

### 3.3 Magenkarzinom

Das Magenkarzinom ist das bekannteste Beispiel für eine Krebserkrankung, deren Häufigkeit ungeplant und letztlich unerklärt seit Jahrzehnten sinkt. Ein Zusammenhang von Magenkrebs und der Nutzung von Kühlschränken bzw. der Konservierung von Nahrungsmitteln – in den USA begann der Rückgang des Magenkrebses etwa in den 30er Jahren und fällt mit der Nutzung der ersten Kühlschränke zusammen –, mit Ernährungsgewohnheiten – zu viel Geräuchertes und Gepökelttes, zu wenig Obst und Gemüse – und mit dem *Helicobacter pylori* ist gesichert, auch wenn daraus kein Beitrag zur Pathogenese abgeleitet werden konnte. Für diese exogenen Einflüsse spricht auch die weltweit große Variabilität der Inzidenzraten beim Magenkrebs. Die höchsten Inzidenzraten werden nach wie vor aus Japan berichtet (70-95 Neuerkrankungen je 100.000 (Weltstandard) für Männer und 27-40 für Frauen). Mit 40 bzw. 20 je 100.000 werden auch aus China hohe Raten belegt. Wesentlich niedrigere Raten werden für die USA (SEER 7,5/3,1), für Kanada (10,6/14,5) und für europäische Länder wie England und Wales (16,1/6,3), Holland (15,4/6,1), Dänemark (9,0/4,7) angegeben. Mit einer Inzidenz von 13,9 für Männer und 8,0 für Frauen bzw. einer Mortalität von 8,6 bzw. 5,0 kann das TRM für die Stadt München zu anderen europäischen Ländern vergleichbare Zahlen vorlegen. Dieser eindrucksvolle Rückgang des Magenkarzinoms kann auch durch die Zeitreihe zur Mortalität in Deutschland belegt werden (Abb. 24). 1968 betrug der Anteil der Magenkrebsmortalität an der gesamten Krebsmortalität 20,7%, 1980 12,4% und heute ca. 6,7% (berechnet aus der altersstandardisierten Mortalität). Die Zahlen für die Frauen lauten 17,4%, 11,1% und 6,1%. Das mittlere Erkrankungsalter der Männer liegt bei 66 Jahren, das der Frauen bei 70 Jahren. 10% der erkrankten Männer/Frauen sind jünger als 49/51 Jahre bzw. 10% älter als 81/85 Jahre (Tab. 25).

Welche Veränderungen lassen sich in den letzten 20 Jahren mit den Daten des TRM belegen und mit welchem Krankheitsbild sind die Kliniken heute konfrontiert? Die prozentuale Verteilung in Tab. 38 belegt die kontinuierliche Zunahme der Erfassungsrate. Die Geschlechtsverteilung läßt eine geringfügige Zunahme des Anteils der Frauen erkennen, der als langsamerer Rückgang der Inzidenz über die Jahre zu interpretieren ist. Dies deutet sich auch beim Vergleich der altersstandardisierten Zeitreihen zur Mortalität an (Abb. 24).

Wie bei jedem prognostisch ungünstigen Tumor ist von einer Untererfassung der fortgeschrittenen Erkrankungen im TRM auszugehen. Gerade deshalb ist die Veränderung der Stadienverteilung in den letzten 20 Jahren bemerkenswert. Der absolute Rückgang des Stadiums IV um fast 20% und die Zunahme des günstigen Stadiums I (T1-2N0M0 und T1N1M0) um 15% könnte einen Früherkennungseffekt belegen, der ohne ein Früherkennungsprogramm erreicht wurde. Die daraus resultierende Verbesserung des Langzeitüberlebens (Abb. 44) ist auch von anderen Regionen (Saarland, USA) belegt worden. Deshalb könnte von einem realen Effekt auszugehen sein. Eine Erklärung ist, daß heute in Deutschland mehr als doppelt soviel Gastroskopien (mehr als 2 Mio.) als in den 80er Jahren durchgeführt werden (E. Heuer, Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung, persönliche Mitteilung). Die verbesserte Technik und die Behandlungsmöglichkeit von *Helicobacter pylori* induzierten Magengeschwüren könnte zu diesem Anstieg und damit zur frühen Entdeckung von Magenkrebs geführt haben. Auch der mit der Zunahme der Gastroskopien kontinuierliche Anstieg von Stadium I spricht für den Zusammenhang. Stadium I-Befunde sind in der Regel asymptomatisch und Japan belegt mit seiner Stadienverteilung eine effektive Früherkennung.

Inwieweit ein so bedeutender Rückgang auch mit histologischen Veränderungen verbunden ist, beschreibt Tab. 39. Die papillären und muzinösen Adenokarzinome werden offensichtlich seltener, die tubulären häufiger diagnostiziert. Die Siegelringzellkarzinome bleiben unverändert. Die Periode 1978 bis 1983 sollte dabei nicht als Bezugsbasis genommen werden. Die Lauren-Klassifikation ist erst seit Anfang der 90er Jahre verfügbar und zeigt keine Veränderung in den 90er Jahren. Auch bei der Tumorlokalisation ist trotz des Rückgangs der Häufigkeit keine Veränderung zu erkennen. Bei den operativen Maßnahmen ist über die 20 Jahre i.w. eine Zunahme der Operationsradikalität bezüglich der Level II-Lymphknotendissektion festzustellen. Anfang der 90er Jahre wurden zusätzlich zur Operation adjuvante Maßnahmen wie die Radio- und Chemotherapie etwas häufiger eingesetzt.

Für die Beschreibung des Erkrankungsbildes bei Primärtherapie (Tab. 40 bis 42) wurden alle Daten seit 1988 zusammengefaßt. Die starke Abhängigkeit der regionären und distanten Ausbreitung des Magenkarzinoms von der pT-Kategorie, der Eindringtiefe des Karzinoms, belegt Tab. 40. Wird die Serosa penetriert (pT3) sinkt der Anteil der N0-Befunde auf 13,7% und es werden 54% mit 7 bis 15 befallenen regionären Lymphknoten (pN2) diagnostiziert. Der Anteil der primär Metastasierten steigt auf 36%. Auch die Abnahme der prognostisch günstigeren G1- und G2-Befunde und des intestinalen Lauren-Typs mit der Zunahme der pT-Kategorie wird belegt.

Zur Altersabhängigkeit der Befunde ist auf die Zunahme der prognostisch günstigeren G1- und G2- sowie der intestinalen Befunde mit dem Alter zu verweisen. Bei der Histologie sind die Siegelringzellkarzinome bei älteren Patienten seltener, Adenokarzinome werden dafür im Alter geringfügig häufiger diagnostiziert. Die Tumorlokalisationen Kardial und Antrum oder Pylorus zeigen eine unterschiedliche Altersabhängigkeit, erstere eine Abnahme, letztere eine Zunahme mit dem Alter. Die Abnahme der totalen Gastrektomie mit dem Alter und die Zunahme von Teilresektionen oder palliativen Maßnahmen sind ebenfalls in Tab. 41 belegt. Da in der englischsprachigen Literatur häufiger das UICC-Stadium ausgewiesen ist, werden für Vergleiche einige dieser Zusammenhänge in Tab. 42 zusammengestellt. Die UICC-Klassifikation ist zwar sehr gut für die Trennung nach der Prognose geeignet (Abb. 47). Die Abhängigkeit der Prognose vom Wachstum des Primärherdes wird aber weniger deutlich. Zur Histologie ist anzumerken, daß die undifferenzierten Karzinome die ungünstigste Prognose zeigen. Bemerkenswert ist, daß multiple Angaben zur Histologie, für die aber im TRM keine Spezifizierung des Zelltyps verfügbar ist, und auch tubuläre Adenokarzinome mit einem etwas günstigeren Stadium verbunden sind. Dies wirkt sich auch auf das Langzeitüberleben aus (Abb. 50).

Für die Betreuung von Patienten und Angehörigen sind Überlebenszeiten für die tumorfreie Zeit und für die Zeit ab Progression von Bedeutung. Diese Kenngrößen sind in Tab. 18 für alle Erkrankungsformen zusammengestellt. Im Scatterdiagramm (Abb. 43) sind die beiden Zeitdauern bis zur ersten Metastase und die Überlebenszeit ab der ersten Metastase logarithmisch aufgetragen. Es zeigt eine geringe Streuung für das Überleben ab Metastasierung mit etwa 4,3 Monaten. Für die primär metastasierten Patienten ergibt sich sogar eine etwas längere Überlebenszeit, was auf die systematische Diagnostik im Rahmen der Primärtherapie und damit auf einen leadtime-Effekt zurückzuführen sein dürfte. Sonst ist keine Abhängigkeit nachzuweisen. Diese Aussage gilt sowohl für die Überlebenszeit ab Lokalrezidiv als auch ab erster Metastase. Allerdings werden Lokalrezidive im Mittel fünf Monate und im Median zwei Monate später als Metastasen diagnostiziert. Die Überlebenszeit ab Diagnose für tumorbedingt Verstorbene ist vom Stadium abhängig und variiert im Median zwischen 22 Monaten bei UICC I und 5,4 Monaten bei

UICC IV (Tab. 42, Abb. 51). Für die Zeit bis zur ersten Metastase nach einem M0-Befund ergibt sich im Median 14,9 Monate.

Die Bedeutung der klinischen Befunde wird durch das Langzeitüberleben beschrieben. Das relative Survival abhängig vom Grading (Abb. 48) belegt die günstigere Prognose von G1- und G2-Befunden. Auch die Lauren-Klassifikation ist prognostisch relevant (Abb. 49). Sie wurde erst ab 1992 systematisch dokumentiert. Deshalb enden die Überlebenskurven nach acht Jahren mit zehn Patienten unter Risiko (siehe Anhang 4.1). Es ist bemerkenswert, daß die Kurve für Patienten mit fehlenden Angaben zur Lauren-Klassifikation als gewichtetes Mittel aus 56% intestinalen und 44% diffusen Befunden sich nicht vom diffusen Typ unterscheidet.

Die Stadienverteilung nach UICC zeigt eine bemerkenswert gute prognostische Gruppierung, selbst in den Untergruppen Ia (T1N0M0), Ib (T1N1M0 und T2N0M0), IIIa (T2N2M0, T3N1M0 und T4N0M0) und IIIb (T3N2M0). Beachtenswert ist, daß das relative Survival für alle Untergruppen etwa fünf Jahre nach Diagnosestellung konstant ist, die Lebenserwartung der Patienten also zur Normalbevölkerung vergleichbar ist (Abb. 47 und Tab. 18, S15).

Lassen sich nun Unterschiede in der Überlebenszeit der vor 1988 und ab 1988 diagnostizierten Patienten erkennen? Abb. 44 zeigt eine bemerkenswerte Verbesserung des relativen Überlebens für die ab 1988 behandelten Patienten. Die Verbesserung beträgt nach zehn Jahren knapp 12%. Als Begründung ist im Zusammenhang mit Tab. 38 auf einen wichtigen Einfluß, den hohen Anteil der UICC I-Befunde verwiesen worden. Die Abb. 45 und 46 zeigen die Überlebenskurven innerhalb der Stadien im Periodenvergleich mit der prozentual unterschiedlichen Besetzung. Im Gesamtüberleben ist kein bedeutender Effekt zu erkennen. Im relativen Survival, bei dem das Alter korrigiert wird, treten geringfügige Verlängerungen der Überlebenszeiten für UICC II und III etwas deutlicher hervor, weil die Kohorten seit 1988 etwas älter sind (Abb. 44 gestrichelte Linien). Aber etwas verzögert laufen die Überlebenskurven (II und III) wieder zusammen und ergeben nach zehn Jahren eine Überlebensrate von 43% bzw. 20%. Im Stadium I kann der erkennbare Effekt nicht aus einer Zunahme der Ia-Befunde abgeleitet werden (51% versus 47%). Eher ist wohl aufgrund der Zunahme der Level II-Lymphknotendissektion eine bessere N0-Klassifikation, also ein Stadienmigrationseffekt anzunehmen.

Auch wenn keine Verbesserungen der Überlebensraten in den letzten 20 Jahren nachweisbar sind, so stellt sich im Hinblick auf die Qualitätssicherung doch die Frage, ob sich vielleicht Unterschiede im Langzeitergebnis zwischen den im TRM kooperierenden Kliniken erkennen lassen. Abb. 54 belegt eine Differenz des relativen Survivals nach fünf Jahren von knapp 15%, mit 49,4% für den höchsten Wert und einem Vergleichswert von 41,3%, der sich für das Gesamtkollektiv aus Abb. 44 ergibt. Dies ist eine univariate Sicht, bei der lediglich die Unterschiede in der Altersverteilung von mehr als sieben Jahren berücksichtigt sind (Tab. 53). Die beachtliche Variabilität des Stadiums und der Operationsradikalität kann erst mit einer multivariaten Analyse berücksichtigt werden. Bei einer solchen Analyse werden alle nicht erfaßten Einflußgrößen, wie z.B. Patientencharakteristika, letztlich der Klinik zugeordnet. In Bezug auf Klinik 1 ergibt sich für diese "Einflüsse" in anderen Kliniken maximal eine Risikoerhöhung um 40%, was etwa einer 10% niedrigeren Überlebensrate entspricht. Die Risikoerhöhung vom Stadium UICC IIIa zu IIIb ist vergleichbar.

Die hier präsentierten Daten belegen einen nur geringen Einfluß der Kliniken auf das Überleben, einen ungeplanten Früherkennungseffekt und einen unerklärten, aber andau-

ernden Rückgang der Erkrankungshäufigkeit. Die vielen therapeutischen Innovationen – von der Operation bis zur adjuvanten Therapie – haben zu keinem nachweisbaren bevölkerungsrelevanten Effekt geführt. Diese Ergebnisse sind vergleichbar zur Situation bei fast allen anderen soliden Tumoren. Sie belegen sehr konsistent, daß der Krankheitsverlauf schon lange vor Diagnosestellung entschieden und therapeutisch nur geringfügig zu beeinflussen ist. Lediglich die lokale Operationsradikalität unterbindet die Zunahme des Metastasierungsrisikos. Die regionäre Radikalität (LK-Dissektion) hat wahrscheinlich wie bei vielen anderen Tumoren keinen Einfluß auf die Überlebensrate, nur die postoperative Morbidität wird erhöht, wie Studien gezeigt haben.

Jahrgang	n=6147 %	Alter Mittelwert Jahre	Geschlecht männlich %	UICC				Grading		
				I %	II %	III %	IV %	G1 %	G2 %	G3-4 %
1978-83	15.3	62.9	61.4	16.1	9.0	20.2	54.7	6.4	29.1	64.5
1984-89	22.5	63.8	61.0	23.9	14.2	25.5	36.4	5.5	32.5	62.0
1990-95	29.1	65.4	56.2	28.8	13.3	26.8	31.1	3.8	23.6	72.6
>1995	33.1	67.6	56.2	30.6	14.6	19.3	35.5	4.3	25.8	69.9

Tab. 38: Veränderung klinischer Kenngrößen seit 1978

Jahrgang	n=6147 %	Histologie						Gastrektomie		LK-Ausräumung		
		Adeno				Siegel- ringzell %	undiff. %	sonst. %	total %	teil %	Level I %	Level II %
		papillär %	tubulär %	muzinös %	sonst. %							
1978-83	9.6	5.8	17.2	38.0	10.5	6.9	12.0	71.1	28.9			
1984-89	13.4	11.3	18.2	14.4	18.4	7.4	16.9	73.4	26.6	26.8	73.2	
1990-95	6.8	16.9	11.5	22.9	24.0	2.8	15.1	71.0	29.0	14.6	85.4	
>1995	3.5	19.9	7.3	28.2	18.3	1.2	21.6	67.2	32.8	15.1	84.9	

Tab. 39: Veränderung der Histologie und von Therapiestrategien seit 1978

T (komb.)	n=3616 %	pN			M1 %	Lauren		Grading		
		pN0 %	pN1 %	pN2/3 %		intest. %	diffus %	G1 %	G2 %	G3-4 %
T1	19.3	87.7	7.8	4.5	1.3	63.0	37.0	12.5	34.7	52.8
T2	39.5	33.9	30.1	36.0	11.8	61.2	38.8	2.3	29.0	68.7
T3	29.0	13.7	25.5	60.8	36.0	46.9	53.1	0.6	15.9	83.5
T4	12.2	12.2	20.8	67.0	56.0	49.0	51.0	0.5	19.0	80.5

Tab. 40: Verteilung klinischer und epidemiologischer Kenngrößen in Abhängigkeit von der T-Kategorie (kombiniert aus präT und pT) für alle Patienten seit 1988

Zu n=859 Erkrankungen sind pN-Befunde nach der neuen Definition von 1997 verfügbar. Der pN1-Anteil bleibt praktisch unverändert. Es wird nur das bisherige pN2 aufgeteilt. Für T1-4 ergaben sich bezogen auf pN0-3 folgende Anteile für das neue pN3: 0,5% (n=1), 9,8%, 22,9% und 21,6%. Die 21,6% zeigen die logische Unzulänglichkeit dieser Definition, die stark von der Radikalität der Operation abhängig ist und bei T4 eingeschränkt ist. Zusätzlich ist die prognostische Relevanz der Level II Dissektion strittig, so daß eine Rücknahme der Radikalität die TNM-Klassifikation beeinflussen würde. Für die UICC Definition folgt daraus, daß sich Stadium I und II praktisch nicht verändern, aber Stadium III und IV sich beide verbessern (stage migration Effekt, prognostisch ungünstigere Stadien aus III sind günstiger als bisherige IV und verbessern damit das Ergebnis von IV)!

Alter Jahre	n=4268 %	Geschlecht männlich %	Lokalisation					Gastrektomie		
			Kardia %	Fundus Korpus Kurv. %	Pylorus Antrum %	mehrere Teil- bereiche %	sonst. %	total %	teil %	pallia- tiv %
<55	19.1	63.4	20.8	29.1	30.3	5.6	14.2	64.6	16.7	18.7
55-64	23.4	65.2	22.8	27.6	30.0	6.1	13.6	58.9	19.0	22.1
65-74	29.5	58.8	19.8	27.9	33.8	6.0	12.5	53.0	21.9	25.1
≥75	28.0	42.4	14.7	24.6	40.1	5.9	14.7	34.3	34.8	30.9

Alter Jahre	Lauren		Grading			Histologie						
	intest.	diffus	G1	G2	G3-4	Adeno				Siegel- ringzell	undiff.	sonst.
	%	%	%	%	%	papillär %	tubulär %	muzinös %	sonst. %	%	%	%
<55	35.7	64.3	2.6	18.0	79.4	4.7	13.3	8.8	19.3	31.7	2.6	19.6
55-64	49.9	50.1	3.2	21.2	75.6	4.9	16.8	10.1	25.0	22.5	2.6	18.1
65-74	61.0	39.0	4.5	27.7	67.8	7.4	20.2	9.9	23.8	20.1	1.9	16.7
≥75	69.9	30.1	5.1	33.1	61.8	7.1	18.8	11.2	29.8	13.0	2.1	18.0

Tab. 41: Verteilung klinischer und epidemiologischer Kenngrößen in Abhängigkeit vom Alter für alle Patienten seit 1988

UICC	n=3715 %	Alter Mittelwert Jahre	Gastrektomie			Lauren		LK-Ausräumung		Resttumor (nur M0)	
			total %	teil %	palliativ %	intest. %	diffus %	Level I %	Level II %	R0 %	R1-2 %
I	29.5	65.6	56.1	41.8	2.1	64.8	35.2	11.4	88.6	98.9	1.1
II	13.8	64.9	70.8	22.7	6.5	59.0	41.0	15.2	84.8	93.4	6.6
III	24.0	66.5	62.3	19.1	18.6	49.3	50.7	18.0	82.0	81.7	18.3
IV	32.7	65.0	26.8	5.2	68.0	48.4	51.6	17.2	82.8	46.3	53.7

Tab. 42: Verteilung klinischer und epidemiologischer Kenngrößen in Abhängigkeit vom UICC-Stadium seit 1988

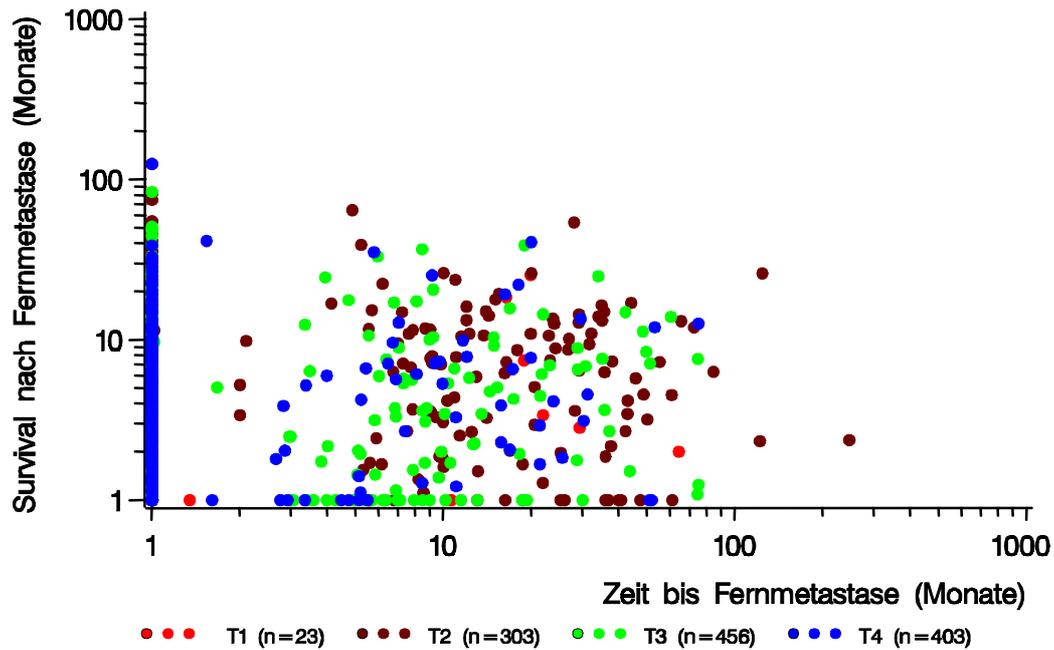


Abb. 43: Zusammenhang zwischen der tumorfreien Zeit bis zur Fernmetastasierung und der Zeit ab Metastasierung bis zum Tod in Abhängigkeit von der T-Kategorie Logarithmischer Maßstab. M1-Befunde (n=790) sind neben der y-Achse geplottet.

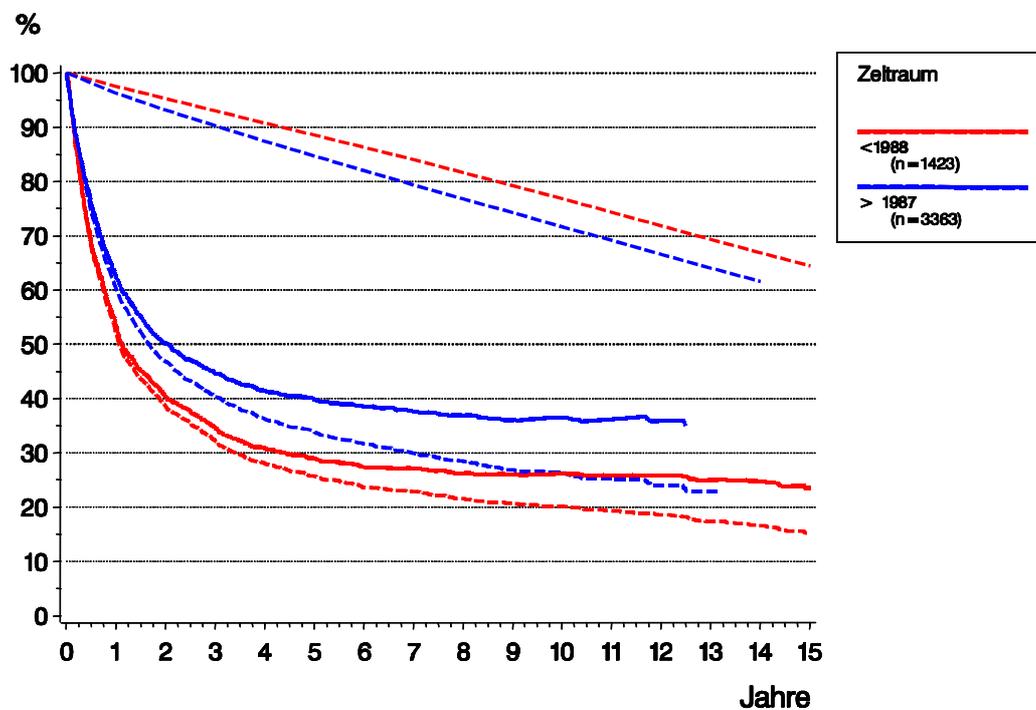


Abb. 44: Gesamtüberleben, relatives Überleben und erwartetes Überleben von vergleichbaren Alterskohorten in der Normalbevölkerung für Patienten vor und ab 1988

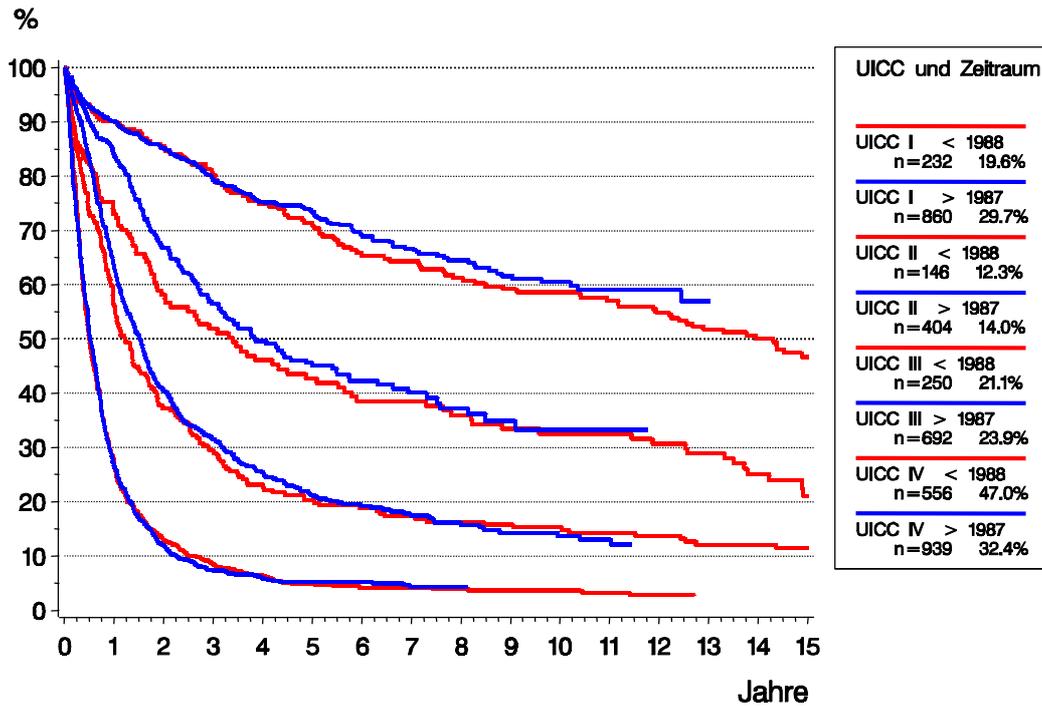


Abb. 45: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom UICC-Stadium vor und ab 1988  
 Aufgrund der geänderten pN-Definitionen von 1997, nach der frühere Daten nicht neu klassifiziert werden konnten, dürften in den Stadien II bis IV geringfügig bessere Überlebensraten erreicht werden, weil prognostisch ungünstigere Erkrankungen insbesondere aus dem Stadium III dem Stadium IV zugeordnet werden.

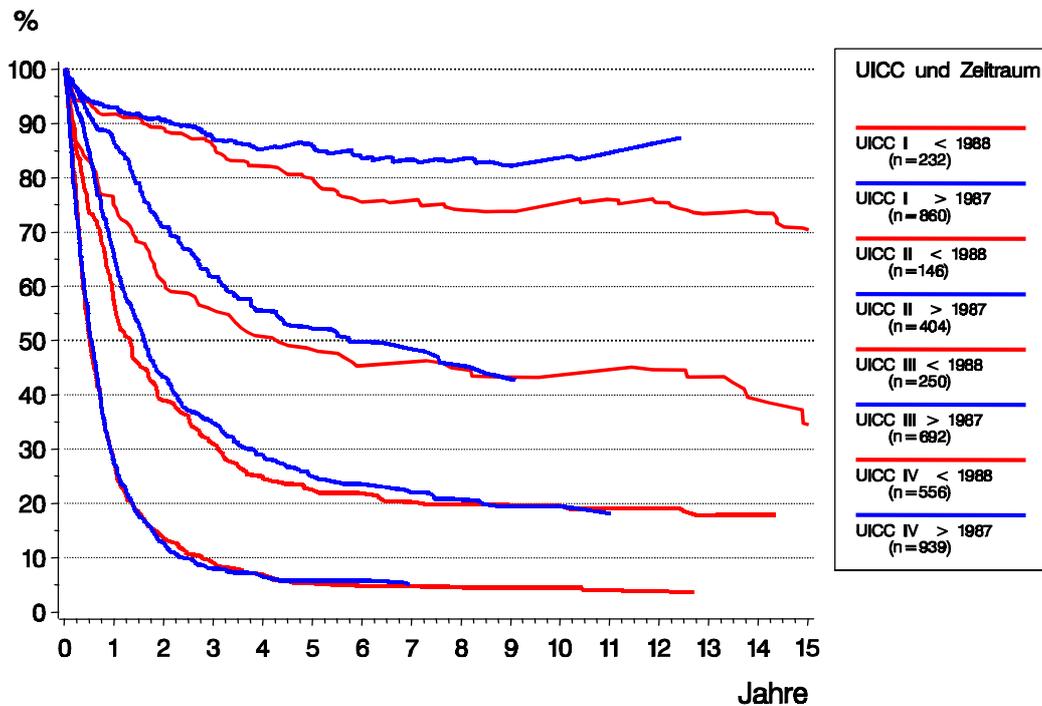


Abb. 46: Relatives Überleben in Abhängigkeit vom UICC-Stadium vor und ab 1988  
 Die prozentuale Verteilung ist in Abb. 45 angegeben.

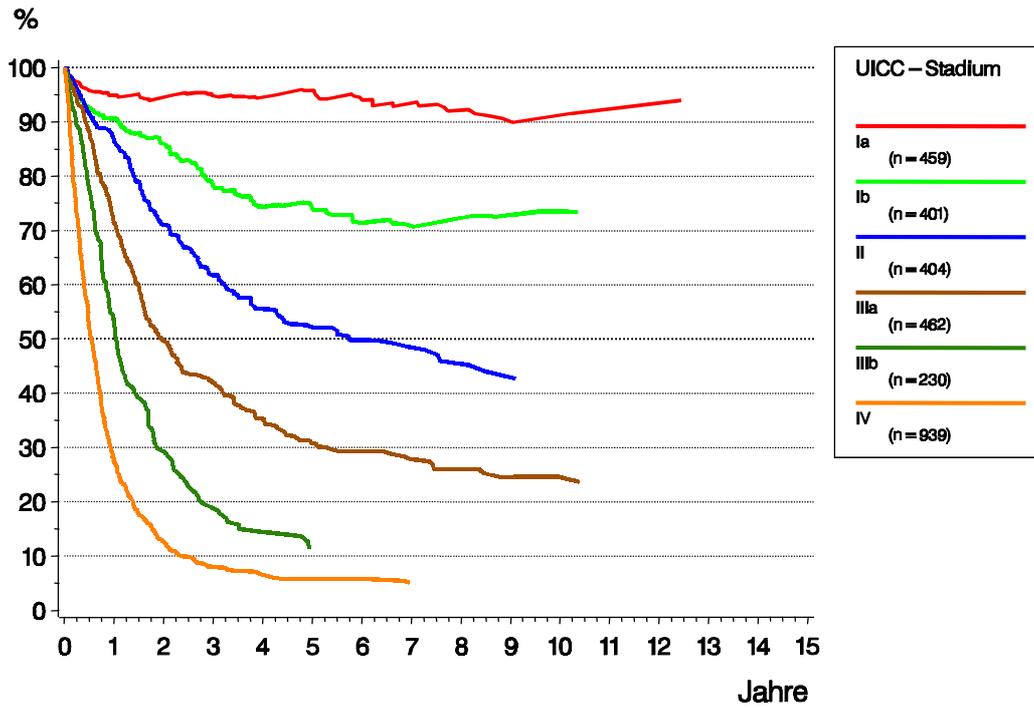


Abb. 47: Relatives Überleben in Abhängigkeit vom differenzierten UICC-Stadium seit 1988

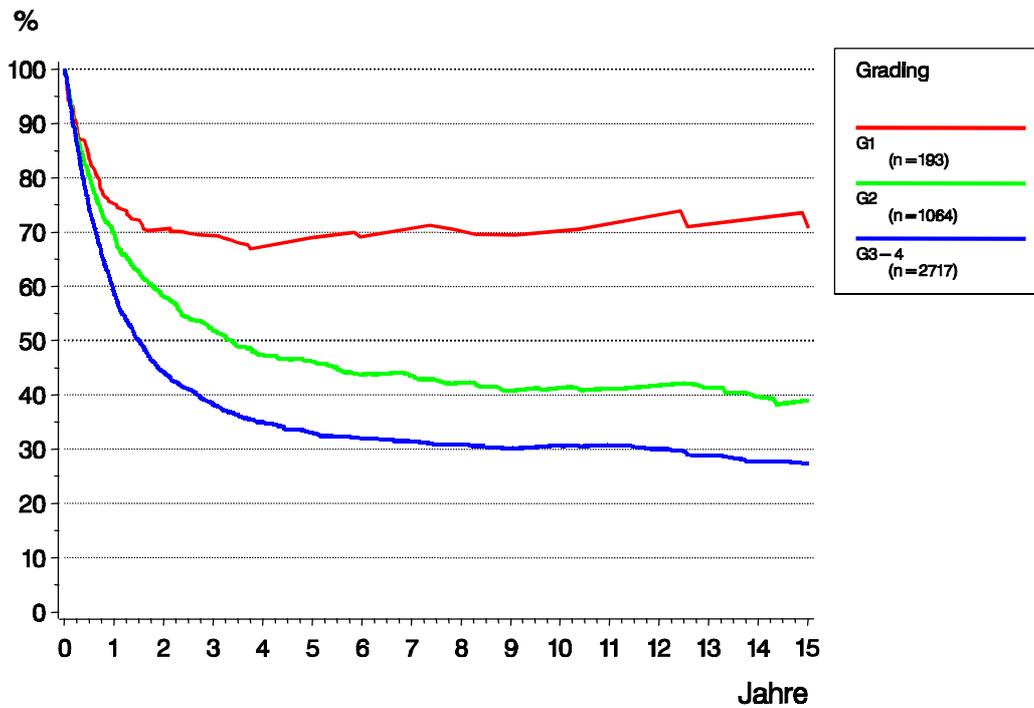


Abb. 48: Relatives Überleben in Abhängigkeit vom Grading

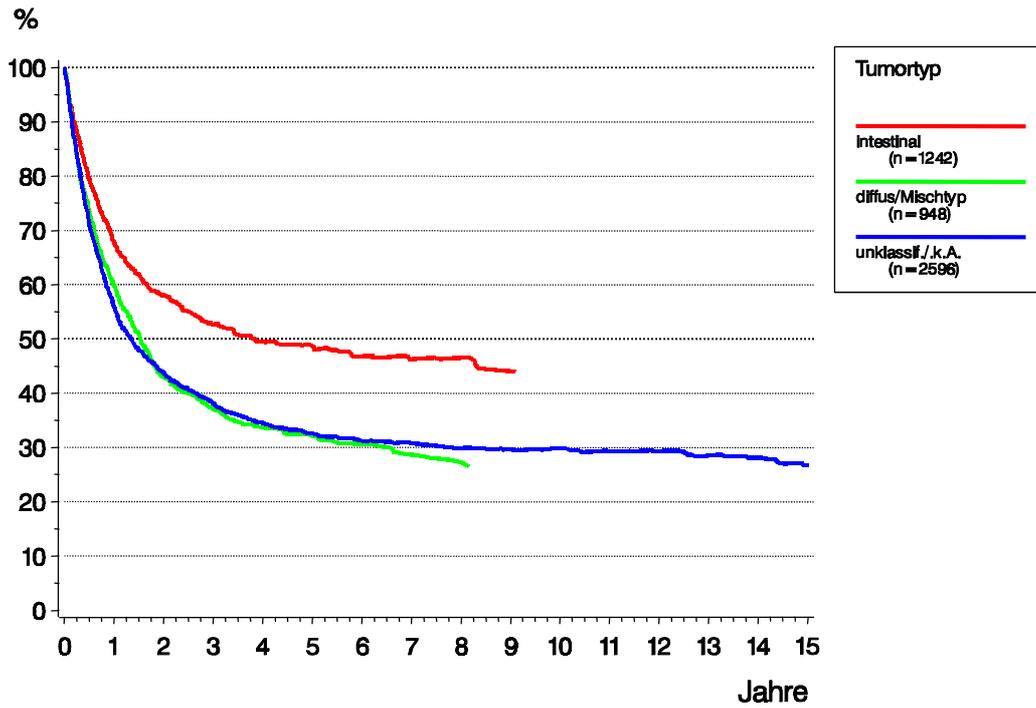


Abb. 49: Relatives Überleben in Abhängigkeit von der Lauren-Klassifikation

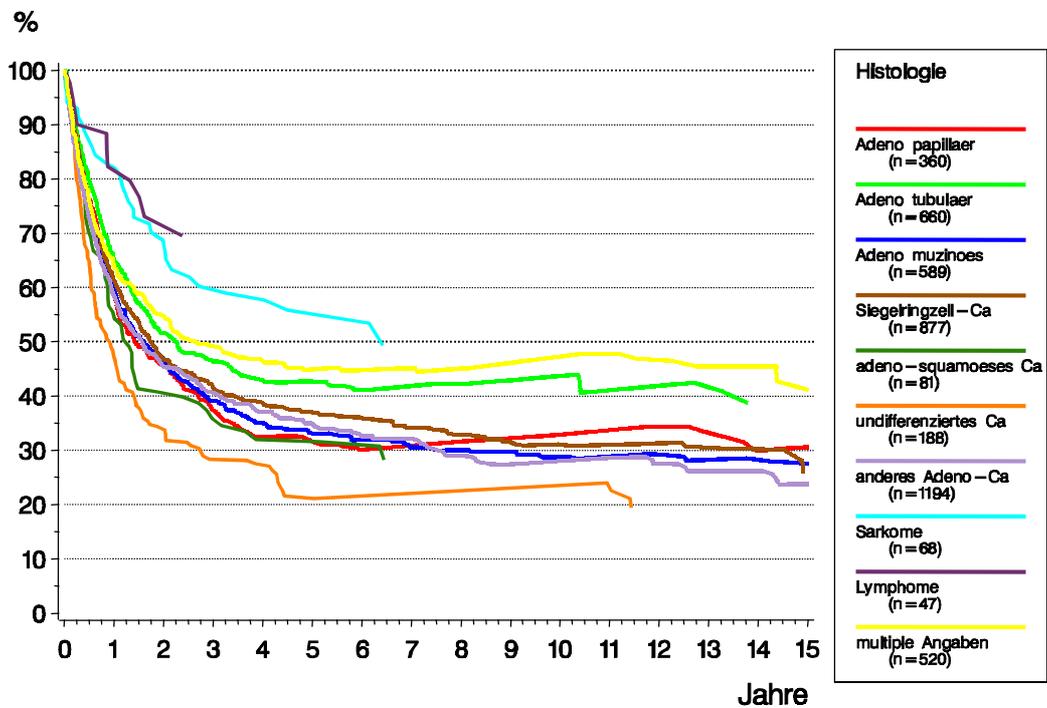


Abb. 50: Relatives Überleben in Abhängigkeit von der Histologie  
 Da für Lymphome und Sarkome des Magens nicht systematisch die Lokalisation verfügbar ist, können nicht alle berücksichtigt werden. Deshalb sollte der prozentuale Anteil nicht interpretiert werden. Die Aufbereitung erfolgte zum Vergleich des Survivals.

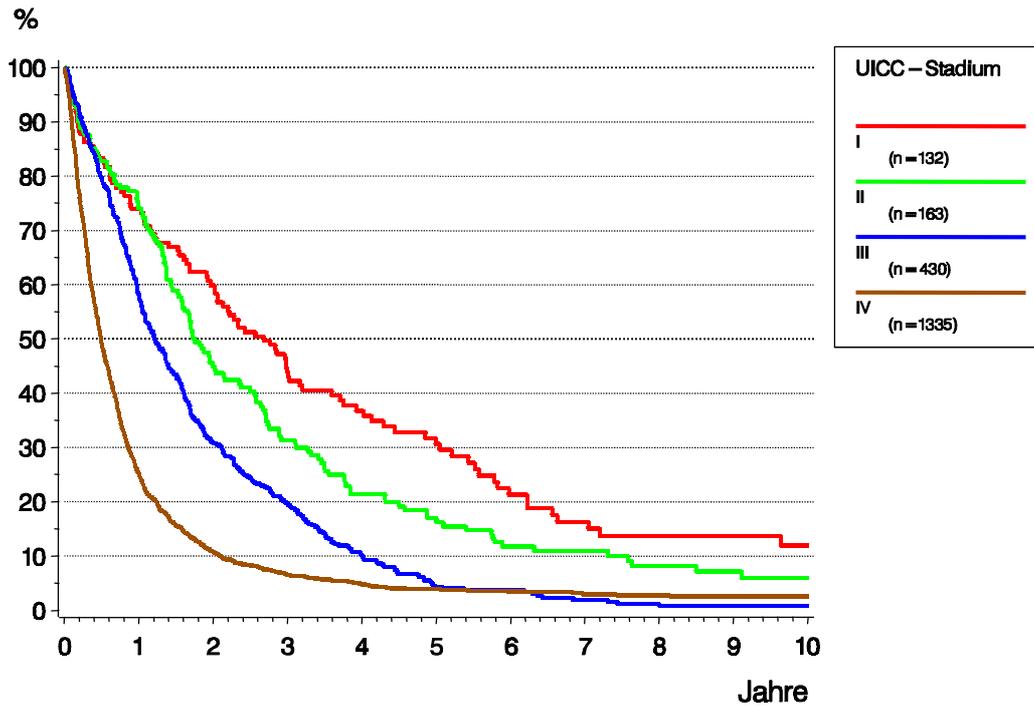


Abb. 51: Überleben für die bisher progredienten Patienten ab Diagnose

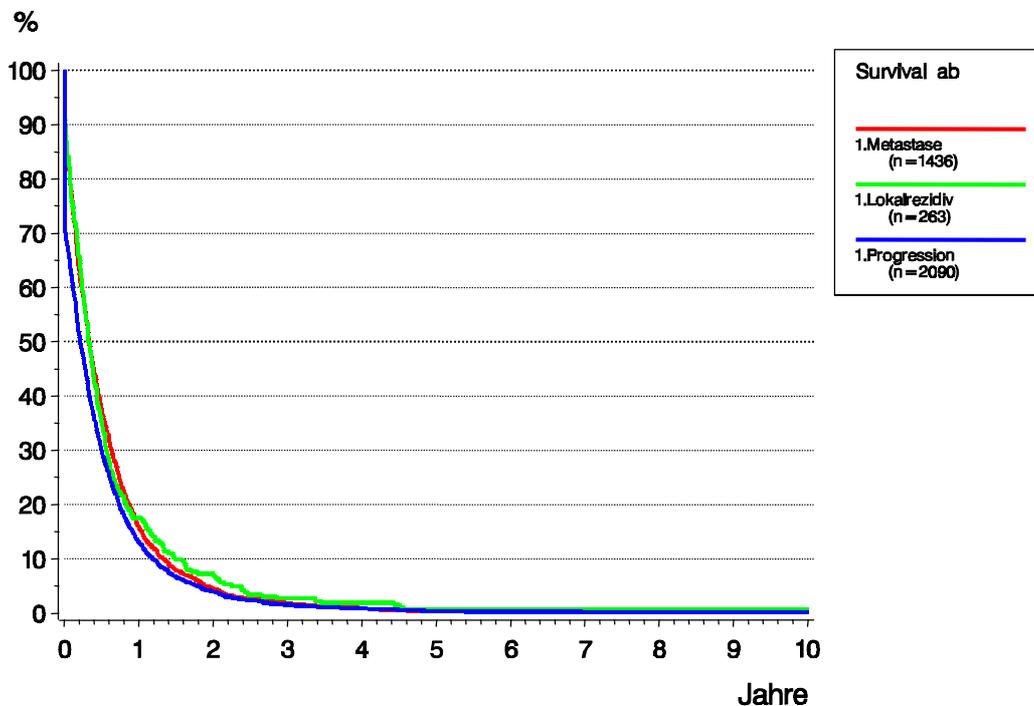


Abb. 52: Überleben ab Progression

Ein Einfluß des Stadiums wie bei Abb. 51 ist nicht nachweisbar. Da das Überleben ab Metastasierung vom Stadium unabhängig ist, dürfte dies auch bis zur Metastasierung gelten. Metastasierung ist ein autonomer Prozeß, der z.T. Jahre vor der Diagnose begonnen hat. Nur die Häufigkeit hängt vom pT, der Wachstumsdauer des Primärtumors, ab. Deshalb ist das Überleben bisher nicht nennenswert durch die Primärtherapie beeinflusst worden.

Klinik	Alter	UICC				Gastrektomie			LK-Ausräumung		Resttumor (nur M0)		verst. <2 Mo. %
	Mittelwert Jahre	I %	II %	III %	IV %	total %	teil %	palliativ %	Level I %	Level II %	R0 %	R1-2 %	
K1	70.0	28.9	15.0	21.4	34.7	45.7	27.0	27.3	32.0	68.0	88.6	11.4	4.0
K2	64.6	25.5	15.3	28.6	30.6	48.4	19.1	32.5	10.7	89.3	90.1	9.9	3.4
K3	62.6	29.2	12.1	22.2	36.5	61.8	20.7	17.5	2.4	97.6	91.3	8.7	2.4
K4	65.3	29.9	13.4	21.6	35.1	47.0	21.4	31.6	54.9	45.1	83.1	16.9	6.3
K5	67.1	34.3	12.4	27.0	26.3	43.8	29.2	27.0	19.3	80.7	88.4	11.6	2.3
K6	66.5	37.2	13.0	28.9	20.9	54.2	26.5	19.2	24.0	76.0	90.2	9.8	2.4

Tab. 53: Verteilung von Befunden und Behandlungsaspekten zu den Patienten der kooperierenden primär behandelnden Kliniken seit 1988

Unter einer Kliniknummer sind die Daten der Patienten mit kleineren Behandlungszahlen zusammengefasst. Die Kliniknummer korrespondiert mit der Abb. 54. Der prozentuale Anteil der innerhalb von 2 Monaten Verstorbenen bezieht sich auf alle total oder teil-resezierten Patienten.

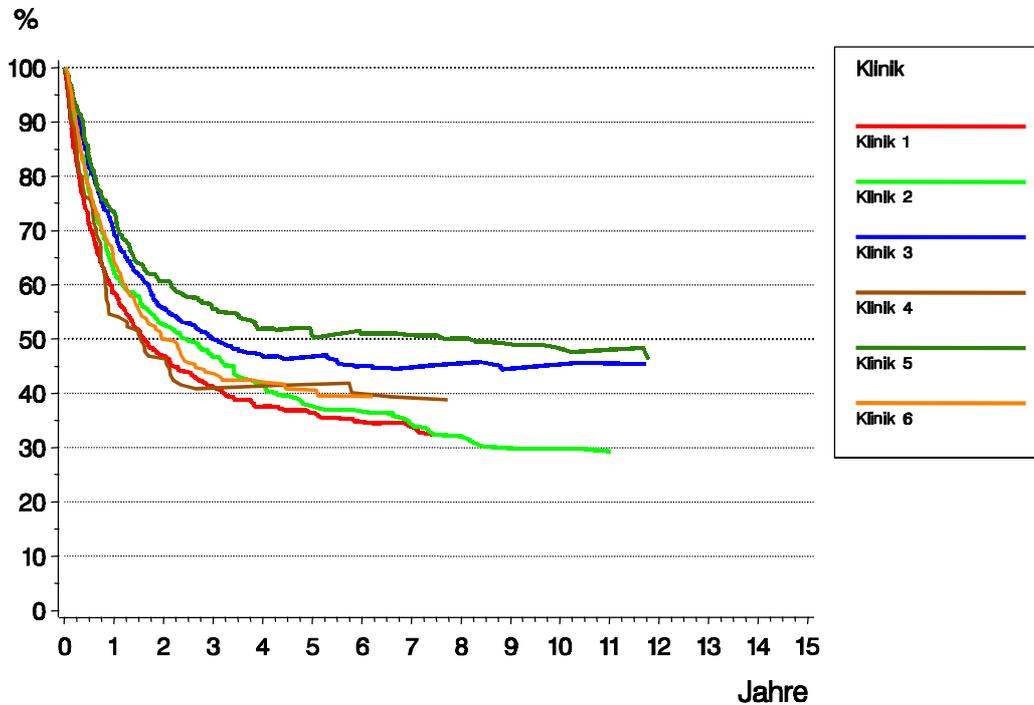


Abb. 54: Relatives Überleben aller Patienten der mitwirkenden Kliniken seit 1988