

Klinik für Chirurgie und chirurgische Onkologie
Robert-Rössle-Klinik
Charité Campus Buch
Lindenberger Weg 80
13125 Berlin

Verbesserung der chirurgischen Therapieplanung gastrointestinaler Tumoren durch neue Techniken der Endosonographie und Staging- Laparoskopie

HABILITATIONSSCHRIFT

zur Erlangung der Lehrbefähigung für das Fach Chirurgie

vorgelegt dem

Rat der Medizinischen Fakultät der Humboldt Universität zu Berlin

von

Dr. med. Michael Hünerbein, Berlin

geb. am 29.1.1965

Präsident: Prof. Dr. J. Mlynek

Dekan: Prof. Dr. J. W. Dudenhausen

Gutachter 1: Prof. Dr. H.D. Saeger

Gutachter 2: Prof. Dr. C.D. Claussen

Eingereicht: 28.12. 2001

Habilitation: 1.10.2002

Zusammenfassung

Das präoperative Staging ist von eminenter Bedeutung für die Planung einer differenzierten chirurgischen Therapiestrategie für gastrointestinale Tumoren. Die endoskopische Sonographie hat sich inzwischen als das Verfahren mit der höchsten Genauigkeit in der lokoregionären Ausbreitungsdiagnostik von Tumoren des Ösophagus, Magens, Pankreas und Kolorektums etabliert. Es bestehen jedoch verschiedene Limitationen, die den klinischen Stellenwert der bisher verfügbaren endosonographischen Techniken einschränken. Eine wesentliche Limitation der Endosonographie ist die ungenügende Sensitivität für Fernmetastasen.

Ziel dieser Arbeit war es, die Ergebnisse des präoperativen Staging gastroinestinaler Tumoren durch innovative endosonographische Verfahren und die kombinierte laparoskopische Diagnostik mittels Staging-Laparoskopie und laparoskopischer Sonographie zu optimieren. Im Hinblick auf eine Verbesserung der lokoregionären Ausbreitungsdiagnostik wurden verschiedene neue diagnostische und interventionelle endosonographische Techniken entwickelt und klinisch evaluiert. Für die differenzierte Abklärung von Kurabilität und Resektabilität gastroinestinaler Tumoren im Rahmen der Staging-Laparoskopie wurde ein systematischer Untersuchungs-algorithmus für die kombinierte laparoskopische Diagnostik etabliert. Die Ergebnisse der Staging-Laparoskopie im Vergleich zum konventionellen Staging wurden bei mehr als 600 Patienten prospektiv dokumentiert und der Stellenwert für die chirurgische Therapieplanung analysiert. Die Resultate unserer Untersuchungen demonstrieren, daß das lokoregionäre Staging gastroinestinaler Tumoren durch neue endosonographische Techniken wie die Minisonden-Endsonographie, 3D-Endosonographie und endosonographische Punktionsverfahren weiter verbessert werden kann.

Als sensitive Methode für die Diagnostik intraabdomineller Fernmetasen stellt die Laparoskopie eine ideale Ergänzung des lokoregionären endosonographischen Staging dar. Der kombinierte Einsatz dieser minimal invasiven Techniken ermöglicht eine verbesserte präoperative Beurteilung der Resektabilität und Kurabilität gastrointestinaler Tumoren. Hierdurch kann die Planung einer differenzierten chirurgischen Tumorthherapie optimiert werden.

Schlagwörter: Staging, Endosonographie, Laparoskopie, Chirurgie

Abstract:

Accurate preoperative staging of gastrointestinal tumors is essential for planning of surgical therapy. Endoscopic ultrasound has improved evaluation of locoregional tumor spread significantly. However, there are some technical problems that limit the clinical value of endoscopic ultrasound with currently available techniques. The most important limitations is the insatisfactory sensitivity for metastatic disease.

We have developed new technologies for endoscopic ultrasound that can overcome most of the problems encountered with conventional endoscopic ultrasound. Furthermore a staging algorithm including the use of laparoscopy and laparoscopic ultrasound was evaluated to enhance the sensitivity for distant metastases.

The results of our studies show that innovative endoscopic techniques, i.e. miniprobe ultrasonography, 3D endoscopic ultrasound and endoscopic ultrasound guided can improve the accuracy of endoscopic ultrasound in the staging of gastrointestinal cancers. Laparoscopy and laparoscopic ultrasonography are ideal adjunct to endoscopic ultrasound, because both increase the sensitivity for distant metastases significantly. Combined staging with innovative endoscopic techniques and staging laparoscopy facilitates planning of surgery and multimodal therapy.

Keywords: staging, surgery, endoscopic ultrasound, laparoscopy

1. Einleitung	8
1.1. GRUNDLAGEN DES PRÄOPERATIVEN STAGING	8
1.2. STAGINGKRITERIEN UND STADIENGERECHTE THERAPIE	10
1.2.1. Ösophaguskarzinom	10
1.2.2. Magenkarzinom	12
1.2.3. Pankreaskarzinom	14
1.2.4. Kolonkarzinom	16
1.2.5. Rektumkarzinom	17
1.3. ENDOSONOGRAPHISCHES STAGING	19
1.3.1. Lokoregionäres Staging	19
1.3.2. Staging von Fernmetastasen	21
1.3.3. Problematik des endosonographischen Staging	21
2. Problemstellung	26
3. Ergebnisse	28
3.1 MINISONDEN-ENDOSONOGRAPHIE	28
<p>Transendoscopic ultrasound of esophageal and gastric cancer using miniaturized ultrasound catheter probes. Gastrointest Endoscopy 1998, 46: 371-375 <u>Hünerbein M.</u>, Ghadimi B.M., Haensch W., Schlag P.M</p> <p>Preoperative evaluation of colorectal neoplasms by colonoscopic miniprobe ultrasonography. Ann Surg 2000, 232: 46-50 <u>Hünerbein M.</u>, Totkas S., Ghadimi B.M., Schlag P.M.</p>	
3.2 3D-ENDOSONOGRAPHIE	29
<p>3D-endorectal ultrasonography for staging of obstructing rectal cancer. Dis Colon Rectum 1996, 39: 636-642 <u>Hünerbein M.</u>, Below C., and Schlag P. M</p>	

Three-dimensional endosonography for staging of rectal cancer

Ann Surg 1997, 4: 422-438

Hünerbein M., Schlag P.M.

Three-dimensional ultrasound: a new method for the evaluation of gastrointestinal tumors.

Abd. Imaging 1999, 34: 445-448

Hünerbein M., Ghadimi B.M., Gretschel S., Schlag P.M.

Prospective comparison of endorectal ultrasound, three-dimensional endorectal ultrasound and endorectal MRI in the preoperative evaluation of rectal tumors.

Surg Endosc 2000, 14: 1005-1009

Hünerbein M., Pegios W., Rau B., Vogl T.J., Felix R., Schlag P.M.

3.3 EUS-BIOPSIE _____ **30**

Endosonography and endosonography guided biopsy of upper GI-tract tumors using a curved array echoendoscope.

Surg Endosc 1996, 10: 1205-1209

Hünerbein M., Dohmoto M., Rau B., and Schlag P. M.

Endosonography guided biopsy of mediastinal and pancreatic tumors

Endoscopy 1998, 30:32-36

Hünerbein M., Dohmoto M., Haensch W., Schlag P.M.

Transesophageal biopsy of mediastinal and pulmonary tumors by means of endoscopic ultrasound guidance

J Thorac Cardiovasc Surg 1998, 116: 554-559

Hünerbein M., Ghadimi M., Haensch W., Schlag P.M.

The role of transrectal ultrasound guided biopsy in the postoperative follow up of rectal cancer.

Surgery 2001, 129: 164-169

Hünerbein M., Totkas S., Moesta K.T., Ulmer C., Handke T., Schlag P.M.

3.4 STAGING-LAPAROSKOPIE _____ 31

Laparoscopy and laparoscopic ultrasound for staging of upper gastrointestinal tumors.

Eur J Surg Oncol 1995, 21: 56-60

Hünerbein M., Rau B., Schlag, P. M.

The role of staging laparoscopy for multimodal therapy of gastrointestinal cancer Surg Endosc 1998, 12: 921-925

Hünerbein M., Rau B., Hohenberger P., Schlag P.M.

The importance of staging laparoscopy for staging of gastric cancer.

Onkologie 1998, 12: 921-925

Schlag P. M., Hünerbein M., Rau B

Zum Stellenwert der laparoskopischen Sonographie für das Staging gastrointestinaler Tumoren.

Chirurg 2001, 72: 914-919

Hünerbein M., Rau B., Hohenberger P., Schlag P.M.

4. Zusammenfassung der Ergebnisse	32
5. Zusammenfassende Diskussion	40
6. Zusammenfassung und Wertung	52
7. Literatur	57
8. Danksagung	75
9. Lebenslauf	76
10. Eidesstattliche Erklärung	79

1. Einleitung

1.1. GRUNDLAGEN DES PRÄOPERATIVEN STAGING

Der Stellenwert der chirurgischen Therapie in der Onkologie hat sich durch ein verbessertes Verständnis der Tumorbiologie und durch die Entwicklung effektiverer prä-, intra- und postoperativer additiver Therapieverfahren erheblich gewandelt. Während früher die chirurgische Resektion für die meisten gastrointestinalen Karzinome die einzige sinnvolle therapeutische Option darstellte, ist heute die Notwendigkeit multimodaler Therapiekonzepte für die Behandlung von fortgeschrittenen Tumoren allgemein akzeptiert [85,129]. Auf der anderen Seite werden seit einigen Jahren verstärkt minimal-invasive chirurgische Techniken wie die interventionelle Endoskopie oder die laparoskopische Chirurgie für die Therapie von frühen gastrointestinalen Tumoren eingesetzt [42,54,102].

Inzwischen bestehen große Variationsmöglichkeiten des chirurgisch onkologischen Therapiekonzeptes im Hinblick auf die Anwendung, Abfolge und Aggressivität verschiedener Therapiemodalitäten [124]. Hierdurch soll auf der einen Seite die Heilungsrate bzw. die Langzeitprognose der Patienten verbessert, auf der anderen Seite die operative Mutilation - wenn möglich - reduziert werden.

Durch diese Differenzierung der chirurgischen Therapie gastrointestinaler Tumoren sind die Anforderungen an die präoperative Diagnostik erheblich gestiegen. Ein stadiengerechtes Vorgehen bei der Therapie gastrointestinaler Tumoren erfordert eine akkurate präoperative Diagnostik mit Risikoanalyse und ein umfassendes Staging [129]. Nur auf dieser Basis kann entschieden werden, inwiefern ein operativer Eingriff möglich und als alleinige Maßnahme sinnvoll ist, oder ob ein multimodales Vorgehen zu wählen ist.

Der präoperativen Diagnostik kommt dabei zunächst die Aufgabe der **Diagnosefindung** zu, wobei im Allgemeinen eine bioptische Sicherung mit

histopathologischer Klassifikation des Tumors einschließlich Typing und Grading zu fordern ist. Die Festlegung von **Resektabilität** und **Kurabilität** im Rahmen des präoperativen Staging bildet neben verschiedenen klinischen Faktoren wie z.B. Alter und Komorbidität die rationale Grundlage für die chirurgische Therapieplanung. Das präoperative Staging beinhaltet die Abklärung der Tumordinfiltrationstiefe (T), des Lymphknotenstatus (N) und der Fernmetastasierung (M), die durch die TNM-Klassifikation der UICC systematisch zu einer Tumorformel zusammengefasst werden können [2]. Darüber hinaus sind für die chirurgische Operationsplanung detaillierte Informationen über die Tumorlokalisation, -größe, laterale und longitudinale Ausbreitung sowie die Beziehung zu benachbarten Organen und anderen relevanten anatomischen Strukturen entscheidend. Neben der lokoregionären Ausbreitung des Primärtumors haben Größe, Anzahl, anatomische Lage und Verteilungsmuster von Fernmetastasen einen wesentlichen Einfluß auf die Therapieplanung. Auf Grund der hohen klinischen Relevanz einer Fernmetastasierung, die zu einem rein palliativen Therapiekonzept führen kann, ist vor einer definitiven Therapieentscheidung eine histologische Sicherung der Metastasierung obligat.

Neben den allgemeinen TNM-Kriterien müssen beim Staging verschiedene spezifische Besonderheiten der Biologie der Primärtumoren und der verfügbaren Therapieoptionen berücksichtigt werden.

1.2. STAGINGKRITERIEN UND STADIENGERECHTE THERAPIE

1.2.1. Ösophaguskarzinom

Oberstes Ziel der präoperativen Diagnostik beim Ösophaguskarzinom muß es sein, diejenigen Patienten zu identifizieren, bei denen eine R0-Resektion möglich ist, da nur radikal resezierte Patienten von einer Operation profitieren [23].

Entscheidend für die Indikation zur primären Resektion ist der Nachweis einer begrenzten Infiltrationstiefe sowie der Ausschluß von Fernmetastasen. Bei lokoregionär begrenzten Tumoren (T1/T2) ist die primäre radikale Resektion die Therapie der Wahl, wobei die Technik der Ösophagektomie und das Ausmaß der Lymphknotendissektion kontrovers diskutiert werden [4,78,99]. Eine Besonderheit des Plattenepithelkarzinoms der Speiseröhre ist seine lymphogene Metastasierung innerhalb der Ösophaguswand mit einer teilweise diskontinuierlichen longitudinalen Ausbreitung des Tumors in der Submukosa. Bei mehr als 30% der Tumoren ist eine submuköse Infiltration der Ösophaguswand vorhanden, die endoskopisch nicht zu erkennen ist [140]. Die relativ hohe Rate von R1-Resektionen (5-10%) wegen einer Infiltration der proximalen Resektionsgrenze demonstriert eindrücklich, daß bessere diagnostische Methoden für die Festlegung der longitudinalen Tumorausdehnung erforderlich sind [77].

Aufgrund der nicht zu vernachlässigenden Morbidität und Mortalität der abdominothorakalen Ösophagusresektion werden bei Patienten mit einem Frühkarzinom (Tcis,T1m) und hoher Komorbidität inzwischen verstärkt endoskopische Verfahren wie die Endoskopische Mukosaresektion (EMR) eingesetzt [63]. Voraussetzung für eine erfolgreiche Anwendung dieser minimal invasiven Techniken ist der Nachweis eines oberflächlichen Tumorwachstums ohne Infiltration der Submukosa. Bei Infiltration der

Submukosa werden bei 20-30% der Patienten Lymphknotenmetastasen beobachtet, so daß hier eine endoskopische Resektion obsolet ist [31,64,100,158].

Zum Diagnosezeitpunkt liegt bei etwa 70% der Patienten ein lokal fortgeschrittener Tumor (T3/T4) vor [154]. Die Identifikation dieser Patienten ist von entscheidender Bedeutung für die Therapieplanung, da hier der alleinigen Chirurgie Grenzen gesetzt sind. Vor allem suprabifurkal gelegene Tumoren erreichen sehr rasch benachbarte Strukturen, so daß eine R0-Resektion primär nicht oder nur sehr fraglich erzielt werden kann. Unter der Vorstellung den Primärtumor zu verkleinern, Mikrometastasen zu eradizieren und die Resektabilitätsrate zu steigern, wurde für das lokal fortgeschrittene Plattenepithelkarzinom des Ösophagus das Konzept der präoperativen Radiochemotherapie entwickelt [122]. In mehreren Studien konnte nach neoadjuvanter Radiochemotherapie eine Reduktion der Lokalrezidivrate um etwa 20% erzielt und teilweise die mediane Überlebenszeit deutlich verlängert werden [81,123,132].

Beim Ösophaguskarzinom tritt häufig eine frühzeitige lymphogene Metastasierung auf. Zum Zeitpunkt der Operation sind bei 60-70% der Patienten bereits Lymphknotenmetastasen vorhanden [37]. Während die mediastinalen und zervikalen Lymphknoten als regionale Lymphknotenstationen klassifiziert werden, besitzen Lymphknotenmetastasen am Truncus coeliacus eine besondere prognostische Bedeutung und werden als Fernmetastasen (M1a) gewertet [135]. Bei Nachweis einer Metastasierung (M1) ist eine operative Therapie auf Grund der schlechten Prognose der Patienten nicht indiziert zumal mit der Strahlentherapie und endoskopischen Stentimplantation wirksame palliative Therapieverfahren existieren.

1.2.2. Magenkarzinom

Die radikale Resektion des Primärtumors unter Mitnahme des regionären Lymphabflußgebietes ist die einzige kurative Therapieoption für das Magenkarzinom. Die Indikation zur primären Resektion wird wesentlich durch die Infiltrationstiefe des Tumors, die Existenz von Fernmetastasen und die Symptomatik des Patienten beeinflusst. Die Lymphknoten im Bereich des Ligamentum hepato-duodenale, die zuvor als Fernmetastasen galten, werden mit der Änderung der UICC-Klassifikation von 1997 wieder den regionalen Lymphknoten zugerechnet [2], so daß eine spezielle präoperative Abklärung dieser Lymphknotenstationen nicht mehr geboten erscheint.

Das Resektionsausmaß ist weitgehend standardisiert und orientiert sich an Lokalisation, Infiltrationstiefe und Ausbreitungstyp nach Laurén.

In der Regel ist die totale Gastrektomie mit DII-Lymphadenektomie die Therapie der Wahl für Tumoren mit begrenzter Infiltrationstiefe (T1-3) [128]. Die Indikation zur subtotalen Gastrektomie kann jedoch beim Antrumkarzinom vom intestinalen Typ (T1,T2) gestellt werden [59]. In Japan wird die endoskopische Mukosaresektion verstärkt für die Therapie von Frühkarzinomen (T1a) eingesetzt, wobei die Indikation zur lokalen Therapie nur in engen Grenzen und unter sorgfältiger Berücksichtigung verschiedener Kriterien gestellt werden darf [89,101]. Die Infiltrationstiefe Tumors und der Lymphknotenstatus sind neben der histologischen Klassifikation und dem makroskopischen Phänotyp (Typ IIa und IIc) die wichtigsten Entscheidungskriterien für eine endoskopische Resektion. Unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien kann durch endoskopische Mukosaresektion (EMR) eine komplette Resektion (R0) von Magenfrühkarzinomen bei 70-85% der Patienten erreicht werden [21,112,136,137]. Bei einer tiefen Infiltration der Submukosa sind bei 10-20% der Patienten Lymphknotenmetastasen vorhanden, so daß hier eine

endoskopische Resektion prinzipiell nicht indiziert ist [49,71]. Aufgrund der höheren Heilungsraten muß jedoch derzeit weiterhin die operative Therapie als Standard für die Behandlung des Magenfrühkarzinoms gesehen werden.

Der Nachweis eines lokal fortgeschrittenen Magenkarzinoms mit Penetration der Serosa (T3) oder Infiltration angrenzender Organe (T4) impliziert eine schlechte Langzeitprognose [86,110]. Selbst wenn in diesen Fällen eine scheinbar kurative Resektion durchgeführt werden kann, treten bei 20-30% Patienten im weiteren Verlauf lokoregionäre Rezidive oder Fernmetastasen auf. Vorläufige Studienergebnisse weisen darauf hin, daß durch eine neoadjuvante Chemotherapie die Therapieergebnisse beim lokal fortgeschrittenen oder nicht resektablen Magenkarzinom verbessert werden können. In mehreren Studien wurde nach präoperativer Chemotherapie bei 50-70% der Patienten mit einem primär nicht kurativ resektablen Magenkarzinom eine relevante Tumorrückbildung festgestellt [47,105,151]. Eine kurative Resektion wurde bei 40-50% der Patienten möglich.

Beim fortgeschrittenen Magenkarzinom muß in 30 % der Fälle mit einer Peritonealkarzinose, in 65 % mit einer lymphogenen und 30 % mit einer hämatogenen Tumordissemination gerechnet werden [70,153]. Die relative hohe Rate von explorativen Laparotomien beim Magenkarzinom (15-20%) zeigt, daß die präoperative Diagnose einer Metastasierung beim Magenkarzinom häufig nicht gelingt [11,141]. Dieses ist insbesondere im Hinblick auf die relativ hohe Letalität dieser Eingriffe (ca. 15%) unbefriedigend [11]. Hieraus wird deutlich, daß eine neue diagnostische Strategie erforderlich ist, die eine sensitive Erfassung einer Fernmetastasierung beim Magenkarzinom ermöglicht.

1.2.3. Pankreaskarzinom

Nur in den frühen Stadien besteht eine realistische Chance das Pankreaskarzinom durch eine chirurgische Resektion kurativ zu behandeln [146]. Die Grundlage für die Indikationsstellung zur Laparotomie mit der Zielsetzung einer kurativen Radikaloperation besteht in der möglichst weitgehend gesicherten Diagnose eines Pankreaskarzinoms, dem Nachweis einer begrenzten lokalen Tumordinfiltration und dem weitestgehenden Ausschluß einer Fernmetastasierung. Eine kurative Resektion ist jedoch bei weniger als 10% der Patienten möglich [119].

Ein wesentliches Problem der Diagnostik des Pankreaskarzinoms bleibt zunächst die frühzeitige Sicherung der Diagnose, insbesondere wenn eine chronische Pankreatitis vorbesteht. Obwohl eine histologische Sicherung des Pankreaskarzinomes nicht zwingend für die Indikation zur Pankreasresektion erforderlich ist, kann eine Biopsie unter differentialdiagnostischen Erwägungen sehr hilfreich sein. Hier ist insbesondere die Abgrenzung des Adenokarzinoms von anderen Tumoren wie Lymphomen und neuroendokrinen Tumoren von therapeutischer Relevanz. In vielen Zentren wird die transkutane Feinnadelbiopsie zur Diagnosesicherung abgelehnt, da ein erhöhtes Risiko der iatrogenen Tumorzell dissemination besteht. Nach transkutaner Punktion wurden sowohl Stichkanalmetastasen in der Bauchwand als auch vermehrt Karzinomzellen in der Bauchhöhle beschrieben [148]. Wünschenswert wäre ein endoskopisches Verfahren, das eine transduodenale Biopsie erlaubt, da hier der Stichkanal bei der Resektion entfernt wird.

Therapie der Wahl beim Pankreaskopfkarzinom ist die cephalere Duodenopankreatektomie nach Kausch-Whipple mit systematischer Dissektion des gesamten örtlichen Lymph-, Nerven- und Bindegewebes. Es konnte gezeigt werden, daß dieser Eingriff im Gegensatz zu früheren

Erfahrungen inzwischen mit einer durchaus vertretbaren Letalitättrate (< 5%) durchgeführt werden kann [139],[69]. Eine Erweiterung des Resektionsausmaßes darüber hinaus z.B. durch Resektion von Pfortader oder V. mesenterica erscheint prognostisch nicht sinnvoll [73,94]. Obwohl in Einzelfällen eine palliative Resektion beim metastasierten Pankreaskarzinom begründet sein kann, werden aufgrund begrenzten Lebenserwartung der Patienten (medianes Überleben 6 Monate) meist weniger aggressive Palliativmaßnahmen wie die endoskopische Stentimplantation bevorzugt [62,127].

Die lokale Ausbreitungsdiagnostik wurde durch die Magnetresonanztomographie (MRT) deutlich verbessert. Durch neue Techniken der Bildakquisition und -verarbeitung ermöglicht die MRT nicht nur eine präzisere Darstellung von Pankreas und Leber sondern auch die Rekonstruktion der Gefäß- und Gallenwegsanatomie mittels MR-Angiographie bzw. MR-Cholangiographie (MRCP). In mehreren Untersuchungen konnte die Aussagegenauigkeit der präoperativen Diagnostik im Hinblick auf die Resektabilität des Pankreaskarzinoms auf 80-90% gesteigert werden [1,57]. Ein diagnostisches Defizit besteht jedoch weiterhin beim Nachweis einer Peritonealkarzinose, so daß bei 20-30% der Patienten die Operation als Palliativeingriff mit Anlage einer Gastroenteroanastomose und ggf. biliodigestiven Anastomose beendet wird [27,119]. Diese Eingriffe sind mit einer erheblichen Morbidität und Mortalität assoziiert und können größtenteils bei entsprechender präoperativer Diagnose durch minimal-invasive endoskopische Verfahren ersetzt werden [30,111].

1.2.4. Kolonkarzinom

Im Vergleich zu anderen Tumorentitäten besaß das lokoregionäre Staging beim Kolonkarzinom bisher nur eine untergeordnete Rolle. Abgesehen von wenigen Ausnahmen wurde jeder Patient einer primären operativen Therapie sowohl unter kurativer als auch unter palliativer Zielsetzung zugeführt, wobei mit über 95% eine hohe Resektabilitätsrate erzielt wurde [53]. Durch die Entwicklung minimal-invasiver chirurgischer Techniken wie der endoskopischen Polypektomie und der laparoskopischen Kolonchirurgie existieren inzwischen therapeutische Alternativen zur konventionellen Operation, die eine lokoregionäre Ausbreitungsdiagnostik des Kolonkarzinom für die Therapieplanung sinnvoll erscheinen lassen.

Die endoskopische Polypektomie hat sich als sehr sichere (Mortalität <0,1%) und effiziente Methode zur Therapie benigner Kolonpolypen erwiesen [39]. Bei 40-60% der breitbasigen Kolonpolypen mit einem Durchmesser von mehr als 2cm ist jedoch mit einer malignen Entartung im Sinne eines invasiven Karzinoms (T1) zu rechnen, die makroskopisch meist nicht zu erkennen ist [91,106]. Die endoskopische Resektion dieser Frühkarzinome ist umstritten, da oft nur eine fraktionierte Abtragung (piece-meal resection) möglich ist. Hierdurch kann eine korrekte histologische Beurteilung des Tumors unmöglich werden, so daß eine eventuell notwendige chirurgische Nachresektion unterbleibt. Bei Frühkarzinomen mit mäßigem oder geringerem Differenzierungsgrad (G2-G4) sowie Venen- und Lymphgefäßinvasion wurde eine Inzidenz von Lymphknotenmetastasen von bis zu 10% beschrieben [22,24,51,118].

Inzwischen ist mit der laparoskopischen Kolonresektion eine weitere minimal-invasive Technik verfügbar, die insbesondere für die Therapie von kleinen, lokal begrenzten Kolonkarzinomen (T1,T2) geeignet erscheint [12] [93]. Es wurde wiederholt gezeigt, daß die laparoskopische Technik bezüglich Resektatlänge, Anzahl entfernter Lymphknoten und auch der

zentralen Gefäßligatur ohne Kompromisse an die onkologischen Grundprinzipien realisierbar ist [9,10,36,87]. Die Eignung dieses Verfahrens für die Behandlung fortgeschrittener Tumoren (T3,T4) bleibt jedoch umstritten. Dieses ist einerseits auf das Problem der Präparatebergung zurückzuführen, andererseits wurde insbesondere bei fortgeschrittenen Kolonkarzinomen eine erhöhte Inzidenz von Port-site Metastasen beschrieben [107,138]. Wexner und Mitarbeiter geben ein Gesamt-Risiko von 4% für Port-site Metastasen nach laparoskopischer Kolonresektion an, das bei fortgeschrittenen Tumoren (Dukes B und C) auf 21% steigt [150]. Obwohl die Inzidenz dieser Bauchwandmetastasen anhand aktueller Daten geringer zu sein scheint als bisher angenommen ist eine kritische Indikationsstellung für die laparoskopische Resektion fortgeschrittener Kolonkarzinome zu fordern [103]. Dieses gilt insbesondere auch im Hinblick auf die fehlende Möglichkeit der Palpation von Lebermetastasen, die eventuell im Rahmen der Primäroperation oder sekundär reseziert werden könnten [97].

1.2.5. Rektumkarzinom

Die differenzierte chirurgische Therapie des Rektumkarzinoms hat in den letzten Jahren dazu geführt, daß bei annähernd 80% der Patienten eine potentiell kurative Resektion möglich ist [13]. Gleichzeitig konnte durch eine verbesserte Operationstechnik die Rate der kontinenzershaltenden Operationen auf 85% gesteigert werden ohne onkologische Radikalitätsprinzipien aufzugeben.

Aufgabe des präoperativen Staging beim Rektumkarzinom ist es, dem Chirurgen Entscheidungskriterien an die Hand zu geben, die es ihm erlauben die notwendige operative Radikalität mit einem maximalen Funktionserhalt zu vereinbaren. Wesentliche Kriterien für die Festlegung der geeigneten Operationsstrategie sind die Tumordinfiltrationstiefe, der

Lymphknotenstatus, die Höhenlokalisierung und die Beziehung des Tumors zum Sphinkterapparat sowie den angrenzenden Organen.

Eine lokale chirurgische Tumorexzision im Sinne einer transanal Vollwandresektion ist unter kurativer Zielsetzung bei T1-Karzinomen mit negativem Nodalstatus vertretbar, wenn histologisch ein guter bis mäßiger Differenzierungsgrad (G1-G2) vorliegt und keine Lymphgefäß- oder Veneninfiltration besteht [130]. Falls diese Kriterien nicht erfüllt werden kann bei tiefsitzenden Tumoren bei fehlender Infiltration des Sphinkterapparates eine intersphinktäre Resektion mit kompletter Resektion des Mesorektums (TME) durchgeführt werden. Eine abdominoperineale Rektumexstirpation wird dann zwingend notwendig, wenn der Tumor Sphinkterapparat oder Beckenboden infiltriert.

Trotz potentiell kurativer Resektion kommt es bei 30-40% der Patienten mit einem fortgeschrittenen Rektumkarzinom (T3,T4) zu Lokalrezidiven [52]. In zahlreichen Studien konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen lokaler Tumorkontrolle und Gesamtüberleben nachgewiesen werden [121]. Mit der kombinierten präoperativen Radiochemotherapie wurde ein Konzept entwickelt, um die Resektabilität durch die Verkleinerung des Primärtumors und die lokale Kontrolle durch die Verhinderung einer intraoperativen Tumorzell dissemination bei Mikrometastasen in den Lymphwegen zu verbessern. Inzwischen belegen mehrere Phase-II-Studien, daß eine neoadjuvante Radiochemotherapie zu einem deutlichen Downstaging von fortgeschrittenen Rektumkarzinomen bei relativ geringer Toxizität führen kann [88,109]. Bei etwa 15% der Patienten wurde nach der Radiochemotherapie im Resektionspräparat histopathologisch eine komplette Remission des Karzinoms nachgewiesen.

Bei primär nicht kurativ resektablen Tumoren mit Infiltration in die Nachbarorgane (T4) kann durch eine neoadjuvante Radiochemotherapie eine R0-Resektionsrate von 60% erreicht und und das Fünfjahresüberleben deutlich gesteigert werden [109].

1.3. ENDOSONOGRAPHISCHES STAGING

1.3.1. Lokoregionäres Staging

Die endoskopische Sonographie hat sich inzwischen als das Verfahren mit der höchsten Genauigkeit für das lokoregionäre Staging gastrointestinaler Tumoren erwiesen. Im Gegensatz zur CT und MRT erlaubt die Endosonographie eine Darstellung der Wandschichten des Gastrointestinaltraktes und damit eine exakte Beurteilung der Tumordinfiltrationstiefe. Mit den üblichen 7,5-10MHz Transducern können Mukosa, Sukmukosa und Muskularis propria sowie teilweise die Serosa bzw. Adventitia differenziert werden [72]. Hochfrequente Schallköpfe ermöglichen sogar eine Differenzierung der Muscularis mucosae sowie der inneren und äußeren Muskelschicht der Muskularis propria [155].

Eine Vielzahl von Studien belegt inzwischen die hohe diagnostische Treffsicherheit der Endosonographie in der Festlegung der Infiltrationstiefe von Tumoren des Ösophagus, Magens und Rektums. In Studien mit mehr als 100 Patienten zeigt sich durchgängig eine Genauigkeit von etwa 80-90% bei der Beurteilung der Tumordinfiltration [26,28,29,43,46,56,144,159]. Bei den Ergebnissen des Lymphknoten-Staging lässt sich jedoch eine größere Variabilität feststellen. Hier wurde die korrekte Diagnose lediglich bei 65-85% der Patienten gestellt [114]. Es wurde versucht, die Identifikation von LK-Metastasen anhand sonomorphologischer Kriterien zu verbessern. In experimentellen und klinischen Studien wurden verschiedene Malignitätskriterien identifiziert. Eine runde Form, das Fehlen eines echoreichen Zentrums, und eine Größe von mehr als 1cm können auf einen metastatischen Befall hinweisen [41,50,55]. Nichtsdestotrotz bleibt die endosonographische Diagnose einer LK-Metastasierung schwierig zumal Mischbilder der

Ultraschallmorphologie und eine erhebliche Interobservervariabilität existieren.

In vergleichenden Untersuchungen war die Endosonographie der Computertomographie sowohl bei der Bestimmung der Infiltrationstiefe (T-Klassifikation) als auch bei der Diagnose der Lymphknotenmetastasierung (N-Klassifikation) überlegen. In einer Serie von 108 Magenkarzinom-Patienten fanden Ziegler und Mitarbeiter für Endosonographie bzw. CT eine Genauigkeit von 86% bzw. 43% für die Infiltrationstiefe und 74% bzw. 51% für den Lymphknotenstatus [159]. Vergleichende Untersuchungen anderer Autoren beim Ösophagus- und Magenkarzinom bestätigen diese Ergebnisse [14,58,95,96].

Die Endosonographie ist ebenfalls eine sensitive Methode für die Diagnostik und das Staging des Pankreaskarzinoms. Mit einer Sensitivität von mehr als 95% für Pankreaskarzinome mit einem Durchmesser von weniger als 2cm kann die endoluminale Sonographie durchaus mit anderen modernen Verfahren wie dem kontrastverstärkten Dünnschicht-Spiral-CT konkurrieren [5,157]. Beim Staging des Pankreaskarzinoms können die lokale Tumorausbreitung und der Lymphknotenstatus bei etwa 85% bzw. 70% der Patienten korrekt beurteilt werden [115]. Neben der TNM-Klassifikation kann mittels der Endosonographie eine Abklärung der Resektabilität erfolgen. Eine Infiltration in die Pfortader kann durch den Verlust des Interfaces zwischen Tumor und Gefäßwand oder durch Tumoreinbruch in das Gefäßlumen mit einer Sensitivität von 80% bzw. 60% und einer Spezifität von 80% bzw. 100% nachgewiesen werden [15]. Die Beurteilung von Vena mesenterica superior und inferior sowie Truncus coeliacus ist jedoch nur eingeschränkt möglich.

1.3.2. Staging von Fernmetastasen

Obwohl die Endosonographie eine hohe Genauigkeit beim lokoregionalen Staging gastrointestinaler Tumoren besitzt, kann eine Fernmetastasierung mit dieser Methode in der Regel weder verlässlich nachgewiesen noch ausgeschlossen werden. In Einzelfällen können zwar durch die Endosonographie Lebermetastasen diagnostiziert werden [32,98], jedoch kann durch die transgastrale und -duodenale Endosonographie prinzipiell nur der linke Leberlappen vollständig untersucht werden. Der Nachweis einer Peritonealkarzinose gelingt nur selten aufgrund indirekter Zeichen wie Aszites [18]. Die M1-Lymphknoten-Stationen z.B. am Truncus coeliacus und paraaortal lassen sich nur zum Teil endosonographisch darstellen. Selbst bei Nachweis von Lymphknoten kann der metastatische Befall nicht mit der hohen klinischen Relevanz angemessenen Genauigkeit identifiziert werden [29,29,45,116,159]. Für das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus kann durch die Endosonographie eine Lymphknoten-Metastasierung im Bereich des Truncus coeliacus (M1) lediglich in etwa 50-60% der Patienten korrekt diagnostiziert werden [29,116,159]. Für das Magenkarzinom wurden vergleichbar unbefriedigende Werte berichtet [29,116,159]. Allerdings hat das Staging der M1-Lymphknoten beim Magenkarzinom durch die neue UICC Klassifikation von 1997 an Bedeutung verloren [2].

1.3.3. Problematik des endosonographischen Staging

Die endoskopische Sonographie ist zur Zeit das sensitivste Verfahren für das lokoregionäre Staging gastrointestinaler Tumoren. Trotz der guten Ergebnisse der Endosonographie bei der Festlegung der lokalen Tumorausbreitung, bestehen jedoch verschiedene Probleme, die den

klinischen Wert der Endosonographie für die präoperative Diagnostik limitieren.

Obwohl die Endosonographie eine hohe räumliche Ortsauflösung in der Darstellung von Tumoren des Gastrointestinaltraktes besitzt, spielt sie als bildgebendes Verfahren in der präoperativen Diagnostik keine Rolle. Vielmehr werden für die Operationsplanung andere radiologische Verfahren wie die Kontrastmitteldarstellung und die Computertomographie genutzt.

Die endoskopische Ultraschalluntersuchung im oberen Gastrointestinaltrakt wird generell mit speziellen Ultraschallendoskopen durchgeführt, die aufgrund der Seitwinkeloptik nicht für die endoskopische Routinediagnostik geeignet sind [76]. Daher wird die konventionelle Endosonographie als zweizeitige Untersuchung im Anschluß an die diagnostische Endoskopie durchgeführt. Die Manövrierfähigkeit der Ultraschallendoskope ist durch die 4,5cm lange starre Spitze mit dem Transducer und den relativ großen Durchmesser von 12-13mm eingeschränkt. Durch die genannten technischen Probleme wird die Endosonographie kosten- und personalintensiv sowie für den Patienten belastend. Insbesondere die Kolon-Endosonographie hat bisher aufgrund technischer Defizite keine klinische Akzeptanz gefunden. Es existieren für diesen Anwendungsbereich lediglich Prototypen mit einer Geradeausoptik, die nur in vereinzelten klinischen Untersuchungen zur Anwendung kamen [75,113]. Im Zuge zunehmender Verbreitung der minimal invasiven Kolonchirurgie gewinnt ein genaues präoperatives Staging von Kolontumoren zunehmend an Bedeutung, um geeignete Selektionskriterien für endoskopische bzw. laparoskopische Resektionsverfahren zu etablieren.

Insbesondere im Ösophagus und Rektum werden bei 20-30% der Patienten stenosierende Tumoren beobachtet [104], die ein signifikantes Problem für das endosonographische Staging darstellen. Bei hochgradigen Stenosen ist

eine Passage mit dem Endosonographiegerät nicht möglich, so daß - wenn überhaupt- nur die proximalen Anteile des Tumors beurteilt werden können. Die Lymphknotenstationen distal des stenosierenden Tumor entziehen sich komplett der endosonographischen Diagnostik [104]. Im Vergleich zu nicht stenosierenden Tumoren wird daher eine Reduktion der Genauigkeit des endoskopischen Ultraschalls in der Klassifikation der Tumordinfiltrationstiefe und des Lymphknotenstatus um ca. 20-30% beobachtet [29,116]. Eine Dilatation der Tumorstenose allein zu Stagingzwecken wird kontrovers beurteilt, da ein Anteil von bis zu 25% Perforationen im Schrifttum berichtet wurde [142].

Darüberhinaus ist eine Gewebecharakterisierung mittels sonomorphologischer Kriterien bei Tumoren, die einer endoskopischen Biopsie nicht zugänglich sind, nicht zuverlässig möglich. Hieraus ergibt sich eine wesentliche Limitation der Endosonographie in der Diagnostik von Lymphknoten sowie extraluminalen und submukösen Tumoren.

In einer Metaanalyse wurden von Solomon und Mitarbeitern [131] die Rohdaten von 11 Studien mit insgesamt 873 Patienten zur endorektalen Sonographie des Rektumkarzinomes analysiert. Während sich eine hohe Übereinstimmung der endosonographischen und histopathologischen Klassifikation der Infiltrationstiefe ($k=0.85$) zeigte, ergab sich bei der Beurteilung der Lymphknotenmetastasierung ($n=571$) jedoch nur eine unbefriedigende Übereinstimmung ($k=0.58$). Ein Problem von besonders hoher klinischer Relevanz ist in diesem Zusammenhang die ungenügende Sensitivität und Spezifität der Endosonographie in der Diagnostik von M1-Lymphknoten.

In Analogie zur Problematik der Beurteilung von Lymphknoten ist eine valide endosonographische Dignitätsbeurteilung von submukösen Tumoren nicht möglich [68,82,117]. Zwar können durch die Beziehung des Tumors zu den gastrointestinalen Wandschichten Rückschlüsse auf den Ursprung der Läsion gezogen werden, jedoch existieren keine

verlässlichen Kriterien für die Differenzierung von benignen und malignen Tumoren. Berichte über eine hohe diagnostische Genauigkeit der Endsonographie bei submukösen Tumoren basieren auf einem Selektionseffekt, der durch die extrem niedrige Inzidenz von malignen Stromatumoren bedingt ist [16].

Ebenfalls kann durch die Endosonographie keine verlässliche histologische Diagnose von extraluminale Tumoren, die einer Biopsie nicht zugänglich sind, erreicht werden. Dieses Problem limitiert den Stellenwert der Endsonographie in der Primärdiagnostik von mediastinalen Raumforderungen und Pankreastumoren erheblich. Die Endosonographie besitzt zwar in der Diagnostik von Pankreastumoren eine hohe Sensitivität, kritisch zu bewerten ist allerdings die mangelnde Spezifität. In einer Serie von 108 Patienten mit Pankreastumoren unklarer Dignität konnte durch die Endosonographie die korrekte Diagnose lediglich in 69% der Fälle gestellt werden [116]. Eine richtige Beurteilung gelang nur bei 74% der Patienten mit einem Pankreaskarzinom (n=85) und 52% der Patienten mit einer chronischen Pankreatitis (n=23). Die konventionellen Endosonographiegeräte verfügen zwar über eine hervorragende Detailauflösung, eine ultraschallgesteuerte Feinnadelpunktion problematisch, da eine real-time Darstellung des Punktionsvorganges nicht möglich ist. Hier kommt die Nadel in der transversalen Schallebene nur punktförmig zur Abbildung. Dementsprechend ist die EUS gesteuerte Feinnadelpunktion mit radialen Ultraschallendoskopen nicht nur technisch sehr schwierig, sondern auch mit einem erhöhten Komplikationsrisiko behaftet und hat sich klinisch nicht durchgesetzt [44].

Trotz präoperativer Endosonographie wird bei einem relativ hohen Prozentsatz der Patienten erst im Rahmen der Laparotomie eine Fernmetastasierung festgestellt. Bei etwa 20% der Patienten mit einem gastrointestinalen Tumor wird die Operation aufgrund der intraoperativ nachgewiesenen Inkurabilität als explorative Laparotomie oder

Palliativeingriff beendet. Diese Eingriffe sind mit einer nicht zu vernachlässigenden Morbidität und Mortalität assoziiert [11]. Als minimal-invasives Verfahren bietet sich die Staging-Laparoskopie zur Detektion einer intraabdominellen Tumordissemination an. Durch die Kombination beider Methoden könnte die mangelnde Sensitivität der Endosonographie für Lebermetastasen, Peritonealkarzinose und M1-Lymphknoten ausgeglichen und ein optimales Staging gastrointestinaler Tumoren erreicht werden.

Zusammenfassend ergeben sich damit folgende Probleme für die konventionelle endoskopische Sonographie:

- **geringe klinische Akzeptanz**
- **technische Defizite**
- **fehlende Relevanz als bildgebendes Verfahren**
- **geringe Spezifität in der Gewebediagnose**
- **ungenügende Sensitivität für Fernmetastasen**

2. Problemstellung

1) Ist durch die transendoskopische Minisonden-Endosonographie im Rahmen der Routineendoskopie eine einzeitige endosonographische Untersuchung gastrointestinaler Tumoren mit guter diagnostischer Qualität realisierbar? Ergeben sich durch die Verwendung hochauflösender Minisonden (9/12,5MHz) Vorteile für das Staging von Frühkarzinomen und stenosierenden Tumoren? Bietet die koloskopische Minisonden-Endosonographie die Möglichkeit die Infiltrationstiefe und den Lymphknotenstatus von Kolontumoren zu klassifizieren und damit die Indikationsstellung zur endoskopischen bzw. laparoskopischen Resektion zu verbessern ?

2) Kann die diagnostische Genauigkeit der Endosonographie beim lokoregionären Staging gastrointestinaler Tumoren durch die 3D-Endosonographie gesteigert werden? Ermöglicht die 3D-Endosonographie eine präzise endosonographisch gesteuerte Biopsie extraluminaler Raumforderungen ? Welche Vorteile bietet die 3D-Endosonographie als bildgebendes Verfahren für die Operationsplanung und wie ist diese neue Technik im Vergleich zur Endo-MRT zu bewerten ?

3) Kann durch die endosonographisch gesteuerte Biopsie das Problem der endosonographischen Gewebecharakterisierung von submukösen und extraluminalen Tumoren gelöst werden? Welche Ergebnisse sind bei der endosonographischen Punktion mediastinalen, abdominellen und pelvinalen Tumoren im Hinblick auf technische Durchführbarkeit, Qualität des Biopsiematerials und klinischen Konsequenzen zu erwarten?

4) Verbessert die Staging-Laparoskopie die Beurteilung von Resektabilität und Kurabilität gastrointestinaler Tumoren im Vergleich zur

konventionellen präoperativen Diagnostik? Welchen Einfluß hat das laparoskopische Staging auf die chirurgische Therapiestrategie? Wird die Sensitivität der Staging-Laparoskopie durch den Einsatz der laparoskopischen Sonographie gesteigert?

3. Ergebnisse

3.1. MINISONDEN-ENDOSONOGRAPHIE

Transendoscopic ultrasound of esophageal and gastric cancer using miniaturized ultrasound catheter probes.

Gastrointest Endoscopy 1998, 46: 371-375

Hünerbein M., Ghadimi B.M., Haensch W., Schlag P.M.

Preoperative evaluation of colorectal neoplasms by colonoscopic miniprobe ultrasonography.

Ann Surg 2000, 232: 46-50

Hünerbein M., Totkas S., Ghadimi B.M., Schlag P.M.

3.2. 3D-ENDOSONOGRAPHIE

3D-endorectal ultrasonography for staging of obstructing rectal cancer.

Dis Colon Rectum 1996, 39: 636-642

Hünerbein M., Below C., and Schlag P. M

Three-dimensional endosonography for staging of rectal cancer

Ann Surg 1997, 4: 422-438

Hünerbein M., Schlag P.M.

Three-dimensional ultrasound: a new method for the evaluation of gastrointestinal tumors.

Abd. Imaging 1999, 34: 445-448

Hünerbein M., Ghadimi B.M., Gretschel S., Schlag P.M.

Prospective comparison of endorectal ultrasound, three-dimensional endorectal ultrasound and endorectal MRI in the preoperative evaluation of rectal tumors.

Surg Endosc 2000, 14: 1005-1009

Hünerbein M., Pegios W., Rau B., Vogl T.J., Felix R., Schlag P.M.

3.3. EUS-BIOPSIE

Endosonography and endosonography guided biopsy of upper GI-tract tumors using a curved array echoendoscope.

Surg Endosc 1996, 10: 1205-1209

Hünerbein M., Dohmoto M., Rau B., and Schlag P. M.

Endosonography guided biopsy of mediastinal and pancreatic tumors

Endoscopy 1998, 30:32-36

Hünerbein M., Dohmoto M., Haensch W., Schlag P.M.

Transesophageal biopsy of mediastinal and pulmonary tumors by means of endoscopic ultrasound guidance

J Thorac Cardiovasc Surg 1998, 116: 554-559

Hünerbein M., Ghadimi M., Haensch W., Schlag P.M.

The role of transrectal ultrasound guided biopsy in the postoperative follow up of rectal cancer.

Surgery 2001, 129: 164-169

Hünerbein M., Totkas S., Moesta K.T., Ulmer C., Handke T., Schlag P.M.

3.4. STAGING-LAPAROSKOPIE

Laparoscopy and laparoscopic ultrasound for staging of upper gastrointestinal tumors.

Eur J Surg Oncol 1995, 21: 56-60

Hünerbein M., Rau B., Schlag, P. M.

The role of staging laparoscopy for multimodal therapy of gastrointestinal cancer

Surg Endosc 1998, 12: 921-925

Hünerbein M., Rau B., Hohenberger P., Schlag P.M.

The importance of staging laparoscopy for staging of gastric cancer.

Onkologie 1998, 12: 921-925

Schlag P. M., **Hünerbein M.**, Rau B.

Zum Stellenwert der laparoskopischen Sonographie für das Staging gastrointestinaler Tumoren.

Chirurg 2001, 72: 914-919

Hünerbein M., Rau B., Hohenberger P., Schlag P.M.

4. Zusammenfassung der Ergebnisse

4.1. MINISONDEN ENDOSONOGRAPHIE

Die Minisonden-Endosonographie erlaubt ein einzelntiges endosonographisches Staging von Ösophagus-, Magen- und Kolontumoren in diagnostischer Qualität im Rahmen der Routineendoskopie. Der 12,5 MHz Transducer ermöglicht eine Darstellung der gastrointestinalen Wandschichten und des umliegenden Gewebes mit hoher räumlicher Auflösung.

Im Bereich des oberen Gastrointestinaltraktes konnte die Infiltrationstiefe von Ösophagus- und Magenkarzinomen mit einer Genauigkeit von 90% bzw. 82% klassifiziert werden. Der Lymphknotenstatus wurde bei 78% der Patienten mit einem Ösophaguskarzinom (Sensitivität 75%, Spezifität 80%) und bei 80% der Patienten mit einem Magenkarzinom (Sensitivität 73%, Spezifität 89%) korrekt beurteilt. Bei 29% der Ösophaguskarzinom-Patienten fand sich ein stenosierender Tumor, der nicht mit dem Endoskop überwunden werden konnte. Trotz der Stenose konnte die Infiltrationstiefe des Tumors bei 90% der Patienten richtig festgelegt werden.

Die koloskopische Minisonden-Endosonographie zeigte bei 63 Patienten mit kolorektalen Tumoren ebenfalls eine hohe Treffsicherheit in der Festlegung der T-Kategorie (90%). Die Genauigkeit betrug 86% für Rektumtumoren und 92% Kolontumoren, wobei keine signifikante Korrelation zwischen der Tumorlokalisation und den Ergebnissen des Stagings nachgewiesen werden konnte. Eine korrekte Beurteilung des Lymphknotenstatus wurde bei 47 von 55 Patienten erzielt (Sensitivität 65%, Spezifität 81%).

Stenosierende Tumoren im Kolon und Rektum, die für die konventionelle Endosonographie nicht zugänglich waren, wurden bei 18 von 21 Patienten (86%) mittels der Minisonden-Endosonographie richtig klassifiziert. Sehr

gute Ergebnisse wurden auch bei der Beurteilung von breitbasigen Polypen im Hinblick auf die Detektion von invasiven Karzinomen erzielt. Bei 5 von 30 Patienten mit breitbasigen Polypen konnte endosonographisch ein Karzinom nachgewiesen werden, obwohl endoskopisch bzw. bioptisch ein Adenom diagnostiziert worden war. Die Genauigkeit der Minisonden-Endosonographie für den Nachweis eines invasiven Karzinoms war mit 97% deutlich höher als die der Endoskopie (80%). Durch die Kombination von Biopsie und Minisonden-Endosonographie war es möglich alle Karzinome zu identifizieren.

4.2. 3D-ENDOSONOGRAPHIE

Es wurden verschiedene Techniken für die Generierung von dreidimensionalen Endosonographie-Datensätzen im Bereich des oberen Gastrointestinaltraktes und Rektums entwickelt.

Im Rektum wurden starre Endorektalsonden mit einem integrierten mechanischen Volumenschallkopf (10 MHz) eingesetzt. Die Datensätze wurden mit einer speziellen Software interaktiv analysiert. Diese Technik wurde im Rahmen des präoperativen Staging und postoperativen Follow-up von 100 Rektumkarzinom-Patienten mit der konventionellen Endosonographie verglichen. Bei 49 Patienten mit einem nicht-stenosierenden Rektumkarzinom zeigte sich eine Überlegenheit der 3D-Endosonographie im Vergleich zur 2D-Technik bei der Beurteilung der Tumordinfiltrationstiefe (88% vs. 82%) und des Lymphknotenstatus (79% vs. 74%). Die 3D-Bildanalyse verbesserte durch die simultane Beurteilung von drei Schnittebenen insbesondere die Detailerkennung z.B. bei der Detektion von kleinen Lymphknoten. Im Volumen-Modus konnte ein realistisches Bild des Tumors und der Nachbarorgane rekonstruiert werden, das für die Operationsplanung gut geeignet war.

Darüber hinaus konnten bisher nicht verfügbare Schallebenen dargestellt und beurteilt werden, was sich insbesondere für die Untersuchung stenosierender Tumoren als vorteilhaft erwies. Mit einer 3D Frontfire-Sonde konnten 21 Patienten mit stenosierenden Rektumkarzinomen untersucht werden, obwohl eine konventionelle Endosonographie nicht möglich war. Diese Sonde erlaubt die prograde Akquisition eines 3D-Volumenscans vor der Sondenspitze, wodurch eine Passage des Tumor bei der Untersuchung unnötig wird. Eine effektive Untersuchung konnte bei 20 von 21 stenosierenden Rektumkarzinomen durchgeführt werden. Die Genauigkeit für die Klassifikation der Tumordinfiltrationstiefe und des Lymphknotenstatus betrug 76% bzw. 70%.

Durch die Verwendung eines multiplanaren 3D-Transducers in Verbindung mit einer Punktionszielvorrichtung bietet die 3D-Endosonographie erstmals die Möglichkeit einer exakten ultraschallgesteuerten Punktion von perirektalen Raumforderungen. Im Rahmen des postoperativen Follow-up nach Rektumresektion wurden 30 Patienten mit Verdacht auf ein extraluminales Rektumkarzinomrezidiv biopsiert. Es zeigte sich mit 93% eine hohe Treffgenauigkeit dieser Technik. Bei 10 Patienten wurde ein Tumorrezidiv histologisch nachgewiesen. Bei 18 Patienten wurde die endosonographische Verdachtsdiagnose eines Tumorrezidives bioptisch nicht bestätigt.

Für den oberen Gastrointestinaltrakt und das Kolon wurde basierend auf der Minisonden-Technik eine Methode für die flexible 3D-Endosonographie entwickelt. Erst durch den Einsatz einer EKG-Triggerung konnten auch im Ösophagus qualitativ hochwertige 3D-Bilder rekonstruiert werden. Mit dieser Technik gelang erstmals eine vollständige endosonographische Darstellung des Ösophagus, wodurch neben der Tiefeninfiltration auch die Lokalisation und die longitudinale Ausdehnung des Tumors dargestellt werden konnte.

4.3. ENDOSONOGRAPHISCHE PUNKTION

Es wurden verschiedene Methoden zur endosonographisch gesteuerten Feinnadelbiopsie von periintestinalen Tumoren im Bereich des Thorax, Abdomen und kleinen Beckens etabliert. Die klinische Relevanz dieser Techniken wurde in mehreren Studien untersucht.

Im Bereich des oberen Gastrointestinaltraktes wurde ein flexibles Ultraschallendoskop mit einem longitudinalen 7,5 MHz Schallkopf eingesetzt. Beim Staging von 79 Patienten mit Ösophagus- oder Magenkarzinomen wurde eine gute diagnostische Genauigkeit sowohl für die Tumordinfiltrationstiefe (88%) als auch für den LK-Status (88%) erreicht.

Die endosonographisch gesteuerte Feinnadelbiopsie erwies sich als sehr effektive und sichere Methode für die histologische Sicherung von periintestinalen Raumforderungen unklarer Dignität. Bei 50 Patienten mit extraluminalen Tumoren im Bereich des oberen Gastrointestinaltraktes konnten diagnostische Gewebeproben bei 88% der Patienten gewonnen werden. Durch eine verbesserte Biopsietechnik mit Wasserfüllung der Biopsienadel konnte bei mehr als 90% der Patienten durch die Feinnadelaspiration eine histologische Gewebeprobe entnommen werden, die auch für eine immunhistologische Aufarbeitung geeignet war. Komplikationen im Zusammenhang mit der Feinnadelbiopsie wurden nicht beobachtet. Die Sensitivität und Spezifität für die Diagnose eines Malignoms betrug 88% bzw. 100%. Die endosonographische Biopsie hatte insbesondere bei Tumoren im Bereich des Pankreas und des Mediastinums eine hohe klinische Relevanz. Bei 21 Patienten mit einem malignitätssuspekten Pankreastumor ließ sich bioptisch lediglich in 8 Fällen ein Adenokarzinom des Pankreas verifizieren. Bei 5 Patienten wurde überraschenderweise ein anderer Primärtumor oder eine benigne Grunderkrankung nachgewiesen. Eine endosonographische Biopsie von

Tumoren im Bereich des Mediastinums wurde bei 29 Patienten durchgeführt. Bei 16 Patienten mit mediastinalen Lymphknoten konnte durch die endosonographische Biopsie in 10 von 11 Fällen die Malignität gesichert werden. Auf der andere Seite ergab sich bei 3 von 13 endosonographisch als maligne klassifizierten Lymphknoten eine benigne Histologie. Der histopathologische Befund führte bei 34% der Patienten zu einer Änderung der Diagnose und Modifikation der chirurgischen Therapiestrategie.

Im Rektum wurde eine starre 10MHz Endosonographie-Sonde mit einer speziellen Zielvorrichtung für die transrektale Biopsie genutzt. Im Rahmen der postoperativen Nachsorge wurde bei 63 von 312 Patienten nach sphinktererhaltenden Operationen wegen eines Rektumkarzinoms eine transrektale Punktion durchgeführt. Bei 92% der Patienten konnte repräsentatives Gewebe gewonnen werden. Ein Rektumkarzinomrezidiv konnte bei 22 Patienten histologisch nachgewiesen werden. Die endosonographische Biopsie zeigte eine signifikant höhere diagnostische Genauigkeit ($k=0,84$) als die klinische Untersuchung ($k=0,27$), die Endosonographie ($k=0,42$) oder die Computertomographie ($k=0,47$). Der histologische Befund hatte bei 26% der Patienten einen entscheidenden Einfluß auf das klinische Management.

4.4. STAGING-LAPAROSKOPIE

Es wurde eine systematische Untersuchungstechnik für die kombinierte laparoskopische Diagnostik mittels Staging-Laparoskopie und laparoskopischer Sonographie entwickelt. Die Staging-Laparoskopie mit laparoskopischer Sonographie führte im Vergleich zur konventionellen präoperativen Diagnostik zu einer deutlichen Verbesserung des präoperativen Staging gastrointestinaler Tumoren. Insbesondere bei der Detektion von kleinvolumigen Tumormanifestationen wie einer Peritonealkarzinose oder kleinen Lebermetastasen war die Staging-Laparoskopie den bildgebenden Verfahren überlegen.

Bei der Untersuchung von 389 Patienten mit verschiedenen Tumoren in den Jahren 1993-1997 verbesserte die Laparoskopie das präoperative Staging durch therapierelevante Zusatzinformationen bei 40% der Patienten. Eine vorher nicht bekannte Fernmetastasierung in Form von Lebermetastasen, einer Peritonealkarzinose, oder M1-Lymphknoten wurde bei 66, 52, bzw. 4 Patienten diagnostiziert. In einer Gruppe von 131 Patienten mit einem Magenkarzinom erreichte die Staging-Laparoskopie mit 92% eine wesentlich höhere Genauigkeit in der Detektion von Fernmetastasen als die Computertomographie (58%) oder die Sonographie (63%). Als klinische Konsequenz wurde bei 45 Patienten eine palliative Therapie eingeleitet. Bei 86 Patienten wurde eine Resektion unter kurativer Intention durchgeführt und eine R0-Resektionsrate von 94% erreicht.

In einer aktuellen Analyse (1993-2000) unserer Daten bestätigten sich die Ergebnisse an einem größeren Patientenkollektiv (n=668). In einer Gruppe von 384 Patienten mit Tumoren des oberen Gastrointestinaltraktes wurden durch die kombinierte laparoskopische Diagnostik Lebermetastasen oder eine Peritonealkarzinose bei 13% bzw. 15% der Patienten neu diagnostiziert.

Die laparoskopische Sonographie verbesserte die Detektion von nicht oberflächlichen Läsionen deutlich und konnte die fehlende taktile Sensitivität der Laparoskopie zumindest teilweise ausgleichen. Bei 26 der 384 Patienten (14%) konnten Fernmetastasen ausschließlich durch die laparoskopische Sonographie dargestellt und bioptisch gesichert oder ein lokal fortgeschrittenes Tumorwachstum mit Infiltration anderer Organe nachgewiesen werden. Der Einsatz der laparoskopischen Sonographie erwies sich beim distalen Ösophaguskarzinom sowie beim Pankreaskarzinom am sinnvollsten. Durch den intraoperativen Ultraschall konnte hier bei 52% bzw. 20% der Staging-Laparoskopien ein relevanter Zusatzbefund erhoben werden, während dies beim Magenkarzinom nur in 10% der Fälle zutraf. Insgesamt betrug der Anteil der Zusatzinformation durch die laparoskopische Sonographie beim Ösophagus-, Magen-, und Pankreaskarzinom 12%, 3% und 12%.

Die Morbidität der Staging-Laparoskopie betrug 3,1%, wobei die meisten Komplikationen konservativ beherrschbar waren. Lediglich bei 4 Patienten (0,5%) traten schwere Komplikationen auf die zu einer sofortigen Konversion führten. In fünf Fällen wurde eine explorative Laparotomie durchgeführt, da auf Grund von Verwachsungen eine laparoskopische Klärung der Fragestellung nicht möglich war (Konversionsrate: 1,3 %). Ein Patient verstarb an einer Peritonitis mit Sepsis nach einer Kolonperforation, die im Rahmen der Laparoskopie nicht bemerkt worden war (Mortalitätsrate: 0,15%).

5. Zusammenfassende Diskussion

5.1. MINISONDEN ENDOSONOGRAPHIE

Die Minisonden-Endosonographie erlaubt als neue Technik im Gegensatz zu den konventionellen Ultraschallendoskopen eine einzeitige endosonographische Untersuchung von Tumoren im Rahmen der endoskopischen Routinediagnostik. Die Minisonden können durch den Arbeitskanal der konventionellen Endoskope eingeführt und sowohl im oberen Gastrointestinaltrakt als auch im Kolon problemlos eingesetzt werden. Ein zeit-, kosten- und personalintensiver Gerätewechsel, der darüber hinaus für den Patienten sehr belastend sein kann, entfällt. Mit dem 12,5 MHz Transducer der Minisonden lassen sich sowohl die gastrointestinalen Wandschichten, als auch das umliegende Gewebe mit hoher Auflösung darstellen.

Insgesamt wurde beim Staging von Karzinomen des Ösophagus, Magens und Kolorektums eine Genauigkeit von 80-90% für die Tumordinfiltrationstiefe und 70-80% für den LK Status erzielt werden. Diese Werte entsprechen den Resultaten, die in der Literatur für die konventionelle Endosonographie publiziert sind [29,95,113]. Ein wesentlicher Vorteil der Minisondenendosonographie war jedoch die Möglichkeit, stenosierende Tumoren zu untersuchen und die Infiltrationstiefe mit hoher Genauigkeit (>85%) zu bestimmen. In einer vergleichenden Untersuchung bestätigen auch Menzel und Mitarbeiter die Überlegenheit der Minisonden-Endosonographie bei stenosierenden Ösophaguskarzinomen [83]. Während mit dem konventionellen Ultraschall-Endoskop die Trefferquote nur 62% betrug, wurden mit der Minisondentechnik 87% erreicht.

Aufgrund der hohen Ultraschallfrequenz ist die Eindringtiefe der Minisonden auf ca. 3cm begrenzt, so daß eine vollständige Darstellung der

anatomischen Lagebeziehungen von größeren Tumoren teilweise schwierig ist. Nach unserer Erfahrung lässt sich jedoch der überwiegende Anteil der gastrointestinalen Tumoren ausreichend beurteilen. Im Gegensatz dazu sahen Akakoshi und Mitarbeiter beim Staging von 59 Magenkarzinomen mit einer Minisonde eine deutliche Abhängigkeit der Genauigkeit von der T-Kategorie. Während 72% der T1-Karzinome korrekt beurteilt werden konnten, reduzierte sich die Genauigkeit bei T2-4 Tumoren auf 40% [3]. Diese Problematik ist jedoch durch die zu geringe Eindringtiefe der benutzten hochauflösenden 15MHz Sonde hinreichend erklärbar. Auch andere Autoren weisen darauf hin, daß eine höhere Auflösung der Ultraschallsonde nicht notwendigerweise auch zu einer Verbesserung des Staging führen muß. So konnten Yanai et al mit einer 20 MHz Sonde bei Frühkarzinomen des Ösophagus lediglich eine Genauigkeit von 65% erzielen, was auf die enge Fokuszone des Transducer zurückgeführt wurde [156].

Durch den zunehmenden Einsatz minimal-invasiver Operationsverfahren einschließlich der endoskopischen Polypektomie und der laparoskopischen Kolonresektion ist das präoperative Staging von Kolontumoren verstärkt in das Interesse gerückt. Im Gegensatz zur Endosonographie des oberen Gastrointestinaltraktes hat die Endosonographie des Kolon aufgrund verschiedenener technischer Probleme der Ultraschallkoloskope noch keine breite klinische Anwendung gefunden [76]. Die Minisonden-Endosonographie bietet hier eine neue, wertvolle Alternative zur bisher verfügbaren Technik, insbesondere da sie jederzeit bei Bedarf im Rahmen der Koloskopie durchführbar ist. Diese Option ist von besonderem Interesse für die Indikationsstellung zur endoskopischen Resektion breitbasiger Kolonpolypen, die in mehr als 30% der Fälle ein invasives Karzinom enthalten können [91,106]. Unsere Ergebnisse zeigen, daß die Minisonden-

Endosonographie eine hohe Genauigkeit (97%) in der Differenzierung von benignen und malignen Polypen besitzt.

Insgesamt konnte durch die Minisonden-Endosonographie die Tumordinfiltrationstiefe bei 57 von 63 Kolontumoren (90%) richtig klassifiziert werden. Eine hohe Genauigkeit wurde für die Unterscheidung von T1/2- und T3/4 Karzinomen beobachtet. Diese Differenzierung kann in Zukunft für die Indikationsstellung zur laparoskopischen Kolonresektion wichtig werden, da nach Resektion fortgeschrittener Tumoren eine erhöhte Inzidenz von Portmetastasen beschrieben wurde [150]. Durch die Minisonden-Technik konnten 86% der stenotischen Tumoren, die für die konventionelle Technik nicht zugänglich waren, korrekt beurteilt werden. Beim Lymphknotenstaging erzielte die Minisonden-Endosonographie eine Genauigkeit von 85% bei einer Sensitivität von 60% und einer Spezifität von 95%. Die Arbeitsgruppe von Hamada berichtet von vergleichbaren Ergebnissen beim Staging kolorektaler Karzinomen mit einer 15MHz Minisonde [48]. Tumorpenetration und metastastischer Lymphknotenbefall wurden bei 82% bzw. 87% der Patienten richtig eingestuft.

Insgesamt stellt die Minisonden-Endosonographie nach unserer Erfahrung eine wertvolle neue Technik dar, die das Spektrum der diagnostischen Endosonographie erweitert. Vorteile ergeben sich insbesondere für die Untersuchung von stenosierenden Karzinomen, die mit der konventionellen Endosonographie oft nur ungenügend beurteilt werden können. Darüber hinaus wird ein routinemäßiger Einsatz der Endosonographie im Kolon möglich, wodurch die chirurgische Therapieplanung von Kolonkarzinomen wesentlich beeinflusst werden kann.

5.2. 3D-ENDOSONOGRAPHIE

Die transrektale Endosonographie hat sich als sensitive Methode für das Staging von malignen Rektumtumoren erwiesen und ist anderen Verfahren wie der Computertomographie und Kernspintomographie überlegen [25].

Allerdings ist die Interpretation der endosonographischen Befunde schwierig und erfordert große Erfahrung, wobei eine Bewertung der Befunde aufgrund unzureichender Dokumentationsmöglichkeiten während der Untersuchung erfolgen muß. Darüber hinaus ist mit den bisher verfügbaren Endorektalsonden eine Untersuchung stenosierender Tumoren nicht möglich, wenn der Tumor mit der Sonde nicht passiert werden kann. Als bildgebendes Verfahren spielt die Endosonographie in der präoperativen Operationsplanung keine Rolle, da die Interpretation der Bilder schwierig, der Informationsgehalt zu gering und die sonographische Darstellung nicht standardisiert ist.

Erste Versuche eine dreidimensionale Darstellung der transrektalen Endosonographie zu erreichen wurden bereits 1992 von Müller et al gemacht, wurden jedoch aufgrund technischer Schwierigkeiten nicht weiterverfolgt [92]. Durch Verwendung einer starren Endosonographiesonde mit einem integrierten mechanischen Volumenschallkopf konnten wir erstmals eine 3D-Technik für die klinische Routineuntersuchung realisieren. Inzwischen wurden auch von anderen Gruppen verschiedene Techniken der 3D-Endosonographie vorgestellt ohne daß jedoch klinische Daten verfügbar sind [65,90].

Unsere Untersuchungen demonstrieren, daß die 3D-Endosonographie im direkten Vergleich mit der konventionellen 2D-Endosonographie bessere Resultate bei der Beurteilung der Tumordinfiltrationstiefe (88% vs. 82 %) und des Lymphknotenstatus (78% vs. 74%) erzielen kann. Deutliche Vorteile der 3D-Endosonographie ergaben sich auch bei der Untersuchung

von stenosierenden Tumoren, die für die konventionelle Technik nicht zugänglich waren. Durch die Verwendung einer 3D-Frontfire-Sonde, bei der das Schallfeld vor der Sondenspitze liegt, konnten T- und N-Kategorie in 78% bzw. 70% der Fälle richtig festgelegt werden.

Die Endo-MRT ist ein weiteres neues Verfahren, das eine multiplanare Darstellung des kleinen Beckens mit hoher Auflösung ermöglicht. Von verschiedenen Arbeitsgruppen konnte nachgewiesen werden, daß die Endo-MRT der konventionellen MRT beim Staging von Rektumkarzinomen überlegen ist [17,67,126]. Vogl und Mitarbeiter konnten beim Staging von 31 Patienten mit einer Endorektalspule eine Genauigkeit von 89% für die Tumordinfiltrationstiefe erzielen [145]. Bisher existieren nur wenige vergleichende Studien mit sehr kleinen Patientenzahlen, in denen die diagnostische Genauigkeit der Endo-MRT mit der Endosonographie korreliert wird [67,84]. Wir haben in einer prospektiven Untersuchung die Ergebnisse von 2D- bzw. 3D-Endosonographie und Endo-MRT beim Staging des Rektumkarzinoms evaluiert. Dabei zeigte sich wiederum eine leichte Überlegenheit der 3D-Endosonographie gegenüber der konventionellen Technik. Die Resultate von 3D-Endosonographie und Endo-MRT bei der Beurteilung der Tumordinfiltration und des LK-Status waren mit 88% bzw. 91% und 95% bzw. 96% vergleichbar.

Insgesamt verbessert die 3D-Endosonographie die diagnostische Sicherheit des endoskopischen Ultraschalls in der Detailerkennung durch die simultane Beurteilung von drei orthogonalen Schnittbildern und durch Rekonstruktion bisher nicht verfügbarer Schnittebenen. Erstmals können endosonographische Bilder mit hohem Informationsgehalt und realistischer Darstellung der anatomischen Verhältnisse für die Operationsplanung nutzbar gemacht werden.

5.3. ENDOSONOGRAPHISCHE PUNKTION

Eine wesentliche Limitation der Endosonographie besteht darin, daß eine akkurate Gewebediagnose bei extraluminalen bzw. submukösen Tumoren auf der Basis sonomorphologischer Kriterien nicht möglich ist. Durch die mangelnde Spezifität bei der Beurteilung von extraluminalen Primärtumoren und Metastasen sowie beim Lymphknotenstaging wird die diagnostische Aussagekraft der Endosonographie stark eingeschränkt.

Die endosonographisch gesteuerte Feinnadel-Aspirationsbiopsie ist eine neue Technik, die eine minimal invasive und effektive Biopsie von periintestinalen Tumoren erlaubt. Nach unserer Erfahrung kann bei der endosonographischen Punktion von Raumforderungen im Thorax, Abdomen oder kleinen Becken in mehr als 90% der Fälle diagnostisch verwertbares Material gewonnen werden. In der Literatur wird eine Quote von 80-90% diagnostischer Punktionen berichtet [19,133,152]. Im Gegensatz zu verschiedenen anderen Gruppen [8,38], die lediglich zytologisches Material gewinnen, konnte mit unserer Technik in 80-90% der Fälle Gewebe für eine histologische bzw. immunhistologische Untersuchung entnommen werden. Verschiedene Untersuchungen bestätigen inzwischen eine Korrelation von Biopsietechnik und Biopsiequalität [7,32].

Die endosonographische Aspirationsbiopsie verbesserte die endosonographische Diagnostik von extraluminalen Tumoren und das Lymphknotenstaging wesentlich. Die Histologie führte bei etwa 30% der Patienten mit einem mediastinalen Tumor oder einer Raumforderung im Bereich des Pankreas zu einer Änderung der Verdachtsdiagnose und Modifikation der chirurgischen Therapiestrategie. Insbesondere bei Tumoren des Pankreas ist endosonographisch eine Differenzierung von chronischer Pankreatitis und Pankreaskarzinom schwierig. In einer Untersuchung von Chang und Mitarbeitern war die endosonographische

Punktion mit einer Sensitivität von 92% und einer Spezifität von 100 % der alleinigen Endosonographie deutlich überlegen [20].

Die endosonographische Biopsie kann einen wesentlichen Beitrag zur Verbesserung des Lymphknotenstaging leisten. In unseren Untersuchungen übertraf die Endosonographie mit einer Sensitivität von 95% und einer Spezifität von 100% beim LK-Staging die für die alleinige Endosonographie publizierten Werte deutlich. Im Hinblick auf die hohe therapeutische Relevanz ist diese neue Technik von besonderer Bedeutung für die Sicherung von M1-Lymphknoten beim Ösophagus- und Bronchialkarzinom. Giovannini und Mitarbeiter konnten zeigen, daß eine endosonographische Biopsie bei 20% aller Ösophaguskarzinompatienten zur Abklärung von extraregionalen Lymphknoten indiziert war [40]. Bei 80% der Patienten führte die Biopsie zur histologischen Sicherung einer M1-Situation.

Die transrektale Endosonographie wird verstärkt als Nachsorgeuntersuchung nach Rektumresektion wegen eines Rektumkarzinoms eingesetzt. Obwohl die Endosonographie eine hohe Sensitivität besitzt, ist eine verlässliche Differenzierung von postoperativen Veränderungen und einem Tumorrezidiv nicht möglich. Transperineale Punktionsverfahren unter Endosonographie-Kontrolle haben sich aufgrund der technischen Schwierigkeit nicht durchgesetzt. Das von uns beschriebene Verfahren zur transrektalen endosonographischen Punktion, ermöglicht eine präzise Biopsie von perirektalen Läsionen. Bei mehr als 90% der Patienten konnte repräsentatives Gewebe gewonnen werden. Die endosonographische Biopsie zeigte eine signifikant höhere Korrelation zur endgültigen Diagnose, als klinische Untersuchung, Endosonographie und CT ($p < 0.01$). Löhnert et al konnten ebenfalls durch die endosonographische Biopsie bei 33 von 116 Patienten ein lokales Rektumkarzinomrezidiv nachweisen, das der konventionellen Diagnostik entgangen war [80].

Die endosonographisch gesteuerte Feinnadelbiopsie ist eine effektive und sichere Technik, die eine minimal-invasive Biopsie von periintestinalen Tumoren erlaubt. Insbesondere im Bereich des Mediastinums und des kleinen Beckens kann diese Methode als neue Alternative zu anderen invasiveren Verfahren wie z.B. der Mediastinoskopie betrachtet werden.

5.4. STAGING-LAPAROSKOPIE

Die operative Therapie gastrointestinaler Tumoren wird nach wie vor durch eine beachtenswerte Rate von R1- und R2-Resektionen aber auch explorativer Laparotomien bestimmt. Ursache hierfür ist, daß Kriterien der Resektabilität und Kurabilität mit den zur Verfügung stehenden endoskopischen und bildgebenden Verfahren teilweise nur unzureichend bestimmt werden können. Insbesondere kleinvolumige Tumormanifestationen wie eine Peritonealkarzinose oder kleine Lebermetastasen mit einem Durchmesser von weniger als 1cm entgehen oft der konventionellen präoperativen Diagnostik.

Die Staging-Laparoskopie erlaubt durch direkte Inspektion der Abdominalhöhle eine sensitive Diagnostik auch kleinster intraabdomineller Tumormanifestationen. Kleinste Peritonealkarzinoseherde können ebenso wie oberflächliche Lebermetastasen nachgewiesen und unter Sicht biopsiert werden. [149].

Bei einer ersten Auswertung des eigenen Krankengutes zeigte sich, daß durch die Staging-Laparoskopie bei 122 von 389 Patienten mit gastrointestinalen Tumoren eine Metastasierung nachgewiesen werden konnte [60]. Im Vergleich mit anderen diagnostischen Methoden erreichte die Staging-Laparoskopie beim Magenkarzinom (n=131) mit 82% eine höhere Sensitivität in der Metastasendetektion als die abdominelle Sonographie (25%) und die Computertomographie (45%). Vergleichbare Ergebnisse wurden auch von anderen Arbeitsgruppen berichtet [147]. In verschiedenen Studien konnte -trotz teilweise ausgedehnter präoperativer Diagnostik- durch die Staging-Laparoskopie eine intraabdominelle Metastasierung in Form von Lebermetastasen oder einer Peritonealkarzinose bei etwa 20-30% der Patienten neu diagnostiziert werden [33,74,79,108]. Darüber hinaus hat die Staging-Laparoskopie zweifelsohne gegenüber allen anderen verfügbaren diagnostischen

Verfahren die größte Sicherheit, eine lymphogene M1-Metastasierung durch gezielte Lymphknotenentnahme zur histologischen Untersuchung definitiv zu klären. Die prognostische Relevanz von Lymphknotenmetastasen in M1-Position am Truncus coeliacus und Ligamentum hepatoduodenale ist insbesondere beim Plattenepithelkarzinom der Speiseröhre zu berücksichtigen [134,135]. Neben der Diagnostik von Fernmetastasen kann die Staging-Laparoskopie beim Magen- und Pankreaskarzinom auch Hinweise zur Resektabilität von fortgeschrittenen Tumoren geben [34]. Die Infiltration z. B. der Mesenterialwurzel kann visualisiert und bioptisch verifiziert werden. Aussagen zur Resektabilität bzw. zur notwendigen Ausdehnung der Resektion werden insbesondere durch eine Bursa omentalis Exploration während der Staging-Laparoskopie konkreter möglich. Es konnte gezeigt werden, dass hierdurch der Anteil explorativer Laparotomien wegen definitiver Irresektabilität des Tumors um bis zu 50 % der Fälle reduziert werden konnte.

Eine Limitation des laparoskopischen Staging liegt in der fehlenden taktilen Sensibilität, wodurch eine Beurteilung nicht-oberflächlicher Befunde fast unmöglich ist [61].

In dieser Arbeit wurden die prospektiv dokumentierten Ergebnisse der Staging-Laparoskopie in einer Gruppe von 668 Tumor-Patienten analysiert und der Stellenwert der laparoskopischen Sonographie untersucht.

Im Hinblick auf die Wertigkeit der laparoskopischen Sonographie für das Staging gastrointestinaler Tumoren kamen wir in unserer Serie von 302 Untersuchungen zu ähnlichen Ergebnissen wie Velasco, der in einer kürzlich publizierten Studie bei 10 von 60 Untersuchungen (16%) therapierelevante Zusatzbefunde feststellte [143]. Übertragen auf die Gesamtanzahl der Staging-Laparoskopien war die laparoskopische Sonographie lediglich bei etwa 10% der Patienten weiterführend, was unter anderem darauf zurückzuführen ist, daß diese Methode ganz am

Ende der diagnostischen Kaskade steht. Nach unserer Erfahrung besitzt der laparoskopische Ultraschall durch die Detektion von M1-Lymphknoten einen vergleichsweise hohen Stellenwert für das laparoskopische Staging des Ösophaguskarzinoms.

Die Ergebnisse einer aktuellen prospektiven Studie zeigen, daß die Positronenemissionstomographie (PET) möglicherweise der Endosonographie und Computertomographie in der Detektion von Fernmetastasen beim Ösophaguskarzinom überlegen ist [35]. Trotzdem erreichte die PET lediglich eine Sensitivität von 74%, wobei es insbesondere bei mehr als 30% der M1-Lymphknotenmetastasen zu falsch negativen Ergebnissen kam. Hieraus wird einmal mehr die Notwendigkeit des laparoskopischen Stagings mit gezielter Entnahme und histologischer Untersuchung suspekter Lymphknoten der M1-Lymphknotenstationen deutlich.

Im Gegensatz zu den positiven Ergebnissen beim Ösophaguskarzinom betrug der Anteil der sonographischen Zusatzbefunde beim Magenkarzinom in unserer Untersuchungsserie nur 10%. Ein wesentlicher Grund hierfür ist darin zu sehen, daß sich sowohl Kurabilität als auch Resektabilität beim Magenkarzinom bereits gut laparoskopisch ohne zusätzliche Sonographie abklären lassen. Aufgrund der frühzeitigen peritonealen Tumordissemination des Magenkarzinoms wird schon bei der laparoskopischen Inspektion in 20-30% der Fälle eine Peritonealkarzinose nachgewiesen, so daß sich eine additive Sonographie erübrigt [125]. Nach unserer Erfahrung stellt die laparoskopische Sonographie beim Pankreaskarzinom mit 20% therapierelevanten Zusatzbefunden eine wertvolle Ergänzung des laparoskopischen Stagings dar. Neben der Detektion von bisher unentdeckten Lebermetastasen leistete die Sonographie einen wesentlichen Beitrag zur Beurteilung der lokalen Tumorausbreitung, d.h. der Überprüfung der Resektabilitätskriterien. Die Ergebnisse von John und Mitarbeitern

bestätigen den Stellenwert der laparoskopischen Sonographie für die korrekte Indikationsstellung zur Pankreasresektion [66]. In einer Serie von 40 Patienten mit einem Pankreaskarzinom wurde die Aussagegenauigkeit der Laparoskopie im Hinblick auf die Möglichkeit einer kurativen Resektion durch die intraoperative Sonographie von 65% auf 89% gesteigert. Andere Untersuchungen zeigen jedoch auch, daß die Beurteilung der lokalen Resektabilität sehr problematisch sein kann, insbesondere wenn der Tumor in direktem Kontakt zur Gefäßwand steht ohne diese jedoch zu infiltrieren [6].

Obwohl schwere Komplikationen der Staging-Laparoskopie selten sind, muß kritisch angemerkt werden, daß die Staging-Laparoskopie mit einer zwar geringen aber nicht zu vernachlässigenden Morbidität (3-5%) und Letalität (0,1%) assoziiert ist. Dieses wird jedoch durch die Reduktion der Rate von explorativen Laparotomien, die bekanntermaßen mit einer wesentlich höheren Komplikationsrate einhergehen, durchaus aufgewogen. Ein weiteres Problem der Staging-Laparoskopie sind die in Einzelfällen beschriebenen Portmetastasen, deren Inzidenz jedoch offensichtlich geringer ist als bisher angenommen [103]. In unserem Krankengut wurde bisher bei keinem der später kurativ resezierten Patienten eine Port-Metastase beobachtet. In steigendem Maße werden auch palliative Eingriffe laparoskopisch durchgeführt, so daß bei Nachweis eines inkurablen Tumorleidens die definitive chirurgische Therapie in gleicher Sitzung laparoskopisch erfolgen kann [120].

6. Zusammenfassung und Wertung

Das präoperative Staging ist von eminenter Bedeutung für die Planung einer differenzierten chirurgischen Therapiestrategie für gastrointestinale Tumoren. Die endoskopische Sonographie hat sich inzwischen als das Verfahren mit der höchsten Genauigkeit in der lokoregionären Ausbreitungsdiagnostik von Tumoren des Ösophagus, Magens, Pankreas und Kolorektums etabliert. Es bestehen jedoch verschiedene Limitationen, die den klinischen Stellenwert der bisher verfügbaren endosonographischen Techniken einschränken. Im Allgemeinen wird die Endosonographie mit speziellen Ultraschallendoskopen durchgeführt, die nicht für die endoskopische Routinediagnostik eingesetzt werden können. Dementprechend muß die Endosonographie als zweizeitige Untersuchung im Anschluß an die Endoskopie durchgeführt werden. Diese Problematik hat insbesondere die klinische Akzeptanz der Kolonendosonographie stark beeinträchtigt, so daß diese Technik bisher keine breite Anwendung gefunden hat. Ein weiteres Problem stellen stenosierende Tumoren dar, die mit konventionellen Ultraschallendoskopen nicht untersucht werden können. Eine zuverlässige Beurteilung des Lymphknotenstatus und eine histologische Charakterisierung extraluminale Tumoren ist nicht möglich, da entsprechende sonographische Kriterien fehlen. Trotz der hohen räumlichen Ortsauflösung besitzt die endoluminale Sonographie als bildgebendes Verfahren in der präoperativen Operationsplanung keine Relevanz, da eine standardisierte Darstellung der anatomischen Verhältnisse mit kompletter räumlicher Orientierung nicht möglich und der Informationsgehalt der Bilder zu gering ist. Ein wesentliches Problem der Endosonographie ist die ungenügende Sensitivität für Fernmetastasen. Ziel dieser Arbeit war es, die Ergebnisse des präoperativen Staging gastroinestinaler Tumoren durch innovative endosonographische Verfahren und die kombinierte laparoskopische Diagnostik mittels

Staging-Laparoskopie und laparoskopischer Sonographie zu optimieren. Im Hinblick auf eine Verbesserung der lokoregionären Ausbreitungsdiagnostik wurden verschiedene neue diagnostische und interventionelle endosonographische Techniken entwickelt und klinisch evaluiert. Für die differenzierte Abklärung von Kurabilität und Resektabilität gastrointestinaler Tumoren im Rahmen der Staging-Laparoskopie wurde ein systematischer Untersuchungs-algorithmus für die kombinierte laparoskopische Diagnostik etabliert. Die Ergebnisse der Staging-Laparoskopie im Vergleich zum konventionellen Staging wurden bei mehr als 600 Patienten prospektiv dokumentiert und der Stellenwert für die chirurgische Therapieplanung analysiert.

Die Resultate unserer Untersuchungen demonstrieren, daß das lokoregionäre Staging gastrointestinaler Tumoren durch neue endosonographische Techniken wie die Minisonden-Endsonographie, 3D-Endosonographie und endosonographische Punktionsverfahren weiter verbessert werden kann.

Die Minisonden-Endosonographie erlaubt im Gegensatz zu den konventionellen Ultraschallendoskopen eine einzeitige endosonographische Untersuchung von Tumoren im Rahmen der endoskopischen Routinediagnostik. Insgesamt wurde beim Staging von Karzinomen im Ösophagus, Magen und Kolorektum eine Genauigkeit von 80-90% für die Tumordinfiltrationstiefe und 70-80% für den Lymphknoten-Status erzielt [95]. Ein wesentlicher Vorteil der Minisondenendosonographie war die Möglichkeit stenosierende Tumoren zu untersuchen und die Infiltrationstiefe mit hoher Genauigkeit (>85%) zu bestimmen.

Durch den zunehmenden Einsatz minimal-invasiver Operationsverfahren einschließlich der endoskopischen Polypektomie und der laparoskopischen Kolonresektion ist das präoperative Staging von Kolontumoren verstärkt in das Interesse gerückt. Die Minisonden-Endosonographie bietet hier eine neue, wertvolle Alternative zur bisher

verfügbaren Technik, da sie jederzeit bei Bedarf im Rahmen der Koloskopie durchführbar ist. Unsere Ergebnisse zeigen, daß die Minisonden-Endosonographie eine hohe Genauigkeit (97%) in der Differenzierung von benignen und malignen Polypen besitzt. Eine sehr gute Trefferquote wurde auch für die Unterscheidung von T1/2- und T3/4 Karzinomen beobachtet. Diese Differenzierung kann in Zukunft für die Indikationsstellung zur laparoskopischen Kolonresektion wichtig werden, da nach Resektion fortgeschrittener Tumoren eine erhöhte Inzidenz von Portmetastasen beschrieben wurde.

Die 3D-Endosonographie erweitert das diagnostische Spektrum der Endosonographie durch die Möglichkeit der interaktiven Bildanalyse von 3D-Ultraschall Datensätzen. Die diagnostische Sicherheit des endoskopischen Ultraschalls in der Detailerkennung wird durch die simultane Beurteilung von drei orthogonalen Schnittbildern und durch Rekonstruktion bisher nicht verfügbarer Schnittebenen gesteigert. Erstmals können endosonographische Bilder mit hohem Informationsgehalt und realistischer Darstellung der anatomischen Verhältnisse für die Operationsplanung nutzbar gemacht werden. In vergleichenden Untersuchungen konnte nachgewiesen werden, daß die 3D-Endosonographie bessere Resultate als die 2D-Endosonographie bei der Beurteilung der Tumordinfiltrationstiefe (88% vs. 82%) und des Lymphknotenstatus (78% vs. 74%) beim Rektumkarzinom erzielen kann. Deutliche Vorteile der 3D-Endosonographie ergaben sich auch bei der Untersuchung von stenosierenden Tumoren, die für die konventionelle Technik nicht zugänglich waren. Durch die Verwendung einer 3D-Frontfire-Sonde, bei der das Schallfeld vor der Sondenspitze liegt, konnten T- und N-Kategorie in 78% bzw. 70% der Fälle richtig festgelegt werden. Die Resultate von 3D-Endosonographie und Endo-MRT bei der Beurteilung der Tumordinfiltration und des LK-Status waren mit 88% bzw. 91% und 95% bzw. 96% vergleichbar.

Die endosonographisch gesteuerte Feinnadel-Aspirationsbiopsie ermöglicht eine minimal-invasive und effektive Biopsie von periintestinalen Tumoren. Nach unserer Erfahrung kann bei der endosonographischen Punktion von Raumforderungen im Thorax, Abdomen oder kleinen Becken in mehr als 90% der Fälle diagnostisch verwertbares Material gewonnen werden. Durch eine verbesserte Biopsietechnik konnten wir in 80-90% der Fälle Gewebe für eine histologische bzw. immunhistologische Untersuchung entnehmen. Die Histologie führte bei etwa 30% der Patienten mit einem mediastinalen Tumor oder einer Raumforderung im Bereich des Pankreas zu einer Änderung der Verdachtsdiagnose und Modifikation der chirurgischen Therapiestrategie. Das von uns beschriebene Verfahren zur transrektalen endosonographischen Punktion, ermöglicht eine präzise Biopsie von suspekten perirektalen Läsionen, die im Rahmen der postoperativen Nachsorge detektiert werden. Bei mehr als 90% der Patienten konnte repräsentatives Gewebe gewonnen werden. Die endosonographische Biopsie zeigte eine signifikant höhere Korrelation zur endgültigen Diagnose, als klinische Untersuchung, Endosonographie oder CT.

Im Gegensatz zu konventionellen bildgebenden Verfahren erlaubt Staging-Laparoskopie durch direkte Inspektion der Abdominalhöhle eine sensitive Detektion auch kleinvolumiger intraabdomineller Tumormanifestationen. Kleinste Peritonealkarzinoseherde können ebenso wie Lebermetastasen identifiziert und unter Sicht biopsiert werden. Insgesamt konnte bei 30% der Patienten mit gastrointestinalen Tumoren, trotz teilweise extensiver Vordiagnostik, durch die Laparoskopie eine Metastasierung nachgewiesen werden. Im Vergleich mit anderen diagnostischen Methoden erreichte die Staging-Laparoskopie beim Magenkarzinom mit 82% eine höhere Sensitivität in der Metastasendetektion als die abdominelle Sonographie (25%) und die Computertomographie (45%). Darüber hinaus hat die Staging-Laparoskopie zweifelsohne gegenüber allen anderen verfügbaren

diagnostischen Verfahren die größte Sicherheit, eine lymphogene M1-Metastasierung durch gezielte Lymphknotenentnahme zur histologischen Untersuchung definitiv zu klären. Die laparoskopische Sonographie konnte den Mangel an taktiler Sensibilität bei der laparoskopischen Exploration zumindest teilweise ausgleichen. Neben der Detektion von intraparenchymalen Lebermetastasen leistete die Sonographie insbesondere beim Pankreaskarzinom einen wesentlichen Beitrag für die Überprüfung der Resektabilitätskriterien. Die laparoskopische Sonographie lieferte bei 46 der 302 Patienten (15%) Zusatzinformationen, welche zur Änderung der chirurgischen Therapiestrategie führten.

Als sensitive Methode für die Diagnostik intraabdomineller Fernmetasen stellt die Laparoskopie eine ideale Ergänzung des lokoregionären endosonographischen Staging dar. Der kombinierte Einsatz dieser minimal invasiven Techniken ermöglicht eine verbesserte präoperative Beurteilung der Resektabilität und Kurabilität gastrointestinaler Tumoren. Hierdurch kann die Planung einer differenzierten chirurgischen Tumorthherapie optimiert werden.

Literatur

- 1. Adamek, H. E., Albert, J., Breer, H., Weitz, M., Schilling, D., and Riemann, J. F.**
Pancreatic cancer detection with magnetic resonance cholangiopancreatography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a prospective controlled study.
Lancet 15-7-2000, 356: 190-193
- 2. Adolphs, H. D., Amberger, H., Arnal, M. L. Baumann R. P., Berger, H., Biedermann, C. Bitter K., Bokelmann, D., and Brandeis, W. E.**
TNM-Atlas, eds.: Hermanek, P., Hutter, R. V. P., Sobin, L. H., Wagner, G., and Wittekind, Ch.; Springer, 1997, 1-275
- 3. Akahoshi, K., Chijiwa, Y., Sasaki, I., Hamada, S., Iwakiri, Y., Nawata, H., and Kabemura, T.**
Pre-operative TN staging of gastric cancer using a 15 MHz ultrasound miniprobe.
Br J Radiol 1997, 70: 703-707
- 4. Akijama, H., Tsurumaru, M., Udagawa, H., and Kajiyama, Y.**
Radical lymph node dissection for cancer of the thoracic esophagus.
Ann Surg 1994, 220: 364-373
- 5. Ariyama, J., Suyama, M., Satoh, K., and Wakabayashi, K.**
Endoscopic ultrasound and intraductal ultrasound in the diagnosis of small pancreatic tumors.
Abdom Imaging 1998, 23: 380-386
- 6. Bemelmann, W. A., de Wit, L. T., and van Delden, O. M.**
Diagnostic laparoscopy combined with laparoscopic ultrasonography in staging of cancer of the pancreatic head region.
Br J Surg 1995, 82: 820-824
- 7. Bhutani, M. S.**
Endoscopic ultrasound in pancreatic diseases. Indications, limitations, and the future.
Gastroenterol Clin North Am 1999, 28: 747-70, xi
- 8. Bhutani, M. S., Hawes, R. H., Baron, P. L., Sanders Cliette, A., van Velse, A., Osborne, J. F., and Hoffman, B. J.**
Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration of malignant pancreatic lesions.
Endoscopy 1997, 29: 854-858
- 9. Böhm, B.**

Zu qualitatssichernden Aspekten der laparoskopischen kolorektalen Tumorchirurgie.
Zentralbl Chir 2000, 125 Suppl 2157-63: -63

10. Böhm, B., Schwenk, W., and Müller, J. M.

Langzeitergebnisse nach laparoskopischer Resektion colorectaler Carcinome.
Chirurg 1999, 70: 453-455

11. Böttcher, K., Siewert, J. R., Roder, J. D., Busch, R., Hermanek, P., and Meyer, H. J.

Risiko der chirurgischen Therapie des Magenkarzinoms in Deutschland.
Chirurg 1994, 65: 298-306

12. Bruch, H. P. and Schwandner, O.

Current status of laparoscopic surgery in colorectal cancer.
Onkologie 2001, 24: 29-32

13. Bruch, H. P., Schwandner, O., Sterk, P., and Schiedck, T. H. K.

Operative Therapie des Rektumkarzinom.
Onkologie 2001, 7: 381-390

14. Brugge, W. R.

Endoscopic ultrasonography: the current status.
Gastroenterology 1998, 115: 1577-1583

15. Brugge, W. R., Lee, M. J., Kelsey, P. B., Schapiro, R. H., and Warshaw, A. L.

The use of EUS to diagnose malignant portal venous system invasion by pancreatic cancer.
Gastrointest Endosc 1996, 43: 561-567

16. Chak, A., Canto, M., Stevens, P. D., Lightdale, C. J., Van de Mierop, F., Cooper, G., Pollack, B. J., and Sivak, M. V. J.

Clinical applications of a new through-the-scope ultrasound probe: prospective comparison with an ultrasound endoscope.
Gastrointest Endosc 1997, 45: 291-295

17. Chan, T. W., Kressel, H. Y., Milestone, B., Tomachefski, J., Schnall, M., Rosato, E., and Daly, J.

Rectal carcinoma: staging at MR imaging with endorectal surface coil. Work in progress.
Radiology 1991, 181: 461-467

18. Chang, K. J., Albers, C. G., and Nguyen, P.

Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration of pleural and ascitic fluid.
Am J Gastroenterol 1995, 90: 148-150

19. Chang, K. J., Nguyen, P., Erickson, R. A., Durbin, T. E., and Katz, K. D.
The clinical utility of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in the
diagnosis and staging of pancreatic carcinoma.
Gastrointest Endosc 1997, 45: 387-393

20. Chang, K. J., Nguyen, P., Erickson, R. A., Durbin, T. E., and Katz, K. D.
The clinical utility of endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration in the
diagnosis and staging of pancreatic carcinoma.
Gastrointest Endosc 1997, 45: 387-93

**21. Chonan, A., Mochizuki, F., Ando, M., Atsumi, M., Mishima, T., Fujita, N.,
Yuki, T., and Ishida, K.**
Endoscopic resection of early gastric cancer - usefulness of aspiration EMR using a
cap fitted scope.
Digestive Endoscopy 2001, 10: 31-36

22. Colacchio, T. A., Forde, K. A., and Scantlebury, V. P.
Endoscopic polypectomy: inadequate treatment for invasive colorectal carcinoma.
Ann Surg 1981, 194: 704-707

**23. Collard, J. M., Otte, J. B., Reynaert, M. S., Michel, L. A., Malaise, J. F.,
Lengele, B. G., Hermans, B. P., and Kestens, P. J.**
Extensive lymph node clearance for cancer of the esophagus or cardia: merits and
limits in reference to 5-year absolute survival.
Hepatogastroenterology 1995, 42: 619-627

24. Cranley, J. P., Petras, R. E., and Carey, W. D.
When is endoscopic polypectomy adequate therapy for colonic polyps containing
invasive carcinoma.
Gastroenterology 1986, 91: 419-427

25. de Lange, E. E.
Staging rectal carcinoma with endorectal imaging: how much detail do we really need?
Radiology 1994, 190: 633-635

**26. de Manzoni, G., Pedrazzani, C., Di Leo, A., Bonfiglio, M., Tedesco, P.,
Tasselli, S., Veraldi, G. F., and Cordiano, C.**
Experience of endoscopic ultrasound in staging adenocarcinoma of the cardia.
Eur J Surg Oncol 1999, 25: 595-598

- 27. de Rooij, P. D., Rogatko, A., and Brennan, M. F.**
Evaluation of palliative surgical procedures in unresectable pancreatic cancer.
Br J Surg 1991, 78: 1053-1058
- 28. Dittler, H. J., Pesarini, A. C., and Siewert, J. R.**
Endoscopic classification of esophageal cancer: correlation with the T stage.
Gastrointest Endosc 1992, 38: 662-668
- 29. Dittler, H. J. and Siewert, J. R.**
Role of endoscopic ultrasonography in esophageal carcinoma.
Endoscopy 1993, 25: 156-161
- 30. Dowsett, J. F., Vaira, D., Polydorou, A., Russell, R. O., and Salmon, P. R.**
Interventional endoscopy in the pancreatobiliary tree.
Am J Gastroenterol 1988, 83: 1328-1336
- 31. Endo, M.**
Analysis of 1125 cases of early esophageal cancer in Japan.
Dis Esoph 1991, 2: 71-76
- 32. Erickson, R. A., Sayage Rabie, L., and Beissner, R. S.**
Factors predicting the number of EUS-guided fine-needle passes for diagnosis of pancreatic malignancies.
Gastrointest Endosc 2000, 51: 184-190
- 33. Feussner, H., Kraemer, S. J., and Siewert, J. R.**
Staging Laparoskopie.
Chirurg 1997, 68: 201-209
- 34. Feussner, H., Omote, K., Fink, U., Walker, S. J., and Siewert, J. R.**
Pretherapeutic laparoscopic staging in advanced gastric carcinoma.
Endoscopy 1999, 31: 342-347
- 35. Flamen, P., Lerut, A., Van Cutsem, E., De Wever, W., Stroobants, S., Dupont, P., Bormans, G., Hiele, M., De Leyn, P., Van Raemdonck, D., Coosemans, W., Ectors, N., Haustermans, K., and Mortelmans, L.**
Utility of positron emission tomography for the staging of patients with potentially operable esophageal carcinoma.
J Clin Oncol 2000, 18: 3202-3210
- 36. Fleshman, J. W., Wexner, S. D., Anvari, M., LaTulippe, J. F., Birnbaum, E. H., Kodner, I. J., Read, T. E., Nogueras, J. J., and Weiss, E. G.**
Laparoscopic vs. open abdominoperineal resection for cancer.
Dis Colon Rectum 1999, 42: 930-939

- 37. Fraunberger, L., Kraus, B., and Dworak, O.**
Verteilung von Lymphknoten und Lymphknotenmetastasen beim Ösophaguskarzinom.
Zentralbl Chir 1996, 121: 102-105
- 38. Fritscher-Ravens, A., Sriram, P. V., Bobrowski, C., Pforte, A., Topalidis, T., Krause, C., Jaeckle, S., Thonke, F., and Soehendra, N.**
Mediastinal lymphadenopathy in patients with or without previous malignancy: EUS-FNA-based differential cytodiagnosis in 153 patients.
Am J Gastroenterol 2000, 95: 2278-2284
- 39. Gilbert, D. A., Hallstrom, A. P., and Shaneyfelt, S. L.**
The national ASGE colonoscopy survey: complications of colonoscopy.
Gastrointest Endosc 1984, 30: 156-162
- 40. Giovannini, M., Monges, G., Seitz, J. F., Moutardier, V., Bernardini, D., Thomas, P., Houvenaeghel, G., Delpero, J. R., Giudicelli, R., and Fuentes, P.**
Distant lymph node metastases in esophageal cancer: impact of endoscopic ultrasound-guided biopsy.
Endoscopy 1999, 31: 536-540
- 41. Glaser, F., Layer, G., Zuna, I., Van Kaick, G., Schlag, P., and Herfarth, Ch.**
Präoperative Beurteilung pararektaler Lymphknoten durch Ultraschall.
Chirurg 1990, 61: 587-591
- 42. Goh, P. M. and So, J. B.**
Role of laparoscopy in the management of stomach cancer.
Semin Surg Oncol 1999, 16: 321-326
- 43. Gress, F. G., Hawes, R. H., Savides, T. J., Ikenberry, S. O., Cummings, O., Kopecky, K., Sherman, S., Wiersema, M., and Lehman, G. A.**
Role of EUS in the preoperative staging of pancreatic cancer: a large single-center experience.
Gastrointest Endosc 1999, 50: 786-791
- 44. Gress, F. G., Hawes, R. H., Savides, T. J., Ikenberry, S. O., and Lehman, G. A.**
Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy using linear array and radial scanning endosonography.
Gastrointest Endosc 1997, 45: 243-250
- 45. Grimm, H., Binmoeller, K. F., Hamper, K., Koch, J., Henne Bruns, D., and Soehendra, N.**
Endosonography for preoperative locoregional staging of esophageal and gastric

cancer.

Endoscopy 1993, 25: 224-230

46. Grimm, H., Binmoeller, K. F., Hamper, K., Koch, J., Henne Bruns, D., and Soehendra, N.

Endosonography for preoperative locoregional staging of esophageal and gastric cancer.

Endoscopy 1993, 25: 224-230

47. Grundei, T., Fink, U., Matzen, K., Sendler, A., Feussner, H., Dittler, H., Becker, K., Helmberger, H., and Siewert, J. R.

Neoadjuvant chemotherapy with cisplatin, leucovorin and 5-fluorouracil (PLF) for locally advanced gastric cancer, in Progress in gastric cancer research, eds.: Siewert, J. R. and Oder, R.; Monduzzi Editore, Bologna 2001, 1323-1326

48. Hamada, S., Akahoshi, K., Chijiwa, Y., Sasaki, I., and Nawata, H.

Preoperative staging of colorectal cancer by a 15 MHz ultrasound miniprobe.

Surgery 1998, 123: 264-269

49. Hayes, N., Karat, D., Scott, D., Rames, S., and Griffin, S. M.

Radical lymphadenectomy for early gastric cancer.

Br J Surg 1996, 83: 1421-1423

50. Heintz, A., Mildenerger, P., Georg, M., Braunstein, S., and Junginger, T.

Endoscopic ultrasonography in the diagnosis of regional lymph nodes in esophageal and gastric cancer--results of studies in vitro.

Endoscopy 1993, 25: 231-235

51. Hermanek, P.

Polypectomy in the colorectum: histological and oncological aspects.

Endoscopy 1983, 15: 158-161

52. Hermanek, P.

Prognosefaktoren nach Resektion kolorektaler Karzinome, in Aktuelle Therapie gastrointestinaler Tumoren, eds.: Schmall, H. J. and Pichlmayr, R.; Springer, Berlin, Heidelberg, New York 1992, 206-213

53. Hermanek, P., Wiebelt, H., Riedel, D. L. S., Staimer, D., and Hermanek, P.

Langzeitergebnisse der chirurgischen Therapie des Kolonkarzinoms.

Chirurg 2001, 65: 297

54. Hiki, Y., Sakuramoto, S., Katada, N., and Shima, H.

Kombiniertes laparoskopisch-endoskopisches Vorgehen beim Magencarcinom.

Chirurg 2000, 71: 1193-1201

55. Hildebrandt, U., Klein, T., Feifel, G., Schwarz, H. P., Koch, B., and Schmitt, R. M.

Endosonography of pararectal lymph nodes: in vitro and in vivo evaluation.
Dis Colon Rectum 1990, 33: 863-868

56. Hildebrandt, U., Schuder, G., and Feifel, G.

Preoperative staging of rectal and colonic cancer.
Endoscopy 1994, 26: 810-812

57. Hochwald, S. N., Rofsky, N. M., Dobryansky, M., Shamamian, P., and Marcus, S. G.

Magnetic resonance imaging with magnetic resonance cholangiopancreatography accurately predicts resectability of pancreatic carcinoma.
J Gastrointest Surg 1999, 3: 506-511

58. Hordijk, M. L., Zander, H., van Blankenstein, M., and Tilanus, H. W.

Influence of tumor stenosis on the accuracy of endosonography in preoperative T staging of esophageal cancer.
Endoscopy 1993, 25: 171-175

59. Hölscher, A. H. and Bollschweiler, E.

Ausmaß von Resektion und Lymphadenektomie beim Magenkarzinom -eine anhaltende Kontroverse.
Onkologie 1998, 4: 301-309

60. Hünerbein, M., Rau, B., Hohenberger, P., and Schlag, P. M.

The role of staging laparoscopy for multimodal therapy of gastrointestinal cancer.
Surg Endoscopy 1998, 12: 921-925

61. Hünerbein, M., Rau, B., and Schlag, P. M.

Laparoscopy and laparoscopic ultrasound for staging of upper gastrointestinal tumours.
Eur J Surg Oncol 1995, 21: 50-55

62. Hyoty, M. K. and Nordback, I. H.

Biliary stent or surgical bypass in unresectable pancreatic cancer with obstructive jaundice.
Acta Chir Scand 1990, 156: 391-396

63. Inoue, H.

Treatment of esophageal and gastric tumors.
Endoscopy 2001, 33: 119-125

64. Inoue, H., Tani, M., Kawano, T., Takashita, K., Endo, M., and Iwai, T.

Treatment of esophageal and gastric tumors.

Endoscopy 1999, 31: 47-55

65. Ivanov, K. D. and Diavoc, C. D.

Three-dimensional endoluminal ultrasound: new staging technique in patients with rectal cancer.

Dis Colon Rectum 1997, 40: 47-50

66. John, T. G., Greig, J. D., Carter, D. C., and Garden, O. J.

Carcinoma of the pancreatic head and periampullary region. Tumor staging with laparoscopy and laparoscopic ultrasonography.

Ann Surg 1995, 221: 156-164

67. Joosten, F. B., Jansen, J. B., Joosten, H. J., and Rosenbusch, G.

Staging of rectal carcinoma using MR double surface coil, MR endorectal coil, and intrarectal ultrasound: correlation with histopathologic findings.

J Comput Assist Tomogr 1995, 19: 752-758

68. Kawamoto, K., Yamada, Y., Utsunomiya, T., Okamura, H., Mizuguchi, M., Motooka, M., Hirata, N., Watanabe, H., Sakai, K., Kitagawa, S., Kinukawa, N., and Masuda, K.

Gastrointestinal submucosal tumors: evaluation with endoscopic US.

Radiology 1997, 205: 733-740

69. Keck, H., Langrehr, J. M., Henneken, V., Knoop, M., and Neuhaus, P.

Surgical concepts for therapy of pancreatic neoplasms.

Recent Results Cancer Res 1996, 142401-13: -13

70. Kim, J. P.

Surgical results in gastric cancer.

Semin Surg Oncol 1999, 17: 132-138

71. Kim, J. P., Hur, Y. S., and Yang, H. K

Lymph node metastases as a significant prognostic factor in early gastric cancer: analysis of 1136 cases of early gastric carcinoma.

Ann Surg Oncol 1995, 2: 308

72. Kimmey, M. B., Martin, R. W., Haggitt, R. C., Wang, K. Y., Franklin, D. W., and Silverstein, F. E.

Histologic correlates of gastrointestinal ultrasound images.

Gastroenterology 1989, 96: 433-441

73. Klempnauer, J., Ridder, G. J., Bektas, H., and Pichlmayr, R.

Extended resections of ductal pancreatic cancer--impact on operative risk and

prognosis.

Oncology 1996, 53: 47-53

74. Kriplani, A. K. and Kapur, B. M.

Laparoscopy for pre-operative staging and assessment of operability in gastric carcinoma.

Gastrointest Endosc 1991, 37: 441-443

75. Kuntz, C., Kienle, P., Buhl, K., Glaser, F., and Herfarth, C.

Flexible endoscopic ultrasonography of colonic tumors: indications and results.

Endoscopy 1997, 29: 865-870

76. Lambert, R., Caletti, G., Cho, E., Chang, K. J., Fusaroli, P., Feussner, H., Fockens, P., Hawes, R. H., Inui, K., Kida, M., Lightdale, C. J., Matos, C., Napoleon, B., Palazzo, L., Rosch, T., and Van Dam, J.

International Workshop on the clinical impact of endoscopic ultrasound in gastroenterology.

Endoscopy 2000, 32: 549-584

77. Law, S., Arcilla, C., Chu, K. M., and Wong, J.

The significance of histologically infiltrated resection margin after esophagectomy for esophageal cancer.

Am J Surg 1998, 176: 286-290

78. Lerut, T., De Leyn, P., Cossemans, W., Van Raemdonk, D., Scheys, I., and Le Saffre, E.

Surgical strategies in esophageal cancer with emphasis on radical lymphadenectomy.

Ann Surg 1992, 216: 583-590

79. Lightdale, C. J.

Endoscopic ultrasonography in the diagnosis, staging and follow-up of esophageal and gastric cancer.

Endoscopy 1992, 24 Suppl 1: 297-303

80. Lohnert, M. S., Doniec, J. M., and Henne-Bruns, D.

Effectiveness of endoluminal sonography in the identification of occult local rectal cancer recurrence.

Dis Colon Rect 2001, 43: 483-491

81. Malhaire, J. P., Labat, J. P., Lozac'h, P., Simon, H., Lucas, B., Topart, P., and Volant, A.

Preoperative concomitant radiochemotherapy in squamous cell carcinoma of the esophagus: results of a study of 56 patients.

Int J Radiat Oncol Biol Phys 15-1-1996, 34: 429-437

82. Melzer, E. and Fidder, H.

The natural course of upper gastrointestinal submucosal tumors: an endoscopic ultrasound survey.

Isr Med Assoc J 2000, 2: 430-432

83. Menzel, J., Hoepfner, N., Nottberg, H., Schulz, C., Senninger, N., and Domschke, W.

Preoperative staging of esophageal carcinoma: miniprobe sonography versus conventional endoscopic ultrasound in a prospective histopathologically verified study. Endoscopy 2001, 31: 291-297

84. Meyenberger, C., Huch Boni, R. A., Bertschinger, P., Zala, G. F., Klotz, H. P., and Krestin, G. P.

Endoscopic ultrasound and endorectal magnetic resonance imaging: a prospective, comparative study for preoperative staging and follow-up of rectal cancer.

Endoscopy 1995, 27: 469-479

85. Meyer, H. J., Jahne, J., Wilke, H., Stahl, M., and Pichlmayr, R.

Adjuvante und neoadjuvante Methoden: Was bringen sie--andern sie die Operationstaktik? [Adjuvant and neoadjuvant methods: what is their value--do they change surgical procedure?].

Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd 1996, 11370-5: -5

86. Meyer, H. J., Jähne, J., Wilke, H., and Pichlmayr, R.

Surgical treatment of gastric cancer: retrospective survey of 1704 operated cases with special refernce to total gastrectomy as operation of choice.

Semin Surg Oncol 2001, 7: 356

87. Milsom, J. W., Bohm, B., Hammerhofer, K. A., Fazio, V., Steiger, E., and Elson, P.

A prospective, randomized trial comparing laparoscopic versus conventional techniques in colorectal cancer surgery: a preliminary report.

J Am Coll Surg 1998, 187: 46-54

88. Minsky, B. D., Kemeny, N., Cohen, A. M., Enker, W. E., Kelsen, D. P., Reichman, B., Saltz, L., Sigurdson, E. R., and Frankel, J.

Preoperative high-dose leucovorin/5-fluorouracil and radiation therapy for unresectable rectal cancer.

Cancer 1-6-1991, 67: 2859-2866

- 89. Miyata, M., Yokoyama, Y., Okoyama, N., Joh, T., Seno, K., Sasaki, M., Ohara, H., Nomura, T., Kasugai, K., and Itoh, M.**
What are the appropriate indications for endoscopic mucosal resection for early gastric cancer? Analysis of 256 endoscopically resected lesions.
Endoscopy 2000, 32: 773-778
- 90. Molin, S., Nesje, L. B., Gilja, O. H., Hausken, T., Martens, D., and Odegaard, S.**
3D-endosonography in gastroenterology: methodology and clinical applications.
Eur J Ultrasound 1999, 10: 171-177
- 91. Morson, B. C. and Sobin, L. H.**
Genesis of colorectal cancer.
J Clin Gastroenterol 1976, 5: 505-525
- 92. Mueller, M. P., Stamos, M. J., Cavaye, D. M., Kopchok, G. E., Laas, T. E., and White, R. A.**
Three-dimensional transrectal ultrasound: preliminary patient evaluation.
J Laparoendosc Surg 1992, 2: 223-227
- 93. Müller, J. M., Schwenk, W., Bohm, B., and Jacobi, C.**
Endoscopic surgery: fit for malignancy?
World J Surg 2001, 23: 808-815
- 94. Naganuma, T., Isaji, S., and Kawarada, Y.**
Staging and extended resection for pancreatic cancer.
Pancreas 1998, 16: 355-362
- 95. Nattermann, C. and Dancygier, H.**
Endoskopischer Ultraschall im präoperativen TN-Staging des Ösophaguskarzinoms. Eine vergleichende Studie zwischen Endosonographie und Computertomographie.
Ultraschall Med 2001, 14: 100-105
- 96. Nattermann, C., Galbenu-Grunwald, R., and Nier, H.**
Endoskopischer Ultraschall im TN-Staging des Magenkarzinoms. Ein Vergleich mit der Computertomographie und der konventionellen Sonographie.
Z Gesamte Inn Med 1993, 1993: -60
- 97. Neuhaus, P. and Blumhardt, G.**
Atypische und Segmentresektionen der Leber. Indikationen und Ergebnisse.
Chirurg 1990, 61: 685-691
- 98. Nguyen, P., Feng, J. C., and Chang, K. J.**
Endoscopic ultrasound (EUS) and EUS-guided fine-needle aspiration (FNA) of liver

lesions.

Gastrointest Endosc 1999, 50: 357-361

99. Nishihira, T., Mori, S., and Hirayama, K.

Extensive lymph node dissection for thoracic esophageal carcinoma.

Dis Esoph 1992, V: 79-89

100. Nishimaki, T., Tanaka, O., Suzuki, T., Aizawa, K., Watanabe, H., and Muto, T.

Tumor spread in superficial esophageal cancer: histopathologic basis for rational surgical treatment.

World J Surg 1993, 17: 766-771

101. Noda, M., Kodama, T., and Atsumi, M.

Possibilities and limitations of endoscopic resection of early gastric cancer.

Endoscopy 1997, 29: 361-365

102. Ono, H., Kondo, H., Gotoda, T., Shirao, K., Yamaguchi, H., Saito, D., Hosokawa, K., Shimoda, T., and Yoshida, S.

Endoscopic mucosal resection for treatment of early gastric cancer.

Gut 2001, 48: 225-229

103. Paolucci, V., Schaeff, B., Schneider, M., and Gutt, C.

Tumor seeding following laparoscopy: international survey.

World J Surg 1999, 23: 989-995

104. Pfau, P. R., Ginsberg, G. G., Lew, R. J., Faigel, D. O., Smith, D. B., and Kochman, M. L.

Esophageal dilation for endosonographic evaluation of malignant esophageal strictures is safe and effective.

Am J Gastroenterol 2000, 95: 2813-2815

105. Plukker, J. T., Mulder, N. H., Sleifer, D. T., Grondt, J., and Verschueren, RCJ

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

106. Pollard, C. W., Nivatvongs, S., Rojanasakul, A., Reiman, H. M., and Dozois, R. R.

The fate of patients following polypectomy alone for polyps containing invasive carcinoma.

Dis Colon Rectum 1992, 35: 933-937

- 107. Ramos, J. M., Gupta, S., and Anthone, G. J.**
Laparoscopy and colon cancer. Is the port at risk?
Arch Surg 2001, 129: 897-899
- 108. Rau, B., Hünerbein, M., and Schlag, P. M.**
Laparoskopie und laparoskopische Endosonographie als Staginguntersuchung bei Tumoren des oberen Gastrointestinaltraktes.
Zentralbl Chir 1995, 120: 346-349
- 109. Rau, B., Wust, P., Riess, H., and Schlag, P. M.**
Präoperative Radio-Chemotherapie des Rektumkarzinoms. Aktueller Stand.
Zentralbl Chir 2000, 125: 356-364
- 110. Roder, J. D., Böttcher, K., Siewert, J. R., Busch, R., Hermanek, P., and Meyer, H. J.**
Prognostic factors in gastric carcinoma.
Cancer 2001, 72: 2089
- 111. Rothlin, M. A., Schob, O., and Weber, M.**
Laparoscopic gastro- and hepaticojejunostomy for palliation of pancreatic cancer: a case controlled study.
Surg Endosc 1999, 13: 1065-1069
- 112. Roukos, D. H.**
Current advances and changes in treatment strategy may improve survival and quality of life in patients with potentially curable gastric cancer.
Ann Surg Oncol 2001, 6: 46-56
- 113. Rösch, T.**
Endoscopic ultrasonography.
Endoscopy 1994, 26: 148-168
- 114. Rösch, T.**
Endoscopic ultrasonography.
Endoscopy 1994, 26: 148-168
- 115. Rösch, T.**
Staging of pancreatic cancer. Analysis of literature results.
Gastrointest Endosc Clin N Am 1995, 5: 735-739
- 116. Rösch, T., Lorenz, R., Braig, C., and Classen, M.**
Endoscopic ultrasonography in diagnosis and staging of pancreatic and biliary tumors.
Endoscopy 1992, 24: 304-308

- 117. Rösch, T., Lorenz, R., Dancygier, H., von Wickert, A., and Classen, M.**
Endosonographic diagnosis of submucosal upper gastrointestinal tract tumors.
Scand J Gastroenterol 1992, 27: 1-8
- 118. Russel, J. B., Chu, D. Z. J., and Russel, M. P.**
When is polypectomy sufficient treatment for colorectal cancer in a polyp.
Am J Surg 1990, 160: 665-668
- 119. Russell, R. C.**
Palliation of pain and jaundice: an overview.
Ann Oncol 1999, 10 Suppl 4: 165-9
- 120. Saeger, H. D. and Wehrmann, U.**
Minimal-invasive Chirurgie und Tumorchirurgie--Palliative laparoskopische Techniken.
Chirurg 1997, 68: 225-230
- 121. Schiebe, M., Budach, W., and Hoffman, W.**
Stellenwert der prä- und postoperativen Strahlentherapie in der Primärbehandlung des Rektumkarzinoms.
Onkologie 2001, 7: 391-399
- 122. Schlag, P.**
Results of surgery in multimodality therapy of esophageal cancer.
Onkologie 1991, 14: 13-20
- 123. Schlag, P. M.**
Randomized trial of preoperative chemotherapy for squamous cell cancer of the esophagus. The Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Fuer Onkologie der Deutschen Gesellschaft Fuer Chirurgie Study Group.
Arch Surg 1992, 127: 1446-1450
- 124. Schlag, P. M. and Hünerbein, M.**
Chirurgische Onkologie, in Praxis der Chirurgie, eds.: Lippert, H.; Thieme Verlag, Stuttgart, New York 1997, 371-391
- 125. Schlag, P. M., Hünerbein, M., and Rau, B.**
The importance of staging laparoscopy for the treatment of gastric cancer.
Onkologie 1998, 21: 486-491
- 126. Schnall, M. D., Furth, E. E., Rosato, E. F., and Kressel, H. Y.**
Rectal tumor stage: correlation of endorectal MR imaging and pathologic findings.
Radiology 1994, 190: 709-714
- 127. Shapiro, M. J.**

Management of malignant biliary obstruction: nonoperative and palliative techniques.
Oncology (Huntingt) 1995, 9: 493-6,499

128. Siewert, J. R., Böttcher, K., Stein, H. J., and Roder, J. D.

Relevant prognostic factors in gastric cancer: ten-year results of the German Gastric Cancer Study.

Ann Surg 1998, 228: 449-461

129. Siewert, J. R., Sendler, A., Dittler, H. J., Fink, U., and Hofler, H.

Staging gastrointestinal cancer as a precondition for multimodal treatment.

World J Surg 1995, 19: 168-177

130. Slisow, W., Moesta, K. T., and Schlag, P. M.

Local excision of rectal cancer through windowed specula: long-term results.

Recent Results Cancer Res 1998, 146:114-123: -123

131. Solomon, M. J. and McLeod, R. S.

Endoluminal transrectal ultrasonography: accuracy, reliability, and validity.

Dis Colon Rectum 1993, 36: 200-205

132. Stahl, M., Wilke, H., Fink, U., Stuschke, M., Walz, M. K., Siewert, J. R., Molls, M., Fett, W., Makoski, H. B., Breuer, N., Schmidt, U., Niebel, W., Sack, H., Eigler, F. W., and Seeber, S.

Combined preoperative chemotherapy and radiotherapy in patients with locally advanced esophageal cancer. Interim analysis of a phase II trial.

J Clin Oncol 1996, 14: 829-837

133. Suits, J., Frazee, R., and Erickson, R. A.

Endoscopic ultrasound and fine needle aspiration for the evaluation of pancreatic masses.

Arch Surg 1999, 134: 639-642

134. Tachibana, M., Dhar, D. K., Kinugasa, S., Kotoh, T., Shibakita, M., Ohno, S., Masunaga, R., Kubota, H., and Nagasue, N.

Esophageal cancer with distant lymph node metastasis: prognostic significance of metastatic lymph node ratio.

J Clin Gastroenterol 2000, 31: 318-322

135. Tachibana, M., Kinugasa, S., Dhar, D. K., Kotoh, T., Shibakita, M., Ohno, S., Masunaga, R., Kubota, H., Kohno, H., and Nagasue, N.

Prognostic factors after extended esophagectomy for squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus.

J Surg Oncol 1999, 72: 88-93

136. Tada, M., Murakami, A., Karita, M., Yanai, H., and Okita, K.

Endoscopic resection of early gastric cancer.

Endoscopy 1993, 25: 445-450

137. Takekoshi, T., Baba, Y., Ota, H., Kato, Y., Yanagisawa, A., Takagi, K., and Noguchi, Y.

Endoscopic resection of early gastric carcinoma: results of a retrospective analysis of 308 cases.

Endoscopy 1994, 26: 352-358

138. Targarona, E. M., Martinez, J., Nadal, A., Balague, C., Cardesa, A., Pascual, S., and Trias, M.

Cancer dissemination during laparoscopic surgery: tubes, gas, and cells.

World J Surg 1998, 22: 55-60

139. Trede, M., Schwall, G., and Saeger, H. D.

Survival after pancreatoduodenectomy. 118 consecutive resections without an operative mortality.

Ann Surg 1990, 211: 447-458

140. Tsutsui, S., Kuwano, H., Watanabe, M., Kitamura, M., and Sugimachi, K.

Resection margin for squamous cell carcinoma of the esophagus.

Ann Surg 1995, 222: 193-202

141. Valen, B., Viste, A., Haugstvedt, T., Eide, G. E., and Soreide, O.

Treatment of stomach cancer. A national experience.

Br J Surg 2001, 75: 708

142. Van Dam, J., Rice, T. W., Catalano, M. F., Kirby, T., and Sivak, M. V. J.

High-grade malignant stricture is predictive of esophageal tumor stage. Risks of endosonographic evaluation.

Cancer 1993, 71: 2910-2917

143. Velasco, J. M., Rossi, H., Hieken, T. J., and Fernandez, M.

Laparoscopic ultrasound enhances diagnostic laparoscopy in the staging of intra-abdominal neoplasms.

Am Surg 2000, 66: 407-411

144. Vickers, J.

Role of endoscopic ultrasound in the preoperative assessment of patients with oesophageal cancer.

Ann R Coll Surg Engl 1998, 80: 233-239

145. Vogl, T. J., Pegios, W., Mack, M. G., Hunerbein, M., Hintze, R., Adler, A., Lobbeck, H., Hammerstingl, R., Wust, P., Schlag, P., and Felix, R.

Accuracy of staging rectal tumors with contrast-enhanced transrectal MR imaging.

AJR Am J Roentgenol 1997, 168: 1427-1434

146. Warhaw, A. L. and Castillo, C. F.

Pancreatic carcinoma.

N Engl J Med 2001, 326: 455-465

147. Warhaw, A. L., Tepper, J. E., and Shipley, W. U.

Laparoscopy in the staging and planning of therapy for pancreatic cancer.

Am J Surg 1986, 151: 76-80

148. Warshaw, A. L.

Implications of peritoneal cytology for staging of early pancreatic cancer.

Am J Surg 1991, 161: 26-29

149. Watt, J., Stewart, J., Anderson, D., Bell, G., and Anderson, J. R.

Laparoscopy, ultrasound and computed tomography in cancer of the esophagus and gastric cardia: a prospective comparison for detecting intraabdominal metastases.

Br J Surg 1989, 76: 1036-1039

150. Wexner, S. D. and Cohen, S. M.

Port-site metastases after laparoscopic colorectal malignancy for cure of malignancy.

Br J Surg 1995, 82: 295-298

151. Wilke, H., Preusser, P., and Fink, U.

Preoperative chemotherapy in locally advanced and non resectable gastric cancer: a phase II study with etoposide, doxorubicin, and cisplatin.

J Clin Oncol 1989, 1318

152. Williams, D. B., Sahai, A. V., Aabakken, L., Penman, I. D., van Velse, A., Webb, J., Wilson, M., Hoffman, B. J., and Hawes, R. H.

Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration biopsy: a large single centre experience.

Gut 1999, 44: 720-726

153. Wils, J.

Treatment of gastric cancer.

Curr Opin Oncol 1998, 10: 357-361

- 154. Wong, R. and Malthaner, R.**
Esophageal cancer: a systematic review.
Curr Probl Cancer 2000, 24: 297-373
- 155. Yanai, H., Fujimura, H., Suzumi, M., Matsuura, S., Awaya, N., Noguchi, T., Karita, M., Tada, M., Okita, K., and Aibe, T.**
Delineation of the gastric muscularis mucosae and assessment of depth of invasion of early gastric cancer using a 20-megahertz endoscopic ultrasound probe.
Gastrointest Endosc 1993, 39: 505-512
- 156. Yanai, H., Yoshida, T., Harada, T., Matsumoto, Y., Nishiaki, M., Shigemitsu, T., Tada, M., Okita, K., Kawano, T., and Nagasaki, S.**
Endoscopic ultrasonography of superficial esophageal cancers using a thin ultrasound probe system equipped with switchable radial and linear scanning modes.
Gastrointest Endosc 1996, 44: 578-582
- 157. Yasuda, K., Mukai, H., and Nakajima, M.**
Endoscopic ultrasonography diagnosis of pancreatic cancer.
Gastrointest Endosc Clin N Am 1995, 5: 699-712
- 158. Yoshida, S.**
Endoscopic diagnosis and treatment of cancer of the alimentary tract.
Digestion 1998, 59: 502-508
- 159. Ziegler, K., Sanft, C., Zimmer, T., Zeitz, M., Felsenberg, D., Stein, H., Germer, C., Deutschmann, C., and Riecken, E. O.**
Comparison of computed tomography, endosonography, and intraoperative assessment in TN staging of gastric carcinoma.
Gut 1993, 34: 604-610

Danksagung

Mein Dank gilt zunächst Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. P.M. Schlag, der mit unermüdlichem Engagement meine wissenschaftlichen Aktivitäten unterstützt und chirurgische Ausbildung gefördert hat. Durch seine kontinuierliche Stimulation, unterstützende wissenschaftliche Beratung und konstruktive Kritik wurde meine wissenschaftliche Arbeit wesentlich vorangetrieben.

Bedanken möchte ich mich auch bei den chirurgischen Kolleginnen und Kollegen, die durch Ihre engagierte Mitarbeit diese Untersuchungen und Studien erst möglich gemacht haben. Insbesondere sind hier Frau PD Dr. B. Rau, Prof. Dr. P. Hohenberger, Dr. K.T. Moesta, Dr. G. Grasczew, Dr. C. Kettelhack, Dr. B.M. Ghadimi, Frau Dr. S. Totkas, Dr. T. Handke und Dr. C. Ulmer zu erwähnen. Für die Bearbeitung der histologischen Präparate danke ich Frau Dr. U Schneider und Dr. W. Haensch. Allen, die an dieser Stelle keine Erwähnung finden sei ebenfalls gedankt.

Nicht zuletzt möchte ich meiner Familie, insbesondere meiner Ehefrau Gabriele, für die liebevolle Unterstützung meiner Arbeit und Ihre Geduld danken.

Lebenslauf

Dr. Michael Hünerbein geboren am 29.1.1965 in Essen, verheiratet. - 2 Kinder
wohnhaft in 10719 Berlin, Uhlandstraße 160

Akademische Ausbildung

Studium	1984/85	Chemie, Universität Bochum
	1985	Humanmedizin, Universität Köln
	1985-92	Humanmedizin, Ruprecht-Karls Universität, Heidelberg
Auslands-Studium	1990-91	University College und National Medical Laser Inst., London
Promotion	1988-91	“Optimierung der Photodynamischen Therapie durch Steigerung der Tumorselektivität und verbesserte Diagnostik mit 111-Indium Porphyrinen.
Berufsausbildung		Chir. Universitätsklinik und Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg (magna cum laude)

Chir. Ausbildung	1992	Chirurgische Universitätsklinik Heidelberg (Prof. Dr. C. Herfarth)
	seit 1992	Klinik für Chirurgie und Chir. Onkologie, Charité, Campus Buch, Humboldt Universität, Berlin
	1998-99	(Prof. Dr. P.M. Schlag) Rotation Klinik für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie, Charité, Campus Virchow Klinikum (Prof. Dr. N.P.Haas)

FA-Anerkennung 2000 Chirurgie

Derzeitige Position seit 1997 Oberarzt Chirurgische Endoskopie

Wissenschaftliche Preise

- 1997 Posterpreis der dt. Ges. für Endoskopie und Bildgebende Verfahren (1500DM)
Staging gastrointestinaler Tumoren durch Laparoskopie und laparoskopische Sonographie
M. Hünerbein, B. Rau, P. Hohenberger, P.M. Schlag
- 1997 Abstract-Preis der dt. Ges. für Ultraschall in der Medizin (1000ATS)
3D-Sonographie in der Onkologie
M. Hünerbein, C. Below, P.M. Schlag
- 2000 Kretztechnik Clinical 3D-Contest (1000 USD)
Superiority of 3D-US in the diagnosis of a pseudarthrosis of the sternum
M. Hünerbein
- 2000 Medison Research Award (10000 USD)
3D-ultrasonography in surgery: development and evaluation of examination protocols, surgical applications and tele-ultrasonography.
M. Hünerbein, T.Handke, G.Graschew
- 2001 Posterpreis der dt.Ges. für Endoskopie und Bildgebende Verfahren (1000DM)
3D-Ultraschall Cholangiographie: Prospektiver Vergleich mit ERCP und MRCP
M.Hünerbein, C Stroszczyński, C.Ulmer, T.Handke, R. Felix, P.M. Schlag
- 2001 Förderpreis Endoskopische Chirurgie der dt. Ges. für Chirurgie (5000 DM)
Verbesserung der chirurgischen Therapieplanung gastrointestinaler Tumoren durch endoskopische Sonographie und Staging Laparoskopie.
M. Hünerbein

Eigene Tagungen

21.9.1996	3D-Sonographie in der Onkologie Max Delbrück Zentrum, Berlin
7.11.1998	Endorektale Sonographie: Standards und Perspektiven Robert Rössle Klinik Berlin
31.1.1998	1. Endosonographie Workshop Berlin: Interventionelle Endosonographie des oberen Gastrointestinaltraktes Robert Rössle Klinik Berlin
6.2.1999	2. Endosonographie Workshop Berlin: Interventionelle Endosonographie des oberen Gastrointestinaltraktes Robert-Rössle Klinik Berlin
6.11.1999	Internationaler Workshop Endorektale Sonographie Robert Rössle Klinik Berlin
11.11.2000	3D/4D Sonographie Ausbildungsseminar Robert Rössle Klinik, Berlin
16.-17. 6.2000	37. Jahrestagung der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Endoskopie und Sonographie (CAES) Kaiserin Friedrich Haus, Berlin

Gutachter

seit 1997	Endoscopy
seit 1998	Der Chirurg
seit 1999	European Journal of Ultrasound

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, daß

- keine staatsanwaltschaftlichen Ermittlungsverfahren anhängig sind, weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde.
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen wurden, sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlerinnen oder Wissenschaftlern und technischen Hilfskräften und die Literatur vollständig angegeben sind,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Datum

Unterschrift