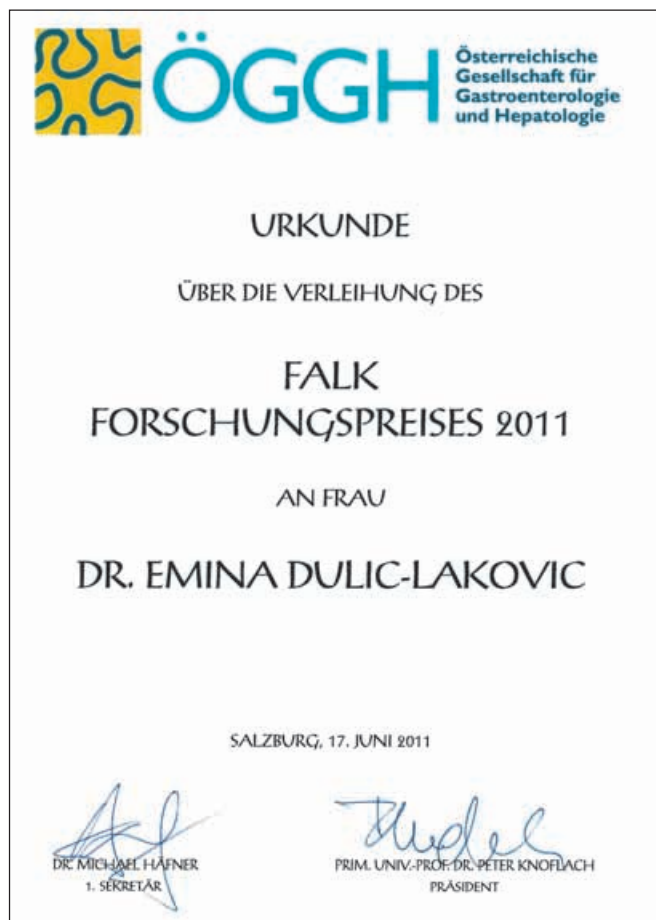
Merck GesmbH

Gerhard Sammerhofer

A-1147 Wien

Zimbagasse 5

E-Mail: gerhard.sammerhofer@merck.at



Probiotikum verringert Atemwegsinfektionen bei Sportlern

Die regelmäßige Einnahme eines Probiotikums (*Lactobacillus casei* Shirota) verringert bei sportlichem Training mit mittlerer bis hoher Trainingsintensität die Häufigkeit von Infektionen der oberen Atemwege. Durchgeführt wurde die jüngst veröffentlichte placebokontrollierte Doppelblindstudie über 4 Monate in der kalten Jahreszeit. Der positive Effekt des Probiotikums könnte unter anderem auf den im Zug der Probiotikaeinnahme erhöhten IgA-Spiegel im Speichel zurückgehen.

Ein intensives sportliches Training über einen längeren Zeitraum wird mit einer vorübergehenden Beeinträchtigung der Immunabwehr in Zusammenhang gebracht. Es geht zum Beispiel mit einer erhöhten Anfälligkeit für Infektionen der oberen Atemwege einher. Es gibt bereits Hinweise, dass Probiotika die Immunfunktion verbessern und die Häufigkeit dieser Infektionen bei Sportlern verringern können. In einer placebokontrollierten Doppelblindstudie von Gleeson et al. [1] wurde dies einer genaueren Prüfung unterzogen.

An der Studie nahmen 84 Sportler im Alter von 18–55 Jahren teil, wobei das Durchschnittsalter bei $27,0 \pm 11,6$ Jahren lag. 30 davon waren Frauen, 54 Männer. Das Spektrum reichte von Hobbyathleten bis zu Olympiateilnehmern. Der Trainingsumfang betrug im Schnitt 10 Stunden pro Woche mit mittlerer bis hoher Intensität und war vor allem auf Ausdauerdisziplinen wie Laufen, Radfahren oder Schwimmen ausgelegt. Die Teilnehmer durften 4 Monate vor Beginn der Studie keine Probiotika zu sich nehmen

und während der Studiendauer keine anderen fermentierten Milchprodukte.

Jeweils 42 Teilnehmer wurden der Placebo- bzw. der Wirkstoffgruppe zugeordnet. Die Teilnehmer in der Wirkstoffgruppe nahmen 16 Wochen lang 2× täglich (mit dem Frühstück und dem Abendessen) 65 ml eines probiotischen Getränks mit mindestens $6,5 \times 10^9$ lebenden Zellen von *L. casei* Shirota zu sich. Einmal pro Woche wurden die Teilnehmer nach Symptomen von Infektionen der oberen Atemwege wie Halsschmerzen, Husten, Schnupfen, Fieber, Muskelschmerzen, Müdigkeit oder Kopfschmerzen gefragt. Auch gastrointestinale Beschwerden wurden erfasst.

Ergebnisse

Von den anfänglich 84 Teilnehmern beendeten 65 die ersten 8 Wochen und 58 die vollen 16 Wochen. Gründe für einen Abbruch der Studienteilnahme waren zum Beispiel Schwierigkeiten, die Probiotika im Flugzeug zu Wettkämpfen mitzunehmen oder Verletzungen, die zu einer Trainingspause führten. Die Adherence der Studienteilnehmer war gut.

In der Probiotikagruppe war der Anteil an Personen, die eine Woche oder mehr Symptome von Infektionen der oberen Atemwege aufwiesen, um 27 % geringer als in der Placebogruppe. Die durchschnittliche Anzahl von Episoden in der Probiotikagruppe war um 50 % niedriger als in der Placebogruppe. Schwere und Dauer der Episoden unterschieden sich zwischen Probiotika- und Placebogruppe zwar nicht, die Teilnehmer aus der Probiotikagruppe berichteten aber geringere Beeinträchtigungen des Trainings. Der Anteil von Teilnehmern, die Medikamente gegen die Symptome verwendeten, war in beiden Gruppen gleich.

Die Häufung gastrointestinaler Beschwerden unterscheidet sich nicht zwischen den beiden Gruppen. In der Placebogruppe hielten die Beschwerden jedoch deutlich länger an als in der Probiotikagruppe (Unterschied: 33 % Zeitdauer).

Bei den Plasmakonzentrationen von IgA und IgM wurden keine Unterschiede zwischen der Probiotika- und der Placebogruppe festgestellt. Die IgA-Konzentration im Speichel hingegen war in der Probiotikagruppe nach 8 und 16 Wochen signifikant erhöht.

Es gibt eine Reihe von Daten, die eine immunmodulatorische Wirkung von Probiotika nach einigen Monaten Einnahme belegen. Die verringerte Häufigkeit von Infektionen der oberen Atemwege im Zuge der Einnahme von *L. casei* Shirota konnte in der vorliegenden Arbeit zwar nicht mit Immunparametern wie Leukozyten, Neutrophilen, Lymphozyten, Monozyten oder Zytokinen in Verbindung gebracht werden. Die in der Probiotikagruppe erhöhten IgA-Werte im Speichel könnten jedoch dahingehend interpretiert werden, dass Probiotika – im diesem Fall *L. casei* Shirota – einem Abfall dieser Immunglobuline entgegenwirkt. Ein Abfall von IgA im Speichel wurde mehrfach mit einer erhöhten Inzidenz von Infektionen in Verbindung gebracht.

Literatur:

1. Gleeson M, Bishop NC, Oliveira M, et al. Daily probiotic's (*Lactobacillus casei* Shirota) reduction of infection incidence in athletes. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2011; 21: 55–64.

Weitere Informationen:

Yakult Österreich GmbH

Dr. Birgit Schmölzer

A-1020 Wien

Praterstraße 66/69a

E-Mail: bschmoelzer@yakult.at

Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie

Mammakarzinom Mammakarzinom

Österreichische Gesellschaft für Senologie

Mammakarzinom

State-of-the-Art | St. Wolfgang, 5.– 8. Oktober 2011

Jahrestagung

Österreichische Gesellschaft für Senologie

Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie

unter der Präsidenschaft von

Univ.-Prof. Dr. Thomas Helbich

Univ.-Prof. Dr. Florian Fitzal

www.aco-asso.at | www.senologie.at

www.medacad.org/senologie-aco2011

Interdisziplinäre Onkologie

Ein offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft für Chirurgische Onkologie (ACO-ASSO)

VORSTAND:

Präsident:

Univ.-Prof. Dr. Thomas Grünberger

Past President:

Univ.-Prof. Dr. Dietmar Öfner-Velano

Generalsekretär:

Univ.-Prof. Dr. Hubert Hauser

Kassier:

Prim. Univ.-Prof. Dr. Jörg
Tschmelitsch

PR-Medienreferentin:

Univ.-Prof. Dr. Daniela Kandioler

Schriftführer:

PD Dr. Paul Sungler

Dr. Reza Asari

Univ.-Prof. Dr. Michael Gnant

Dr. Michael Knauer, Ph.D., FEBS

Prof. Dr. Dr. h.c. P. M. Schlag

Univ.-Prof.

Dr. Sebastian Schoppmann

Schriftleitung:

Univ.-Prof. Dr. Daniela Kandioler

Univ.-Klinik für Chirurgie

Medizinische Universität Wien

Währinger Gürtel 18–20

A-1090 Wien

E-Mail:

daniela.kandioler@meduniwien.ac.at

Homepage:

<http://www.aco-asso.at>



**Austrian Society
of Surgical Oncology**

Editorial

Die Herbstausgabe der „Interdisziplinären Onkologie“ bietet erweiternd zum Inhalt des neu aufgelegten ACO-ASSO-Manuals der chirurgischen Krebstherapie einen Beitrag zum Management des Barrett-Ösophagus. Auf fünf Seiten wird mithilfe zahlreicher Abbildungen das Wichtigste zu dieser präkanzerösen Erkrankung der Speiseröhre zusammengefasst.

Als Fortsetzung unserer Reihe zum Mammakarzinom, dem Schwerpunktthema unserer heurigen Jahrestagung (<http://www.medacad.org/senologie-aco2011/index.html>), widmen sich in dieser Ausgabe L. Ponhold und T. H. Helbich dem Mammographie-screening, einem key issue in der Prävention und Früherkennung.

Ein Exemplar des wie bereits erwähnt neu aufgelegten ACO-ASSO-Manuals ist für jedes Mitglied kostenlos (<http://www.aco-asso.at/manual/mitglieder.html>). Dort finden Sie auch Informationen für zusätzliche Bestellungen.

Ich wünsche Ihnen eine interessante Lektüre und freue mich auf ein Wiedersehen bei der Jahrestagung Anfang Oktober in St. Wolfgang!

*Univ.-Prof. Dr. Daniela Kandioler, MBA
Schriftleiterin*

Neues zum Management des Barrett-Ösophagus

M. Riegler, G. Prager, J. Zacherl

In den vergangenen Jahren haben sich Verständnis und Management des Barrett-Ösophagus stark gewandelt. Barrett-Ösophagus ist eine präkanzeröse Erkrankung der Speiseröhre, welche durch gastroösophagealen Reflux entsteht. Die Diagnose erfolgt durch ein neues Biopsieprotokoll am ösophagogastralen Übergang und Histopathologie entsprechend der Paull-Chandrasoma-Klassifikation. Dies ermöglicht die Erkennung jener Patienten mit einem erhöhten Risiko für ein Ösophagusadenokarzinom und ist bestens für das Therapiemonitoring geeignet (Regression der Pathologie im Barrett-Ösophagus). Im Gegensatz zur abwartenden Surveillance-Strategie unter Protonenpumpenhemmertherapie sprechen rezente Daten für ein aktives chirurgisches Handeln im Frühstadium dieser prämaligen Erkrankung der Speiseröhre. Hier sollen die neuesten Erkenntnisse zur Diagnose und Therapie des Barrett-Ösophagus zusammengefasst werden.

■ Einleitung

Neben Beschwerden (Sodbrennen, Aufstoßen, Schluckstörung) ist die gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD) mit einer onkologisch bedeutsamen morphologischen Komplikation assoziiert: Zylinderepithelösophagus („columnar lined esophagus“ [CLE]) (Abb. 1, 2).

Durch Reflux wird das Plattenepithel des Ösophagus geschädigt, es kommt zur Zylinderzellmetaplasie, es entsteht „cardiac mucosa“ (Abb. 3). In weiterer Folge entsteht durch Einbau einer Parietalzelle in die „cardiac mucosa“ die so genannte „oxynto-cardiac mucosa“; wird hingegen eine Becherzelle („goblet cell“) in die „cardiac mucosa“ eingebaut, dann entsteht die intestinale Metaplasie (Barrett-Ösophagus) (Abb. 3, 4).

Barrett-Ösophagus ist präkanzerös (Adenokarzinom-Inzidenz 0,2–2,0 %/Jahr). Die Prävalenz des Barrett-Ösophagus beträgt 1,6 % in der Normalbevölkerung und 15–35 % bei GERD-Patienten. Die Inzidenz des Ösophagus-Adenokarzinoms (Adeno-CA) hat in den vergangenen 10 Jahren in den USA und in Europa um das 3–4-Fache zugenommen. Entsprechende Inzidenzdaten für das Adenokarzinom der Speiseröhre aus Österreich werden derzeit erhoben, ein mit den USA und Europa vergleichbarer Trend ist aber absehbar. Rezente Daten sprechen dafür, dass das so genannte Kardiakarzinom das im distalen Ösophagus entstandene Adenokarzinom darstellt (siehe unten).

■ Pathogenese des Barrett-Ösophagus (Abb. 4)

Normalerweise sind der Ösophagus mit Plattenepithel und der Magen mit „oxyntic mucosa“ (mit Parietal- und Nebenzellen) ausgekleidet. Durch Reflux geschädigtes Plattenepithel wan-

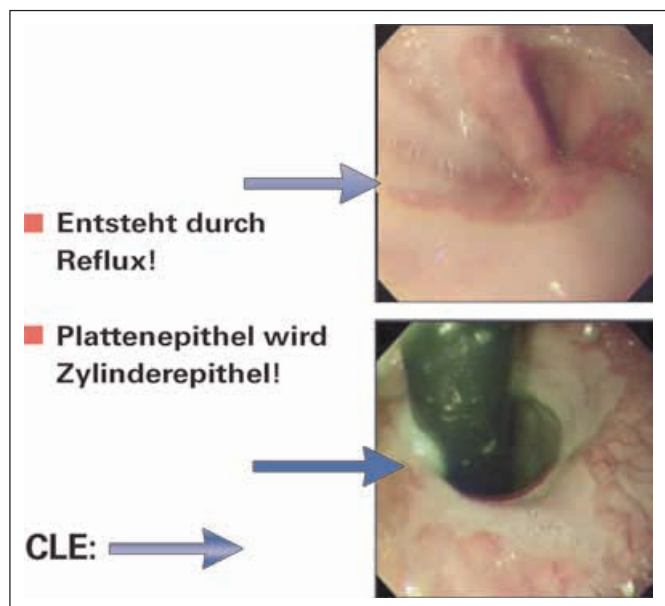


Abbildung 1: Columnar Lined Esophagus (CLE), Zylinderepithel Ösophagus.

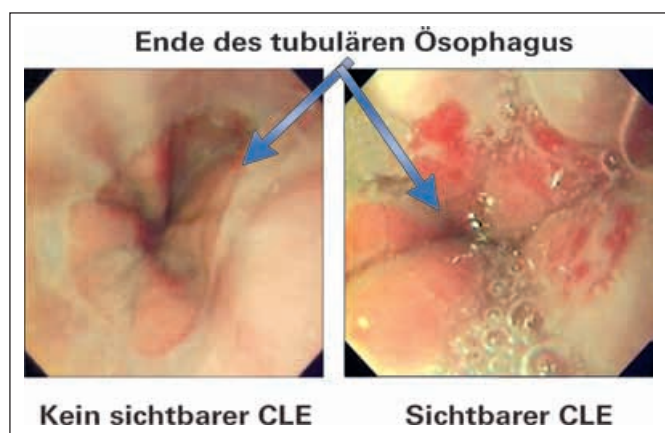


Abbildung 2: Endoskopie bei Columnar Lined Esophagus (CLE).

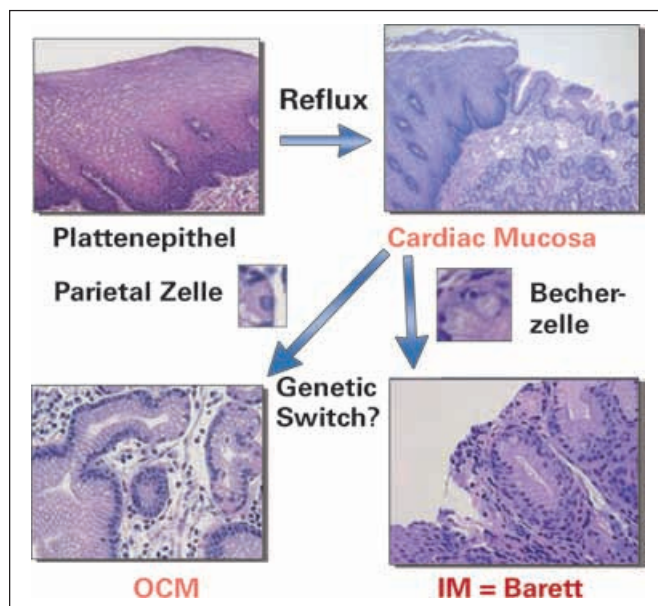


Abbildung 3: Pathogenese von Columnar Lined Esophagus (CLE).

delt sich in Zylinderepithelösophagus (CLE) um. Zuerst kommt es zur Schädigung des Plattenepithels und Entstehung von CLE in jenem Anteil des Ösophagus, der vom unteren Ösophagussphinkter ummantelt ist (= CLE im tubulären Ösophagus). Durch weiteren Reflux kommt es auch zur Schädigung des unteren Ösophagussphinkters, der Ösophagus verliert seine tubuläre Struktur und bildet magenartige Falten (= CLE im sackartigen Ösophagus). Durch CLE und Verlust der tubulären Struktur erhält der Ösophagus ein magenartiges sackartiges Aussehen und kann endoskopisch vom proximalen Magen nicht unterschieden werden, dadurch entstand auch die irrige Meinung, dass Kardia proximaler Magenanteil sei. Deshalb kann auch bei einer endoskopisch normal imponierenden Schleimhautgrenze (= „Magenfalten“ beginnen dort, wo das Plattenepithel endet) ein CLE ohne und mit intestinaler Metaplasie (= Barrett-Ösophagus) nicht ausgeschlossen werden! Im sackartigen Ösophagusanteil kann das so genannte Kardiakarzinom entstehen, im tubulären Ösophagus das Adenokarzinom des Ösophagus. Im eigenen Krankengut haben 22 % der GERD-Patienten einen Barrett-Ösophagus, bei endoskopisch normalem ösophagogastralem Übergang zwischen 10–17 % (entspricht der internationalen Erfahrung).

Cave: Das Kardiakarzinom ist häufig ein Ösophaguskarzinom!

Klinische Konsequenz

Immer eine Biopsie der Mukosagrenze durchführen! Die Histopathologie ergibt die Diagnose (siehe Biopsieprotokoll!).

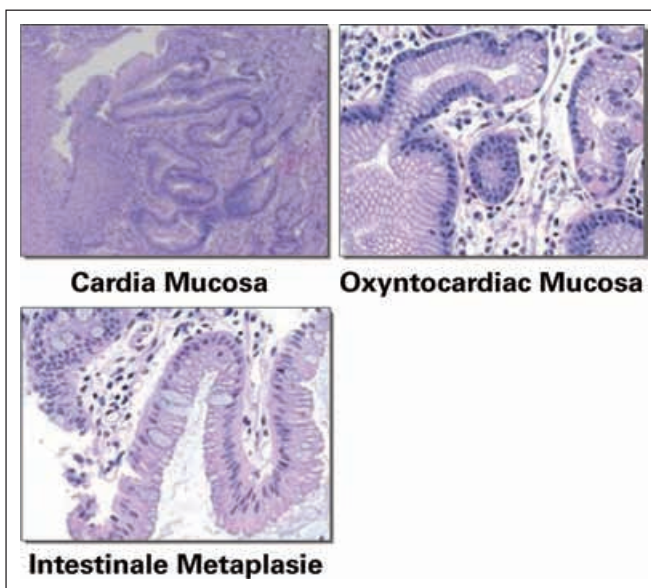


Abbildung 4: Paull-Chandrasoma-Klassifikation des Columnar Lined Esophagus (CLE).

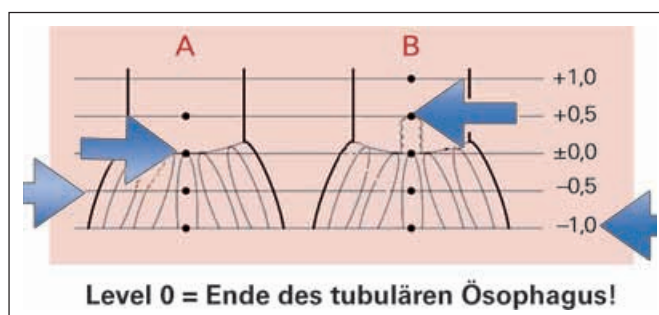


Abbildung 5: Multi-Level-Biopsieprotokoll.

Interpretation

CLE ist ein Nachweis für GERD! Bei CM besteht kein Krebsrisiko, aber das Risiko, eine intestinale Metaplasie (Barrett) zu erleben. Bei OCM besteht kein Risiko für eine intestinale Metaplasie (IM) (IM entsteht nur in CM!). Bei IM in CM, was mit dem Barrett-Ösophagus gleichzusetzen ist, besteht das Risiko, ein Adenokarzinom zu erleben.

■ Biopsieprotokoll bei GERD (Abb. 5–7)

Rationale

Endoskopie und Biopsie sollen jene identifizieren, die ein Risiko für ein Adenokarzinom der Speiseröhre (im tubulären und sackartigen Ösophagus) haben. Das sind jene mit intestinaler Metaplasie im Zylinderepithelösophagus!

Hintergrund

CLE entsteht entsprechend einem typischen proximal-distalen Muster, wobei sich CM immer proximal und OCM distal in

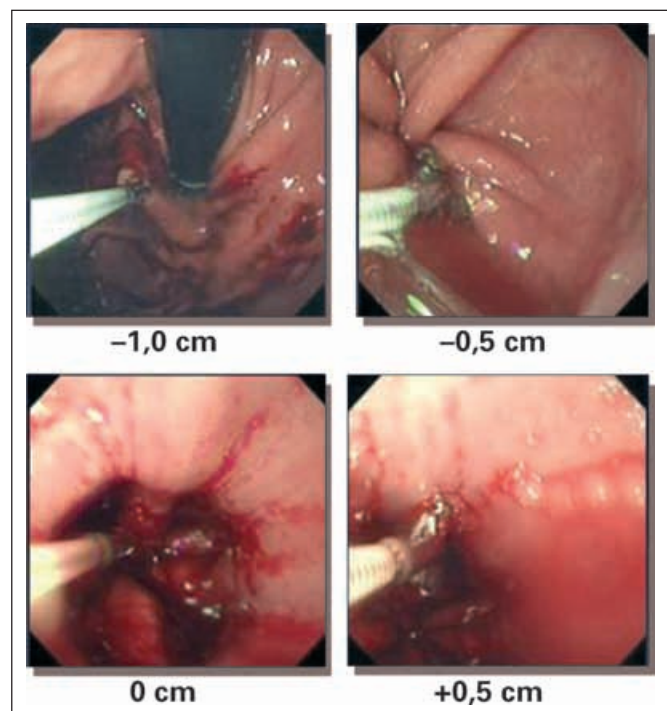


Abbildung 6: Multi-Level-Biopsieprotokoll.

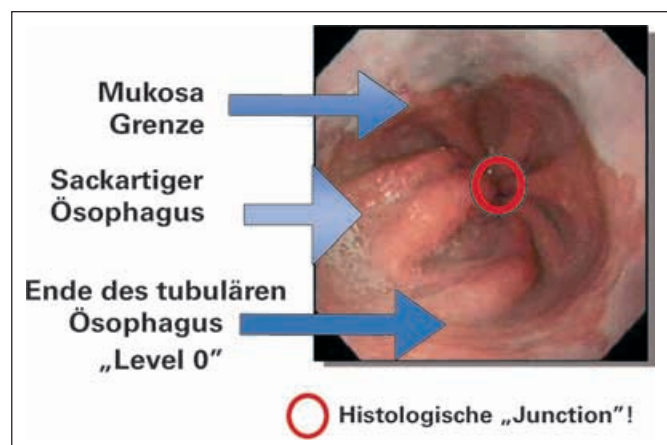


Abbildung 7: Ösophagoskopie: die „wahre“ Junction!

einem CLE-Segment finden. IM entsteht immer proximal, direkt neben dem Plattenepithel.

Klinische Konsequenz

Nachweis von IM durch Biopsien aus der Mukosagrenze im Rahmen der Indexendoskopie; bei jenen mit Barrett-Ösophagus in der Indexendoskopie empfehlen wir ein Multilevel-Biopsieprotokoll aus dem Übergang Ösophagus-Magen, um die Längsausdehnung der IM zu bestimmen und eine Dysplasie auszuschließen. Dysplasien entstehen unregelmäßig verteilt und meist bevorzugt im distalen Drittel des Zylinderepithelösophagus!

Endoskopiebefund (Abb. 7, 8)

Bezüglich des Ösophagus soll er folgende Informationen enthalten: Mukosagrenze, Ende des tubulären Ösophagus, Zwerchfellebene in cm ab Zahnreihe; Länge und Ausdehnung des endoskopisch sichtbaren CLE (= CLE im tubulären Ösophagus).

Biopsielevel (Abb. 7, 8)

Als Referenzebene für Multilevel-Biopsien aus dem distalen Ösophagus-Magen-Übergang dient „Level 0“ = das Ende des tubulären Ösophagus; Levels -0,5 und -1,0 cm sind distale Biopsieebenen, +0,5 und +1,0 cm sind proximale Biopsieebenen. Pro Level empfehlen wir 4-Quadranten-Biopsien. Sichtbarer CLE sollte in 0,5-cm-Schritten bis zur Mukosagrenze biopsiert werden. Biopsien sollten entsprechend den einzelnen Biopsie-

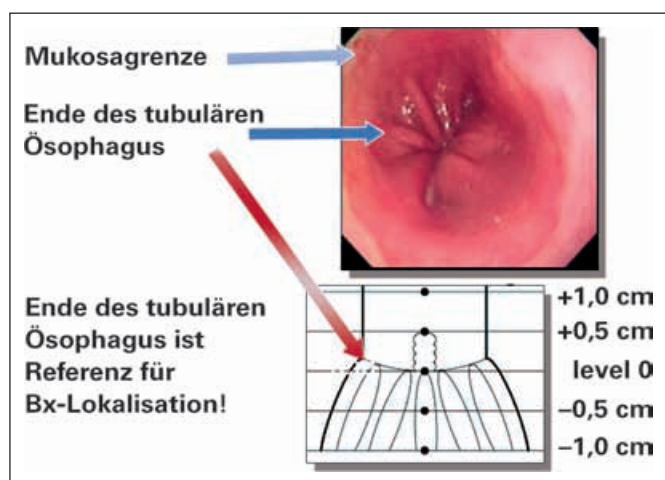


Abbildung 8: Endoskopische „landmarks“.

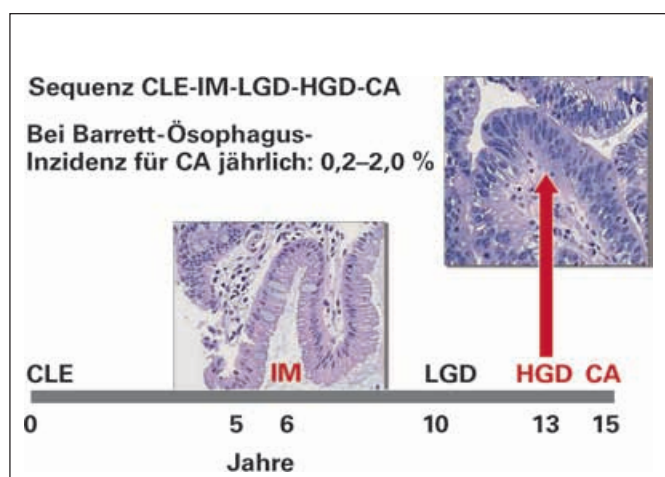


Abbildung 9: Rationale für Surveillance.

Tabelle 1: CLE-Management

Mukosatyp in Biopsie	Nachsorgeendoskopie/-therapie
„Oxyntocardiac mucosa“	Keine
„Cardiac mucosa“	3–5 Jahre, Funduplicatio
Intestinale Metaplasie	3 Jahre, Ablation, Funduplicatio
Niedriggradige Dysplasie	3 Monate, Mukosaresektion, Funduplicatio!
„Indefinite for dysplasia“	2–3 Wochen Protonenpumpenhemmertherapie und Re-Biopsie
Hochgradige Dysplasie	Mukosaresektion, Operation
Adenokarzinom: Stadium T1a	Mukosaresektion, Operation
Adenokarzinom: Stadium $\geq$ T1b	Operation (= Ösophagusresektion)

ebenen markiert zur histopathologischen Untersuchung gelangen. Die biopsielevelabhängige CLE-Verteilung ergibt sich durch die Histopathologie (CM, OCM, IM).

Management bei CLE und Barrett Ösophagus (Tab. 1)

Entsprechend den neuesten Erkenntnissen findet sich im Management von Barrett-Ösophagus eine Mischung aus abwartender Nachsorge (Surveillance) oder Handeln (Funduplicatio, Mukosaresektion, Mukosaablation ± Funduplicatio).

Rationale zur Surveillance (Abb. 9)

Über intestinale Metaplasie sowie niedrig- und hochgradige Dysplasie entsteht das Adenokarzinom der Speiseröhre. Die IM-Dysplasie-Karzinom-Sequenz dauert etwa 6 Jahre ab IM. Deshalb wird bei IM (= Barrett-Ösophagus) die Surveillance-Endoskopie mit Biopsien nach 3–5 Jahren empfohlen (Tab. 1).

Rationale zur Funduplicatio (Abb. 10)

Mittels Funduplicatio kann die Ursache der Erkrankung, also der Reflux aus dem Magen, eliminiert werden. Arbeiten von Hofstetter et al. [1], Parilla et al. [2], Csendes et al. [3] und Rossi et al. [4] haben gezeigt, dass eine pH-metrisch erfolgreiche Funduplicatio (= kein pH-metrisch nachweisbarer Reflux nach Funduplicatio) zu Regression von Dysplasie zu IM [4] und von IM zu CM bzw. OCM führt. Die Datenlage rechtfertigt Funduplicatio bei Barrett-Ösophagus im Rahmen von kontrollierten

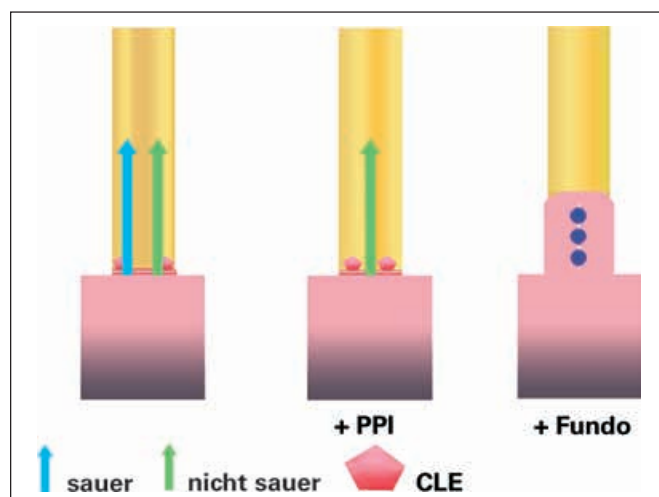


Abbildung 10: Columnar Lined Esophagus (CLE) und Funduplicatio.

Studien mit entsprechender Nachsorge (Endoskopie, Biopsie, Manometrie, pH-Metrie).

Multimodale therapeutische Konzepte (Tab. 1)

Fundoplicatio nach endoskopischer Ablation eines CLE mit IM oder nach Mukosaresektion bei unifokaler Dysplasie (LGD, HGD) wird derzeit in Schwerpunktzentren im Rahmen von Studien evaluiert. Eine Empfehlung kann diesbezüglich aber noch nicht abgegeben werden.

„Indefinite for dysplasia“ bezeichnet eine Histopathologie, welche wegen akuter Entzündung eine Dysplasie nicht sicher ausschließen kann. Es wird die Re-Biopsie im Anschluss an eine 2–3-wöchige Protonenpumpenhemmertherapie empfohlen.

Bei niedriggradiger Dysplasie reicht die Evidenz von Surveillance in 3 Monaten bis zur Mukosaresektion oder Fundoplicatio [4].

Bei hochgradiger Dysplasie (HGD) kann nach Bestätigung durch eine histopathologische Zweitmeinung bei unifokalem Auftreten die Mukosaresektion oder die Ösophagektomie durchgeführt werden; Danach sollte eine Surveillance in 3-monatigen Abständen erfolgen. Bei multifokaler HGD ist die Ösophagektomie indiziert.

Während beim T1a-Adenokarzinom noch eine Mukosaresektion möglich ist, sollte ab dem Stadium T1b ($\geq 50\%$ positive Lymphknotenmetastasen; siehe [5]) in jedem Fall die Ösophagektomie indiziert werden.

Therapie mit Protonenpumpenhemmern (PPI)

PPI stellen den Schwerpunkt der Therapie bei GERD dar und führen in bis zu 90 % der GERD-Patienten zu einem Verschwinden der Symptome. Rezente Untersuchungen haben aber gezeigt, dass eine PPI-Therapie mit einem erhöhten Risiko für ein Adenokarzinom der Speiseröhre und einer so genannte Antibiotika-Kolitis (durch *Clostridium difficile*) vergesellschaftet ist.

Klinische Konsequenz (Abb. 11)

Keine PPI-Therapie ohne Endoskopie und Biopsien aus dem Übergang Ösophagus/Magen; entsprechende Nachsorgeendoskopien. Bei Durchfallserkrankung Stuhlkultur mit *Clostridium-difficile*-Toxin-Bestimmung veranlassen.

Definitionen und Abkürzungen

Ösophagus

38–45 cm langer, tubulärer Muskelschlauch des oberen Verdauungstraktes zum Transport der Nahrung vom Pharynx in den Magen. Im Gegensatz zum Magen hat der Ösophagus submuköse Drüsen und kein Peritoneum. Wir unterscheiden einen zervikalen, thorakalen und abdominalen Ösophagus.

Normalerweise ist der Ösophagus mit nicht-verhornendem Plattenepithel ausgekleidet.

Im Ösophagus finden sich 2 manometrisch fassbare Druckzonen: der obere (willentlich beeinflussbare) und untere (willentlich nicht beeinflussbare) Ösophagussphinkter.

Magen

Sackartiger Anteil des oberen Verdauungstraktes zwischen Ösophagus und Duodenum; besitzt keine submukösen Drüsen, aber ein Peritoneum. In seinem proximalen Anteil ist der Magen mit säureproduzierender Schleimhaut ausgekleidet (Parietal- und Nebenzellen), in seinem distalen Anteil mit einer Schleimhaut, die nur aus schleimproduzierenden Zellen besteht.

Endoskopische „Landmarks“ (Abb. 1, 2, 7, 8)

Mukosagrenze Plattenepithel/Zylinderepithel; Ende des tubulären Ösophagus. *Cave:* Die anatomische Grenze zwischen Ösophagus und Magen kann in der Endoskopie nicht erhoben werden (erfolgt mittels Histopathologie von Multilevel-Biopsien = Ebene des Übergangs von Squ/CLE (= Ösophagus) zu OM (= Magen).

Wichtig: CLE (CM, CM; OCM) ist ösophageal, unabhängig vom endoskopischen Eindruck.

Paull-Chandrasoma-Histopathologie-Klassifikation des Zylinderepithelösophagus (CLE) (Abb. 3, 4)

- CLE: „columnar-lined esophagus“ = Zylinderepithelösophagus: Zylinderzellmetaplasie der Ösophagus, entsteht nur durch gastroösophagealen Reflux.
- CM: „cardiac mucosa“ = erste Stufe der Zylinderzellmetaplasie im Ösophagus, besteht nur aus schleimbildenden Zellen.
- OCM: „oxyntocardiac mucosa“ = besteht aus schleimbildenden Zellen und Parietalzellen, die Magensäure (HCl) produzieren, entwickelt sich nicht weiter zur intestinalen Metaplasie.
- OM: „oxyntic mucosa“ = Magenschleimhaut mit Haupt- und Nebenzellen.
- Intestinale Metaplasie (IM) des Ösophagus: Becherzellen in „cardiac mucosa“ = Barrett-Ösophagus = Vorstufe zur Dysplasie und zum Adenokarzinom der Speiseröhre.
- LGD: „low-grade dysplasia“ = niedriggradige Dysplasie = niedriggradige intraepitheliale Neoplasie.
- HGD: „high-grade dysplasia“ = hochgradige Dysplasie = hochgradige intraepitheliale Neoplasie.
- „Indefinite for dysplasia“ bzw. intraepitheliale Neoplasie: Dysplastische Veränderungen, welche durch entzündliche

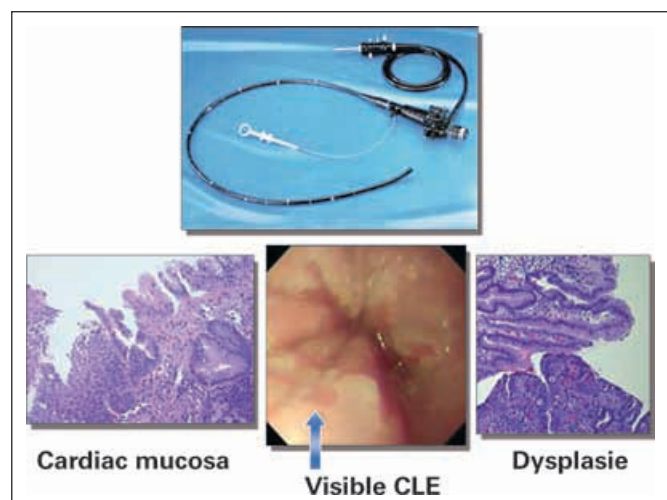


Abbildung 11: Keine Protonenpumpenhemmer- (PPI-) Therapie ohne Endoskopie und Biopsie.

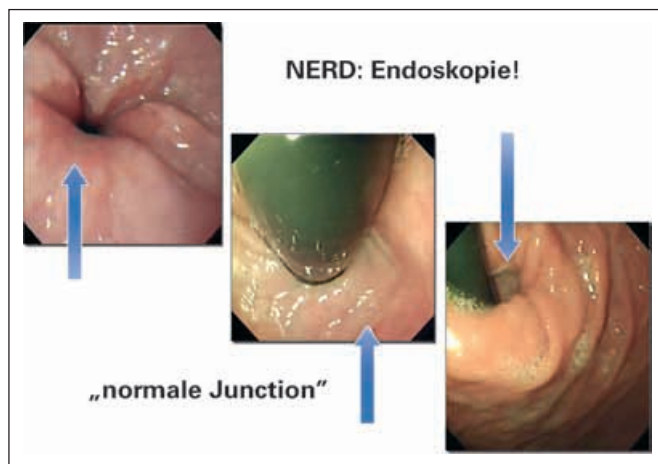


Abbildung 12: Non-erosive reflux disease (NERD): Endoskopie.

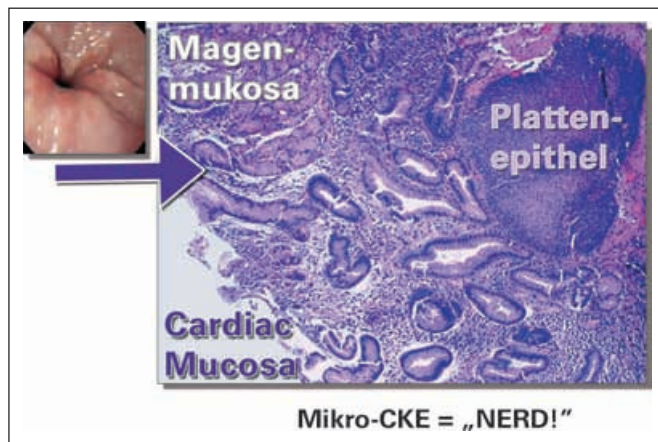


Abbildung 13: Histologie bei Non-erosive reflux disease (NERD): Cardiac Mucosa.

Komponenten überlagert sind, weshalb die Diagnose Dysplasie nicht eindeutig gestellt werden kann.

- Intestinale Metaplasie (IM) des Magens: IM in OM!!!

Eine Infektion mit *Helicobacter pylori* kann das Zylinderepithel im Magen und CLE betreffen.

NERD (Abb. 12, 13)

„Nonerosive reflux disease“ bezeichnet einen endoskopisch normal imponierenden Ösophagus und ösophagogastralen Übergang („junction“) bei Patienten mit Symptomen der Refluxkrankheit. Biopsiert man die endoskopisch normale „junction“ bei diesen Patienten, dann findet man mikroskopischen CLE! CLE ist mikroskopischer Hinweis für GERD, NERD = „mikroskopische Refluxkrankheit“!

Ösophagitis

Entzündung des mit Plattenepithel ausgekleideten Ösophagus; wird entsprechend der Savary-Miller- oder Los-Angeles-Klassifikation eingeteilt. Ösophagitis ist unspezifisch, neben Reflux führen auch Nahrungsmittel, Allergien, eosinophile Ösophagitis, Pilz-, bakterielle und Virusinfektionen zu einem Ösophagitis-Bild. Im Gegensatz dazu ist CLE spezifisch für Reflux, da es keine andere Ursache für CLE gibt.

Literatur:

- Hofstetter W, Peters J, DeMeester TR, et al. Long term outcome of antireflux surgery in patients with Barrett's esophagus. *Ann Surg* 2001; 234: 532–9.
- Parilla P, Martinez de Haro LF, Ortiz A, et al. Long-term results of a randomized prospective study comparing medical and surgical treatment of Barrett's esophagus. *Ann Surg* 2003; 237: 291–8.
- Csendes A, Braghetto I, Burdiles P, et al. Regression of intestinal metaplasia to cardiac or fundic mucosa in patients with Barrett's esophagus submitted to vagotomy, partial gastrectomy and duodenal diversion. A prospective study of 78 patients with more than 5 years of follow up. *Surgery* 2006; 139: 46–53.
- Rossi M, Barreca M, de Bertoli N, et al. Efficacy of Nissen fundoplication versus medical therapy in the regression of low grade dysplasia in patients with Barrett's esophagus. *Ann Surg* 2006; 243: 58–63.
- Zacherl J, Neumayer C, Langer F. Esophageal cancer: international guidelines in interdisciplinary diagnosis and treatment. *Eur Surg* 2006; 38: 79–88.
- Lenglinger J, Ringhofer C, Eisler M, et al. Diagnosis of gastroesophageal reflux disease (GERD). *Eur Surg* 2006; 38: 227–43.
- Wykypiel H, Bonatti H, Hinder RA, et al. The laparoscopic funduplications: Nissen and partial posterior (Toupet). *Eur Surg* 2006; 38: 244–9.
- von Rahden BHA, Stein HJ. Endoscopic treatment modalities for gastroesophageal reflux disease (GERD). *Eur Surg* 2006; 38: 262–82.
- Lenglinger J, Eisler M, Ringhofer C, et al. Video-endoscopy for evaluation of columnar lined esophagus in patients with gastroesophageal reflux disease. *Eur Surg* 2006; 38: 293–301.
- Pohl H, Welch HG. The role of overdiagnosis and reclassification in the marked increase of esophageal adenocarcinoma incidence. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 142–6.
- Grandrath FA, Kamolz T, Pointner R. Gastroesophageal reflux disease. Principles of disease, diagnosis and treatment. Springer, Wien-New York, 2006.
- Bremner CG, DeMeester TR, Huprich JE, et al. Esophageal disease and testing. Taylor & Francis, London, 2005.
- Ringhofer C, Lenglinger J, Eisler M, et al. Videoendoscopy and histopathology of the esophagogastric junction in patients with gastroesophageal reflux disease. *Wien Klin Wochenschr* 2007; 119: 283–90.
- Yearsley KA, Gilby LJ, Ramadas AV, et al. Proton pump inhibitor therapy is a risk factor for *Clostridium difficile*-associated diarrhoea. *Alim Pharm Ther* 2006; 24: 613–9.
- Dial S, Delaney JAC, Schneider V, et al. Proton pump inhibitor use and risk of community-acquired *Clostridium difficile*-associated disease defined by prescription for oral vancomycin therapy. *CMAJ* 2006; 175: 745–8.

Weiterführende Literatur:

- Chandrasoma PT. Columnar lined esophagus: what it is and what it tells us. *Eur Surg* 2006; 38: 197–209.
- Chandrasoma PT, DeMeester TR. GERD Reflux to esophageal adenocarcinoma. Academic Press/Elsevier, 2006.
- Chandrasoma P, Wickramasinghe K, Ma Y, et al. Adenocarcinomas of the distal esophagus and „gastric cardia“ are predominantly esophageal carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2007; 31: 569–75.

Korrespondenzadresse:

Ao. Univ.-Prof. Dr. med. Franz Martin Riegler
Universitätsklinik für Chirurgie
Medizinische Universität Wien
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
E-Mail: franz.riegler@meduniwien.ac.at

Mammographiescreening: Eine Übersicht

L. Ponhold, T. H. Helbich

■ Definition

Vorsorge (Primäre Prävention)

Unter primärer Prävention versteht man Maßnahmen, die die Entstehung von Brustkrebs verhindern oder minimieren. Eine gesundheitsbewusste Lebensweise, kalorienarmes Essen, Sport sowie der Verzicht auf Alkohol und Nikotin scheinen der Entstehung einer malignen Erkrankung vorzubeugen [1] (Evidenzgrad 3).

Screening (Sekundäre Prävention)

Screening (engl.: Durchsiebung, Rasterung, Selektion, Durchleuchten) ist ein qualitätsbasiertes, standardisiertes systematisches Testverfahren (Reihenuntersuchung), um innerhalb eines definierten Prüfbereichs, in diesem Falle einer definierten Bevölkerungsgruppe, gewisse Eigenschaften und/oder Veränderungen zu detektieren – ein standardisierter, auf bestimmte Kriterien ausgerichteter orientierender Siebttest. In diesem Fall werden auf freiwilliger Basis Reihenuntersuchungen an asymptomatischen Frauen durchgeführt, um Veränderungen in Anfangsstadien frühestmöglich zu entdecken. Früherkennungsuntersuchungen (z. B. PSA-Bestimmung, Gesundenuntersuchung, Koloskopie, PAP-Abstrich, Mammographie etc.) haben teilweise Einzug in den medizinischen Alltag gehalten. Durch diese Art des Screenings wird die Früherkennung bestimmter Erkrankungen erst möglich und gesundheitspolitisch sowie finanziell sinnvoll. Das systematische Mammographie-Screening ist eine präventive Maßnahme, die im Rahmen flächendeckender Gesundheitsprogramme einer breiten Bevölkerungsgruppe zugute kommen soll. Ziel soll es sein, Karzinome in einem frühen, nicht-invasiven bzw. frühinvasiven, metastasenfremden Stadium zu detektieren, um damit die Brustkrebssterblichkeit um 30–35 % zu reduzieren [2, 3] (Evidenzgrad 1).

Nutzen und Risiko

Weltweit wurde die Wirksamkeit eines Mammographiescreenings in Metaanalysen ausgewertet und ergab einen Rückgang der Mortalität um 30 % in der Altersgruppe der 50–69-jährigen Frauen bei einer Teilnehmerate von 70 %. In der Altersgruppe zwischen 40 und 49 liegt die Mortalitätsreduktion bei 25 % [4] (Evidenzgrad 1).

Krankheit, Arztbesuche, Untersuchungen und vor allem maligne Veränderungen sind immer wieder unangenehme Erlebnisse. Oft fehlt für Screeninguntersuchungen, bei denen gesunde Personen untersucht werden, das Verständnis. Gerade bei der Mammographie, bei der die Brust komprimiert wird und es zu einer Exposition von ionisierenden Strahlen kommt, ist das Abwägen von Vor- und Nachteilen ein wichtiger Aspekt [5–7]. Hier ist als wichtigster Nutzen die frühe Detektion kleinster Läsionen zu nennen. Eine frühe Detektion führt zu einem quantitativen Effekt und folglich zu einer Prognoseverbesserung, sowie zu einem qualitativen Effekt und zu einer Reduktion der Therapieintensität [2, 8]. Bei früherer Detektion kleinerer Brustkarzinome ist eine Reduktion des Operationsausmaßes zu erwarten. Durch die Vorverlegung der Diagnose mittels Mam-

mographiescreening ist mit einer erhöhten Detektionsrate sehr kleiner Tumoren zu rechnen und somit sollte auch eine Steigerung an brusterhaltenden Operationen möglich sein. Derzeit liegt diese Rate bei 75 % (bei Patientinnen > 50 Jahre Stadium I und II) in Zentren mit entsprechender Expertise. Weiters ist eine Einschränkung des Operationsausmaßes in der Axilla (= Achselhöhle) zu erwarten. Da Tumoren < 1 cm nur in maximal 15 % Lymphknotenbefall aufweisen, ist mit einer Reduktion der Operationen zur kompletten Entfernung aller Achsellymphknoten zu rechnen. Diese Situation ist erwiesenermaßen mit einer Verbesserung der Lebensqualität der Betroffenen verbunden [2]. Zusätzlich kommt es bei kleineren Karzinomen zu einer Reduktion der medikamentösen Zusatztherapie (= Adjuvanttherapie). Durch die Diagnose kleinerer, biologisch weniger aggressiver Tumoren im Screening ist mit einer Reduktion der medikamentösen Zusatztherapie zu rechnen [2] (Evidenzgrad 4).

■ Screening in Europa

Entstehung

Alljährlich wird bei rund 220.000 Frauen in Europa Brustkrebs diagnostiziert, wovon rund 32 % tödlich verlaufen. Finnland und Schweden begannen Mitte der 1980er-Jahre mit eigenen Programmen zur Brustkrebsfrüherkennung. Die Ergebnisse zeigen, dass mit der Einführung von hochwertigen Mammographieuntersuchungen die Mortalität durch Brustkrebs um $\frac{1}{3}$ reduziert werden kann. Die Verfügbarkeit eines solchen Systems in den EU-Mitgliedsstaaten könnte das Leben von 25.000 Frauen retten. Es folgten Großbritannien, Island, Irland, die Niederlande und Belgien. Heute gibt es mit Ausnahme von Öster-

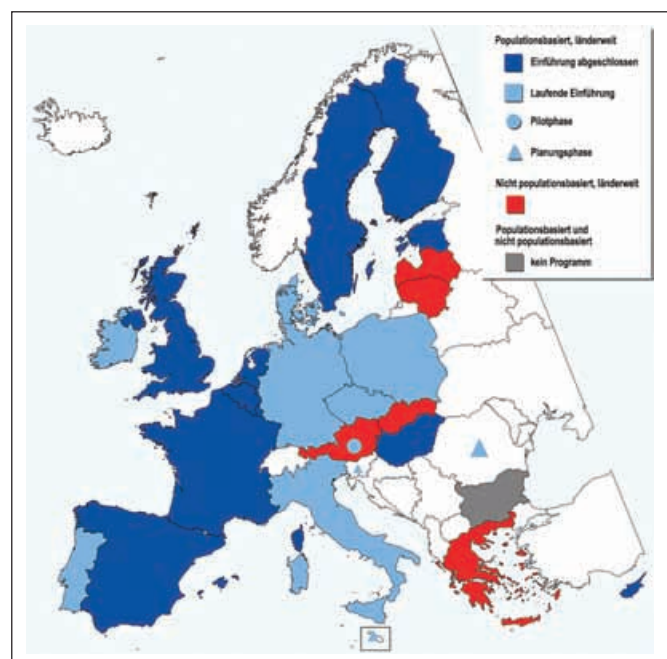


Abbildung 1: Europäische Screeningsituation 2008 (aus: [Cancer screening in the European Union. Report on the implementation of the Council. Recommendation on cancer screening. First report. © European Communities, 2008]).

reich europaweit flächendeckende oder regionale Screeningprogramme zur Detektion von Brustkarzinomen.

Erstmals wurden 1991 qualitätsgesicherte Leitlinien publiziert. Hierdurch wurde der Grundstein für ein einheitlicheres europaweites Früherkennungs- und Screeningprogramm gelegt. Am 2. Dezember 2003 wurde vom Rat der Europäischen Union eine Empfehlung für die Durchführung von Krebsfrüherkennungsuntersuchungen abgegeben. Es wurden organisierte bevölkerungsbezogene Krebsvorsorgeprogramme mit Qualitätssicherung zur Durchführung vorgeschlagen. 2007 hatten 26 der 27 EU-Mitgliedsstaaten ein Brustkrebs-Screeningprogramm implementiert (Abb. 1). Auch gab es eine eindeutig positive Stellungnahme für ein flächendeckendes Mammographiescreening seitens der Weltgesundheitsorganisation (WHO) auf Grundlage eigener Studien („IARC Handbook“), die zu ähnlichen Ergebnissen kam und eine 30%ige Reduktion der Mortalitätsrate von Brustkrebs bei Frauen zwischen 50 und 69 ergab. Durch unterschiedliche Bevölkerungsgruppen sowie verschiedene Sozialsysteme in Europa ist es letztendlich eine Herausforderung, hier ein einheitliches Screeningprogramm zu etablieren [2, 4, 9, 10].

Vergleich der EU-Staaten

- In den meisten Ländern der EU mit Ausnahme von Griechenland, Malta und Großbritannien werden Frauen in einem 2-jährlichen Abstand schriftlich eingeladen, eine Mammographie vornehmen zu lassen (Tab. 1).
- Großbritannien lädt die Frauen nach 3 Jahren wieder zur Untersuchung ein, wohingegen Schweden jüngere Frauen (40–50 Jahre) in einem 1,5-jährlichen Zyklus zum Screening einlädt (Tab. 1).
- Mehrheitlich sind die Programme auf Frauen zwischen 50 und 69 Jahre ausgerichtet; während Frankreich und die

Niederlande die Altersgrenze von 69 auf 74 Jahre ausgedehnt haben, ist in Griechenland, Portugal und Spanien die Altersgrenze von 50 auf 40 herabgesetzt worden. Schweden hat das Alter für Screeninguntersuchungen auf 40–74-jährige Frauen ausgeweitet (Tab. 1).

- Die Teilnahmequote schwankt zwischen 28 % und 89 %, wobei die von der EU angestrebte Quote von > 70 % in Dänemark, Finnland, Großbritannien, Italien, Schweden, Spanien und den Niederlanden erreicht wird (Tab. 1).
- Normalerweise werden 2 Aufnahmen pro Brust angefertigt. Einige Programme fertigen nach der Basisuntersuchung (2 Aufnahmen) bei Folgeuntersuchungen nur noch eine an (Tab. 1).
- Es ist in den meisten Programmen eine interdisziplinäre Konferenz (Radiologe, Gynäkologe, Chirurg, Pathologe, Psychoonkologe etc.) über den diagnostischen und operativen Folgeschritt vorhanden.

Ablauf

Das Erkrankungsrisiko bei der Normalbevölkerung (BRCA1- und -2-Mutationsträgerinnen ausgenommen) steigt mit dem Alter deutlich an (Evidenzgrad 1). Aufgrund dieser Ergebnisse wird ein ökonomisches Screeningprogramm ab einem Alter von 50 als sinnvoll angesehen (Evidenzgrad 4). Es sieht vor, Frauen zwischen 50 und 69 Jahren in einem 2-Jahres-Intervall mittels Mammographie zu untersuchen. Hierbei werden 2 Aufnahmen (CC, OBL) angefertigt und binnen einer Woche beurteilt. Gemäß EU-Leitlinien sollte für das Erstscreening das 3-Fache der Hintergrundinzidenz (230/100.000 Einwohnerinnen [EW]) als Entdeckungsrate angestrebt werden. Für das Folgescreening gilt das 1,5-Fache als akzeptabel [2].

Tabelle 1: Vergleich der Screening-Programme der EU-Mitgliedsstaaten aus 2006. Quelle: Mammographie-Screening Austria – Evaluationsbericht der ÖBIG (Mai 2009).

	Alter (a)	Frauen (x 1000)	Intervall (a)	Eingeladene Frauen/a (x 1000)	Untersuchte Frauen/a (x 1000)
Belgien	50–69	1230	2	620	180
Bulgarien			2		
Dänemark	50–69	675	2	52	39
Deutschland	50–69	10.046	2	510	300
Estland	50–59	98	2	42	21
Finnland	50–69	478	2	240	210
Frankreich	50–74	8609	2	4480	2080
Griechenland			(1)/2		
Großbritannien	50–(64) 70	7110	3	2470	1690
Irland	50–46	333	2	83	63
Italien	50–69	7340	2	1950	1170
Lettland	50–69	310	2		
Litauen	50–69	410	2	47	54
Luxemburg	50–69	50	2	23	15
Malta	50–59 (69)	30	3		
Niederlande	50–75	2310	2	1090	892
Österreich	40–69	240	(1)/2	7	
Österreich	40+	2251	2		
Polen	50–69	4650	2		540
Portugal	45–69	1660	2	250	140
Rumänien	50–69	2610	2		
Schweden	40 (50)–(69) 74	1510	2		
Slowakei	40+	1310	2		
Slowenien	50–69	250	2		
Spanien	(45) 50–64 (70)	4550	2	2010	1310
Tschechien	45–69	1699	2		250
Ungarn	45–65	1503	2	580	200
Zypern	50–69	84	2	30	14
Summe		64.248		14.165	9166

Von einer zentralen Koordinationsstelle werden Frauen persönlich eingeladen, ein Screeningzentrum aufzusuchen, um eine Mammographie durchführen zu lassen. Wenn Erst- und Zweitbefundung der Mammographie unauffällig sind, wird eine abermalige Einladung erst wieder in einem entsprechenden Untersuchungsintervall ausgesendet. Bei Divergenz der Befunde wird eine Drittmeinung eingeholt. Ist nach Falldiskussion der Befund nicht auffällig, wird der Patientin eine Einladung im entsprechenden Intervall zugestellt. Im Falle eines positiven auffälligen Befundes wird nach interdisziplinärer Konferenz ein Kurzzeit-Follow-up oder eine histologische Abklärung durchgeführt. Zeigen sich hier keine Auffälligkeiten, so wird die Patientin wieder im entsprechenden Intervall angeschrieben und eingeladen. Bei hochgradigem Verdacht auf Malignität und bei histologisch verifiziertem Karzinom ist eine entsprechende Therapie durchzuführen. Die erhobenen Daten werden in einer für das Screening zuständigen zentralen Stelle archiviert und für weitere Einladungsschreiben sowie die laufende Evaluierung herangezogen (Abb. 2).

■ Bewertung: Screeningmammographie

In Screeningzentren werden die Mammographien angefertigt und mit möglichst kurzer Verzögerung gelesen, befundet und zweitbegutachtet. Bei divergenter Erst- und Zweitbegutachtung wird eine Drittbegutachtung durchgeführt. Die Mammographien werden von trainierten und erfahrenen Radiologen begutachtet, wobei eine Zweitbegutachtung auch mittels CAD- („Computer-Aided Detection“-) System erfolgen könnte [8, 11] (Evidenzgrad 4). Jeder Radiologe des Screeningzentrums muss mindestens 5000 Mammographien pro Jahr begutachten.

Der Sinn bei Screeninguntersuchungen ist, eine Erkrankung früh zu erkennen, um eine entsprechende Therapie einleiten zu können, um die Mortalität zu senken. Daraus ergibt sich ein einfaches Diagnoseschema in „Krank“ und „Gesund“, wobei bei Detektion einer Erkrankung ein „Recall“ mit Therapiemanagement greift, wohingegen bei der Diagnose „Gesund“ eine normale weitere Screeningrunde im vorgesehenen Abstand empfohlen wird.

■ Situation in Österreich

Die Bundesgesundheitskommission (BGK) beschloss am 21. April 2005 einstimmig die Einführung eines flächendeckenden, entsprechend den EU-Leitlinien qualitätsgestützten und systematischen Mammographie-Screeningprogramms in Österreich. Am 29. September 2005 wurde die Implementierung von 5 regionalen Pilotprojekten beschlossen (Burgenland, Oberösterreich, Salzburg, Vorarlberg, Wien und Tirol). Am 16. Dezember 2005 wurde die Einrichtung einer Bundeskoordinationsstelle beschlossen. Die Pilotphase sollte bis Ende 2008 dauern, wurde jedoch bis Dezember 2010 verlängert. Der letzte Bericht spricht in Wien von einer Beteiligung von 10 %.

Screeningzentren

Das Mammographie-Screening ist ein populationsbasiertes Programm, welches eine Teilnehmerrate von mindestens 70 % der Zielgruppe erreichen möchte. Um das zu erreichen, ist eine

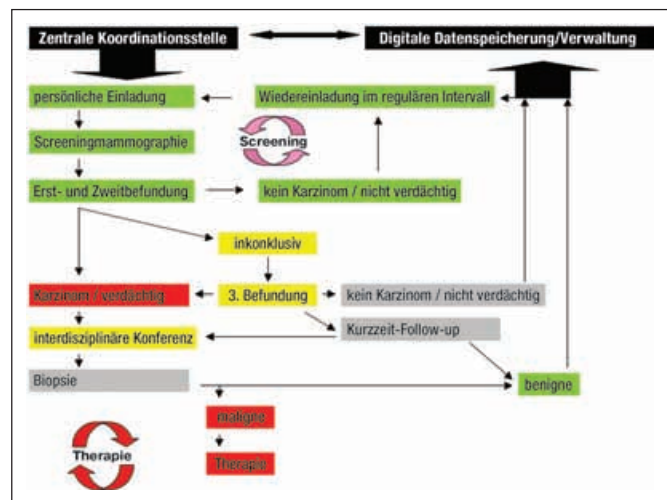


Abbildung 2: Schematische Darstellung des Mammographie-Screeningablaufs. © L. Ponhold.

persönliche Einladung der Zielpersonen nötig. Hier ist der administrative Aufwand von einer zentralen Stelle mittels einer zentralen Einladungsdatenbank aus zu koordinieren.

Schulungen

Die Qualitätssicherung sieht Schulungen für alle im Screeningprogramm eingebundenen Personen (Radiologen, RT-Personal etc.) vor. So haben Radiologen eine Mindestanzahl von 5000 Mammographien pro Jahr auszuwerten sowie Schulungen zu absolvieren, um ein höchstes Maß an Qualität zu erzielen. Weiters sind mammographiespezifische Schulungen für RT-Personal sowie Projektleiter und Koordinatoren erforderlich. Zusätzlich sind Schulungen in Bezug auf Ultraschalluntersuchungen, Durchführung von Biopsien und zur Beurteilung histopathologischer Proben zu absolvieren. Alle in den Zentren tätigen Personen haben einen multidisziplinären Kurs zur Einführung in das Früherkennungsprogramm zu absolvieren. Bisherige Schulungen wurden in den Referenzzentren Buskerud (N), Nijmegen (NL), Nottingham (UK), Turin (I) und bei der Kooperationsgemeinschaft Mammographie (D) angeboten und durchgeführt.

EU-Indikatoren: Leistungsindikatoren

Auf Basis von Expertenmeinungen wurden EU-Leitlinien/Indikatoren (Tab. 2) für ein europaweites Screeningprogramm etabliert. Dies sind Werte, die aus den Daten generiert wurden, um eine laufende Beurteilung der Effektivität und Qualität des Programms zuzulassen. Die Parameter sind technischer, administrativer und medizinischer Natur und erlauben es, mit Referenzwerten eine Objektivierung zuzulassen. Auch werden diese Werte zur Qualitätssicherung und Dokumentation archiviert.

Einer der Werte ist der Indikator für die Detektion der Intervallkarzinome. Er ist ein ausschlaggebender Faktor für die Qualität und Sinnhaftigkeit eines Screeningprogramms. So wird durch die Dokumentation von Brustkarzinomen, die außerhalb des Screeningprogramms festgestellt wurden, ein Rückschluss auf Intervallkarzinome möglich, daher ist er für die Evaluierung eines Screeningprogramms wichtig [2].

Technische Qualitätssicherung

So wie das Personal im Screeningprogramm einer Qualitätssicherung unterzogen wird, ist es von Bedeutung, dass die tech-

nischen Voraussetzungen ein hohes Maß an Vergleichbarkeit und Qualität vorweisen. Hierzu sind täglich, wöchentlich und jährlich die Mammographieeinheit, die Befundungsmonitore, das PC-System und das CAD-Programm nach den geltenden Qualitätsstandards und gemäß aktuellen Leitlinien zu überprüfen. Hierzu wurde im Zentrum für Biomedizinische Technik und Physik der Medizinischen Universität Wien ein Referenz-

zentrum für technische Qualitätssicherung als unabhängige bundesweite Anlauf- bzw. Prüfstelle eingerichtet. Dieses Zentrum soll eine mit dem LRCB Nijmegen vergleichbare Kompetenz aufzubauen. Als Referenzzentren gelten Einheiten mit hohem Qualitätsstandard und Erfahrung wie Buskerud (N), Nijmegen (NL), Nottingham (UK), Turin (I) und die Kooperationsgemeinschaft Mammographie (D). Diese fördern zusätzlich

Tabelle 2: EU-Indikatoren/Leistungsindikatoren. Quelle: European Commission. European Guidelines for Quality Assurance in Breast Cancer Screening and Diagnosis

Beschreibung des Indikators	Akzeptierter Wert	Angestrebter Wert
Zielwert optische Dichte (OD)	1,4–1,9 OD	1,4–1,9 OD
Ortsauflösung	> 12 lp/mm	> 15 lp/mm
Referenzdosis	< 15 mGy	< 13 mGy
Kontrastauflösungsvermögen	< 1,5 %	< 1,5 %
Anteil der eingeladenen Frauen, die sich dem Screening unterziehen	> 70 %	> 75 %
Anteil der Frauen mit radiologisch akzeptablen Screeninguntersuchungen	97 %	> 97 %
Anteil der Frauen, die sich aus technischen Gründen einer weiteren Untersuchung unterziehen	< 3 %	< 1 %
Anteil der Frauen, bei denen zum Zeitpunkt der Screeninguntersuchung eine zusätzliche bildgebende Untersuchung erforderlich ist, um mammographische Unklarheiten zu beseitigen	< 5 %	< 1 %
Anteil der Frauen, die zu einer weiteren Abklärung wiederbestellt werden		
Erstscreening	< 7 %	< 5 %
Folgescreening	< 5 %	< 3 %
Anteil der Frauen, die nach Abklärung vorzeitig wiederbestellt werden	< 1 %	0 %
Brustkrebsentdeckungsrate, ausgedrückt als Vielfaches der ohne Screening zu erwartenden Brustkrebsinzidenzrate (IR)		
Erstscreening	3 × IR	> 3 × IR
Folgescreening	1,5 × IR	> 1,5 × IR
Anteil der Intervallkarzinome im Verhältnis zur ohne Screening zu erwartenden Brustkrebsinzidenzrate		
Im ersten Jahr (0–11 Monate)	30 %	< 30 %
Im zweiten Jahr (12–23 Monate)	50 %	< 50 %
Anteil der durch Screening entdeckten Karzinome, die invasiv sind	90 %	80–90 %
Anteil der mammographisch entdeckten Karzinome im Stadium II+		
Erstscreening	25 %	< 25 %
Folgescreening	20 %	< 20 %
Anteil der nodal negativen Karzinome		
Erstscreening	70 %	> 70 %
Folgescreening	75 %	> 75 %
Anteil der invasiven Karzinome < 10 mm		
Erstscreening	> 20 %	> 20 %
Folgescreening	> 25 %	> 30 %
Anteil der invasiven Karzinome < 15 mm	50 %	> 50 %
Anteil der invasiven Karzinome < 10 mm ohne Gefrierschnitt	95 %	> 95 %
Sensitivität der Feinnadelbiopsie	> 80 %	> 90 %
Spezifität der Feinnadelbiopsie	> 75 %	> 85 %
Anteil nicht-palpabler, mammographisch auffälliger Läsionen, die bei der ersten Biopsie erfolgreich entfernt wurden	> 95 %	> 95 %
Anteil von Patientinnen mit nachträglich bewiesenem Brustkrebs mit einer präoperativen Kernbiopsie zum Zeitpunkt der Krebsdiagnose	90 %	> 90 %
Anteil der mammographisch entdeckten palpablen und nicht-palpablen Karzinome mit präoperativer histologischer Diagnose	> 70 %	> 90 %
Anteil der Feinnadelbiopsien mit unzureichendem Ergebnis	< 25 %	< 15 %
Verhältnis der benignen zu malignen Läsionen bei offenen chirurgischen Biopsien		
Erstscreening	< 1:1	< 0,5:1
Folgescreening	< 1:1	< 0,2:1
Anteil der von der Exzision in < 1 cm Abstand zu einer nicht-palpablen Läsion angebrachten Markierungsdrähte	90 %	> 90 %
Anteil benigner Gewebeproben < 30 g Gewicht	90 %	> 90 %
Anteil an Frauen mit präoperativer Krebsdiagnose, bei denen nach der ersten Operation keine weitere lokale Intervention aufgrund unvollständiger Exzision vorgenommen wird	90 %	> 90 %
Anteil der wegen eines invasiven Karzinoms (inkl. axillärer Dissektion) operierten Frauen, bei denen mindestens 10 Lymphknoten exzidiert werden	95 %	> 95 %
Anteil der duktalem <i>In-situ</i> -Karzinome, bei denen keine Axillendissektion vorgenommen wird	95 %	> 95 %
Wartezeiten		
≤ 2 Wochen zwischen Screeninguntersuchung und Bekanntgabe des Ergebnisses	90 %	> 90 %
≤ 1 Woche zwischen Vorlage des Ergebnisses und möglicher Abklärung	90 %	> 90 %
≤ 3 Wochen zwischen Entscheidung des Chirurgen und OP-Termin	90 %	> 90 %

die europaweite Vernetzung und qualitätsgesicherte Vereinheitlichung des europaweiten Screeningprogramms.

Belichtungsautomatik

Die Bildqualität ist von der Belichtungsautomatik abhängig. Deren Prüfung ist hier für eine standardisierte, vergleichbare und reproduzierbare Aufnahme unerlässlich.

Detektor

Bei digitalen Systemen sind die Helligkeit, die Pixelgüte, die Lesbarkeit, die „Region of Interest“ (ROI) und der Rauschabstand zu kontrollierende Parameter. Dies geschieht durch Aufnahmen eines Phantoms in regelmäßigen Abständen.

Befundungsumgebung

Die Befundung erfolgt an digitalen Befundstationen, an denen standardisierte Umgebungsbedingungen herrschen sollten. Hierzu ist eine Prüfung bezüglich der Güte, der Dichte des Kontrastes, der Auflösung sowie der Geometrie der Bildschirme und deren Sauberkeit nötig. Gleichfalls sind die Umgebungs- sowie die Hintergrundhelligkeit und das Hintergrundlicht im Befundraum wichtige Qualitätsfaktoren.

Administration

Die europäischen Screeningprogramme sind durch das „European Breast Cancer Network“ (ECBN) sowie die „European Reference Organisation for Quality Assured Breast Screening and Diagnostic Service“ (EUREF) verbunden. Beratungs-, Qualifizierungs- und Beaufsichtigungsfunktion werden von den Referenzzentren in Dublin, Edinburgh, Florenz, London, Luxemburg, Nijmegen, Stockholm und Strassburg wahrgenommen.

Die regionale Einladungsdatenbank soll folgende Daten enthalten:

- Name, Alter und Adresse aller in Österreich wohnhaften Frauen zwischen 50 und 60: Diese Daten werden aus bestimmten Datenbanken übernommen und aktualisiert (z. B. Melderegister, Daten der Sozialversicherungsträger).
- Datum der letzten Teilnahme
- Wiederbestellung bei positivem Befund
- Ausschlussgründe: persönlicher Wunsch, bestehendes Malignom, Tod

Bei positiver Reaktion wird ein Termin in dem nächstgelegenen Screeningzentrum (auch im Bereich von niedergelassenen Radiologen möglich) vereinbart und dieser über eine Terminatenbank verwaltet, was ein Minimum an Wartezeiten für die Teilnehmer gewährleisten soll. Hingegen wird bei negativer oder fehlender Antwort ein persönliches Erinnerungsschreiben zugesendet.

- Bei negativem Befund besteht der abgeschlossene Datensatz aus Erst- und Zweitdiagnose sowie einer Wiedereinladung in einem 2-Jahres-Intervall.
- Bei positivem Befund besteht der Datensatz aus Erst- und Zweitdiagnose, dem Konsensusbefund sowie der endgültigen Diagnose (Histologie), dem Therapievorschlag und der multidisziplinären Konferenz.

Öffentlichkeitsarbeit

Screeningprogramme sind nur bei großer Teilnehmerzahl zielführend. Es soll laut EU-Kriterien eine Teilnehmerquote von mindestens 70 % der Zielgruppe angestrebt werden. Um diese

Quote zu erreichen, sind persönliche Einladungsschreiben erforderlich. Patientinnen werden über eine zentrale Stelle eingeladen, an den Screeninguntersuchungen teilzunehmen. Die Erfüllung dieser Quote setzt ein hohes Maß an gesellschaftlicher Akzeptanz sowie Motivation voraus. Aus diesem Grund ist eine behutsame und respektvolle Art der Kommunikation unerlässlich. Dennoch hat, nicht zuletzt aus ethischen Gründen, eine sachliche informative Strategie mit Aufzählung der Vor- und Nachteile allgemeinverständlich, sachkompetent, qualifiziert und respektvoll zu erfolgen. Diese Kommunikation kann über Frauengesundheitszentren, Frauenorganisationen, Krebsdienste oder direkt erfolgen. Durch persönliche Einladungen werden Wichtigkeit und Obsorge besser zum Ausdruck gebracht sowie eine höhere Akzeptanz geschaffen. Auch sind, wenn nötig, als Zusatz Einladungen in der jeweiligen Muttersprache zu verfassen und mitzusenden. Diese Einladungen könnten dann gleichzeitig als Zuweisung gelten [12–14] (Evidenzgrad 3).

Informationsinhalt

Frauen jedes Alters, jeder Bildungs- und Sozialschicht müssen angesprochen werden und benötigen seriöse Informations- und Aufklärungsmaterialien.

Zu beachten ist dabei:

- Respektvoller Umgang
- Frauen in vertrautem Umfeld anzusprechen
- Wissenschaftlich-medizinische Inhalte klar verständlich und transparent darzustellen
- Entsprechende Übersetzungen anzufertigen
- Rücksichtnahme auf religiöse und kulturelle Besonderheiten
- Inhalte ansprechend und leicht lesbar machen (Inhalt und Stil)
- Handliches Format

Datenschutz

Die erhobenen Daten aus diesem Bereich sind sehr sensibel und nach nationalen und internationalen Datenschutzbestimmungen zu verwalten. Die ungeteilte Administration sowohl der Einladungen, der Meldung bei Erkrankung als auch der Verwaltung und statistischen Auswertung ermöglicht ein einfacheres Handling aus einer Hand.

■ Diskussion

In der wissenschaftlichen Auseinandersetzung um die Bewertung des Nutzens von Screeningprogrammen spielen epidemiologische und medizinische Aspekte eine besondere Rolle. Unwiderrspochen ist bei Befürwortern und Kritikern, dass die Diagnoseerstellung in einem frühen Tumorstadium sowohl für die Prognose als auch die Lebensqualität der Patientin von zentraler Bedeutung ist. Zur Reduzierung der Brustkrebsmortalität liegen die Ergebnisse von 8 randomisierten klinischen Studien vor, in deren Rahmen eine halbe Million Frauen untersucht wurde. Ergebnis dieser internationalen Metaanalysen ist, dass sich ein Rückgang der Mortalität um bis zu 30 % in den untersuchten Altersgruppen bei einer Teilnehmerate von mindestens 70 % nachweisen lässt [15] (Evidenzgrad 1). Doch die methodischen Mängel der Metaanalysen, die vom dänischen „Nordic Cochrane Center“ im Jahr 2000 aufgedeckt wurden, führten zu

kontroversen Diskussionen über den Nutzen von Mammographie-Screeningprogrammen [16]. Die World Health Organization reagierte auf die steigende Unsicherheit, die sich speziell in den Ländern ohne Screeningprogramm ausbreitete, indem sie die „International Association of Cancer Registries“ [17] mit der erneuten Überprüfung der Metaanalysen beauftragte. Nach nochmaliger Analyse aller Studien kam die internationale Expertenkommission zum Schluss, dass durch das Mammographie-Screeningprogramm die Mortalitätsrate in der Altersgruppe 50–70 Jahre signifikant zurückgeht. Eine deutliche Verringerung der Mortalitätsrate beim Screening ist wiederum davon abhängig, dass möglichst viele Frauen (> 70 %) der Zielpopulation teilnehmen. Im Vergleich dazu konnte bei 40–50-jährigen Frauen der Benefit eines Screeningprogramms nicht eindeutig nachgewiesen werden.

Grund dafür ist das dichtere Brustdrüsengewebe, das eine Befundung des Mammogramms erschwert. Überdies ist das Drüsengewebe strahlenempfindlicher, sodass sich bei < 50-Jährigen ein erhöhtes Strahlenrisiko bei regelmäßigen Mammographieuntersuchungen ergibt [17].

Auch die Evaluation laufender europäischer Projekte zeigt einen signifikanten Rückgang der Mortalitätsrate in systematischen Screeningprogrammen. Herausragend ist eine aktuelle Studie aus den Niederlanden, wo nach 10-jähriger Laufzeit die Sterblichkeitsrate um rund 27 % in der Untersuchungsgruppe sinkt. Bei 73 % der Frauen wird die Erkrankung um einige Jahre früher diagnostiziert, wodurch häufig brusterhaltend operiert werden konnte. Ausgehend von den genannten 73 % bestanden bei 48 % (auch ohne Screening) gute Überlebenschancen durch effektivere Therapien. Weiters weist die Studie aus, dass 18 % der Frauen unabhängig von der Früherkennung gestorben sind. Etwa 7 % der Frauen sterben an anderen Krankheitsursachen, wobei sie erst durch das Screening von dem Karzinom in der Brust erfuhren, was zur Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität führte [18]. Aktuelle Daten aus dem deutschen Mammographie-Screeningprogramm [19] zeigen bei einer Teilnahmerate von 55 % der eingeladenen Frauen einen deutlichen Anstieg der altersspezifischen Brustkrebsinzidenz. Die detektierten Karzinome sind jedoch prognostisch günstiger als die außerhalb des Screenings detektierten Brustmalignome. Daher bietet ein Mammographie-screening die Voraussetzung für eine effektive Früherkennung. Ungeachtet dieser Ergebnisse geht die Grundsatzdiskussion um den Nutzen von Mammographie-Screeningprogrammen weiter. Während für die Anhänger der einen Wissenschaftsrichtung eine Reduktion der Mortalität überhaupt nicht epidemiologisch zu beweisen ist, bewegt sich für die andere Gruppe die Spannbreite der Mortalitätsreduktionsrate zwischen 10 und 30 % [3, 20].

Literatur:

1. Bissonauth V, Shatenstein B, Fafard E, et al. Risk of breast cancer among French-Canadian women, noncarriers of more frequent BRCA1/2 mutations and consumption of total energy, coffee, and alcohol. *Breast J* 2009; 15 (Suppl 1): S63–S71.
2. Czirkovit C, Feichter A, Gollmer A, et al. Mammographie Screening Austria – Evaluationsbericht. ÖBIG, Wien, 2009.
3. Schopper D, de Wolf C. How effective are breast cancer screening programmes by mammography? Review of the current evidence. *Eur J Cancer* 2009; 45: 1916–23.
4. Perry N, Broeders M, de Wolf C, et al. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. 4th ed. – Summary. London Breast Screening Programme, Quality Assurance Reference Center, St. Bartolomew's Hospital, London, 2008.
5. Law J, Faulkner K, Young KC. Risk factors for induction of breast cancer by X-rays and their implications for breast screening. *Br J Radiol* 2007; 80: 261–6.
6. Law J. Cancers induced and cancers detected in a mammography screening programme. *Br J Radiol* 1987; 60: 231–4.
7. Law J. Risk and benefit associated with radiation dose in breast screening programmes – an update. *Br J Radiol* 1995; 68: 870–6.
8. Houssami N, Given-Wilson R, Ciatto S. Early detection of breast cancer: Overview of the evidence on computer-aided detection in mammography screening. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2009; 53: 171–6.
9. Heywang-Köbrunner SH, Nahrig J, Hacker A. Mammographie-Screening Konzept, Qualitätssicherung und interdisziplinäre Zusammenarbeit. *Pathologie* 2008; 29 (Suppl 2): 163–7.
10. ÖBIG. „Mammographie Screening Austria“. ÖBIG, Wien, 2004.
11. Yang SK, Moon WK, Cho N, et al. Computer-aided detection in full-field digital mammography: sensitivity and reproducibility in serial examinations. *Radiology* 2007; 244: 104–11.
12. Kudadjie-Gyamfi E, Magai C. The influence of coping styles on mammography screening in a multiethnic sample. *Cultur Divers Ethnic Minor Psychol* 2008; 14: 183–92.
13. Saalasti-Koskinen U, Mäkelä M, Saarenmaa I, et al. Personal invitations for population-based breast cancer screening. National Institute for Health and Welfare/ Finnish Office for Health Technology Assessment, Helsinki, Finland. *Acad Radiol* 2009; 16: 546–50.
14. Kim J, Jang SN. Socioeconomic Disparities in Breast Cancer Screening among US Women: Trends from 2000 to 2005. *J Prev Med Public Health* 2008; 41: 186–94.
15. Andersson I, Janzon L. Reduced breast cancer mortality in woman under age 50. Update results from the Malmö mammographic screening programme. *Monogr Natl Cancer Inst* 1997; 22: 63–7.
16. Göttsche PC, Olsen O. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (4): CD001877.
17. IARC. IARC Handbook of Cancer Prevention. Vol 7: Breast Cancer Screening. IARC Press, Lyon, 2002.
18. Van der Maas PJ. Breast cancer screening programme in the Netherlands: an interim review. *Breast* 2001; 10: 12–4.
19. Weigel S, Batzler WU, Decker T, et al. First epidemiological analysis of breast cancer incidence and tumor characteristics after implementation of population-based digital mammography screening. *Rofo* 2009; 181: 1144–50.
20. Pivot X, Rixe O, Morere J, et al. Breast cancer screening in France: results of the EDIFICE survey. *Int J Med Sci* 2008; 5: 106–12.

Weiterführende Literatur:

- Berrington de González A, Reeves G. Mammographic screening before age 50 years in the UK: comparison of the radiation risks with the mortality benefits. *Br J Cancer* 2005; 93: 590–6.
- Eisinger F, Cals L, Calazel-Benque A, et al.; EDIFICE committee. Impact of organised programs on colorectal cancer screening. *BMC Cancer* 2008; 8: 104.
- Mandelblatt JS, Cronin KA, Bailey S, et al.; Breast Cancer Working Group of the Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network. Effects of mammography screening under different screening schedules: model estimates of potential benefits and harms. *Ann Intern Med* 2009; 151: 738–47.
- Tallis GM, O'Neill TJ. Evaluation of the impact of breast cancer screening in South Australia. *Intern Med J* 2009; 39: 174–8.
- Trevena L. Cancer screening – pros, cons, choice, and the patient. *Aust Fam Physician* 2009; 38: 188–92.
- Weedon-Fekjaer H, Lindqvist BH, Vatten LJ, et al. Breast cancer tumor growth estimated through mammography screening data. *Breast Cancer Res* 2008; 10: R41.

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 4:

Bezeichnung des Arzneimittels: Salofalk 500 mg-Zäpfchen. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** 1 Zäpfchen enthält 500 mg Mesalazin (5-Aminosalicylsäure; 5-ASA). **Anwendungsgebiete:** Akuttherapie chronischer Entzündungen des Dickdarms (Colitis ulcerosa, chronische unspezifische Colitis) und des Enddarms (Proctosigmoiditis, hämorrhagische Proctitis). **Gegenanzeigen:** Salofalk 500 mg-Zäpfchen dürfen nicht angewendet werden bei: – vorbestehender Überempfindlichkeit gegen Mesalazin, Salicylsäure, deren Derivate oder einen der sonstigen Bestandteile – schweren Leber- und Nierenfunktionsstörungen – bestehenden Ulcus ventriculi und Ulcus duodeni – hämorrhagischer Diathese. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antiinflammatorisches Darmtherapeutikum, Aminosalicylsäure und ähnliche Mittel. ATC-Code: A07EC02. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Hartfett, Docusat-Natrium, Cetylalkohol. **Inhaber der Zulassung:** Merck GmbH, Zimbaggasse 5, 1147 Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Informationen zu den Abschnitten Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. **Stand der Information:** August 2007

Bezeichnung des Arzneimittels: Salofalk 1 g/Sprühstoß Rektalschaum. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** 1 Sprühstoß enthält 1,0 g Mesalazin. **Anwendungsgebiete:** Behandlung von leichter aktiver Colitis ulcerosa des Sigmoids und Rektums. **Gegenanzeigen:** Salofalk Rektalschaum darf nicht angewendet werden bei – vorbestehender Überempfindlichkeit gegen Salicylsäure, deren Derivate oder einen der sonstigen Bestandteile – schweren Leber- und Nierenfunktionsstörungen – bestehendem Ulcus ventriculi und Ulcus duodeni – hämorrhagischer Diathese. Salofalk Rektalschaum darf bei Kindern unter 12 Jahren nicht angewendet werden. **Vorsicht:** Salofalk Rektalschaum sollte bei Asthmatikern mit Vorsicht eingesetzt werden, da das im Schaum enthaltene Sulfid Überempfindlichkeitsreaktionen hervorrufen kann. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Aminosalicylsäure und ähnliche Mittel. ATC-Code: A07EC02. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Natriummetabisulfid (E223), Cetylstearylalkohol, Polysorbat 60, Natriumedetat, Propylenglycol, Treibgase: Propan, Butan, 2-Methylpropan. **Inhaber der Zulassung:** Dr. Falk Pharma GmbH, Leinenweberstr. 5, 79108 Freiburg, Deutschland. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Informationen zu den Abschnitten Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. **Stand der Information:** Juni 2007

Bezeichnung des Arzneimittels: Salofalk 4 g-Klysmen. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** 1 Klysmen zu 60 g (58,32 ml) enthält 4 g Mesalazin (5-Aminosalicylsäure; 5-ASA). **Sonstige Bestandteile:** 0,16 g Sulfid, 60 mg Natriumbenzoat. **Anwendungsgebiete:** Therapie des akuten Schubs bei chronischen Entzündungen des Dickdarms (Colitis ulcerosa, chronische unspezifische Colitis) und des Enddarms (Proctosigmoiditis, hämorrhagische Proctitis). **Gegenanzeigen:** Salofalk-Klysmen dürfen nicht angewendet werden bei: – vorbestehender Überempfindlichkeit gegen Mesalazin, Salicylsäure, deren Derivate oder einen der sonstigen Bestandteile (z. B. Benzoate, Sulfid) – schweren Leber- und Nierenfunktionsstörungen – bestehenden Ulcus ventriculi und Ulcus duodeni – hämorrhagischer Diathese – Bronchialasthmatikern, da eine Überempfindlichkeitsreaktion auf Sulfid möglich ist. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antiinflammatorisches Darmtherapeutikum, Aminosalicylsäure und ähnliche Mittel. ATC-Code: A07EC02. **Liste der sonstigen Bestandteile:** 60 mg Natriumbenzoat (E 211) und 280,8 mg Kaliumdisulfid (E 224, entsprechend 160 mg SO₂) als Konservierungsmittel, Kaliumacetat, Xanthangummi, Carbomer, Dinatrium edetat, gereinigtes Wasser. **Inhaber der Zulassung:** Merck GmbH, Zimbaggasse 5, 1147 Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Informationen zu den Abschnitten Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. **Stand der Information:** August 2007

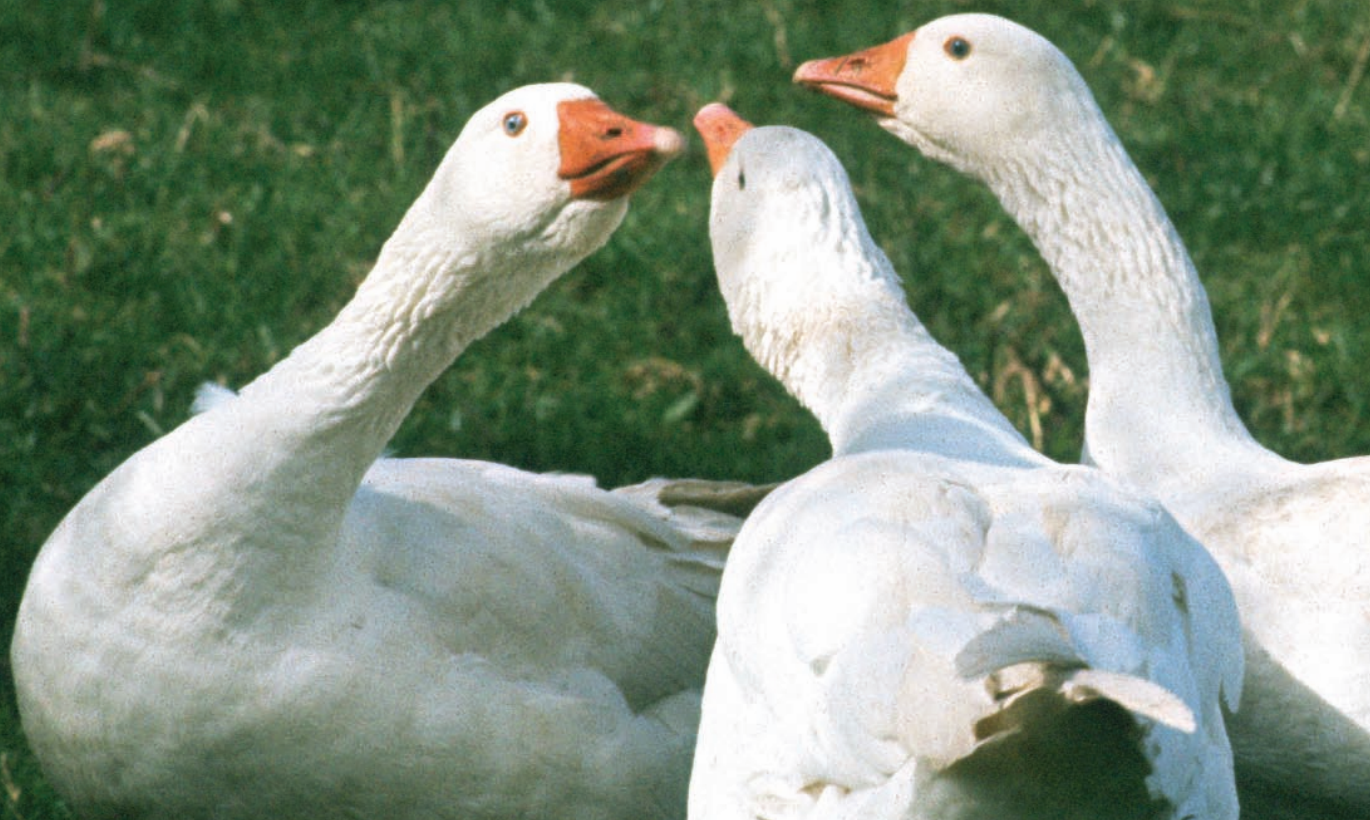
Bezeichnung des Arzneimittels: Salofalk 500 mg-Filmtabletten. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** 1 Filmtablette enthält 500 mg Mesalazin (5-Aminosalicylsäure; 5-ASA). **Sonstige Bestandteile:** 48 mg Natrium. **Anwendungsgebiete:** – Akutbehandlung und Rezidivprophylaxe der Colitis ulcerosa – Akutbehandlung des Morbus Crohn. **Gegenanzeigen:** Salofalk 500 mg-Filmtabletten dürfen nicht eingenommen werden bei: – vorbestehender Überempfindlichkeit gegen Mesalazin, Salicylsäure, deren Derivate oder einen der sonstigen Bestandteile – schweren Leber- und Nierenfunktionsstörungen – bestehenden Ulcus ventriculi und Ulcus duodeni – hämorrhagischer Diathese. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antiinflammatorisches Darmtherapeutikum, Aminosalicylsäure und ähnliche Mittel. ATC-Code: A07EC02. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Natriumcarbonat, Glycin, Povidon, mikrokristalline Cellulose, Croscamellose Natrium, Siliciumdioxid, Calciumstearat, Hypromellose, Eudragit E und L, Talkum, Macrogol 6000, Titandioxid (E 171), Eisenoxidgelb (E 172). **Inhaber der Zulassung:** Merck GmbH, Zimbaggasse 5, 1147 Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Informationen zu den Abschnitten Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. **Stand der Information:** August 2007

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 4. Umschlagseite:

Bezeichnung des Arzneimittels: Ursolfalk-Kapseln / Ursolfalk-orale Suspension. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** **Ursolfalk-Kapseln:** 1 Hartkapsel enthält 250 mg Ursodeoxycholsäure. **Ursolfalk-orale Suspension:** 5 ml (entsprechend 1 Messlöffel) enthalten 250 mg Ursodeoxycholsäure. **Sonstige Bestandteile:** Natrium: 5 ml Suspension enthält 0,50 mmol (11,39 mg) Natrium. **Anwendungsgebiete:** – Auflösung von Cholesterin-Gallensteinen der Gallenblase. Die Gallensteine dürfen auf dem Röntgenbild keine Schatten geben und sollten nicht größer als 15 mm im Durchmesser sein, und die Gallenblase muss trotz Gallenstein(en) funktionsfähig sein. – Symptomatische Behandlung der primär biliären Zirrhose, solange keine dekompensierte Leberzirrhose vorliegt. **Gegenanzeigen:** Ursolfalk-Kapseln / Ursolfalk-orale Suspension dürfen nicht angewendet werden bei – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Ursodeoxycholsäure oder einen der sonstigen Bestandteile – akuten Entzündungen der Gallenblase und der Gallenwege – Verschluss der Gallenwege (Choledochus- oder Zystikusverschluss). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Gallentherapie, ATC-Code: A05AA02. **Liste der sonstigen Bestandteile:** **Ursolfalk-Kapseln:** Maisstärke, Siliciumdioxid, kolloidal, wasserfrei, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Gelatine, Titandioxid, Natriumlaurylsulfat, Wasser, gereinigt. **Ursolfalk-orale Suspension:** Benzoesäure, gereinigtes Wasser, Xylit, Glycerol, Mikrokristalline Cellulose, Carmellose-Natrium, Propylenglycol, Natriumcitrat, Natriumcyclamat, Citronensäure, Natriumchlorid, Zitronenaroma. **Inhaber der Zulassung:** Merck GmbH, Zimbaggasse 5, 1147 Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Informationen zu den Abschnitten Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. **Stand der Information:** Februar 2009

Es hat sich herumgesprochen:

Ursofalk nützt, weil es die Leber schützt.



Die Gabe von Ursodesoxycholsäure verändert die Zusammensetzung der Gallensäuren und vermindert damit deren Toxizität für die Leber. Dies manifestiert sich auch in der Senkung erhöhter Leberenzyme.

Ursofalk nützt, weil es die Leber schützt.

www.medizinpartner.at

Ursofalk[®]

Fachkurzinformation siehe Seite 59

