UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

II. Medizinische Klinik und Poliklinik Onkologie, Hämatologie und Knochenmarktransplantation mit Sektion Pneumologie

Direktor
Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer

Monozentrische Analyse multimodaler Therapieformen des lokal fortgeschrittenen Adenokarzinoms des Magens

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Johannes Alexander Wolf aus München

Hamburg 2020

Angenommen von der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 03.12.2020

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD. Dr. Andreas Block

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Tobias Lange

Inhaltsverzeichnis

Inha	altsverzeichnis	I
Tab	pellenverzeichnis	V
Abb	bildungsverzeichnis	IX
1	Einleitung	11
1.1	Epidemiologie	11
1.2	Anatomie des Magens	13
1.3	Ätiologie	13
1.4	Lokalisation und Ausbreitung	15
1.5	Einteilung der AEG und Magenkarzinome	16
	1.5.1 TNM-Klassifikation	16
	1.5.2 Einteilung nach ICD-10	20
	1.5.3 UICC-Einteilung	20
	1.5.4 Laurén-Klassifikation	21
	1.5.5 Siewert-Klassifikation	22
	1.5.6 Weitere Einteilungen	26
1.6	Diagnostik	27
	1.6.1 Diagnosestellung im klinischen Alltag	
	1.6.2 Prätherapeutisches Staging	
	1.6.3 Postinterventionelles Staging	
	1.6.4 Overstaging und Understaging	35
1.7	Therapie	36
	1.7.1 Chirurgische Therapie	36
	1.7.2 Multimodale Therapie	46
1.8	Behandlungsoutcomes der AEG und Magenkarzino	me59
1.9	Fragestellungen und Ziel der Arbeit	61
2	Patienten und Methoden	62
2.1	Studienaufbau	62

2.2	Date	enerhebung	62
	2.2.1	Ein- und Ausschlusskriterien	62
	2.2.2	Datenquellen und Parameter	62
	2.2.3	Zuordnung der Patienten zu Auswertungsgruppen	64
	2.2.4	Datengewinnung	
	2.2.5	Wertdefinitionen und Nachbestimmungen	65
	2.2.6	Umgang mit nicht eindeutigen Werten	69
	2.2.7	Umgang mit fehlenden Werten	69
2.3	Date	enschutz	69
2.4	Date	enauswertung	70
	2.4.1	Datensätze	70
	2.4.2	Deskriptive Statistiken	
	2.4.3	Überlebenszeitanalysen	
2.5	Fren	ndleistungen	71
3	Frach	onisse	72
	_		
3.1	Das	Gesamtkollektiv des UKE	12
	3.1.1	Verteilung nach Alter und Geschlecht	72
	3.1.2	TNM- und UICC-Stadien behandelter Patienten	
	3.1.3	Verteilung der Tumorlokalisationen	73
	3.1.4	Auftretende Tumortypen nach Laurén	73
3.2	Die	Untersuchungsgruppe	74
	3.2.1	Verteilung nach Alter und Geschlecht	74
	3.2.2	Aufnahmezeitpunkt	74
	3.2.3	TNM- und UICC-Stadien behandelter Patienten	74
	3.2.4	Verteilung der Tumorlokalisationen	75
	3.2.5	Auftretende Tumortypen nach Laurén	
	3.2.6	Zweit- und Drittneoplasien	76
3.3	Chir	rurgische Therapie am UKE	77
	3.3.1	Neoadjuvante Vorbehandlung	77
	3.3.2	Operationsausmaß	77
	3.3.3	Lymphadenektomie	
	3.3.4	Rate an R0-Operationen	
	3.3.5	Perioperative Mortalität	78
	3.3.6	Verweildauer	78
3.4	Neo	padjuvante Therapien	79

3.5	Adju	vante Therapien	82
3.6	Perio	perative Therapien	84
3.7	Weit	ere Therapien	84
3.8	Stagi	ng	85
	3.8.1	Übereinstimmung klinisches vs. pathologisches Staging	85
	3.8.2	Klinisches vs. pathologisches Staging unter neoadjuvanter Therapie	
3.9	Über	leben	90
	3.9.1	Gesamtüberleben	90
	3.9.2	Einflüsse auf das Gesamtüberleben	
	3.9.3	Gesamtüberlebenszeit	92
	3.9.4	Einflüsse auf die Gesamtüberlebenszeit	93
3.10	Rezi	divfreiheit	95
	3.10.1	Rezidivfreies Überleben	95
	3.10.2	Einflüsse auf das rezidivfreie Überleben	95
	3.10.3	Rezidivfreie Überlebenszeit	96
	3.10.4	Einflüsse auf die rezidivfreie Überlebenszeit	97
4	Ergebr	iisdiskussion	99
4.1	Volls	ständigkeit und Qualität der Daten	99
4.2	Zusa	mmensetzung und Repräsentativität der Patienten	101
4.3	Stagi	ng	105
	4.3.1	Genauigkeit des Staging	105
	4.3.2	Probleme und Lösungsansätze	107
4.4	Eing	esetzte Therapien	110
	4.4.1	Chirurgische Therapie	110
	4.4.2	Multimodale Therapien	113
4.5	Leitl	inienadhärenz	118
4.6	Outc	ome der Patienten	125
	4.6.1	Gesamtüberleben	125
	4.6.2	Rezidivfreies Überleben	129
5	Fazit 11	nd Ausblick	132

6	Zusammenfassung	133
7	Summary	134
8	Abkürzungsverzeichnis	135
9	Literaturverzeichnis	137
10	Danksagungen	153
11	Lebenslauf	154
12	Anhang	155
13	Eidesstattliche Versicherung	156

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Auszug aus den wichtigsten Risikofaktoren für Magenkarzinome	14
Tabelle 2:	Bedeutung der TNM-Klassifikationsbestandteile	16
Tabelle 3:	Weitere Bestandteile des TNM-Systems	16
Tabelle 4:	Klassifikation des Ösophaguskarzinoms nach TNM 2002	17
Tabelle 5:	Klassifikation des AEG und Ösophaguskarzinoms nach TNM 2010	18
Tabelle 6:	Klassifikation des Magenkarzinoms nach TNM 2002	18
Tabelle 7:	Klassifikation des Magenkarzinoms nach TNM 2010	19
Tabelle 8:	Differenzierungsgrade nach histopathologischem Grading	19
Tabelle 9:	Einteilung der Residualtumore	20
Tabelle 10:	Einteilung der Karzinome nach ICD-10	20
Tabelle 11:	Stadieneinteilung nach UICC 2010	21
Tabelle 12:	Einteilung der Magenkarzinome gemäß der Laurén-Klassifikation	22
Tabelle 13:	Einteilung der Karzinome des gastroösophagealen Übergangs entsprechend der Siewert-Klassifikation	23
Tabelle 14:	Einteilung der Karzinome nach Siewert und Zuordnung zu den entsprechenden TNM-Klassifikationen	24
Tabelle 15:	WHO-Klassifikation	26
Tabelle 16:	Borrmann-Klassifikation	26
Tabelle 17:	Einteilung der Magenkarzinome anhand molekularer Merkmale	26
Tabelle 18:	Häufigkeit der UICC-Stadien	27
Tabelle 19:	Häufige Symptome bei Magenkarzinomen	28
Tabelle 20:	Wesentliche Bestandteile der histopathologischen Untersuchung	34
Tabelle 21:	Fakultative Bestandteile der histopathologischen Untersuchung	34
Tabelle 22:	Resektionsverfahren in Abhängigkeit der Tumorlokalisation nach Dritteli	138
Tabelle 23:	Resektionsverfahren in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation entsprechend der AEG-Klassifikation	38
Tabelle 24:	Unterschiedliche Zuordnung von Lymphknoten zum Kompartiment II	42
Tabelle 25:	Empfehlungen der S3-Leitlinie "Magenkarzinom" zur neoadjuvanten (Radio)chemotherapie	47
Tabelle 26:	Empfehlungen der Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network zur neoadjuvanten Therapie	
Tabelle 27:	Empfehlungen der Leitlinien des Universitären Cancer Center Hamburg.	48
Tabelle 28:	Zusammenfassung der Einschlusskriterien, Patientenzahlen und Ergebnisse der wichtigsten Studien für neoadjuvante bzw. perioperative Therapien	50

Tabelle 29:	Empfehlungen der Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network zur adjuvanten Therapie	.54
Tabelle 30:	Empfehlungen der Leitlinien des Universitären Cancer Center Hamburg	.54
Tabelle 31:	Liste der wichtigsten bekannten unabhängigen Prognosefaktoren für Magenkarzinome	.59
Tabelle 32:	5-Jahres-Überlebensraten für Patienten mit Magenkarzinomen stratifiziert nach UICC-Stadien	.59
Tabelle 33:	5-Jahres-Überlebensraten in Deutschland für die Jahre 1997-2006 stratifiziert nach TNM-Gruppen	.60
Tabelle 34:	Zusammenfassung der Raten für das rezidivfreie Überleben und das Gesamtüberleben aus europäischen Studien	.60
Tabelle 35:	Für die Analysen erfasste Patientendaten	.63
Tabelle 36:	Gruppierung des T-Stadiums	.65
Tabelle 37:	Gruppierung des N-Stadiums	.65
Tabelle 38:	Zuordnung der Lymphknotenstationen zu den Lymphknotenkompartimenten am UKE	.67
Tabelle 39:	Zuordnung der D-Level entsprechend dem Lymphadenektomieumfang	.68
Tabelle 40:	Histologische Einteilung der Laurén-Klassifikation	.68
Tabelle 41:	Parameter deren Einfluss auf die Überlebensraten und -zeiten geprüft wurden	.71
Tabelle 42:	Einteilung des Gesamtkollektivs anhand der UICC-Klassifikation	.72
Tabelle 43:	Einteilung des Gesamtkollektivs anhand der ICD-10-Klassifikation	.73
Tabelle 44:	Einteilung des Gesamtkollektivs anhand der Siewert-Klassifikation	.73
Tabelle 45:	Einteilung des Gesamtkollektivs anhand der Laurén-Klassifikation	.74
Tabelle 46:	Einteilung der Untersuchungsgruppe anhand der UICC-Klassifikation	.75
Tabelle 47:	Einteilung der Untersuchungsgruppe anhand der ICD-10-Klassifikation	.75
Tabelle 48:	Einteilung der Untersuchungsgruppe anhand der Siewert-Klassifikation	.76
Tabelle 49:	Einteilung der Untersuchungsgruppe anhand der Laurén-Klassifikation	.76
Tabelle 50:	Häufigkeit von Zweitneoplasien, aufgeteilt anhand der Laurén- Klassifikation	.76
Tabelle 51:	Operationsausmaße für am UKE chirurgisch behandelte Patienten	.77
Tabelle 52:	Ausmaß der Lymphadenektomie für am UKE chirurgisch behandelte Patienten	.78
Tabelle 53:	Postoperative Verweildauer am UKE, aufgeteilt nach Jahren (geglättet)	.79
Tabelle 54:	Häufigkeit der Operationstechniken, aufgeteilt nach neoadjuvanter Therapie vs. direkter Chirurgie	.82
Tabelle 55:	Patientenanteil mit adjuvanter Therapie, aufgeteilt anhand des pT-Stadiums	.82

Tabelle 56:	Patientenanteil mit adjuvanter Therapie, aufgeteilt anhand des Nodalstatus	83
Tabelle 57:	Applizierte adjuvante Radiochemotherapieregime	84
Tabelle 58:	Applizierte perioperative Chemotherapieregime	84
Tabelle 59:	Übersicht klinisches vs. pathologisches T-Stadium	85
Tabelle 60:	Übereinstimmung von klinischem und pathologischem Staging für das T-Stadium	85
Tabelle 61:	Übersicht klinisches vs. pathologisches N-Stadium	86
Tabelle 62:	Übereinstimmung von klinischem und pathologischem Staging für das N-Stadium	86
Tabelle 63:	Übersicht klinisches vs. pathologisches M-Stadium	87
Tabelle 64:	Übereinstimmung von klinischem und pathologischem Staging für das M-Stadium	87
Tabelle 65:	Übersicht klinisches vs. pathologisches T-Stadium unter neoadjuvanter Therapie	88
Tabelle 66:	Auswirkung einer neoadjuvanten Therapie auf das T-Stadium	88
Tabelle 67:	Übersicht klinisches vs. pathologisches N-Stadium unter neoadjuvanter Therapie	89
Tabelle 68:	Auswirkung einer neoadjuvanten Therapie auf das N-Stadium	89
Tabelle 69:	Übersicht klinisches vs. pathologisches M-Stadium unter neoadjuvanter Therapie	89
Tabelle 70:	Auswirkung einer neoadjuvanten Therapie auf das M-Stadium	89
Tabelle 71:	Gesamtüberleben innerhalb der Untersuchungsgruppe	90
Tabelle 72:	Untersuchte Parameter ohne statistisch signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben	92
Tabelle 73:	Untersuchte Parameter ohne statistisch signifikanten Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit	94
Tabelle 74:	Rezidivfreies Überleben innerhalb der Untersuchungsgruppe	95
Tabelle 75:	Untersuchte Parameter ohne statistisch signifikanten Einfluss auf das rezidivfreie Überleben	96
Tabelle 76:	Untersuchte Parameter ohne statistisch signifikanten Einfluss auf die rezidivfreie Überlebensrate	98
Tabelle 77:	Parameter mit einer Datenvollständigkeit von weniger als 90 %	99
Tabelle 78:	Staging-Parameter mit einer Datenvollständigkeit von weniger als 90 %	100
Tabelle 79:	Vergleich der Tumorlokalisationen mit einer Datenbankanalyse	102
Tabelle 80:	Karzinomanteile entsprechend der Laurén-Klassifikation in der vorliegenden Untersuchung und anderen Studien	104
Tabelle 81:	Häufigkeit von Fehleinschätzungen im Staging, aufgeteilt anhand der Gruppen T1-2 und T3-4	106

Tabelle 82:	Positiv prädiktive Werte (PPV) und negativ prädiktive Werte (NPV) für verschiedene Stagingmethoden	107
Tabelle 83:	Anteil der subtotalen Resektionen in vergleichbaren Single-Center- Studien	110
Tabelle 84:	Zusammensetzung der Patientenkollektive hinsichtlich der enthaltenen Entitäten und T-Stadien	125

Abbildungsverzeichnis

Abbildung I:	Inzidenz von Magenkarzinomen (ICD: C16) in den Jahren 2000 bis 2013	12
Abbildung 2:	Altersverteilung der Patienten mit neu diagnostiziertem Magenkarzinom	12
Abbildung 3:	Anatomie des Magens	13
Abbildung 4:	Übersicht der Magenanteile	13
Abbildung 5:	Einteilung des Magens in Drittel	37
Abbildung 6:	Schematische Darstellung der Resektionsgrenzen bei verschiedenen Gastrektomieumfängen	40
Abbildung 7:	Lymphknotenstationen des Kompartiment I	41
Abbildung 8:	Lymphknotenstationen des Kompartiments II	42
Abbildung 9:	Einteilung der Lymphknoten des Ösophagus und des Magens	43
Abbildung 10:	Für die Analysen gebildete Untersuchungsgruppen	64
Abbildung 11:	Patientenanteil mit neoadjuvanter Therapie, aufgeteilt nach Jahren	79
Abbildung 12:	Applizierte neoadjuvante Chemotherapieregime	80
Abbildung 13:	Applizierte neoadjuvante Chemotherapieregime, aufgeteilt nach Jahren	81
Abbildung 14:	Applizierte adjuvante Chemotherapieregime	83
Abbildung 15:	Gesamtüberleben, aufgeteilt anhand des pT-Stadiums	90
Abbildung 16:	Gesamtüberleben, aufgeteilt anhand des pathologischen Nodalstatus	91
Abbildung 17:	Gesamtüberleben, aufgeteilt anhand des R-Status	91
Abbildung 18:	Kaplan-Meier-Schätzer für das Gesamtüberleben	92
Abbildung 19:	Kaplan-Meier-Schätzer für die Gesamtüberlebensraten, aufgeteilt anhand des pathologischen Nodalstatus	93
Abbildung 20:	Kaplan-Meier-Schätzer für die Gesamtüberlebensraten, aufgeteilt anhand des R-Stadiums	93
Abbildung 21:	Rezidivfreies Überleben, aufgeteilt anhand des pT-Stadiums	95
Abbildung 22:	Rezidivfreies Überleben, aufgeteilt anhand des pathologischen Nodalstatus	96
Abbildung 23:	Kaplan-Meier-Schätzer für die rezidivfreie Überlebensrate	97
Abbildung 24:	Kaplan-Meier-Schätzer für die rezidivfreie Überlebensrate, aufgeteilt anhand des pT-Stadiums	97
Abbildung 25:	Kaplan-Meier-Schätzer für die rezidivfreie Überlebensrate, aufgeteilt anhand des pathologischen Nodalstatus	98
Abbildung 26:	Häufigkeit der AEG-Klassen entsprechend der Siewert-Klassifikation	102
Abbildung 27:	Verteilung der UICC-Stadien in der vorliegenden Untersuchung und anderen Studien	103

Abbildung 28:	Wahrscheinlichkeit der Lymphknotenmetastasierung in Abhängigkeit von der Infiltrationstiefe	108
Abbildung 29:	Raten an Lymphadenektomien $\geq D2$	111
Abbildung 30:	Anteil der subtotalen Resektionen unter neoadjuvanter Therapie vs. direkter Chirurgie	114
Abbildung 31:	Vergleich der Patientenanteile mit neoadjuvanter Therapie für verschiedene cTN-Gruppen	119
Abbildung 32:	Operationsumfang, aufgeteilt anhand der Laurén-Klassifikation für am UKE operierte Patienten	119
Abbildung 33:	Häufigkeit von Lymphadenektomien \geq D2 bei kurativen Resektionen	120
Abbildung 34:	Applizierte adjuvante Therapien nach primärer R0-Resektion, aufgeteilt anhand der Anzahl entfernter Lymphknoten nach den Kriterien der UCCH-Leitlinie im Jahr 2008	121
Abbildung 35:	Applizierte adjuvante Therapien nach primärer R0-Resektion, aufgeteilt anhand des pT- und pN-Stadiums nach den Kriterien der UCCH-Leitlinie im Jahr 2012	122
Abbildung 36:	Anteil an Patienten mit kurativer R0-Resektion und perioperativer Therapie	122
Abbildung 37:	Adjuvante Behandlungen von Patienten mit R1- und R2-Resektion	123
Abbildung 38:	Vergleich des Gesamtüberlebens zwischen der Untersuchungsgruppe und den Studienarmen des MAGIC-Trial	126
Abbildung 39:	Vergleich des Gesamtüberlebens zwischen der Untersuchungsgruppe und den Studienarmen des FNCLCC/FFCD-Trial	126
Abbildung 40:	Vergleich des Gesamtüberlebens zwischen der Untersuchungsgruppe und den Studienarmen des CROSS-Trial	127
Abbildung 41:	Übersicht von 5-Jahres-Überlebensraten in der vorliegenden Untersuchung und anderen Studien	128
Abbildung 42:	Übersicht von 5-Jahres-Überlebensraten in der vorliegenden Untersuchung und asiatischen Studien	129
Abbildung 43:	Vergleich des rezidivfreien Überlebens zwischen der Untersuchungsgruppe und den Studienarmen des MAGIC-Trial	130
Abbildung 44:	Vergleich des Gesamtüberlebens zwischen der Untersuchungsgruppe und den Studienarmen des FNCLCC/FFCD-Trial	130

1 Einleitung

Unter den Magenkarzinomen ist das Adenokarzinom mit einem Anteil von ca. 95 % die häufigste histopathologische Entität (Wilke et al. 2006, Folprecht et al. 2015). Daneben finden sich unter anderem Lymphome, gastrointestinale Stromatumore, Karzinoide, Leiomyosarkome, Plattenepithelkarzinome und Metastasen anderer Primärtumore (Tannapfel 2013b, Folprecht et al. 2015).

Klinisch wird darüber hinaus zwischen dem eigentlichen Magenkarzinom und dem Karzinom des gastroösophagealen Übergangs (sog. AEG) unterschieden.

1.1 Epidemiologie

Das Magenkarzinom ist trotz kontinuierlich abnehmender Inzidenz (Folprecht et al. 2015, Herold 2015) weiterhin ein problematisches Karzinom. So ist es in Deutschland im Jahr 2012 bei den Männern das achthäufigste und bei den Frauen das neunthäufigste Malignom gewesen, jedoch unter den Todesfällen für beide Geschlechter das fünfthäufigste (Kaatsch et al. 2015). Die Karzinome des gastroösophagealen Übergangs bilden bei isolierter Betrachtung eine Ausnahme, denn ihre Inzidenz nimmt in den letzten Jahren zu (Bergis und Trojan 2014, 2015). Ursächlich hierfür werden Folprecht et al. vor allem veränderte Ernährungsgewohnheiten vermutet (Bergis und Trojan 2014). Während der Konsum gepökelter Speisen abnimmt (Köhler 2014), steigt im Gegenzug der Anteil adipöser Menschen in Europa (OECD/EU 2016). Ein erhöhter Body Mass Index begünstigt dabei das Auftreten eines gastroösophagealen Refluxes (Icitovic et al. 2016), welcher u.a. über die Entstehung eines Barrett-Ösophagus mit den distalen Ösophaguskarzinomen sowie den Karzinomen des gastroösophagealen Übergangs assoziiert ist (Lagergren et al. 1999). Jedoch könnte die beobachtete Zunahme auch auf einer verbesserten Differenzierung zwischen Kardia- und Nicht-Kardia-Karzinomen beruhen (Corley und Kubo 2004).

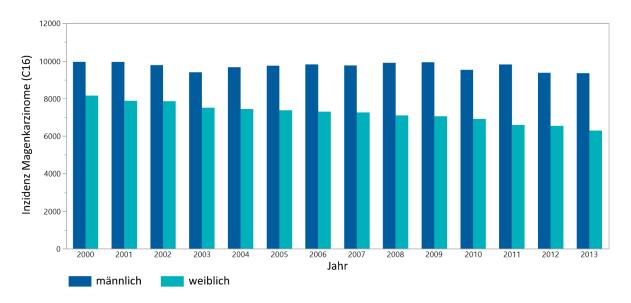


Abbildung 1: Inzidenz von Magenkarzinomen (ICD: C16) in den Jahren 2000 bis 2013 Daten aus der Krebsdatenbank des Robert Koch-Institut

Männer erkranken häufiger an einem Magenkarzinom als Frauen; das Verhältnis beträgt etwa 3:2 (Wilke et al. 2006, Kurz-zur Hausen et al. 2014). Der Häufigkeitsgipfel wird je nach Autor zwischen dem 55. und dem 75. Lebensjahr angegeben (Sendler et al. 2010, Tannapfel 2013b, Kurz-zur Hausen et al. 2014).

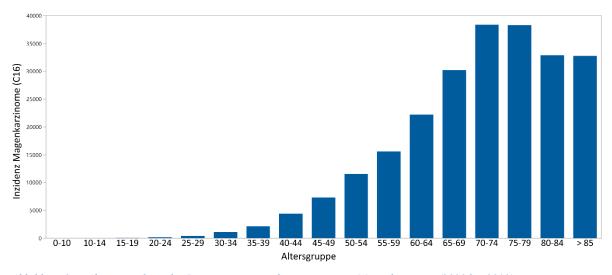


Abbildung 2: Altersverteilung der Patienten mit neu diagnostiziertem Magenkarzinom (2000 bis 2013) Daten aus der Krebsdatenbank des Robert Koch-Institut

Die Überlebensdauer nach kurativer Therapie ist immer noch als schlecht zu bewerten (Cunningham et al. 2005b). Selbst wenn der gesamte Tumor entfernt werden konnte (R0), liegt die 5-Jahres-Überlebensrate im Mittel bei 45 % und weniger, je nach genauem Tumorstadium (Kurz-zur Hausen et al. 2014, Herold 2015). Grund hierfür ist vor allem die häufig erst späte Diagnosestellung in fortgeschrittenen Stadien und die damit einhergehende

Prognoseverschlechterung. Darüber hinaus ist die bestmögliche Therapie für Patienten in fortgeschrittenen Stadien nicht abschließend geklärt und es existieren viele unterschiedliche Behandlungsansätze (Digklia und Wagner 2016).

1.2 Anatomie des Magens

Einen groben Überblick über den Aufbau von Magen und gastroösophagealem Übergang gibt die untenstehende, schematische Abbildung 3 wieder. Darüber hinaus lässt sich der Magen in einzelne Anteile gliedern, welche in der Abbildung 4 dargestellt sind.

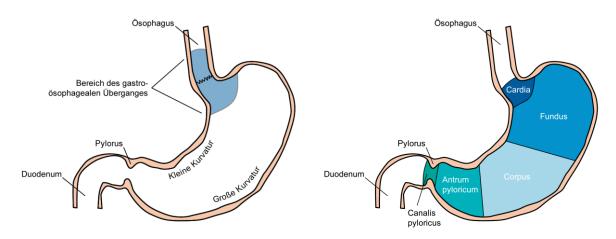


Abbildung 3: Anatomie des Magens Eigene Darstellung in Anlehnung an: Wittekind et al. 2015, S. 82, Abb. 119

Abbildung 4: Übersicht der Magenanteile Eigene Darstellung in Anlehnung an: Waschke et al. 2015, S. 309, Abb. 7.4

1.3 Ätiologie

Die Entstehung eines Magenkarzinoms ist mit hoher Wahrscheinlichkeit multifaktoriell bedingt (Gaus et al. 2011, Menges et al. 2012). Dabei sind diverse Risikofaktoren erkannt worden, welche sich in zwei Gruppen einteilen lassen.

Umweltfaktoren und Ernährung

- Blutgruppe A
- Häufiger Verzehr von salzigen/gepökelten/geräucherten Speisen
- Seltener Verzehr von Obst und Gemüse
- Wenig Vitamin C Zufuhr
- Nikotinabusus und Alkoholkonsum

Vorerkrankungen

- Chronische Typ A bzw. B Gastritis (v.a. durch Helicobacter pylori)
- Adenome des Magens
- Hereditäre Erkrankungen (HNPCC / CDH-1-Mutationen)
- Vorangegangene Magenoperationen

Zum Verständnis der Entstehung eines Magenkarzinoms ist eine Einteilung in die von Laurén vorgeschlagenen Subgruppen "intestinal" und "diffus" sinnvoll (Sendler et al. 2010); darüber hinaus existiert ein "Mischtyp" (Wilke et al. 2006). Die Unterscheidung erfolgt anhand histopathologischer Merkmale, welche unter 1.5.4 genauer spezifiziert werden.

Intestinaler Typ

Das Magenkarzinom vom intestinalen Typ entwickelt sich sequenziell über einen mehrstufigen Prozess, wobei dieser Stufenprozess gut charakterisiert ist (Tannapfel 2013b). Es entsteht vorrangig aus präkanzerösen Arealen; hierunter fallen vor allem die intestinale Metaplasie und die Atrophie der Magenschleimhaut (Sendler et al. 2010). Zu den bedeutendsten Risikofaktoren hierfür gehört die Besiedlung des Magens durch das Bakterium Helicobacter pylori mit einer sich anschließenden langjährigen Gastritis (Tannapfel 2013b). So konnte bereits 1998 im Tiermodell gezeigt werden, dass eine Helicobacter pylori Infektion zunächst zu einer chronischen Gastritis führt, aus welcher über eine intestinale Metaplasie schließlich ein gut differenziertes Magenkarzinom erwachsen kann (Honda et al. 1998). In einer Studie mit über 3000 Patienten aus 13 Ländern zeigten Patienten aus Populationen mit hoher Helicobacter pylori Infektionsrate ein 6-fach erhöhtes Risiko für Magenkarzinome (Goldstone et al. 1996). Insgesamt kann die ätiologische Relevanz von Infektionen mit Helicobacter pylori als gesichert angesehen werden (Tannapfel 2013b). Auch Patienten mit HNPCC (Lynch-Syndrom) entwickeln, soweit ein Magenkarzinom vorliegt, in der Regel Adenokarzinome vom intestinalen Typ (Sendler et al. 2010).

Diffuser Typ

Für diesen Subtyp gibt es keine spezifischen Vorläuferläsionen (Sendler et al. 2010). Einen diffusen Phänotyp entwickeln unter anderem Patienten mit E-Cadherin-Gen (CDH-1) Mutation (Guilford et al. 1999). Darüber hinaus besteht eine Assoziation zur Blutgruppe A (Aird et al. 1953).

Mischtyp

Ein Adenokarzinom mit intestinal differenzierten und diffusen Anteilen wird als Mischtyp klassifiziert. Dabei kommt der Mischtyp mit bis zu 30 % recht häufig vor und zeigt, dass auch lokale Faktoren in der zellulären Umgebung eine wichtige Rolle in der Entstehung eines Karzinoms spielen. Ein Widerspruch zu den pathogenetischen Konzepten entsteht dabei jedoch nicht. (Tannapfel 2013b)

1.4 Lokalisation und Ausbreitung

Magenkarzinome können in jedem Teil des Magens auftreten, häufig entstehen sie jedoch im Bereich des Antrums sowie im Korpus an der kleinen Kurvatur (Brüning und Homann 2012). Diese Karzinome werden auch als distale Karzinome bezeichnet. Abgegrenzt hiervon werden die proximalen Karzinome der Kardia, des Fundus und des gastroösophagealen Übergangs; sie stellen die zweite Hauptentität dar (Böttcher et al. 2000).

Adenokarzinome des Magens metastasieren lymphogen, hämatogen und kavitär. Dabei erfolgt die lymphogene Metastasierung früh in die regionären Lymphknoten, während die hämatogene Ausbreitung v.a. über die Pfortader in die Leber erfolgt. Eine kavitäre Ausbreitung im Sinne einer Peritonealkarzinose kann insbesondere in höheren Tumorstadien beobachtet werden (Riede und Blum 2009, Jochum und Baretton 2012).

Fernmetastasen treten vor allem an folgenden Lokalisationen auf: abdominelle Lymphknoten, Leber, Peritoneum und Ovarien ("Krukenberg-Tumor") (Ott et al. 2010, Menges et al. 2012). Der Tumor kann dabei auch per continuitatem in Pankreas, Milz, Leber und Colon transversum wachsen. Auch eine primäre Metastasierung in das Knochenmark kann selten beobachtet werden. Dabei ist die Art der Metastasierung auch vom histologischen Tumortyp abhängig (Ott et al. 2010). Tumore vom diffusen Typ wachsen früh in Blut- und Lymphgefäße ein und führen häufig zu einer Peritonealkarzinose. Intestinale Karzinome breiten sich v.a. hämatogen in die Leber aus (Jochum und Baretton 2012).

1.5 Einteilung der AEG und Magenkarzinome

Die Adenokarzinome des Magens und des gastroösophagealen Übergangs lassen sich anhand verschiedener Merkmale unterteilen. Im klinischen Alltag werden dabei die TNM-Klassifikation, die ICD-Klassifikation, die Einteilung nach Laurén und die Einteilung nach Siewert am häufigsten verwendet. Daneben existieren weitere Systeme, welche seltener gebraucht werden oder sich noch in der Entwicklung befinden.

1.5.1 TNM-Klassifikation

Die Karzinomeinteilung erfolgt primär anhand der TNM-Klassifikation. Ihre Komponenten beschreiben im Einzelnen:

Tabelle 2: Bedeutung der TNM-Klassifikationsbestandteile In Anlehnung an: UICC 2011, S. 70-71

Merkmal	Bedeutung
Т	Ausbreitung des Primärtumors
N	Fehlen oder Ausbreitung von regionären Lymphknotenmetastasen
М	Fehlen oder Vorhandensein von Fernmetastasen

Ein der Klassifikation vorangestelltes Präfix erlaubt eine Unterscheidung zwischen dem prätherapeutisch festgelegten Stadium mit Voranstellung eines "c" und dem nach histopathologischer Befundung festgestellten Stadium mit Voranstellung eines "p". Wurde das Tumorstadium nach oder während einer multimodalen Therapie festgelegt wird zur Kenntlichmachung das Präfix "y" verwendet. (UICC 2011)

Darüber hinaus können weitere, den Tumor charakterisierende Merkmale im TNM-System optional angegeben werden. Dies sind:

Tabelle 3: Weitere Bestandteile des TNM-Systems In Anlehnung an: UICC 2011, S. 14

Merkmal	Bedeutung
L	Gibt an, ob eine Lymphgefäßinvasion durch den Tumor vorliegt
V	Gibt an, ob eine Veneninvasion durch den Tumor vorliegt
Pn	Gibt an, ob eine perineurale Invasion durch den Tumor vorliegt

Die Karzinome des Magens und des gastroösophagealen Übergangs werden derzeit nach unterschiedlichen TNM-Systemen klassifiziert, wobei für die Karzinome des gastroösophagealen Übergangs die Klassifikation der Ösophaguskarzinome verwendet wird. In der vorangegangenen 6. TNM-Version, welche bis zum Jahr 2009 gültig war, wurde für diese Karzinome noch die Klassifikation der Magenkarzinome verwendet.

Zusätzlich werden mit der neuen TNM-Version die N-Stadien weiter unterteilt. Wurde in der früheren TNM-Version nur das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen codiert, so wird mit der aktuellen Version die Anzahl der befallenen Lymphknoten beschrieben. Bei den M-Stadien wird in der aktuellen TNM-Version nur noch das Fehlen oder Vorhandensein von Fernmetastasen codiert.

Entsprechend ergeben sich Unterschiede hinsichtlich der Stadieneinteilung zwischen der aktuellen und der vorherigen Version:

Tabelle 4: Klassifikation des Ösophaguskarzinoms nach TNM 2002 (Version 6) In Anlehnung an: UICC 2005, S. 56-57

Tumorfortschritt	T-Stadium
Keine Beurteilung möglich	Х
Kein Anhalt für Primärtumor	0
Intraepithelialer Tumor	Tis
Infiltration der Lamina propria	1
Infiltration der Submukosa	1
Infiltration der Muscularis propria	2
Infiltration der Adventitia	3
Infiltration von Pleura, Perikard oder Zwerchfell	4
Infiltration von Aorta, Wirbelkörper oder Trachea	4
Regionäre Lymphknoten	N-Stadium
Keine Beurteilung möglich	X
Keine Lymphknotenmetastasen	0
Lymphknotenmetastasen liegen vor	1
Metastasen	M-Stadium
Keine Fernmetastasen	0
Fernmetastasen in zöliakalen Lymphknoten	1a
Sonstige Fernmetastasen	1b

Tabelle 5: Klassifikation des AEG und Ösophaguskarzinoms nach TNM 2010 (Version 7) In Anlehnung an: UICC 2011, S. 64-65

Tumorfortschritt	T-Stadium
Keine Beurteilung möglich	X
Kein Anhalt für Primärtumor	0
Intraepitheliaer Tumor	Tis
Infiltration der Lamina propria	1a
Infiltration der Submukosa	1b
Infiltration der Muscularis propria	2
Infiltration der Adventitia	3
Infiltration von Pleura, Perikard oder Zwerchfell	4a
Infiltration von Aorta, Wirbelkörper oder Trachea	4b
Regionäre Lymphknoten	N-Stadium
Keine Beurteilung möglich	X
Keine Lymphknotenmetastasen	0
1 bis 2 Lymphknotenmetastasen	1
3 bis 6 Lymphknotenmetastasen	2
7 oder mehr Lymphknotenmetastasen	3
Metastasen	M-Stadium
Keine Fernmetastasen	0
Fernmetastasen	1

Tabelle 6: Klassifikation des Magenkarzinoms nach TNM 2002 (Version 6) In Anlehnung an: UICC 2005, S. 60-61

Tumorfortschritt	T-Stadium
Keine Beurteilung möglich	X
Kein Anhalt für Primärtumor	0
Intraepithelialer Tumor	Tis
Infiltration der Lamina propria	1
Infiltration der Submukosa	1
Infiltration der Muscularis propria	2a
Infiltration der Subserosa	2b
Perforation der Serosa	3
Infiltration von Nachbarstrukturen	4
Regionäre Lymphknoten	N-Stadium
Keine Beurteilung möglich	X
Keine Lymphknotenmetastasen	0
1 bis 6 Lymphknotenmetastasen	1
7 bis 15 Lymphknotenmetastasen	2
16 oder mehr Lymphknotenmetastasen	3
Metastasen	M-Stadium
Keine Fernmetastasen	0
Fernmetastasen	1

Tabelle 7: Klassifikation des Magenkarzinoms nach TNM 2010 (Version 7) In Anlehnung an: UICC 2011, S. 70-71

Tumorfortschritt	T-Stadium
Keine Beurteilung möglich	X
Kein Anhalt für Primärtumor	0
Intraepithelialer Tumor	Tis
Infiltration der Lamina propria	1a
Infiltration der Submukosa	1b
Infiltration der Muscularis propria	2
Infiltration der Subserosa	3
Perforation der Serosa	4a
Infiltration von Nachbarstrukturen	4b
Regionäre Lymphknoten	N-Stadium
Keine Beurteilung möglich	X
Keine Lymphknotenmetastasen	0
1 bis 2 Lymphknotenmetastasen	1
3 bis 6 Lymphknotenmetastasen	2
7 bis 15 Lymphknotenmetastasen	3 a
16 oder mehr Lymphknotenmetastasen	3b
16 oder mehr Lymphknotenmetastasen Metastasen	3b M-Stadium
· ·	

Zusätzlich zu den bereits erwähnten Komponenten des TNM-Systems wird der Differenzierungsgrad im Rahmen der histopathologischen Begutachtung bestimmt und es erfolgt die Einteilung in eine der folgenden Klassen:

Tabelle 8: Differenzierungsgrade nach histopathologischem Grading In Anlehnung an: UICC 2011

Angabe	Bedeutung
GX	Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden
G1	Gut differenziert
G2	Mäßig differenziert
G3	Schlecht differenziert
G4	Undifferenziert

Darüber hinaus werden auch Aussagen über das Vorhandensein eines Residualtumors gemacht. Diese beziehen sich in der Regel auf den Primärtumor, können aber unter Umständen auch für seine regionäre Ausbereitung verwendet werden. (UICC 2011)

Tabelle 9: Einteilung der Residualtumore In Anlehnung an: UICC 2011

Angabe	Bedeutung		
RX	Residualtumor kann nicht beurteilt werden		
RO	Kein Residualtumor		
R1	Mikroskopisch sichtbarer Residualtumor		
R2	Makroskopisch sichtbarer Residualtumor		

1.5.2 Einteilung nach ICD-10

Die Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme in der aktuell 10. Version (ICD-10) teilt die Karzinome gemäß ihrer Lokalisation ein. Über dieses System lässt sich die Tumorlage beschreiben. Die korrespondierenden anatomisch beschriebenen Bezirke werden in den Abbildungen 3 und 4 unter 1.2 dargestellt.

Tabelle 10: Einteilung der Karzinome nach ICD-10 In Anlehnung an: Krollner und Krollner 2015

ICD-10 Code	Bedeutung
C16.0	Gastroösophagealer Übergang und Kardia
C16.1	Fundus ventriculi
C16.2	Corpus ventriculi
C16.3	Antrum pyloricum
C16.4	Pylorus
C16.5	Kleine Kurvatur des Magens
C16.6	Große Kurvatur des Magens
C16.8	Mehrere Bereiche überlappend
C16.9	Nicht näher bezeichnet

1.5.3 UICC-Einteilung

Aus der Kombination des T-, N- und M-Stadiums wird das Tumorstadium nach den Kriterien der Union for International Cancer Control (UICC) gebildet. Dabei werden bestimmte TNM-Stadien zusammengefasst und es ergeben sich größere homogene Gruppen mit ähnlicher Prognose. (Müller-Hermelink und Papadopoulos 2010, UICC 2011)

Die Stadien-Gruppen sind von 0 bis IV gegliedert und so aufgebaut, dass die Ausbereitung des Tumors mit der Gruppennummer stetig zunimmt. Das Stadium 0 entspricht dabei einem Carcinoma in situ; die Stadien I+II vor allem einer Ausbreitung im Ursprungsorgan. Im

Stadium III steht die Ausbreitung in die Lymphknoten im Vordergrund und im Stadium IV die Fernmetastasierung. (UICC 2011)

Im Falle des Magenkarzinoms können die UICC-Stadien noch weiter zusammengefasst werden. So wird zwischen dem auf die Mukosa und Submukosa beschränkten "Frühkarzinom" [Stadium 0 bis IA], dem "(lokal) fortgeschrittenen Karzinom" [Stadium IB bis IIIC] und dem "metastasierten Karzinom" [Stadium IV] unterschieden. (Ott et al. 2010, Gaus et al. 2011, Kurzzur Hausen et al. 2014)

Tabelle 11: Stadieneinteilung nach UICC 2010 Modifiziert in Anlehnung an: Kurz-zur Hausen et al. 2014, S. 817

UICC		TNM-System		Waitara Pazaishnungan	
Stadium	T-Stadium	N-Stadium	M-Stadium	Weitere Bezeichnungen	
0	Tis	0		Frühkarzinom	
IA	1	0		FIUIIKAIZIIIOIII	
IB	2	0			
	1	1			
IIA	3	0			
	2	1			
	1	2			
IIB	4a	0			
	3	1	M0		
	2	2		(akal) fartasaah vittaraa	
	1	3		(Lokal) fortgeschrittenes Karzinom	
IIIA	4a	1		Karzinoni	
	3	2			
	2	3			
IIIB	4b	0-1			
IIIC	4a	2			
	3	3			
	4a	3			
	4b	2-3			
IV	Jedes T	Jedes N	M1	Metastasiertes Karzinom	

1.5.4 Laurén-Klassifikation

Die 1965 von Laurén vorgeschlagene Klassifikation in einen intestinalen und einen diffusen Tumortyp ist von wesentlicher klinischer Bedeutung. Hinzu kommt als dritte Entität der indifferente Mischtyp. Die Unterscheidung erfolgt dabei anhand histopathologischer Gesichtspunkte. (Lauren 1965)

Tabelle 12: Einteilung der Magenkarzinome gemäß der Laurén-Klassifikation Zusammengefasst nach: Lauren 1965

Laurén-Klassifikation	Beschreibung	
Intestinal	Drüsige Strukturen, expansives Wachstum, eher gut	
Intestinal	differenziert, gut begrenzt	
Diffus	Kaum drüsige Verbände, invasives Wachstum, eher	
Diffus	schlechter differenziert, schlecht begrenzt	
Mischtyp	Tumor mit intestinalen und diffusen Anteilen	

Tumore mit intestinalen und diffusen Anteilen sollten dabei für klinische Zwecke immer als diffus angesehen werden, während für Studien vor allem nach dem größten Anteil der Komponenten entschieden werden sollte (Hermanek und Wittekind 1993). Eine Einteilung als Mischtyp sollte vor allem dann erfolgen, wenn diffuse und intestinale Anteile in etwa gleich groß sind oder keine eindeutige Zuteilung zu den anderen Kategorien erfolgen kann. Letztere werden gelegentlich auch als "unbestimmte Karzinome" bezeichnet. (Hermanek und Wittekind 1993, Tannapfel 2013b).

Die Unterscheidung eines Karzinoms in den diffusen und den intestinalen Phänotyp trägt vorrangig den unterschiedlichen Eigenschaften dieser Karzinomentitäten hinsichtlich der Epidemiologie, der Ätiologie und der Tumorausdehnung Rechnung (Lauren 1965, Tannapfel 2013b). Die meist (weit) über den erkennbaren Rand des Tumors hinausgehende Infiltration der diffusen Karzinome muss beispielweise durch einen größeren Sicherheitsabstand bei der Resektion berücksichtigt werden (Ott et al. 2010). Ein weiterer Unterschied zeigt sich bei den typischen Lokalisationen der Fernmetastasierung zwischen intestinalem Typ (Leber) und dem diffusen Typ (Lymphknoten und peritoneale Metastasierung) (Sendler et al. 2010).

1.5.5 Siewert-Klassifikation

Bereits 1998 wurde eine Unterteilung der Karzinome des gastroösophagealen Übergangs in drei Subgruppen vorgeschlagen (Siewert und Stein 1998). Dabei erfolgt die Differenzierung anhand der Lokalisation des Tumorzentrums in Bezug auf den Übergang von Ösophagus zu Magen. Dieser Bereich wird dabei auch als "Kardia" bezeichnet. Die Kardia stellt den Übergang von der zweischichtigen Ösophagusmuskulatur zur dreischichtigen Magenmuskulatur dar (Siewert et al. 1987, Siewert und Stein 1996).

Dabei ist der Begriff "Kardia" allerdings nicht eindeutig definiert. So kann er als Punkt des Übergangs aufgefasst werden (Siewert und Stein 2010) oder aber als "pars cardiaca"

den 1-3 cm schmalen, proximalsten Teil des Magens bezeichnen (Tannapfel 2013a, Waschke et al. 2015).

Intraoperativ kann der Übergang von serosabedecktem Magen zu serosafreiem Ösophagus als Kardia angesehen werden. Schwierigkeiten bereitet hingegen die genaue Abgrenzung im Rahmen endoskopischer Verfahren. Es wird geraten das orale Ende der längsgestellten Magenschleimhautfalten als Kardia zu erfassen. Die sogenannte Z-Linie, welche den Übergang vom Plattenepithel des Ösophagus zum Zylinderepithel des Magens widerspiegelt, sollte aufgrund der unsicheren relativen Lage zur anatomischen Kardia nicht verwendet werden. (Siewert und Stein 2010)

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass all diese Definitionen dazu dienen, den genauen Übergang von Ösophagus zu Magen zu beschreiben, da dieser für die Einteilung nach Siewert von zentraler Bedeutung ist. Die Siewert-Klassifikation sollte jedoch nur verwendet werden, wenn der gastroösophageale Übergang durch den Tumor berührt oder überschritten wird und das Tumorzentrum innerhalb von 5 cm oral oder aboral der Kardia gelegen ist. (Siewert und Stein 1998)

Tabelle 13: Einteilung der Karzinome des gastroösophagealen Übergangs entsprechend der Siewert-Klassifikation Nach: Siewert und Stein 1998, S. 1457

Siewert-Klassifikation	Beschreibung
AEG Typ I	Tumorzentrum oberhalb der Kardia
AEG Typ II	Tumorzentrum auf Höhe der Kardia
AEG Typ III	Tumorzentrum unterhalb der Kardia

Die genaue Einteilung der Karzinome des gastroösophagealen Übergangs und welche TNM-Klassifikation zu verwenden ist, wird in der folgenden Tabelle 14 ausgeführt. Dabei ist in blau der Bereich um den gastroösophagealen Übergang eingezeichnet und in rot der Tumor beispielhaft dargestellt.

Tabelle 14: Einteilung der Karzinome nach Siewert und Zuordnung zu den entsprechenden TNM-Klassifikationen Eigene Darstellung in Anlehnung an: Tannapfel 2013a, S. 80-81 und UICC 2011, S. 63

Lage	AEG	Beschreibung	TNM
Osophagus Jan Jan	-	Tumorzentrum mehr als 5 cm oberhalb der Kardia Unerheblich ob der gastroösophageale Übergang berührt wird.	Ösophagus
Osoohagus 1 an	_	Tumorzentrum zwischen 5 cm und 1 cm oberhalb der Kardia Gastroösophagealer Übergang wird nicht berührt	Ösophagus
Osophagus 1 cm	I	Tumorzentrum zwischen 5 cm und 1 cm oberhalb der Kardia Gastroösophagealer Übergang wird berührt und/oder überschritten	Ösophagus

deophagus 1 cm	II	Tumorzentrum zwischen 1 cm oberhalb und 2 cm unterhalb der Kardia Gastroösophagealer Übergang wird berührt und/oder überschritten	Ösophagus
ÖSOMAGEN SON	III	Tumorzentrum zwischen 2 cm und 5 cm unterhalb der Kardia Gastroösophagealer Übergang wird berührt und/oder überschritten	Magen
Osophagus 1 cm	-	Tumorzentrum zwischen 2 cm und 5 cm unterhalb der Kardia Gastroösophagealer Übergang wird nicht berührt	Magen
de on hagen son	-	Tumorzentrum mehr als 5 cm unterhalb der Kardia Gastroösophagealer Übergang wird berührt oder überschritten	Magen

1.5.6 Weitere Einteilungen

Neben den bereits genannten Einteilungen gibt es weitere, in der Praxis regelhaft Anwendung findende, Klassifikationen. Hierunter fällt die WHO-Klassifikation, welche die Karzinome nach histologischen Merkmalen (u.a. Schleimbildung, Drüsenbildung) gemäß dem überwiegend vorliegenden Typ einteilt. (Ott et al. 2010)

Tabelle 15: WHO-Klassifikation (2010) Aus: Tannapfel 2013b, S. 252

Adenokarzinom	 Siegelringzellkarzinom
- Laurén: Intestinaler Typ	 Adenosquamöses Karzinom
- Laurén: Diffuser Typ	 Plattenepithelkarzinom
Papilläres Adenokarzinom	 Kleinzelliges Karzinom
Tubuläres Adenokarzinom	 Undifferenziertes Karzinom
Muzinöses Adenokarzinom	• Andere

Makroskopisch werden fortgeschrittene Magenkarzinome anhand der Borrmann-Klassifikation eingeteilt. Die unterschiedlichen Wachstumstypen lassen dabei Rückschlüsse auf die Tumorausdehnung zu. So können z.B. Tumortypen identifiziert werden, deren tatsächliche Ausdehnung i.d.R. nur histologisch sicher beurteilt werden kann (Borrmann Typ III und IV). (Sendler et al. 2010, Tannapfel 2013b)

Tabelle 16: Borrmann-Klassifikation Aus: Tannapfel 2013b, S. 263

Borrmann Typ	Erscheinungsbild
Тур І	Polypoid
Тур ІІ	Ulzeriert
Typ III	Diffus mit Ulzerationen
Typ IV	Diffus Infiltrierend ("Linites plastica")

Neuere Einteilungen greifen u.a. auf molekulare Unterscheidungen zurück und bereiten damit zukünftige Wege für zielgerichtete, tumorindividuelle Therapien:

Tabelle 17: Einteilung der Magenkarzinome anhand molekularer Merkmale Aus: The Cancer Genome Atlas Research Network 2014

Molekularer Tumortyp	
Epstein-Barr-Virus positive Tumore	Genomisch stabile Tumore
Tumore mit Mikrosatelliteninstabilität	Tumore mit chromosomaler Instabilität

1.6 Diagnostik

Die Diagnostik gliedert sich in die Diagnosestellung, die Einstufung des Tumors vor Einleitung einer Therapie (prätherapeutisches Staging), Zwischenuntersuchungen nach Interventionen und die endgültige Einstufung durch die postoperative histopathologische Untersuchung.

1.6.1 Diagnosestellung im klinischen Alltag

Die Diagnosestellung erfolgt bei den meisten Patienten erst in höheren Stadien. Über zwei Drittel der Patienten weisen bei der Erstdiagnose bereits ein lokal fortgeschrittenes oder gar metastasiertes Karzinom auf (Wilke et al. 2006, Sendler et al. 2010). In manchen Untersuchungen beträgt der Anteil der Frühkarzinome (Tumorstadien bis T1N0M0) sogar nur etwa 10 bis 20 % (Cunningham et al. 2005b, Kurz-zur Hausen et al. 2014).

Tabelle 18: Häufigkeit der UICC-Stadien Modifiziert nach: Kurz-zur Hausen et al. 2014, S. 817

UICC-Stadium	Häufigkeit
0	5 %
la	5 %
Ib	5 %
lla	5 %
IIb	10 %
Illa	10 %
IIIb	15 %
IIIc	15 %
IV	30 %

Gründe für die oftmals späte Diagnosestellung liegen vor allem an den meist nur unspezifischen oder fehlenden Beschwerden in frühen Stadien. Erst in (weit) fortgeschrittenen Stadien liegen deutlichere Symptome vor, welche je nach Lokalisation des Tumors unterschiedlich ausfallen können. (Sendler et al. 2010, Herold 2015) Dabei gibt es keine Symptome, die spezifisch für ein Magenkarzinom stehen würden (Sendler et al. 2010). Häufige Symptome, welche Patienten mit einem Magenkarzinom angeben, sind:

- Ungewollte Gewichtsabnahme
- Druckgefühl im Epigastrium
- Rezidivierendes Erbrechen
- Dysphagie
- Anämie bei Magenblutungen
- Zeichen der Metastasierung (z.B. Ikterus, Aszites, Lymphadenopathie)

Die Diagnose eines Magenkarzinoms wird in der Regel mittels Ösophagogastroduodenoskopie klinisch gestellt und anschließend durch entnommene Biopsien histopathologisch bestätigt (Sendler et al. 2010, Koop 2013, Kossat 2014). Dabei sollten unter Malignitätsverdacht mindestens 10 Biopsien entnommen werden; im Bereich von Ulzerationen v.a. aus dem Ulkusgrund und dem Ulkusrandbereich. (Rösch und Classen 2006, Gaus et al. 2011, Bergis und Trojan 2014) Lässt sich die Diagnose durch die ersten Biopsien nicht sichern, so wird eine erneute Entnahme von Biopsien innerhalb von 2-4 Wochen empfohlen (Bergis und Trojan 2014). In einer Studie des American College of Surgeons konnte durch Biopsien in 94 % der Fälle die Diagnose gesichert werden (Wanebo et al. 1993).

Screening-Untersuchungen, wie sie in Teilen Asiens durchgeführt werden, sind derzeit in Europa kein Standard (Rösch und Classen 2006).

Seltener kommt es im Rahmen anderer Untersuchungen oder Operationen zu einer zufälligen Entdeckung eines Magenkarzinoms oder seiner Metastasen. Dabei kann die durch die Metastasen ausgelöste Symptomatik im Vordergrund stehen und Ausgangspunkt für eine Behandlung gewesen sein (z.B. Krukenberg-Tumor). (Das et al. 2014, Namikawa et al. 2017) Auch okkulte Verläufe, bei denen die Diagnose erst postmortal im Rahmen einer Obduktion gestellt wird, sind möglich (Ben Khelil et al. 2016).

1.6.2 Prätherapeutisches Staging

Nach der Diagnosestellung ist die Ausbreitungsdiagnostik (im englischen "Staging") essenzieller Bestandteil vor jeder Tumortherapie. Neben der Einschätzung, wie weit das Malignom bereits fortgeschritten ist (Größe, Lymphknotenbefall, Fernmetastasen), werden auch Einschätzungen zur Resektabilität vorgenommen. Hinzu kommt die histopathologische Aufarbeitung von Biopsien.

Ein genaues prätherapeutisches Staging ist wichtig, da abhängig von Lokalisation, Ausdehnung und histologischem Tumortyp unterschiedliche Therapiemöglichkeiten bestehen. (Sendler 2000) Hinzu kommt die Evaluierung des Allgemeinzustandes und der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit (Böttcher et al. 2000).

Für das lokoregionäre Staging (genaue Lokalisation, Tumorinfiltrationstiefe und regionärer Lymphknotenbefall) werden vorrangig die Ösophagogastroduodenoskopie und die Endosonographie verwendet. Alle weiteren Verfahren (z.B. Computertomographie, Laparoskopie) dienen vor allem dem Ausschluss oder der Sicherung von Fernmetastasen. (Menges et al. 2012) Zu den wichtigsten Untersuchungsmethoden gehören:

Ösophagogastroduodenoskopie

Durch die Endoskopie lässt sich neben der Biopsiegewinnung die genaue Lokalisation des Tumors beschreiben. Bei den Karzinomen des gastroösophagealen Übergangs wird darüber hinaus die Lage des Tumorzentrums für die Einteilung nach Siewert (AEG I-III) ermittelt. Hinzu kommen noch Erkenntnisse über Längenausdehnung, Passagestörungen und die makroskopische Beschaffenheit. (Dittler et al. 2000, Sendler et al. 2010)

Endosonographie

Mit der endoskopischen Sonographie (EUS) kann die Infiltrationstiefe im Ursprungsorgan und ein regionärer Lymphknotenbefall beurteilt werden (Dittler et al. 2000). Durch die endoskopische Ultraschallsonde lassen sich die unterschiedlichen Schichten der Organwand gut darstellen (Cordin et al. 2010). Hierdurch kann die Infiltrationstiefe (T-Stadium) mit einer Sensitivität von ca. 82 – 99 % und einer Spezifität von ca. 95 – 100 %, je nach Tumorstadium, recht genau bestimmt werden. Die Beurteilung einer lokoregionären Lymphknotenmetastasierung (N-Stadium) ist mit einer Sensitivität von ca. 58 – 64 % und einer Spezifität von ca. 87 – 92 % wesentlich ungenauer. (Puli et al. 2008)

Bei der Infiltrationstiefe bereitet vor allem die Unterscheidung zwischen dem T1a- und T1b- Stadium sowie zwischen dem T2- und T3-Stadium Probleme. Entzündungen und Fibrosen im Bereich des Karzinoms verschlechtern die Ergebnisgenauigkeit aufgrund verminderter Abgrenzbarkeit zum eigentlichen Karzinom. (Ott et al. 2010)

Die Limitierung dieser Methode in der Erkennung befallener Lymphknoten erklärt sich dadurch, dass nur morphologische Veränderungen wie eine Vergrößerung des Lymphknotens

erfasst werden können. Befallene, aber nicht vergrößerte Lymphknoten, können durch die Endosonographie nicht detektiert werden. (Sendler 2000)

Des Weiteren können sich im Rahmen einer Endosonographie bereits Hinweise auf eine peritoneale Metastasierung ergeben (Folprecht et al. 2015).

Computertomographie (CT)

Insbesondere für fortgeschrittene Magenkarzinome und Karzinome des gastroösophagealen Übergangs ist die Anfertigung eines Computertomogramms von Thorax und Abdomen essenziell (Gerhardt und Helmberger 2000, Cordin et al. 2010). Dabei steht vor allem die Suche nach Metastasen im Vordergrund. In einer Metaanalyse erreichte die Computertomographie für Leberfiliae eine Sensitivität von ca. 74 % und eine hohe Spezifität von ca. 99 % (Wang und Chen 2011).

Peritoneale Metastasen können in der CT meist erst durch das Vorliegen von Aszites vermutet werden (Sendler et al. 2010). Die Sensitivität beträgt nur ca. 33 %, die Spezifität ist mit ca. 99 % hoch (Wang und Chen 2011).

Des Weiteren können die miterfassten Lymphknoten beurteilt werden, wobei sich unter Betrachtung aller Entitäten in einer Metaanalyse eine Sensitivität von 67 % und eine Spezifität von 86 % ergab. Dabei ist die Sensitivität signifikant erhöht für Untersuchungen in denen geringere Schichtdicken verwendet wurden (77 % vs. 59 %), die eine Mehrheit an Patienten mit Serosa-Durchbrüchen hatten (84 % vs. 55 %) und die in späteren Jahren publiziert wurden (81 % vs. 62 %). (Luo et al. 2017)

Auch wenn mittels CT eine Aussage zum T-Stadium getroffen werden kann, deutet die Studienlage auf die Überlegenheit der endoskopischen Sonographie für die genaue Differenzierung hin (Kim et al. 2005, Fairweather et al. 2015).

Fester Bestandteil im lokoregionären Staging ist das CT jedoch bei der Responsebeurteilung (v.a. bei neoadjuvanter Therapie), da hiermit eine Volumetrie des Primärtumors und seiner Metastasen erfolgen kann (Gerhardt und Helmberger 2000).

Magnetresonanztomographie (MRT)

Aufgrund der geringen Untersuchungskapazitäten und der längeren Untersuchungszeit gehört das MRT nicht zur Standarddiagnostik (Gerhardt und Helmberger 2000). Der Einsatz sollte v.a. dann erfolgen, wenn eine Computertomographie nicht möglich ist oder ergänzende Informationen gewonnen werden sollen (Möhler et al. 2012).

In Studien erreicht die Treffsicherheit für das T-Stadium ca. 71 – 83 %; die Sensitivität liegt bei 80 % (Kwee und Kwee 2007, Anzidei et al. 2009). Die Sensitivität und Spezifität für Lymphknotenmetastasen erreichen in Metaanalysen ca. 86 % und 67 % (Huang et al. 2015). Besondere Bedeutung hat das MRT für die Detektion von Lebermetastasen. Mit einer hohen Sensitivität von ca. 87 – 100 % und einer Spezifität von ca. 80 – 98 %, auch für kleine Metastasen unter 10 mm Größe (Vreugdenburg et al. 2016), stellt das MRT mit Kontrastmitteln die derzeit vermutlich beste Methode zur Detektion von Lebermetastasen dar (Karaosmanoglu et al. 2016). Die Sensitivität für peritoneale Metastasen beträgt etwa 84 %; die Spezifität 82 % (Soussan et al. 2012).

Abdomineller Ultraschall

Die abdominelle Ultraschalluntersuchung (B-Bild-Sonographie) dient hauptsächlich dem Ausschluss von Fernmetastasen, vor allem hepatischen. Dabei wird die Sonographie meist als erstes bildgebendes Verfahren zur Detektion hepatischer Metastasen eingesetzt (Möhler et al. 2012). Metaanalysen zeigen für Leberfiliae eine Sensitivität von ca. 54 % und eine Spezifität von ca. 98 % (Wang und Chen 2011). Durch die Verwendung von Kontrastmittel lässt sich die Sensitivität auf Werte zwischen 80 – 98 % steigern (Dănilă et al. 2010). Für peritoneale Metastasen liegt die Sensitivität in Studien bei lediglich ca. 9 % mit einer hohen Spezifität von ca. 99 % (Wang und Chen 2011).

Diagnostische Laparoskopie

Insbesondere in höheren Tumorstadien (T3-4) kann eine diagnostische Laparoskopie weitere Erkenntnisse bringen, wie eine vorher nicht bekannte Peritonealkarzinose, unentdeckte Leberfiliae oder nicht detektierte Infiltrationen. (Sendler et al. 2010, Möhler et al. 2012) Bei den Adenokarzinomen des gastroösophagealen Übergangs gilt dies vor allem für den AEG-Typ II und III (Cordin et al. 2010).

In Metaanalysen wird für das M-Stadium eine Sensitivität von ca. 64 - 94 % und eine Spezifität von ca. 80 - 100 % beschrieben (Machairas et al. 2017), während für die Peritonealkarzinose alleine eine Sensitivität von ca. 85 % und eine Spezifität von ca. 100 % erreicht wird (Ramos et al. 2016).

Darüber hinaus bietet sich im Rahmen der Staginglaparoskopie die Möglichkeit eine diagnostische Lavage mit anschließender Zytologie sowie verschiedene laproskopische Ultraschalluntersuchungen (Leber, Lymphknoten) durchzuführen. (Machairas et al. 2017)

Positronen Emissionstomographie (PET)

Die PET bzw. die Kombination mit einer Computertomographie (PET/CT) gehört derzeit nicht zur Stagingroutine, kann aber zum Ausschluss bzw. Nachweis von Fernmetastasen und der Beurteilung von fraglichen Lymphknotenmetastasen nach konventionellem Staging eingesetzt werden (Menges et al. 2012, Möhler et al. 2012).

Als Radiopharmakon wird dabei gewöhnlich 18F-Fluordesoxyglukose (18F-FDG) verwendet. Jedoch muss beachtet werden, dass je nach Tumorentität unterschiedliche Affinitäten zu 18F-FDG bestehen. Eine höhere Affinität haben vor allem fortgeschrittene Karzinome, Nicht-Siegelringzelltumore und proximale Karzinome. (Kaneko et al. 2015)

Während die geringe Auflösung des PET/CT eine Abgrenzung der perigastrischen Lymphknoten vom Primärtumor Schwierigkeiten bereiten kann, lassen sich andere Lymphknotenkompartimente besser beurteilen. Die Sensitivität für Lymphknotenmetastasen liegt dabei unter 50 %, mit einer hohen Spezifität von 90 % und mehr (Yun 2014).

Für peritoneale Metastasen erreichte die Sensitivität in einer Studie ca. 35 % und die Spezifität ca. 99 % (Lim et al. 2006).

Die Kombination der PET mit der Magnetresonanztomographie ist außerhalb von Studien derzeit nicht etabliert (Matthews und Choi 2016).

Tumormarker

Für Adenokarzinome des Magens und des gastroösophagealen Übergangs kommen diverse Tumormarker in Betracht (Tsai et al. 2014). Jedoch werden diese im Rahmen der Primärdiagnostik standardmäßig nicht verwendet, da Sensitivität und Spezifität nicht ausreichend sind (Möhler et al. 2012, Bergis und Trojan 2014). Dies gilt gleichermaßen für intragastrale Tumormarker (Virgilio et al. 2017).

Knochenszintigramm

Die in der Literatur angegebenen Inzidenzen von Knochenmetastasen ausgehend von Adenokarzinomen des Magens schwanken stark. Trotzdem sind diese Metastasen in der primären Diagnostik selten. (Turkoz et al. 2014) Eine Knochenszintigraphie sollte daher nicht ohne klinische Symptomatik durchgeführt werden (Möhler et al. 2012, Bergis und Trojan 2014).

Röntgen-Thorax

Ein Röntgenbild des Thorax in zwei Ebenen ist zum Ausschluss bzw. Nachweis von Lungenmetastasen anzufertigen (Ott et al. 2010, Kurz-zur Hausen et al. 2014). Hierauf kann jedoch verzichtet werden, soweit eine Computertomographie mit ausreichender Erfassung des Thorax durchgeführt wird (Möhler et al. 2012).

1.6.3 Postinterventionelles Staging

Das postinterventionelle Staging lässt sich in das Zwischenstaging und das postoperative Staging unterteilen.

Zwischenstaging

Im Rahmen einer neoadjuvanten Therapie ist wichtig zu evaluieren, ob und wie der Tumor auf die Therapie anspricht. Dazu werden im Wesentlichen die gleichen Verfahren verwendet (u.a. Endoskopie, CT. EUS). welche bereits bei den Eingangsuntersuchungen Tumormanifestationen erfasst haben. (Wilke et al. 2006) Des Weiteren sollten vor einer geplanten Operation zwischenzeitlich neu aufgetretene Fernmetastasen mittels Schnittbildgebung ausgeschlossen werden (Möhler et al. 2012).

Ein neuer Ansatz ist die Verwendung des PET mit 18-Fluordesoxyglucose, um bereits innerhalb der ersten Wochen einer neoadjuvanten Chemotherapie vorauszusagen, welche Patienten eine Remission zeigen und von der Therapie profitieren werden. Somit lassen sich frühzeitig Responder von Non-Respondern unterscheiden. Allerdings muss einschränkend gesagt werden, dass bisher nur Studien für Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs vorliegen. (Lordick 2012)

Postoperatives Staging

Die während der Operation resezierten Gewebe werden im Anschluss histopathologisch untersucht. Dazu zählen die betreffenden Organe mit Tumorbefall (v.a. Magen / Ösophagus), die exzidierten Lymphknoten und andere Präparate (z.B. Omentum majus). (Werner und Höfler 2000) Im Rahmen der histopathologischen Aufarbeitung sollten mindestens folgende Merkmale untersucht werden:

Makroskopische Beschreibung

- Tumorlokalisation
- Relative Lage zu den Kurvaturen bzw. der Vorder-/Hinterwand
- Tumorform nach Borrmann
- Tumorgröße in cm
- Vorhandene Serosapenetrationen
- Serosareaktionen im Bereich des Tumors
- Weitere makroskopische Läsionen im tumorfreien Magen

Mikroskopische Beschreibung

- Histologischer Tumortyp nach WHO und Laurén
- Histologischer Differenzierungsgrad
- Klassifikation nach TNM
- R-Klassifikation
- Minimale Abstände zwischen Tumor und den Resektionsrändern

Weitere Beschreibungen

• Auszählung der untersuchten und befallenen Lymphknoten

Daneben gibt es weitere fakultative Bestandteile, die im histopathologischen Bericht Verwendung finden können:

Tabelle 21: Fakultative Bestandteile der histopathologischen Untersuchung Nach: Koch und Wittekind 2006, S. 28-29

Fakultative Beschreibungen (Auswahl)

- Vorliegen einer Lymphgefäßinvasion
- Vorliegen einer Veneninvasion
- Vorliegen einer Perineuralinvasion
- Vorliegen einer peritumorösen Entzündung
- Klassifikation nach JGCA / Goseki

Zusätzlich kann in einem Regressionsgrading angegeben werden, welche Veränderungen ein Tumor durch das Einwirken einer Therapie (z.B. neoadjuvante Chemotherapie) erfahren hat. Dabei wird ein Stufensystem verwendet, welches die Stärke der Veränderung (keine Regression bis komplette Regression) widerspiegelt. (Tannapfel 2013b)

In einigen Fällen kann eine weitere immunhistologische oder molekularpathologische Untersuchung notwendig sein (Werner und Höfler 2000). Wird beispielsweise ein HNPCC-Syndrom vermutet, sollte eine Untersuchung auf Mikrosatelliteninstabilität und der Mismatch-Reparatur-Proteine durchgeführt werden. Auch bei undifferenzierten Tumoren kann zur Spezifizierung eine immunhistologische Untersuchung notwendig werden (Möhler et al. 2012).

1.6.4 Overstaging und Understaging

Da keine präoperativ verfügbare Untersuchungsmethode eine Treffgenauigkeit von 100 % aufweist, kommt es immer wieder zu Fällen, in denen das klinische Tumorstadium größer (Overstaging) oder kleiner (Understaging) beschrieben wird, als es in der histopathologischen Aufarbeitung tatsächlich ist (Seevaratnam et al. 2012). Dies bereitet insofern Probleme, dass beispielsweise durch eine Unterschätzung der Tumorausdehnung eine neoadjuvante Therapie ausbleibt, obwohl diese für das Tumorstadium präferiert worden wäre.

In der T-Kategorie bereitet vor allem die Unterscheidung zwischen den Stadien T1a und T1b sowie T2 und T3 Schwierigkeiten (Ott et al. 2010, Sendler et al. 2010). So ist beispielsweise bei T2-Tumoren eine perifokale Entzündung nur schwer vom Tumor abgrenzbar und es kann zum Overstaging kommen (Dittler et al. 2000, Ott et al. 2010). Eine Metaanalyse zeigt, dass es beim Staging der Infiltrationstiefe (T1-4) mittels EUS in 2,1 – 12,2 % der Fälle zu einem Understaging und in 2,0 – 25,0 % der Fälle zu einem Overstaging kommt (Kwee und Kwee 2007). Durch kleinste Metastasen in nicht vergrößerten Lymphknoten kann es auch für die N-Kategorie zu einem fehlerhaften Staging kommen. So zeigte eine Metaanalyse für das Staging des Lymphknotenbefalls (befallen vs. nicht befallen) mittels CT in ca. 13,9 % der Fälle ein Understaging und in ca. 8,6 % der Fälle ein Overstaging. (Luo et al. 2017)

Ebenso können Fernmetastasen unentdeckt bleiben, so dass es zu einem Understaging kommt. In einer Studie konnte gezeigt werden, dass Patienten, welche als kurativ operabel eingeschätzt wurden, in 9,5 % der Fälle doch Fernmetastasen aufwiesen, welche erst durch eine Laparoskopie aufgedeckt werden konnten. (Strandby et al. 2016)

1.7 Therapie

Die Therapie des Adenokarzinoms des Magens und des gastroösophagealen Übergangs richtet sich v.a. nach dem Tumorstadium (Kurz-zur Hausen et al. 2014).

Dabei ist besonders in (lokal) fortgeschrittenen Stadien eine kurative Behandlung nur durch die restlose chirurgische Entfernung des Tumors mit adäquater Lymphadenektomie im Lymphabflussgebiet möglich (Böttcher et al. 2000, Ott et al. 2010, Sendler et al. 2010, Bergis und Trojan 2014). Zur Verbesserung der Prognose oder der Erreichung von Operabilität können antineoplastische Therapiekonzepte wie eine Chemotherapie, Radiotherapie oder Radiochemotherapie zum Einsatz kommen. Diese können neoadjuvant, adjuvant, perioperativ oder intraoperativ appliziert werden. (Sendler et al. 2010, Bergis und Trojan 2014)

Unter palliativer Intention steht v.a. die Verbesserung der Lebensqualität und die Verlängerung des Überlebens im Vordergrund (Böttcher et al. 2000, Sendler et al. 2010). Operativ wird i.d.R. lediglich die Behebung von tumorbedingten Beschwerden (z.B. Stenosen, Blutungen) angestrebt. Zum Einsatz kommen auch hier Chemotherapie, Radiotherapie oder Radiochemotherapie. (Bergis und Trojan 2014, Kurz-zur Hausen et al. 2014)

1.7.1 Chirurgische Therapie

Die chirurgische Therapie gliedert sich in die Resektion des Primärtumors und seines Lymphabflussgebietes. Ziel ist die Erreichung der Tumorfreiheit (R0) an den Resektionsrändern, im Tumorbett sowie in den peripheren Lymphknoten und den Grenzlymphknoten. (Ott et al. 2010, Sendler et al. 2010) Hinzu kommt ggf. eine Resektion umgebender Strukturen sowie die anschließende Rekonstruktion der resezierten Passagen.

Im UICC-Stadium IA kann die Resektion mittels lokaler, endoskopischer Verfahren durchgeführt werden. Verfahren der Wahl sind die endoskopische Mukosaresektion (EMR) und die endoskopische Submukosa-Dissektion (ESD). (Sendler et al. 2010) Wichtig ist, dass bestimmte Kriterien vorliegen, wie beispielsweise eine ausreichend gute Differenzierung, ein Durchmesser < 2 cm oder das Fehlen von makroskopischen Ulzerationen (Möhler et al. 2012, Chopra et al. 2017). Unter diesen Bedingungen kann eine Lymphadenektomie aufgrund des sehr geringen Risikos von Lymphknotenmetasten bei fehlendem Nachweis ausbleiben. (Gotoda et al. 2000, Sendler et al. 2010)

Für die lokal fortgeschrittenen Karzinome im UICC-Stadium IB bis IIIB ist die radikale Resektion mit Lymphadenektomie Therapie der Wahl. (Ott et al. 2010, Sendler et al. 2010, Möhler et al. 2012)

In der palliativen Therapie des UICC-Stadium IV kann nach Ansprechen auf eine Induktionschemotherapie eine Resektion durchgeführt werden. Es handelt sich jedoch um individuelle Fallentscheidungen. (Ott et al. 2010, Möhler et al. 2012, Chopra et al. 2017)

1.7.1.1 Resektionsausmaß

Die radikale Resektion des Primärtumors kann in unterschiedlichem Umfang erfolgen. Für die Auswahl des Resektionsverfahrens spielen vor allem die Lage, das genaue Staging und der histologische Tumortyp eine entscheidende Rolle (Röher und Bösing 2006, Ott et al. 2010, Möhler et al. 2012).

Welches Verfahren für Magenkarzinome am ehesten in Frage kommt, lässt sich orientierend durch Drittelung des Magens ableiten, ohne dass die Grenzen der Drittel festen anatomischen Landmarken entsprechen (Ott et al. 2010).

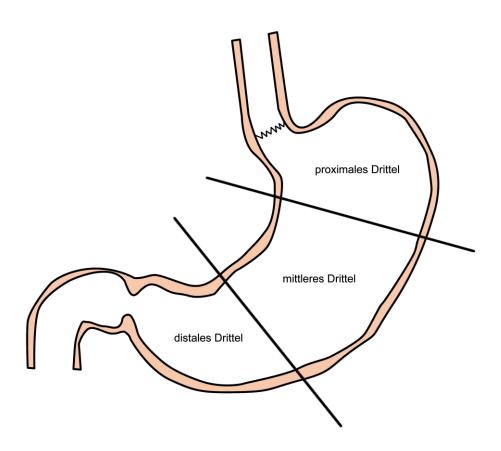


Abbildung 5: Einteilung des Magens in Drittel Eigene Darstellung in Anlehnung an: Ott et al. 2010, S. 540

Tabelle 22: Resektionsverfahren in Abhängigkeit der Tumorlokalisation nach Dritteln Nach: Ott et al. 2010, S. 540 und Chopra et al. 2017, S. 96

Magendrittel	Resektionsverfahren	
Proximales Drittel	Transhiatal erweiterte oder totale Gastrektomie	
Mittleres Drittel	Totale oder subtotale Gastrektomie	
Distales Drittel	Subtotale oder totale Gastrektomie	

Dabei muss beachtet werden, dass die unterschiedlichen Wachstumstypen nach Laurén bestimmte Sicherheitsabstände erfordern. So wird für den Sicherheitsabstand beim intestinalen Tumortyp 4-5 cm gefordert, beim diffusen Tumortyp 8-10 cm. (Röher und Bösing 2006, Möhler et al. 2012) Hierdurch kann es dazu kommen, dass auch bei Karzinomen des distalen Drittels eine subtotale Gastrektomie nicht ausreichend ist und eine totale Gastrektomie vorgenommen werden muss (Röher und Bösing 2006).

Für die Karzinome des gastroösophagealen Übergangs orientiert sich die Auswahl der Operationsmethode, neben den eingangs genannten Kriterien, wesentlich anhand der Siewert-Klassifikation:

Tabelle 23: Resektionsverfahren in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation entsprechend der AEG-Klassifikation Nach: Siewert und Stein 2010, S. 515 sowie Schiesser und Schneider 2010, S. 95 und S. 101

Siewert Klassifikation	Resektionsverfahren		
AEC I	1) Transthorakale Ösophagoektomie + prox. Magenteilresektion		
AEG I	2) Transhiatal erweiterte Gastrektomie		
AEG II	1) Transhiatal erweiterte Gastrektomie		
AEG II	2) Transthorakale Ösophagoektomie + prox. Magenteilresektion		
AEG III	Transhiatal erweiterte Gastrektomie		

Während für den Typ AEG III die transhiatal erweiterte Gastrektomie weitestgehend als Standardverfahren angesehen werden kann, gibt es für die Typen AEG I und II verschiedene Präferenzen. Insgesamt wird dabei für den AEG-Typ I die transthorakale Resektion präferiert, v.a. aufgrund der Wichtigkeit einer akkuraten Lymphadenektomie in diesem Bereich. Die transhiatale Resektion hingehen bietet Vorteile für kardiopulmonal eingeschränkte Patienten und weist eine verminderte perioperative Mortalität auf. Für den Typ II wird die transhiatale Resektion präferiert, jedoch kann ein ausgedehnter Befall des Ösophagus einen transthorakalen Zugangsweg notwendig machen. (Schiesser und Schneider 2010, Siewert und Stein 2010, Chopra et al. 2017)

Ebenso gibt es Ansätze bei Typ III-Karzinomen auf die totale Gastrektomie, zugunsten einer proximalen Gastrektomie, zu verzichten, wobei dieses Verfahren aufgrund der Gefahr einer Refluxösophagitis die Rekonstruktion mittels Kolon- oder Jejunominterponat notwendig macht (Siewert und Stein 2010).

Bezogen auf das Langzeitüberleben konnte in Metaanalysen bisher kein Vorteil für eines der Verfahren nachgewiesen werden (Chopra et al. 2017).

Bei ausgedehnten Befunden kann es notwendig werden die Resektion entsprechend zu erweitern. Dabei kann es zur (Teil)-Resektion von umgebenden Strukturen wie Pankreas, Milz, Zwerchfell und Colon kommen. (Röher und Bösing 2006) Jedoch muss dabei beachtet werden, dass die perioperative Mortalität mit dem Ausmaß der Resektion positiv korreliert (Sendler et al. 2010). So führt der Verzicht auf eine totale Gastrektomie zugunsten einer subtotalen Resektion, soweit onkologisch vertretbar, zu einer besseren Lebensqualität (Schwarz 2013, Folprecht et al. 2015).

Für die Rekonstruktion gibt es derzeit keinen allgemein anerkannten Standard (Möhler et al. 2012). Im Folgenden wird der Umfang für die wichtigsten Operationsverfahren beschrieben:

Operationstechniken für primäre Magenkarzinome

Subtotale Gastrektomie

Die subtotale Gastrektomie ist eine 4/5-Resektion des Magens, wobei das proximale Fünftel am Ösophagus verbleibt. An der kleinen Kurvatur sollte die Resektionslinie ca. 1-2 cm unterhalb der Kardia liegen, an der großen Kurvatur über den Rand der gastroepiploischen Arterien hinaus. Distal wird der Magen ca. 2-3 cm postpylorisch abgesetzt.

Da der verbleibende Magenstumpf durch Gefäße der A. lienalis versorgt wird, kann dabei keine Splenektomie erfolgen. (Röher und Bösing 2006, Sendler et al. 2010, Schwarz 2013)

Totale Gastrektomie

Für die totale Gastrektomie wird der gesamte Magen reseziert. Wie bei der subtotalen Resektion wird das Präparat ca. 2-3 cm postpylorisch am Duodenum abgesetzt. Proximal liegt der Absetzungsrand i.d.R. knapp oberhalb der Kardia, so dass ein Stück des distalen Ösophagus am Magenpräparat verbleibt. (Röher und Bösing 2006, Schwarz 2013)

Erweiterte Gastrektomie

Je nach Tumorausbreitung und histologischem Tumortyp kann es notwendig sein, den Eingriff über den Magen hinaus zu erweitern. Auch Komplikationen wie Blutungen oder akzidentelle Verletzungen können zu einer Ausdehnung der Operation führen.

So wird eine Resektion, welche neben dem Magen auch weitere Organe (z.B. Leber, Milz, Ösophagus, Kolon, Pankreas) betrifft, als erweiterte Gastrektomie bezeichnet. (Röher und Bösing 2006, Ott et al. 2010)

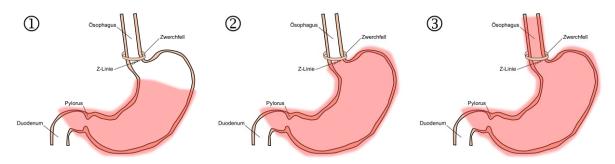


Abbildung 6: Schematische Darstellung der Resektionsgrenzen bei verschiedenen Gastrektomieumfängen (1) Subtotale Gastrektomie; (2) Totale Gastrektomie; (3) Transhiatal erweiterte Gastrektomie. Eigene Darstellung. Zusammengefasst nach: Schwarz 2013, S. 132-133

Operationstechniken für Karzinome des gastroösophagealen Übergangs

Transhiatal erweiterte (totale) Gastrektomie

Die transhiatal erweiterte Gastrektomie entspricht im Wesentlichen der totalen Gastrektomie, ist aber nach oral erweitert und bezieht größere Teile des distalen Ösophagus mit ein. Die Resektion des Magens kann dabei als totale oder subtotale Gastrektomie ausgeführt werden. Das Ausmaß der Ösophagusresektion wird hauptsächlich von der Tumorlage bestimmt. Soweit ein fortgeschrittener Befund vorliegt, kann es zudem notwendig werden, umgebende Strukturen (z.B. Zwerchfellschenkel) mit zu resezieren. Der gesamte Eingriff wird über einen abdominellen Zugang ausgeführt; die Präparation und Resektion des Ösophagus erfolgt durch den Hiatus ösophageus. (Hölscher 2006, Ott et al. 2010, Siewert und Stein 2010)

Transthorakale Ösophagoektomie / abdominothorakale Ösophagoektomie

Bei der abdominothorakalen Ösophagoektomie handelt es sich um einen Zwei-Höhlen-Eingriff. Für die Resektion erfolgt neben einer Oberbauchlaparotomie auch eine Thorakotomie. Erreicht der Tumor auch weiter proximal gelegene Anteile des Ösophagus, kann zusätzlich eine Zervikotomie notwendig werden. Es erfolgt die subtotale Resektion des Ösophagus und proximaler Magenanteile. Zusätzlich werden Anteile der Pleura mediastinalis, umliegendes Bindegewebe, Vena azygos, Ductus thoracicus sowie ggf. Muskelanteile des Hiatus ösophageus mit reseziert. Nach vorangegangener Bestrahlung und/oder Chemotherapie kann im Rahmen der sog. "Sicherheitschirurgie" zur Reduzierung von Anastomoseninsuffizienzen ein zweizeitiges Vorgehen gewählt werden. (Hölscher 2006, Siewert et al. 2010, John 2013)

1.7.1.2 Ausmaß der Lymphadenektomie

Die Lymphknoten im Bereich des Magens werden nach einer Einteilung der Japanese Gastric Cancer Association (JGCA) beschrieben, nummeriert und in Kompartimenten zusammengefasst (JGCA 2011).

Die perigastrischen Lymphknoten bilden das Kompartiment I, die perizöliaklen das Kompartiment II (Ott et al. 2010). Gemeinsam ergeben diese beiden Kompartimente die regionalen Lymphknoten des Magens (Ott et al. 2010, JGCA 2011). Die nicht-regionalen Lymphknoten bilden das Kompartiment III (Ott et al. 2010).

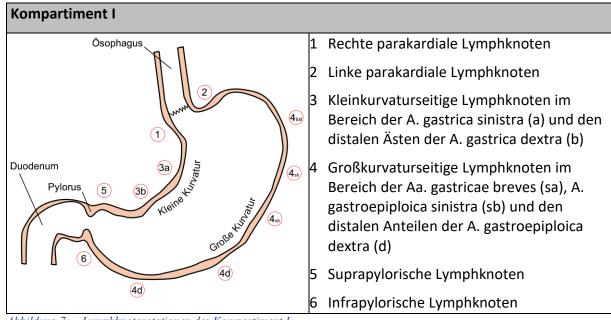


Abbildung 7: Lymphknotenstationen des Kompartiment I Eigene Darstellung in Anlehnung an: JGCA 2011, S. 104. Abkürzungen: A. = Arteria

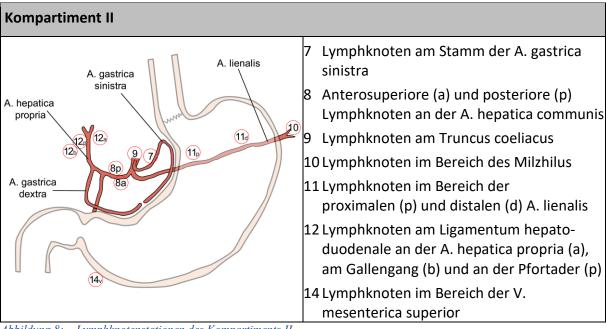


Abbildung 8: Lymphknotenstationen des Kompartiments II Eigene Darstellung in Anlehnung an: JGCA 2011, S. 104. Abkürzungen: A. = Arteria; V. = Vena

Dabei finden sich in der Literatur unterschiedliche Auffassungen über die Zuordnung von einzelnen Lymphknoten für die Kompartimente II und III:

Tabelle 24: Unterschiedliche Zuordnung von Lymphknoten zum Kompartiment II

Autor(en)	Lymphknoten des Kompartiment II		
JGCA 1998	7-12 + 14v, aber nicht 8p (= Kompartiment III)		
Böttcher et al. 2000	7-12		
Schiesser und Schneider 2010	7-12		
Schwarz 2013	7-11		
Seeliger 2017	7-12 + 14v		

Für einzelne Karzinome ergeben sich weitere Abweichungen in der Zuordnung von Lymphknoten. So werden für Kardikarzinome die Lymphknoten 19+20 und 110+111 (siehe Abbildung 9) zu den regionalen Lymphknoten gezählt (Seeliger 2017).

Für die Karzinome des gastroösophagealen Übergangs müssen auch die Lymphknotenstationen des Ösophagus betrachtet werden, welche nach einer Einteilung der Japan Esophageal Society geordnet werden. Zusammen mit den Lymphknoten des Magens ergibt sich eine Einteilung in drei Felder:

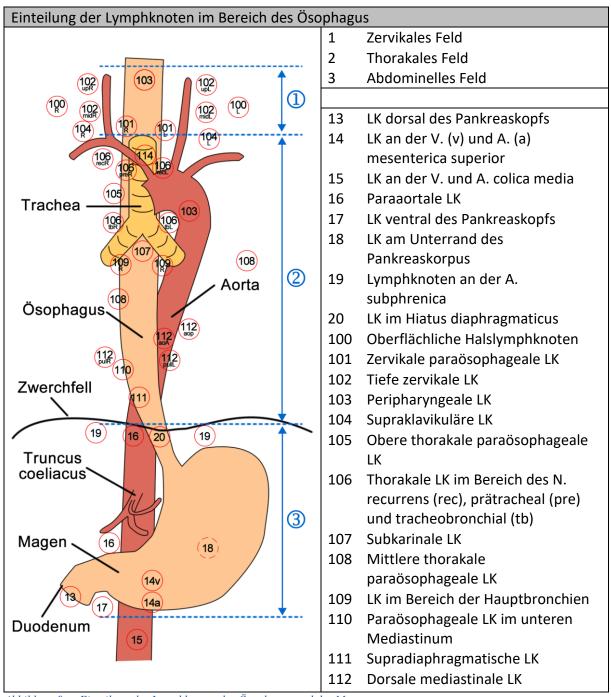


Abbildung 9: Einteilung der Lymphknoten des Ösophagus und des Magens Eigene Darstellung in Anlehnung an: Japan Esophageal Society 2017, S.16-17 und Porschen et al. 2015, S. 72 Abkürzungen: LK = Lymphknoten; A. = Arteria; V. = Vena; N. = Nervus

Die verschiedenen Umfänge der Lymphadenektomie für Magenkarzinome werden in Gruppen (D-Level) zusammengefasst. Dadurch ergibt sich eine Einteilung von D1 bis D3. Zu beachten ist, dass für einzelne Entitäten die D-Level unterschiedlich definiert sein können.

D1

In den meisten Fällen wird die D1-Lymphadenektomie als Dissektion des Kompartiment I mit den Lymphknotenstationen 1-6 verstanden (Böttcher et al. 2000, Schiesser und Schneider 2010, Möhler et al. 2012, Seeliger 2017).

Die JGCA zählt auch noch die Lymphknotenstation 7 zur D1-Lymphadenektomie. Darüber hinaus differenziert sie auch weiter nach gewähltem Resektionsverfahren für den Primärtumor. So beinhaltet die D1-Lymphadenektomie für die subtotale Gastrektomie die Lymphknotenstationen 1, 3, 4sb, 4d, 5, 6, 7 – jedoch nicht 2 und 4sa, während für die transhiatal erweiterte Gastrektomie die Station 110 hinzugezählt wird. (JGCA 2017)

D2

Im Gegensatz zur D1-Lymphadenektomie gibt es bei der D2-Lymphadenektomie größere Unterschiede in der Bewertung, welche Lymphknoten zum Erreichen dieses Levels entfernt werden müssen. So kann die D2-Lymphadenektomie als vollständige Dissektion der Kompartimente I und II aufgefasst werden (Böttcher et al. 2000), oder nur die Lymphknotenstationen 1-11 (Ott et al. 2010, Möhler et al. 2012, Seeliger 2017) bzw. 1-12 (Röher und Bösing 2006, Schiesser und Schneider 2010, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf 2015, JGCA 2017) umfassen.

Auch für das Level D2 unterscheidet die JGCA zwischen den Resektionsverfahren. Für die totale Gastrektomie wird die Dissektion der Stationen 1-7 + 8a + 9-11d/p + 12a (ohne 8p) gefordert und für die transhiatal erweiterte Gastrektomie zusätzlich noch die Stationen 19, 20, 110 und 111. (JGCA 2017)

D3

Eine auf die extraregionären Lymphknoten (13-20) ausgeweitete Lymphadenektomie wird als D3 bezeichnet (Röher und Bösing 2006, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf 2015, Seeliger 2017). In einer Metaanalyse konnte für das Gesamtüberleben keine weitere Verbesserung gegenüber der D2-Lymphadenektomie nachgewiesen werden (Mocellin et al. 2015).

Besonders für die AEG I und II Karzinome ist neben den Lymphknoten des Magens auch die Einteilung der Lymphknoten des Ösophagus von Relevanz. Diese werden in die drei Felder "zervikal", "thorakal" und "abdominal" eingeteilt (Porschen et al. 2015).

Zweifeld-Lymphadenektomie

Die Zweifeld-Lymphadenektomie umfasst das thorakale und das abdominelle Feld (Schiesser und Schneider 2010, Porschen et al. 2015). Für die erweiterte Zweifeld-Lymphadenektomie, welche auch als totale Lymphadenektomie bezeichnet wird, werden zusätzlich die Lymphknoten im Bereich der beiden N. recurrens reseziert (Schiesser und Schneider 2010).

Dreifeld-Lymphadenektomie

Für die Dreifeld-Lymphadenektomie werden neben den Lymphknoten im thorakalen und abdominellen Feld auch die Lymphknoten im zervikalen Feld ausgeräumt (Schiesser und Schneider 2010, Porschen et al. 2015).

Das notwendige Ausmaß der Lymphadenektomie bei den Adenokarzinomen des Magens und des gastroösophagealen Übergangs gehört zu den meist diskutierten Problemen (Schiesser und Schneider 2010, Seeliger 2017).

Bei den fortgeschrittenen Magenkarzinomen ergeben sich die potentiell betroffenen Lymphknoten vor allem aus der Lokalisation des Primärtumors (Seeliger 2017). Dabei ist jedoch keine der verfügbaren präoperativen Stagingmethoden genau genug, um ein individuelles Ausmaß für die Lymphadenektomie zu definieren (Seevaratnam et al. 2012).

Im Stadium IA kann, soweit sich keine Hinweise auf einen nodal-positiven Tumor ergeben, auf eine Lymphadenektomie verzichtet werden, da das Risiko eines Lymphknotenbefalls sehr gering ist (Gotoda et al. 2000, Sendler et al. 2010).

Für die lokal fortgeschrittenen Magenkarzinome (Stadium IB-IIIB) gilt in westlichen Ländern die D2-Lymphadenektomie derzeit als Standard (Ott et al. 2010, Möhler et al. 2012, Schwarz 2013, Folprecht et al. 2015, Seeliger 2017). Während in früheren Studien die postoperative Mortalität und die Komplikationsraten für Patienten mit D2-Lymphadenektomie gegenüber den Patienten mit D1-Lymphadenektomie noch signifikant erhöht waren (Bonenkamp et al. 1995), konnte dieser Nachteil durch den großteiligen Verzicht auf Splenektomien und Pankreaslinksresektionen ausgeglichen werden (Degiuli et al. 2010).

In einer Metaanalyse zeigte die D2- gegenüber der D1-Lymphadenektomie keinen signifikanten Überlebensvorteil zwischen den Gruppen. Jedoch ergab sich ein signifikanter

Überlebensvorteil für T3-Karzinome sowie ein deutlicher, positiver Trend für nodal-positive Patienten hinsichtlich der D2-Lymphadenektomie. (El-Sedfy et al. 2015, Seeliger 2017)

Die Dissektion der Lymphknoten sollte en bloc mit der Resektion des Magens erfolgen (Röher und Bösing 2006, Ott et al. 2010). Wie bei der Resektion des Primärtumors, sollte auch bei der Dissektion der Lymphknoten ein Sicherheitsabstand eingehalten werden. Dies wird umgesetzt in dem ausreichend viele Lymphknoten reseziert werden, sodass ein Quotient > 0,2 zwischen entfernten und befallenen Lymphknoten erreicht wird. (Sendler et al. 2010) Grundsätzlich sollten bei einer D2-Lymphadenektomie 25 oder mehr Lymphknoten entfernt werden, da sich ein positiver Einfluss auf das Gesamtüberleben ohne Kompromittierung der perioperativen Mortalität zeigt (Möhler et al. 2012, Liu et al. 2017) und die Anzahl der entfernten Lymphknoten die Qualität der Dissektion widerspiegelt (Ott et al. 2010).

Für die proximalen AEG ist die Zweifeld-Lymphadenektomie der Standard (Hölscher 2006, Schiesser und Schneider 2010, Porschen et al. 2015). Dies begründet sich durch den Umstand, dass die Karzinome vorwiegend in das untere Mediastinum (paraösophageale Lymphknoten) und die abdominellen Lymphknoten metastasieren, jedoch auch Lymphknotenmetastasen im Bereich oberhalb der Trachealbifurkation zeigen (Schuhmacher et al. 2007). Teilweise erreichen diese Karzinome zusätzlich das zervikale Feld (Lerut et al. 2004). Aufgrund der hohen Morbidität der Dreifeld-Lymphadenektomie ist der Vorteil einer Ausweitung auf das zervikale Feld jedoch bisher unklar (Schiesser und Schneider 2010).

Wie auch bei den Magenkarzinomen sollte die Resektion von Tumor und Lymphknoten en bloc erfolgen. Dabei sollten mindestens 23 Lymphknoten entfernt werden, da sich ab diesem Wert ein signifikanter Überlebensvorteil zeigt. (Peyre et al. 2008, Porschen et al. 2015)

1.7.2 Multimodale Therapie

Neben der Chirurgie existieren weitere Therapiekonzepte, welche zusammen mit dieser unter dem Begriff, "multimodale Therapie" zusammengefasst werden (Siewert und Vogelsang 2010). Für die Adenokarzinome des Magens und des gastroösophagealen Übergangs sind dies vor allem die systemische Chemotherapie und die perkutane bzw. intraoperative Radiotherapie (Sendler et al. 2010). Weitere Ansätze sind die intraperitoneale Chemotherapie und die Immuntherapie unter Einsatz spezifischer Antikörper (Kutup et al. 2010, Sendler et al. 2010).

1.7.2.1 Neoadjuvante und perioperative Therapie

Als neoadjuvant wird eine Therapie bezeichnet, welche vor einer Tumoroperation durchgeführt wird. Ziele sind dabei eine Verkleinerung der Tumormasse, eine Verbesserung bzw. Herstellung der Operabilität und die Elimination von Mikrometastasen, von denen nach kurativer Resektion Rezidive ausgehen können. (Menges et al. 2012, Schulz 2015) Darüber hinaus lassen sich Erkenntnisse bezüglich des Tumoransprechens auf die verwendete Therapie gewinnen (Schütte und Barth 2010).

Eine perioperative Therapie wird prä- und postoperativ durchgeführt. Sie vereint die Merkmale der neoadjuvanten und adjuvanten Therapie (Pisters et al. 2008).

Die aktuell gültige S3-Leitlinie aus dem Jahr 2012 für die Adenokarzinome des Magens und des gastroösophagealen Übergangs empfiehlt den Einsatz neoadjuvanter bzw. perioperativer Therapien in lokal fortgeschrittenen Stadien:

Tabelle 25: Empfehlungen der S3-Leitlinie "Magenkarzinom" zur neoadjuvanten (Radio)chemotherapie Zusammengefasst nach: Möhler et al. 2012

TNM	Enität	Empfehlung		
uT2	Magen + AEG	perioperative Chemotherapie in Erwägung ziehen		
	Magen	perioperative Chemotherapie soll/sollte durchgeführt werden		
uT3	AEG	perioperative Chemotherapie oder neoadjuvante		
		Radiochemotherapie soll/sollte durchgeführt werden		
	Magen	perioperative Chemotherapie soll/sollte durchgeführt werden,		
		wenn Resektabilität gegeben ist		
uT4a	AEG	perioperative Chemotherapie oder neoadjuvante		
		Radiochemotherapie soll/sollte durchgeführt werden, wenn		
		Resektabilität gegeben ist		
uT1-4 /	Magen perioperative Chemotherapie soll/sollte durchgeführt werde			
N+	iviageii	perioperative chemotherapie son/sonte durchgerunit werden		

Auch die aktuellen "clinical practice guidelines" der European Society for Medical Oncology (ESMO) aus dem Jahr 2016 präferieren die perioperative Chemotherapie für operable, nicht metastasierte Magenkarzinome im Stadium T2-4 oder soweit Lymphknotenmetastasen vorliegen (Smyth et al. 2016). Für Karzinome im Bereich des gastroösophagealen Übergangs wird eine perioperative Chemotherapie oder neoadjuvante Radiochemotherapie empfohlen (Lordick et al. 2016).

Ebenso empfiehlt die aktuelle Leitlinie des amerikanischen National Comprehensive Cancer Network (NCCN) eine neoadjuvante bzw. perioperative Therapie in lokal fortgeschrittenen Stadien:

Tabelle 26: Empfehlungen der Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network zur neoadjuvanten Therapie Zusammengefasst nach: NCCN 2017a und NCCN 2017b

TNM	Entität	Empfehlung
T1b-4 /		1. perioperative Chemotherapie
N+	Magen	2. direkte Chirurgie
IN+		3. neoadjuvante Radiochemotherapie
	AEG	1. neoadjuvante Radiochemotherapie
T1b-4a /		2. neoadjuvante oder perioperative Chemotherapie
N+		3. direkte Chirurgie (nur T1b-2, N0)
		4. definitive Radiochemotherapie (wenn Chirurgie abgelehnt)

Die aktuell gültigen klinikspezifischen Leitlinien des Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE) empfehlen für diese Entitäten ebenfalls den Einsatz von neoadjuvanten und perioperativen Verfahren:

Tabelle 27: Empfehlungen der Leitlinien des Universitären Cancer Center Hamburg Zusammengefasst nach: UCCH 2017a und UCCH 2017b. Abkürzungen: SD = Stable disease

TNM	Entität	Empfehlung		
T3-4 /	Magen	perioperative Chemotherapie*		
N+	iviageii	perioperative Chemotherapie		
T3-4 /	۸۲۵	1. perioperative Chemotherapie*		
N+	AEG	2. neoadjuvante Radiochemotherapie		
*soweit m	*soweit min. SD nach neoadjuvanter Therapie, ansonsten nur neoadjuvante Therapie			

Dieser weitestgehende Konsens hinsichtlich der Indikation für neoadjuvante und perioperative Verfahren war in früheren Jahren noch weniger deutlich ausgeprägt, zeichnete sich jedoch nach Veröffentlichung der Ergebnisse des MAGIC-Trial (Cunningham et al. 2006) bereits ab. So empfiehlt die Leitlinie der ESMO aus dem Jahr 2007 für lokal fortgeschrittene Magenkarzinome bereits eine perioperative bzw. neoadjuvante Chemotherapie zu erwägen (Cunningham 2007), während die Leitlinie aus dem Jahr 2008 diese Verfahren bereits als weitgehend akzeptierten Standard bezeichnet (Cunningham und Oliveira 2008). Auch die Leitlinien des NCCN aus dem Jahr 2007 berücksichtigen die Möglichkeit einer neoadjuvanten Chemotherapie (Magenkarzinome) bzw. Chemotherapie/Radiochemotherapie (Karzinome des gastroösophagealen Übergangs) für lokal fortgeschrittene Befunde (NCCN 2007a, 2007b).

Ebenso empfahlen auch die klinikeigenen Leitlinien aus dem Jahr 2008 eine neoadjuvante oder perioperative Therapie für diese Karzinome (UCCH 2008).

Chemotherapie

Während der Stellenwert einer neoadjuvanten Chemotherapie für lokal fortgeschrittene Adenokarzinome noch vor einigen Jahren sehr kontrovers diskutiert wurde (Sendler et al. 2010), konnte durch die Ergebnisse des MAGIC-Trial (perioperative Chemotherapie vs. direkte Operation) ein signifikanter Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens (Hazard Ratio [HR] 0,75; p = 0,009) und des progressionsfreien Überlebens (HR 0,66; p < 0,001) aufgezeigt werden (Cunningham et al. 2006). Hauptkritikpunkte der Studie sind die geringe Qualität der Chirurgie mit einer D2-Lymphadenektomie-Rate von unter 50 % in beiden Studienarmen, die Ungenauigkeit der verwendeten Stagingmethoden (keine Endosonographie) und der geringe Anteil an Patienten, die nach einer präoperativen auch eine postoperative Chemotherapie erhalten haben (< 50 %). Hinzu kommt der Einschluss unterschiedlicher Entitäten, da neben Magenkarzinomen und Karzinomen des gastroösophagealen Übergangs auch distale Ösophaguskarzinome eingeschlossen wurden.

In einer weiteren neoadjuvanten Phase II/III-Studie konnte gezeigt werden, dass unter Verwendung des FLOT-Regimes anstelle des ECF-Regimes, mehr histopathologische Vollremissionen (16 % vs. 6 %; p = 0.02) und eine höhere R0-Resektionsrate (85 % vs. 75 %; p = 0.02) erreichbar sind, während schwere Komplikationen seltener (25 % vs. 40 %) auftreten (Al-Batran et al. 2016).

Die Ergebnisse eines FNCLCC/FFCD-Trial (perioperative Chemotherapie vs. direkte Operation) zeigen ebenfalls eine Verbesserung des Gesamtüberlebens (HR 0,69; p = 0,02) und des rezidivfreien Überlebens (HR 0,65; p = 0,003) unter perioperativer Chemotherapie und stützen somit die Resultate des MAGIC-Trial (Ychou et al. 2011). Allerdings waren auch in dieser Studie, neben Magenkarzinomen und Karzinomen des gastroösophagealen Übergangs, distale Ösophaguskarzinome eingeschlossen. Zur chirurgischen Qualität wird lediglich die Anzahl der im Mittel resezierten Lymphknoten (19) angegeben, darüber hinaus finden sich keine Angaben. Hinzu kommt, dass nur 50 % der Patienten, welche präoperativ eine Chemotherapie erhielten, diese auch postoperativ appliziert bekamen.

Dem gegenüber stehen die Ergebnisse eines EORTC-Trial (neoadjuvante Chemotherapie vs. direkte Operation), welcher allerdings aufgrund mangelnder Rekrutierung vorzeitig abgebrochen wurde. Es ergab sich eine nicht signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens

(HR 0,84; p = 0,466) und eine ebenfalls nicht signifikante Verbesserung des rezidivfreien Überlebens (HR 0,76; p = 0,20). (Schuhmacher et al. 2010) In dieser Studie waren nur Magenkarzinome und Karzinome des gastroösophagealen Übergangs (AEG II+III) eingeschlossen. Im Gegensatz zu den anderen beiden Studien wurde im Staging sowohl die diagnostische Laparoskopie als auch die Endosonographie genutzt. Darüber hinaus wurde eine hohe Rate an D2-Lymphadenektomien in beiden Studienarmen erzielt (95,7 % / 92,6 %). Durch die mangelnde Anzahl an Studienteilnehmern erreichte die statistische Power nur 25 %. Darüber hinaus erhielten im neoadjuvanten Therapiearm nur ca. 65 % der Patienten beide geplanten Zyklen.

Während im MAGIC-Trial die perioperative Morbidität zwischen den Gruppen fast identisch war, zeigte sich im FNCLCC/FFCD- und EORTC-Trial eine statistisch nicht signifikante Erhöhung um 6,6 Prozentpunkte (p = 0,24) bzw. 10,9 Prozentpunkte (p = 0,09) im neoadjuvanten Therapiearm. Die perioperative Letalität war in allen drei Studien annähernd gleich niedrig – eine signifikante Erhöhung durch eine neoadjuvante oder perioperative Chemotherapie zeigte sich nicht.

Es konnte jedoch eine signifikant höhere Rate an R0-Resektionen unter neoadjuvanter Therapie erreicht werden. Die Steigerung betrug dabei 10,0 Prozentpunkte (p = 0,04) im FNCLCC/FFCD-Trial und 15,2 Prozentpunkte (p = 0,036) im EORTC-Trial.

Die Aussagekraft der Studien für ältere Patienten ist eingeschränkt, da alle drei Studien trotz weiter Altersspanne (29-85 J.; 36-75 J.; 26-70 J.) ein eher junges Patientenkollektiv mit einem medianen Alter zwischen 56 und 63 Jahren aufweisen.

Tabelle 28: Zusammenfassung der Einschlusskriterien, Patientenzahlen und Ergebnisse der wichtigsten Studien für neoadjuvante bzw. perioperative Therapien MAGIC-Trial (Cunningham et al. 2006), FNCLCC/FFCD-Trial (Ychou et al. 2011), EORTC-Trial (Schuhmacher et al. 2010). † = statistisch nicht signifikanter Unterschied. Abkürzungen: n.a. = nicht angegeben.

Merkmal	MAGIC FNCLCC/FFCD		EORTC	
Entitäton	Magen + AEG I-III +	Magen + AEG I-III +	Magen +	
Entitäten	dist. Ösophagus	dist. Ösophagus	AEG II/III	
TNM-Einschlusskriterien	T2-4 Nx M0	T1-4 Nx M0	T3-4 Nx M0	
Patientenzahl	503 224		144	
Perioperative Morbidität in %	45,7 / 45,3 [†]	25,7 / 19,1 [†]	27,1 / 16,2 [†]	
Perioperative Letalität in %	5,6 / 5,9 [†]	4,6 / 4,5 [†]	4,3 / 1,5 [†]	
Rate an RO Resektionen in %	n.a.	84,0 / 74,0	81,9 / 66,7	
Gesamtüberleben	HR 0,75	HR 0,69	HR 0,84 [†]	
Rezidivfreies Überleben	HR 0,66	HR 0,65	HR 0,76 [†]	

Eine Metaanalyse von 14 Studien aus Asien und Europa mit 2093 Patienten (Yang et al. 2015) zeigte einen signifikanten Vorteil für das Gesamtüberleben, wenn eine perioperative Chemotherapie anstelle einer adjuvanten Chemotherapie verwendet wurde (HR 0,48; 95-prozentiges Konfidenzintervall [95%-KI] = 0,35-0,67; p < 0,001). Allerdings wurde dieser Vorteil aus der Kombination dreier asiatischer Studien ermittelt, wobei auch die Kombination der beiden europäischen Studien zur perioperativen Chemotherapie einen deutlichen Vorteil (HR 0,72; 95%-KI = 0,60-0,87; p = 0,001) für diese Behandlungsform aufzeigt. Für die neoadjuvante Therapie alleine konnte kein statistischer Vorteil, jedoch eine positive Tendenz hinsichtlich des Gesamtüberlebens ermittelt werden (HR 0,68; 95%-KI = 0,44-1,05; p = 0,08).

Der Effekt einer perioperativen Chemotherapie auf das progressionsfreie Überleben wurde aus der Kombination der Ergebnisse des MAGIC- und des FNCLCC/FFCD-Trial ermittelt und zeigt einen deutlichen Vorteil (HR 0,66; 95%-KI = 0,55-0,78; p < 0,001) gegenüber Patienten, welche nur eine Operation erhielten. Die Ergebnisse für die neoadjuvante Therapie entsprechen denen des EORTC-Trial (HR 0,76; p = 0,20).

Während europäische Studien zwar einen positiven Trend, jedoch keine Signifikanz hinsichtlich einer Erhöhung der R0-Rate unter neoadjuvanter bzw. perioperativer Therapie (Risk Ratio [RR] 1,08; 95%-KI = 1,00-1,16; p = 0,059) zeigen, ist diese in asiatischen Studien gegeben (RR 1,33; 95%-KI = 1,08-1,34; p = 0,007). Die Auswertung der perioperativen Komplikationen zeigte für die neoadjuvante bzw. perioperative Chemotherapie keine signifikant erhöhte Morbidität (RR 1,11; 95%-KI = 0,93-1,31; p = 0,38) und Mortalität (RR 1,13; 95%-KI = 0,66-1,93; p = 0,66). Zusätzlich konnte eine signifikante Reduktion an Fernmetastasen bei Patienten unter perioperativer Chemotherapie im Vergleich zur alleinigen Operation nachgewiesen werden (RR 0,72; 95%-KI = 0,59-0,87; p = 0,001). (Yang et al. 2015)

Radiochemotherapie

In einer deutschen Phase III-Studie (POET-Trial) für Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs (neoadjuvante Chemotherapie vs. neoadjuvante Radiochemotherapie) konnte kein signifikanter Vorteil einer neoadjuvanten Radiochemotherapie für das Überleben nachgewiesen werden (HR 0,67; p = 0,1) (Stahl et al. 2009). Aufgrund mangelnder Rekrutierung wurde die Studie vorzeitig abgebrochen, die statistische Power erreicht daher nur 40 %. Hinzu kommt ein signifikanter Altersunterschied (60,6 Jahre vs. 56,0 Jahre; p = 0,005) zwischen den beiden Gruppen, mit im Mittel älteren Patienten in der Gruppe mit Radiochemotherapie. Dennoch deuten die Ergebnisse auf einen Vorteil für die neoadjuvante Radiochemotherapie hin, da sich

u.a. eine Tendenz zu einer höheren 3-Jahres-Überlebensrate (47,4 % zu 27,2 %; p = 0,07) und ein signifikanter höherer Anteil Patienten mit kompletter pathologischer Remission (2,0 % zu 15,6 %; p = 0,03) in dieser Gruppe zeigte.

Eine weitere Phase III-Studie (CROSS-Trial) für distale Ösophaguskarzinome und Karzinome des gastroösophagealen Übergangs (neoadjuvante Radiochemotherapie vs. direkte Chirurgie) konnte hingegen deutliche Vorteile für die neoadjuvanten Radiochemotherapie aufzeigen. So ergab sich u.a. für die Adenokarzinome eine knapp signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens (HR 0,73; p = 0,049). (Van Hagen et al. 2012) Auch zeigte sich eine höhere Rate an durchgeführten Operationen (99 % zu 94 %; p = 0,01), eine geringe Rate an nicht resektablen Tumoren (4 % zu 13 %; p = 0,002) und eine deutlich höhere Rate an R0-Resektionen (92 % zu 69 %; p < 0,001).

Im CRITICS-Trial (Phase III-Studie; perioperative Chemotherapie vs. neoadjuvante Chemotherapie + adjuvante Radiochemotherapie) konnte kein signifikanter Überlebens-unterschied zwischen den Studiengruppen aufgezeigt werden. Das mediane Gesamtüberleben betrug 43 Monate in der Chemotherapie-Gruppe und 37 Monate in der Radiochemotherapie-Gruppe (HR 1,01; 95%-KI = 0,84-1,22; p = 0,9). Die korrespondierenden 5-Jahres-Überlebensraten betrugen 41,3 % und 40,9 % (p = 0,99). (Verheij et al. 2016, Cats et al. 2018) Zwischenergebnisse des laufenden TOPGEAR-Trial (Phase III; perioperative Chemotherapie vs. neoadjuvante Radiochemotherapie + adjuvante Chemotherapie) weisen auf eine gute Verträglichkeit der neoadjuvanten Radiochemotherapie hin – Daten zum Gesamtüberleben stehen jedoch noch aus (Leong et al. 2017).

In einer Metaanalyse für Adenokarzinome des Magens und des gastroösophagealen Übergangs aus 14 (bzw. 18) Studien zeigte sich ein signifikanter Vorteil der neoadjuvanten Radio(chemo)therapie gegenüber alleiniger Chirurgie (HR 0,75; 95%-KI = 0,65-0,86; p < 0,001) hinsichtlich des Gesamtüberlebens. Dabei wurde in vier von fünf Studien keinerlei Chemotherapie zusätzlich zur Bestrahlung angewendet. Der Vergleich von neoadjuvanter Radiochemotherapie gegenüber einer neoadjuvanten Chemotherapie lässt zwar einen positiven Trend für das Gesamtüberleben vermuten, es zeigt sich jedoch kein signifikanter Vorteil (HR 0,86; 95%-KI = 0,69-1,07; p = 0,171). Da die verwendeten Studien bezüglich der Therapien gewisse Inhomogenitäten aufweisen, sollte eine Verzerrung der Ergebnisse durch Bias bedacht werden. Die Raten der perioperativen Mortalität und Morbidität einer Radiochemotherapie waren im Vergleich zur direkten Chirurgie und zur neoadjuvanten Chemotherapie in etwa gleich hoch. (Kumagai et al. 2015)

1.7.2.2 Adjuvante Therapie

Wird eine Therapie nach stattgefundener Tumoroperation durchgeführt, wird dies als adjuvante Therapie bezeichnet (Schulz 2015). Therapieziel ist dabei die Elimination verbliebener subklinischer Mikrometastasen (Schütte und Barth 2010).

Dabei sollte grundsätzlich zwischen der adjuvanten Therapie nach kompletter Resektion (R0) und einer additiven Therapie nach inkompletter Resektion (R1/2) unterschieden werden (Böttcher et al. 2000).

Die aktuelle S3-Leitlinie für Magenkarzinome empfiehlt nach primärer R0-Resektion eine adjuvante Chemotherapie grundsätzlich nur dann, wenn auch präoperativ eine Chemotherapie erfolgt ist (perioperative Therapie). Selbiges wird auch für Karzinome des gastroösophagealen Übergangs empfohlen. Ausgenommen davon sind Patienten mit lokal fortgeschrittenen Magenkarzinomen, bei denen eine neoadjuvante Therapie aufgrund von nicht ausreichenden Stagingmaßnahmen unterlassen wurde – für diese kann eine adjuvante Chemotherapie erwogen werden. Weiter wird empfohlen, eine adjuvante Radiochemotherapie nur in Risikosituationen wie zum Beispiel einer unzureichenden Lymphadenektomie (< D2) nach interdisziplinärer Tumorboard-Entscheidung durchzuführen. (Möhler et al. 2012)

Die ESMO empfiehlt in ihrer aktuellen Leitlinie den Einsatz einer adjuvanten Chemotherapie oder Radiochemotherapie, soweit keine neoadjuvante Chemotherapie stattgefunden hat (Smyth et al. 2016).

Die Leitlinien des amerikanischen NCCN empfehlen für Magenkarzinome die adjuvante Fortführung einer präoperativ begonnenen Chemotherapie im Sinne einer perioperativen Therapie, wenn eine R0-Resektion erreicht wurde. Für nodal-positive Patienten mit einem Karzinom im Bereich des gastroösophagealen Übergangs, die eine neoadjuvante Chemotherapie erhalten haben, kann neben der adjuvanten Fortführung auch eine adjuvante Radiochemotherapie durchgeführt werden. Soweit keine neoadjuvante Therapie stattgefunden hat, werden adjuvante Therapieverfahren empfohlen:

Tabelle 29: Empfehlungen der Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network zur adjuvanten Therapie Zusammengefasst nach: NCCN 2017a und NCCN 2017b

TNM	Entität	Empfehlung		
T2 NO	D.4	1. keine adjuvante Therapie		
T2, N0	Magen	2. adjuvante Radiochemotherapie bei Risikofaktoren*		
T2 4 /		1. adjuvante Radiochemotherapie		
T3-4 /	Magen	2. adjuvante Chemotherapie für Patienten mit primärer D2-		
N+		Lymphadenektomie		
T2 NO	AEG	1. keine adjuvante Therapie		
T2, N0		2. adjuvante Radiochemotherapie bei Risikofaktoren*		
T3-4a,	۸۲۵	1a. keine adjuvante Therapie		
N0	AEG	1b. adjuvante Radiochemotherapie		
NI.	AEG	1a. adjuvante Radiochemotherapie		
N+		1b. adjuvante Chemotherapie		
*Risikofakto	oren: schlechte Diff	erenzierung, Lymphgefäßinvasion, perineurale Invasion,		
	Lymphadenek	tomie < D2 bei Patienten unter 50 Jahren		

In den aktuellen klinikspezifischen Leitlinien des UKE wird eine adjuvante Therapie bei R0-Resektionen nur dann empfohlen, wenn keine neoadjuvante Therapie vorangegangen ist. Dies

gilt für Karzinome des Magens und des gastroösophagealen Übergangs gleichermaßen:

Tabelle 30: Empfehlungen der Leitlinien des Universitären Cancer Center Hamburg Zusammengefasst nach: UCCH 2017a und UCCH 2017b

TNM	Entität	Empfehlung	
T4 / N+	Magen + AEG	1. adjuvante Chemotherapie*, insbesondere wenn pN≥3	
		2. adjuvante Radiochemotherapie*	
*soweit keine neoadjuvante Therapie vorangegangen ist			

Chemotherapie

Die adjuvante Chemotherapie ist vor allem in Asien verbreitet (Shen et al. 2013). So wird in der Leitlinie der JGCA für die Tumorstadien II und III die adjuvante Chemotherapie mit S-1 (Tegafur + Gimeracil + Oteracil) als Chemotherapeutikum empfohlen.

Diese Empfehlung geht zurück auf eine asiatische Phase III-Studie, in der die alleinige Chirurgie mit einer adjuvanten Chemotherapie unter Verwendung von S-1 für lokal fortgeschrittene Magenkarzinome verglichen wurde (ACTS-GC-Trial). In beiden Studienarmen bildeten sehr gute chirurgische Ergebnisse die Grundlage (Lymphadenektomie ≥ D2 und nur R0-Resektionen). Es zeigte sich nach 3 Jahren ein signifikanter Vorteil für Patienten mit adjuvanter Chemotherapie, sowohl für das Gesamtüberleben (HR 0,68; p = 0,003) als auch für das rezidivfreie Überleben (HR 0,62; p < 0,001). Die Ergebnisse nach 5 Jahren

waren annähernd gleich (HR 0,67 bzw. 0,65). Grad 3-4 Unverträglichkeiten zeigten dabei bis zu 6 % der Patienten, am häufigsten Anorexie. (Sakuramoto et al. 2007, Sasako et al. 2011) In einer weiteren asiatischen Phase III-Studie wurde die adjuvante Chemotherapie mit Capecitabine + Oxaliplatin mit einer alleinigen Operation verglichen (CLASSIC-Trial). Eingeschlossen waren auch hier nur Patienten mit lokal fortgeschrittenen Magenkarzinomen, bei denen zuvor eine D2-Lymhadenektomie und R0-Resektion erreicht worden war. Auch in dieser Studie konnte ein signifikanter Vorteil der adjuvanten Chemotherapie gegenüber alleiniger Operation aufgezeigt werden. Es ergab sich nach 3 und 5 Jahren eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens (HR 0,72; p = 0,00493 | HR 0,66; p = 0,0015) und des rezidivfreien Überlebens (HR 0,56; p < 0,0001 | HR 0,58; p < 0,0001). Jedoch musste aufgrund von Unverträglichkeiten bei 90 % der Patienten eine Dosismodifikation vorgenommen werden. (Bang et al. 2012, Noh et al. 2014)

In einer Metastudie mit 3962 Patienten aus dem Jahr 2002 zeigt sich insgesamt ein signifikanter Vorteil der adjuvanten Chemotherapie im Vergleich zur alleinigen Chirurgie (OR 0,84; 95%-KI = 0,74-0,96). Stratifiziert nach Regionen ergab sich dieser Vorteil jedoch nur in asiatischen (OR 0,58; 95%-KI = 0,44-0,76) und nicht in westlichen Studien (OR 0,96; 95%-KI = 0,83-1,12). Allerdings waren in den zugrundeliegenden Studien die Chemotherapeutika(kombinationen) mit den höchsten Ansprechraten gar nicht verwendet worden. (Janunger et al. 2002) Eine weitere Metastudie mit 3838 Patienten aus 17 Einzelstudien konnte erneut einen signifikanten Vorteil der adjuvanten Chemotherapie für das Gesamtüberleben nachweisen (HR 0,82; 95%-KI = 0,76-0,90; p < 0,001), wobei die Ergebnisse auch für europäische Patienten signifikant sind (HR 0,83; 95%-KI = 0,74 – 0,94). Die absolute Verbesserung der 5-Jahres-Überlebensrate zwischen den Gruppen betrug 5,8 Prozentpunkte. In einer weiteren Analyse von 14 Studien mit 3297 Patienten ergab sich auch für das rezidivfreie Überleben ein Vorteil der adjuvanten Chemotherapie (HR 0,82; 95%-KI = 0,75-0,90; p < 0,001). (Paoletti et al. 2010)

Radiochemotherapie

Während die adjuvante Radiochemotherapie in Europa und Asien kein Standard ist, findet sie in Nordamerika häufiger Anwendung (Sendler et al. 2010, Shen et al. 2013).

Begründet ist dies vor allem durch eine Phase III-Studie (SWOG 9008/INT0116-Trial) in welcher der Einfluss einer adjuvanten Radiochemotherapie (5-FU + Leucovorin + 45 GY) im Vergleich zur alleinigen Chirurgie getestet wurde. Das Risiko zu Versterben war für Patienten

mit alleiniger Operation signifikant erhöht (HR 1,35; p = 0,005). Ebenso hatten diese Patienten ein signifikant erhöhtes Risiko für ein Rezidivgeschehen (HR 1,52; p < 0,001). Eine weitere Analyse nach 10 Jahren bestätigte die Daten noch einmal (HR 1,32; p = 0,0046 | HR 1,51; p < 0,001). Anzumerken ist die im Vergleich zu den aktuellen Standards unzureichende chirurgische Qualität. So erhielten 90 % der Patienten eine Lymphadenektomie < D2, davon 54 % sogar < D1. Hinzu kommt ein hoher Anteil an Patienten mit T3/4-Tumoren und nodalpositivem Tumorstatus, so dass in der Kombination von Patienten mit einem hohen Risiko für ein Rezidiv ausgegangen werden muss. Daher muss bedacht werden, dass es zu einer Überbewertung der Effekte unter adjuvanter Strahlentherapie kommen kann (Ott et al. 2010). Die Autoren der Studie hingegen sehen vor allem die tatsächlich vorherrschende chirurgische Qualität der Tumorchirurgie in Nordamerika durch die Studie abgebildet und bewerten die Ergebnisse daher als relevant für diese Region. Weiter anzumerken ist, dass es bei mehr als der Hälfte der Patienten zu Grad 3-4 Unverträglichkeiten kam. Die toxischen Effekte zeigten sich dabei besonders hämatologisch (54 %) und gastrointestinal (33 %). (Macdonald et al. 2001, Smalley et al. 2012)

Der Einfluss einer adjuvanten Radiochemotherapie auf das rezidivfreie Überleben nach einer qualitativ höherwertigen Chirurgie wurde in einer weiteren Phase III-Studie (ARTIST-Trial) untersucht. Dabei erhielten Patienten entweder eine adjuvante Chemotherapie (6 Zyklen XP) oder eine adjuvante Radiochemotherapie (45 Gy; 2 Zyklen XP vor und nach Bestrahlung) nach erfolgter R0-Resektion mit Lymphadenektomie \geq D2. Insgesamt konnte dabei jedoch kein Vorteil für die adjuvante Radiochemotherapie hinsichtlich der Rezidivfreiheit nachgewiesen werden (78,2 % vs. 74,2 %; p = 0,0862); eine Subgruppenanalyse zeigte jedoch einen Vorteil für nodal-positive Patienten (77,5 % vs. 72,3 %; p = 0,0365). Grad 3-4 Unverträglichkeiten waren in beiden Gruppen ungefähr gleich, am häufigsten zeigten sich eine Neutropenie (Grad 3: 43,6 % vs. 35 %; Grad 4: 4,8 % vs. 5,7 %) und gastrointestinale Toxizität (Grad 3: 12,3 % vs. 12,4 %). (Lee et al. 2012) Die erneute Analyse nach längerem Follow-Up bestätigte die Ergebnisse; zusätzlich zeigte sich kein Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens zwischen den Gruppen (75 % vs. 73 %; p = 0,484) nach 5 Jahren (Park et al. 2015).

Eine weitere Phase III-Studie wurde geplant (ARTIST II-Trial), um den positiven Einfluss einer adjuvanten Radiochemotherapie auf das rezidivfreie Überleben für nodal-positive Patienten zu bestätigen (Ki Kang 2013). Jedoch zeigen erste Zwischenergebnisse keine Steigerung der 3-Jahres rezidivfreien Überlebensrate (Park et al. 2019).

1.7.2.3 Weitere Therapieformen

Neben den bereits genannten und in kurativer Intention regelmäßig verwendeten Therapien werden in klinischen Studien sowie der palliativen Therapie weitere Therapieformen angewandt.

Intraoperative Verfahren

Neben einer neoadjuvanten oder adjuvanten perkutanen Strahlentherapie ist auch eine intraoperative Strahlentherapie möglich. Das Zielgebiet kann dabei sehr selektiv und mit höheren Einzeldosen als perkutan bestrahlt werden, während umliegende Strukturen durch den direkten Zugang ausgespart bleiben (Geinitz et al. 2010).

In einer Metaanalyse konnte jedoch kein genereller Vorteil für das Gesamtüberleben im Vergleich zu alleiniger Chirurgie evaluiert werden (HR 0,97; 95%-KI = 0,76-1,26; p = 0,837). Allerdings ergaben Studien, welche explizit Karzinome im Stadium III untersuchten, ein signifikant besseres Gesamtüberleben (HR 0,60; 95%-KI = 0,40-0,89; p = 0,011). Hinzu kommt eine deutliche Verbesserung der lokoregionären Tumorkontrolle (HR 0,40; 95%-KI = 0,26-0,62; p < 0,001) (Yu et al. 2015). Eine eindeutige Indikation ist jedoch bisher nicht gegeben (Pötter et al. 2010); Ergebnisse einer laufenden europäischen Phase III-Studie liegen noch nicht vor (Glehen et al. 2014).

Neben der intraoperativen Strahlentherapie ist auch eine intraperitoneale Chemotherapie möglich, welche sich direkt an die Resektion anschließt (Röher und Bösing 2006). Dabei lässt sich der Effekt einer intraperitonealen Chemotherapie durch eine Hyperthermie weiter steigern (Rau et al. 2017). Dieses Verfahren wird als hypertherme intraperitoneale Chemotherapie bzw. hypertherme intraperitoneale Chemoperfusion (HIPEC) bezeichnet (Fruehauf et al. 2010).

Der Einsatz dieses Verfahren wird vor allem für höhere Tumorstadien diskutiert, da bereits bei T3-Tumoren bis zu 60 % der Patienten im Verlauf eine Peritonealkarzinose ausbilden (Rau et al. 2017). Problematisch dabei ist jedoch eine erhöhte perioperative Mortalität, da es beispielsweise häufig zur Ausbildung intraabdominaler Abszesse kommt (Fink et al. 2000).

Eine Metaanalyse aus 18 Studien mit 1810 Patienten verglich das Outcome für Patienten mit Operation und anschließender HIPEC gegenüber Patienten mit alleiniger Chirurgie. Die zu Grunde liegenden Studien hatten Patienten der Stadien cT3-4 eingeschlossen, welche keine Anzeichen einer Peritonealkarzinose aufwiesen. Es zeigte sich eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens nach 3-jährigem (RR 0,71; 95%-KI = 0,53-0,96; p = 0,03) und nach

5-jährigem (RR 0,82; 95%-KI = 0,70-0,96; p = 0,01) Follow-Up. Jedoch waren zu 50 % auch nicht-randomisierte Studien eingeschlossen und bei getrennter Betrachtung von randomisierten und nicht-randomisierten Studien konnte das Signifikanzniveau nicht erreicht werden. Darüber hinaus hatten Patienten mit HIPEC ein signifikant erhöhtes Risiko für postoperative Komplikationen (RR 2,17; 95%-KI = 1,49-3,14; p < 0,01). (Desiderio et al. 2017)

Die bisherigen Erkenntnisse werden derzeit in einer europäischen Phase III-Studie (GASTRICHIP) überprüft, in der Patienten mit T3/4 und/oder nodal-positiven Magenkarzinomen zusätzlich zu einer möglichen perioperativen Chemotherapie eine alleinige Resektion oder eine Resektion mit anschließender HIPEC erhalten (Glehen et al. 2014).

Für intraperitoneale Immuntherapien existierten bisher lediglich Phase II-Studien, in welchen für Magenkarzinome akzeptable postoperative Komplikationsraten aufgezeigt werden konnten (Bokemeyer et al. 2015). So empfiehlt auch die deutsche S3-Leitlinie, intraperitoneale Immunund Chemotherapien nur innerhalb von klinischen Studien durchzuführen bis weitere Ergebnisse aus prospektiven randomisierten Studien vorliegen (Möhler et al. 2012).

Palliative zytoreduktive Therapien

Liegen bei einem Patienten Fernmetastasen vor oder ist das Karzinom aus anderen Gründen nicht kurativ operabel, so besteht neben einer rein supportiven Therapie ("Best Supportive Care") die Möglichkeit, zytoreduktive Therapien anzuwenden.

Primäres Ziel der palliativen Therapie ist dabei die Verbesserung der Lebensqualität durch Symptomlinderung sowie eine Lebensverlängerung (Schütte und Barth 2010, Schulz 2015). Ob eine zytoreduktive Therapie Patienten in diesem Stadium nutzt, ist wesentlich durch den Allgemeinzustand dieser bestimmt (Folprecht et al. 2015). Generell zeigt sich die palliative Chemotherapie jedoch gegenüber einer ausschließlich supportiven Therapie überlegen in Bezug auf eine Lebensverlängerung (Wagner et al. 2006). Die aktuelle S3-Leitlinie für Magenkarzinome empfiehlt daher für Patienten mit einem guten Allgemeinzustand, eine systemische Chemotherapie so früh wie möglich anzubieten (Möhler et al. 2012).

Soweit mit definierten Untersuchungen eine HER-2-Überexpression nachgewiesen wurde, besteht aufgrund des nachgewiesenen Überlebensvorteils die Indikation zur Verwendung einer Kombination aus Trastzumab mit Cisplatin und Fluoropyrimidinen (Bang et al. 2010, Möhler et al. 2012).

1.8 Behandlungsoutcomes der AEG und Magenkarzinome

Die 5-Jahres-Überlebensrate für Patienten mit Magenkarzinomen unter Einbeziehung aller Tumorstadien lag in Deutschland in den Jahren 1997-2006 bei 31,8 %. Für die distalen Ösophaguskarzinome ergab sich eine 5-Jahres-Überlebensrate von 24,3 %, welche in etwa mit der Überlebensrate für Kardia-Karzinome (23,4 %) übereinstimmte. (Hiripi et al. 2012) In einer europaweiten Analyse für die Jahre 2000-2002 zeigten sich 5-Jahres-Überlebensraten zwischen 33,3 % und 17,0 % (Brenner et al. 2009). Ein Vergleich zwischen den Zeiträumen 1992-1998 und 1998-2002 ergab dabei einen Rückgang der Mortalität um 30 % und mehr, sowohl in Deutschland als auch in Europa generell (Gondos et al. 2009).

Für das Adenokarzinom des Magens sind diverse Prognosefaktoren erkannt worden, welche maßgeblichen Einfluss auf das Gesamtüberleben bzw. rezidivfreie Überleben haben:

Tabelle 31: Liste der wichtigsten bekannten unabhängigen Prognosefaktoren für Magenkarzinome Zusammengefasst nach: Siewert et al. 1998

Unabhängige Prognosefaktoren

- Lymphknotenstatus (N0 oder N+)
- pT-Kategorie nach TNM
- Vorhandensein von Fernmetastasen (M0 oder M1)
- Tumorgröße (Durchmesser)
- Vorhandensein eines Residualtumors nach Operation (R0 oder R1/2)

Da die ersten drei Punkte für die Einteilung in die UICC-Klassifikation verwendet werden (siehe 1.5.3), ergeben sich unterschiedliche Überlebenszeiten für die einzelnen Stadien:

Tabelle 32: 5-Jahres-Überlebensraten für Patienten mit Magenkarzinomen stratifiziert nach UICC-Stadien

UICC	5-Jahres-Überlebensraten			
Stadium	Siewert et al. 1998	Kurz-zur Hausen et al. 2014		
0	-	90 – 100 %		
IA	84 %	80 – 85 %		
IB	68 %	75 %		
IIA	F.C. 0/	60 – 70 %		
IIB	56 %	40 – 60 %		
IIIA	32 %	20 – 40 %		
IIIB	14 %	10 – 20 %		
IIIC	-	10 %		
IV	13 %	1 %		

Eine Analyse deutscher Tumordatenbanken mit 44.867 Magenkarzinomfällen bis zum Jahr 2006 ergab für definierte TNM-Gruppen folgende Überlebensraten:

Tabelle 33: 5-Jahres-Überlebensraten in Deutschland für die Jahre 1997-2006 stratifiziert nach TNM-Gruppen Aus: Hiripi et al. 2012, S. 911

TNM-Stadium	5-Jahres-Überlebensrate
T1-3 und N0	75,8 %
T4 und N0 / T1-4 und N+	31,3 %
jedes T, jedes N und M1	7,3 %

In neueren europäischen Studien liegen die 5-Jahres-Überlebensraten für lokal fortgeschrittene Karzinome des Magens und des gastroösophagealen Übergangs bei alleiniger Chirurgie zwischen 23 % und 34 % und unter multimodaler Therapie zwischen 36 % und 47 %. Für das rezidivfreie Überleben werden 5-Jahres-Raten von 19 % (alleinige Chirurgie) bzw. 34 % (multimodale Therapie) erreicht.

In asiatischen Studien werden mitunter deutlich bessere Ergebnisse erzielt, mit 5-Jahres-Überlebensraten von über 60 % in beiden Gruppen.

Tabelle 34: Zusammenfassung der Raten für das rezidivfreie Überleben und das Gesamtüberleben aus europäischen Studien Werte gerundet. Abkürzungen: Multi. Th. = multimodale Therapie; EU = europäische Studie; A = asiatische Studie

Studien		5-Jahres-Raten in %			
		Gesamtüberleben		Rezidivfreies Überleben	
		Chirurgie	Multi. Th.	Chirurgie	Multi. Th.
EU:	Cunningham et al. 2006	23	36	-	-
EU:	Ychou et al. 2011	24	38	19	34
EU:	Van Hagen et al. 2012	34	47	-	-
A:	Sasako et al. 2011	61	72	53	65

1.9 Fragestellungen und Ziel der Arbeit

Die Ergebnisse des MAGIC-Trial im Jahr 2006 und die Bestätigung dieser im FNCLCC/FFCD-Trial, haben in vielen Fällen zu einer Adaptation der Leitlinien geführt und die perioperative Therapie für lokal fortgeschrittene Adenokarzinome des Magens und des gastroösophagealen Übergangs in den Fokus gerückt. Dennoch sind die Ergebnisse nicht unumstritten und es ist fraglich, in wie weit ein Paradigmenwechsel wirklich stattgefunden hat.

In dieser Arbeit soll daher ein Patientenkollektiv mit (lokal fortgeschrittenen) Magenkarzinomen und Karzinomen des gastroösophagealen Übergangs am Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf aus den Jahren nach 2006 retrospektiv analysiert werden. Dabei soll vor allem auf folgende Fragestellungen eingegangen werden:

- 1.) Wie setzt sich das Patientenkollektiv des UKE zusammen und inwiefern entspricht es einem durchschnittlichen Patientenkollektiv in Deutschland?
- 2.) Wie exakt ist das Staging am UKE und wie häufig kommt es zum Under- bzw. Overstaging?
- 3.) Welche Therapien werden für lokal fortgeschrittene Karzinome angewandt und inwiefern entspricht dabei die Therapie der zugrundeliegenden Leitlinie?
- 4.) In wie weit wurden perioperative bzw. neoadjuvante Therapien im klinischen Alltag am UKE implementiert?
- 5.) Haben durchgeführte neoadjuvante Therapien einen positiven oder negativen Einfluss auf die sich anschließende Operation und das Tumorstadium?
- 6.) Wie ist das Outcome (Gesamtüberleben + rezidivfreies Überleben) der behandelten Patienten, welchen Einflüssen unterliegt es und wie ist es im Vergleich zu anderen Studien?

2 Patienten und Methoden

2.1 Studienaufbau

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie, bei der UKE-Patienten mit Karzinomen des Magens und des gastroösophagealen Übergangs in den Jahren 2008-2012 analysiert wurden.

2.2 Datenerhebung

2.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Patienten wurden eingeschlossen, wenn auf sie alle der folgenden Kriterien zutrafen:

- Der Patient wurde im Zeitraum 2008-2012 aufgrund eines Magenkarzinoms oder Karzinom des gastroösophagealen Übergangs am UKE behandelt
- Der histologische Tumortyp entsprach einem Adenokarzinom

Soweit ein oder beide Merkmale nicht zutrafen, wurde der Patient ausgeschlossen und in der Analyse nicht weiter berücksichtigt.

2.2.2 Datenquellen und Parameter

Die Grundlage für die Datenerhebung bildet eine im Januar 2013 durch das Medizincontrolling im Rahmen der internen Qualitätssicherung generierte Patientenliste, in welche Patienten mit folgenden Kriterien eingeschlossen wurden:

- Aufnahme und Entlassung innerhalb des Zeitraumes 01.01.2008 bis 31.12.2012
- ICD-10 Code im Bereich C16.0 bis C16.8
- Prozedurziffern, die auf Eingriffe am Magen/Dünndarm oder Chemotherapie verweisen

Anschließend wurde mittels Datenabfrage aus dem Krankenhausarbeitsplatzsystem des UKE (SOARIAN®) zunächst geprüft, ob die unter 2.2.1 genannten Voraussetzungen vorlagen. Soweit dies der Fall war, wurden für jeden Patienten folgende Datenpunkte erfasst:

Daten zur Person

- Geburtsdatum / Geschlecht
- Alter bei Diagnosestellung
- Datum der Erstdiagnose

Medizinische Personenmerkmale

- Erkrankungsstadium bei Aufnahme am UKE (kurative / palliative Situation)
- ICD-Schlüssel des Malignoms
- Klinisches Tumorstadium (cTNM)
- Pathologisches Tumorstadium (pTNM)
- Vorhandensein von Zweitmalignomen
- Siewert-Klassifikation
- Laurén-Klassifikation

Operationsdaten

- Operationsdatum
- Operationstechnik
- Operationsort (UKE oder Extern)
- Umfang der Lymphadenektomie (D-Level)
- Anzahl entfernter Lymphknoten
- R-Status nach Operation
- Perioperative Mortalität
- Datum der Entlassung
- Intraperitoneale Therapien (HIPEC / Antikörper)

Daten zu kurativen (Radio)Chemotherapien

- Applikation einer neoadjuvanten Chemotherapie oder Radiochemotherapie
- Angewendetes Therapieschema
- Dosisreduktionen
- Zyklusreduktionen
- Applikation einer adjuvanten Chemotherapie oder Radiochemotherapie
- Angewendetes Therapieschema
- Dosisreduktionen
- Zyklusreduktionen

Daten zum Überleben und zur Rezidivfreiheit

- Überlebensstatus / Sterbedatum
- Rezidivstatus / Rezidivdatum
- Datum des letzten Kontakts
- Überlebensdauer nach Diagnosestellung
- Dauer des rezidivfreien Überlebens

2.2.3 Zuordnung der Patienten zu Auswertungsgruppen

Die Patienten wurden für die Datenerhebung in zwei Gruppen mit unterschiedlichen Auswertungsumfängen eingeteilt. Die erste Gruppe umfasst die Gesamtheit der Patienten mit Magenkarzinomen und Karzinomen des gastroösophagealen Übergangs, welche am UKE im Auswertungszeitraum behandelt wurden (Gesamtkollektiv). Die zweite Gruppe beinhaltet speziell Patienten mit lokal fortgeschrittenen Magenkarzinomen und Karzinom des gastroösophagealen Übergangs, die in kurativer Intention am UKE behandelt wurden (Untersuchungsgruppe). Die Patienten der zweiten Gruppe bilden somit eine Teilmenge der ersten Gruppe.

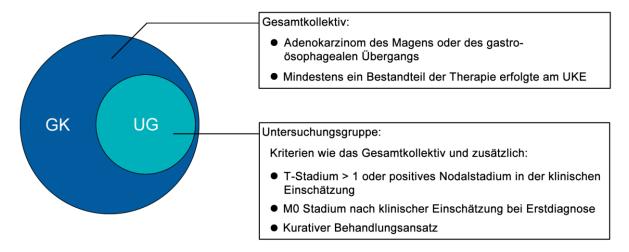


Abbildung 10: Für die Analysen gebildete Untersuchungsgruppen Abkürzungen: GK = Gesamtkollektiv; UG = Untersuchungsgruppe

Während für Patienten aus dem Gesamtkollektiv lediglich Daten zur Person und zu den medizinischen Personenmerkmalen erfasst wurden, erfolgte eine vollständige Erfassung für die Patienten der Untersuchungsgruppe (siehe 2.2.2).

2.2.4 Datengewinnung

Die Daten wurden vorrangig den elektronischen Patientenakten entnommen, welche über das Krankenhausarbeitsplatzsystem des UKE einsehbar waren. Weitere elektronische Dokumente wurden über das Programm OrDIS® abgerufen. Soweit kein elektronischer Datensatz vorhanden oder dieser unvollständig war, wurde die physische Krankenakte eingesehen. Informationen zu einem Rezidivgeschehen und zum Überlebensstatus des Patienten wurden aus den am UKE im KIS verfügbaren Follow-up-Daten gewonnen. Dabei wurden alle Überlebensund Rezidivdaten im Zeitraum Mai bis September 2015 erhoben.

2.2.5 Wertdefinitionen und Nachbestimmungen

Erstdiagnose

Das Datum der Erstdiagnose wurde als das Datum der histologischen Diagnosestellung definiert. War dieses nicht erhebbar, so wurde das Datum der ersten Beschreibung als vermutliches Karzinom im Rahmen einer endoskopischen Diagnostik gewählt.

cTNM-Stadium

Falls in der Patientenakte das klinische Tumorstadium nicht oder nur teilweise genannt war, wurde dieses (soweit möglich) aus Computertomographie-, Endosonographie- und Magnetresonanztomographiebefunden abgeleitet. Gemäß der UKE-Leitlinie für Magenkarzinome (UCCH 2012) wurde dabei das klinische Tumorstadium als cT3 gewertet, wenn der Primarius in der Computertomographie sichtbar war und keine Umgebungsstrukturen infiltrierte. Das cT2-Stadium wurde gewählt, wenn der Tumor in der Computertomographie nicht sichtbar war, jedoch in der Endosonographie als cT2 beschrieben wurde. Waren pathologisch vergrößerte Lymphknoten dokumentiert, ist der Nodalstatus als positiv (cN+) festgelegt worden.

Gruppierte T- und N-Stadien

Wurde das Tumorstadium oder das Nodalstadium abweichend von der genauen Einteilung weiter zusammengefasst, ist das folgende Schema angewendet worden:

Tabelle 36: Gruppierung des T-Stadiums

T-Stadium	Gruppiertes T-Stadium	
1a	1	
1b	1	
2a	2	
2b		
3	3	
4a	4	
4b		

Tabelle 37: Gruppierung des N-Stadiums

N-Stadium	Gruppiertes N-Stadium
0	0
1	
2	+
3	

Das gruppierte N-Stadium wird im weiteren als Nodalstatus bezeichnet und bildet somit das Vorhandensein oder Fehlen von Lymphknotenmetastasen ab.

ICD-10 Code

Für die Verschlüsselung des Magenkarzinoms nach ICD-10 wurde die Lokalisationsbeschreibung in der pathologischen Begutachtung herangezogen. Vorrangig wurden dabei die Codes C16.0 bis C16.4 verwendet (siehe 1.5.2). Soweit diese nicht auf das Karzinom anwendbar waren, wurden die Codes C16.5 (kleine Kurvatur) und C16.6 (große Kurvatur) genutzt. War auch dies nicht möglich, wurde C16.8 (mehrere Bereiche überlappend) verwendet. Konnte das Karzinom keiner Region zugeordnet werden wurde C16.9 (nicht näher bezeichnet) gewählt.

Neoadjuvante Therapie

Soweit keine Dokumentation über eine stattgefundene neoadjuvante Therapie vorlag, wurde für Patienten mit Frühkarzinomen und bei Erstdiagnose bereits metastasierten Karzinomen angenommen, dass keine neoadjuvante Therapie appliziert wurde.

Perioperative Mortalität

In dieser Untersuchung wird das Versterben als perioperative Mortalität aufgefasst, wenn der Patient gemäß internationaler Konvention entweder unter der Operation oder innerhalb von 30 Tagen nach der Operation verstorben ist beziehungsweise der Patient nach der Operation das Klinikum bis zu seinem Versterben nicht mehr verlassen hat.

Operationstechniken

Die Operationstechniken wurden in sechs Entitäten eingeteilt. Dabei wurde zunächst betrachtet, ob der Operationsfokus auf dem Magen oder dem Ösophagus lag und im Anschluss das Ausmaß der Resektion berücksichtigt:

Subtotale Gastrektomie

Operationen, die nur den Magen betrafen und dabei keine vollständige Gastrektomie ergaben.

Totale Gastrektomie

Eine vollständige Entfernung des Magens, bei der jedoch keine weiteren Organe reseziert wurden. Eine Ausnahme stellt die Resektion einer Ösophagus- bzw. Duodenalmanschette zur Einhaltung des Sicherheitsabstandes dar.

Erweiterte Gastrektomie

Die Resektion betrifft neben dem gesamten Magen weitere Organe wie beispielsweise Ösophagus, Milz, Pankreas, Leber oder größere Teile des Duodenums.

Distale Ösophagoektomie + proximale Gastrektomie

Es wurde ein distaler Teil des Ösophagus und ein proximaler Anteil des Magen entfernt; weitere Organe wurden nicht reseziert.

Thorakoabdominale Ösophagoektomie + proximale Gastrektomie

Es wurde der Ösophagus im thorakalen und abdominellen Teil sowie ein proximaler Anteil des Magens entfernt; weitere Organe wurden nicht reseziert.

Erweiterte thorakoabdominale Ösophagoektomie + proximale Gastrektomie

Es wurde der Ösophagus im thorakalen und abdominellen Teil sowie ein proximaler Anteil des Magens entfernt. Zusätzlich erstreckte sich die Resektion auf andere Organe wie beispielsweise Lunge, Leber, Milz, Pankreas oder größere Teile des Zwerchfells.

Eine während der Tumoroperation vorgenommene Gelegenheits-Cholezystektomie wurde nicht als Erweiterung der Operation gewertet.

Lymphadenektomie

Soweit das D-Level nicht eindeutig benannt war, wurde dieses anhand des Operationsberichtes und des histopathologischen Befundes nachbestimmt. Hierzu wurde die im Anhang angefügte Abbildung genutzt, welche die Zuordnung der Lymphknotenstationen zu den Lymphknotenkompartimenten am UKE darstellt.

Tabelle 38: Zuordnung der Lymphknotenstationen zu den Lymphknotenkompartimenten am UKE

Kompartiment	Lymphknotenstationen
Kompartiment 1	Stationen 1-6
Kompartiment 2	Stationen 7 - 12
Kompartiment 3	Stationen 13-18 + 110 – 112
Kompartiment 4	Weitere Lymphknotenstationen

Das D-Level wurde dann entsprechend der folgenden Einteilung festgelegt:

Tabelle 39: Zuordnung der D-Level entsprechend dem Lymphadenektomieumfang

Entfernte Lymphknotenkompartimente	D-Level Einstufung
Kompartiment 1 teilweise	D0
Kompartiment 1 komplett	D1
Kompartiment 1 komplett und Kompartiment 2 teilweise	D1+
Kompartiment 1 + 2 komplett	D2
Kompartiment 1 + 2 komplett und Kompartiment 3 teilweise	D2+
Kompartiment 1 + 2 + 3 komplett	D3
Kompartiment 1 + 2 + 3 komplett und weitere Lymphknoten	D3+

Die nach Lymphknotenfeldern gegliederte Lymphadenektomieeinteilung der proximalen AEG wurde für die Auswertung in dieses System eingegliedert. Dabei wurden Zweifeld-Lymphadenektomien als D2-Level und Dreifeld-Lymphadenektomien als D3-Level notiert.

Laurén-Klassifikation

War die Laurén-Klassifikation im histopathologischen Befund nicht eindeutig angegeben, wurde diese anhand der folgenden Tabelle aus der Befundbeschreibung nachbestimmt:

Tabelle 40: Histologische Einteilung der Laurén-Klassifikation Erstellt nach: Tannapfel 2013b, S. 264

Laurén-Klassifikation	Beschreibung
Intestinal	Gut bis mäßiggradig differenzierte papilläre, tubuläre
Intestinal	und muzinöse Adenokarzinome
Diffus	schlecht differenzierte tubuläre, papilläre oder
	muzinöse Adenokarzinome
	Siegelringzellkarzinome
	Undifferenzierte Karzinome
Mischtyp	Tumor mit intestinalen und diffusen Anteilen

Dosisreduktion

Eine Dosisreduktion wurde dokumentiert, wenn die applizierte Dosis von der Dosis die standardmäßig nach Protokoll verabreicht wird abwich. Ebenfalls als Dosisreduktion wurde es gewertet, wenn nicht alle Substanzen in einem oder mehreren Zyklen verabreicht wurden.

Zyklusreduktion

Eine Zyklusreduktion wurde dokumentiert, wenn die Anzahl der applizierten Zyklen von der Anzahl der nach Protokoll vorgesehenen Zyklen abwich.

2.2.6 Umgang mit nicht eindeutigen Werten

Datumsangaben

Für Datumsangaben, bei denen lediglich der Monat und das Jahr bekannt waren, ist der 15. des Monats als Datum gewählt worden.

Todestag

Wenn der genaue Tag des Versterbens nicht bekannt war, so wurde analog zu anderen Datumsangaben der 15. des Monats als Sterbetag angenommen. War neben dem Tag auch der Monat nicht bekannt, so wurde die Mitte des Zeitraumes, in dem der Patient verstorben sein muss, als Sterbedatum angenommen.

TNM-Klassifikation

Während des Untersuchungszeitraumes fand eine Aktualisierung der TNM-Klassifikation statt (Version 6 zu Version 7). Die Stadieneinteilung fand nach den jeweils aktuell gültigen TNM statt, wodurch dem Datensatz zwei leicht unterschiedliche Systeme zugrunde liegen.

2.2.7 Umgang mit fehlenden Werten

Soweit nur einzelne Datenpunkte zu einem Patienten nicht ermittelbar waren, wurde der Patient für jene Analysen ausgeschlossen, zu denen diese Daten notwendig gewesen wären. Für Analysen, welche die fehlenden Datenpunkte nicht unbedingt benötigten, wurde der Datensatz jedoch verwendet.

2.3 Datenschutz

In Übereinstimmung mit dem Hamburgischem Krankenhausgesetz (HmbKHG) wurden sämtliche Daten pseudonymisiert erhoben, wobei jedem Patienten zunächst eine ID-Nummer zugewiesen wurde. Die Anonymisierung der Datensätze erfolgte anschließend durch Löschung der ID zum frühestmöglichen Zeitpunkt. Die Auswertung und Publikation der Daten erfolgt(e) ausschließlich anonymisiert.

2.4 Datenauswertung

Die Auswertung der Daten erfolgte mit der Statistiksoftware JMP 13[®] (Version 13.0.0) des Herstellers SAS Institute Inc., USA. Für jede Analyse wurde eine entsprechende Protokolldatei gesichert, welche auch den zugrundeliegenden anonymisierten Datensatz enthält.

2.4.1 Datensätze

Für die Analyse wurden zwei Datensätze gebildet, welche die unter 2.2.3 genannten Auswertungsgruppen widerspiegeln.

Der Datensatz des Gesamtkollektivs wurde dabei für Analysen zur Patientenstruktur, der TNM-Stadien und des Stagings verwendet, um eine höhere Anzahl an Datensätzen analysieren zu können. Für den Vergleich der klinischen mit den pathologischen Tumorstadien wurden nochmals Untergruppen gebildet. Dabei sind zunächst die c/p-Stadien von Patienten ohne neoadjuvante Therapie betrachtet worden, um den Grad der Übereinstimmung zu ermitteln. Anschließend wurden ausschließlich die c/p-Stadien von Patienten mit neoadjuvanter Therapie verglichen, um einen möglichen Effekt dieser Behandlung auf die Tumorstadien zu erfassen. Der Datensatz der Untersuchungsgruppe wurde für Analysen zu den durchgeführten Therapien und die Ermittlung des Outcomes verwendet.

2.4.2 Deskriptive Statistiken

Für die deskriptiven Statistiken wurden die Daten mit der Funktion "Verteilungen" analysiert und entsprechenden Grafiken in Form von Kreis- und Säulendiagrammen erstellt.

Die für einzelne Analysen verwendete Anzahl an Patienten entspricht der vorher definierten Gesamtheit oder wird explizit genannt. Unterschiede zwischen Gruppen wurden mittels Chi²-Test analysiert; das Signifikanzniveau (α-Niveau) betrug 5 %.

2.4.3 Überlebenszeitanalysen

In den Überlebensanalysen wurde zunächst ermittelt, ob ein Patient zum Zeitpunkt der Erhebung bereits verstorben war (Gesamtüberleben) und ob zum Erhebungszeitpunkt bereits ein Rezidiv aufgetreten war (rezidivfreies Überleben). Zusätzlich wurde aus den erhobenen Daten die Gesamtüberlebenszeit und die rezidivfreie Überlebenszeit ermittelt.

Für diese vier Entitäten wurde anschließend getestet, ob bezüglich der folgenden Parameter signifikante Unterschiede nachweisbar waren:

Tabelle 41: Parameter deren Einfluss auf die Überlebensraten und -zeiten geprüft wurden

- Geschlecht
- Pathologisches Tumorstadium (Gruppiert)
- Pathologischer Nodalstatus
- Lymphadenektomie-Umfang (D-Level)
- Neoadjuvante Therapie (Ja/Nein)
- Tumortyp nach Laurén
- Residualtumor (R-Status)

Die Untersuchungen zum Gesamtüberleben und zum rezidivfreien Überleben wurden dabei unter Verwendung der Methoden der deskriptiven Statistik (2.4.2) durchgeführt.

Für die Analysen zur Überlebensdauer und der Wahrscheinlichkeit des rezidivfreien Überlebens wurden Kaplan-Meier-Schätzer verwendet. Unterschiede wurden mittels Log-Rank-Tests analysiert, das Signifikanzniveau (Alphaniveau) betrug ebenfalls 5 %. Die 1- und 5-Jahres-Überlebensraten wurden aus den entsprechenden Kaplan-Meier-Schätzern errechnet. Für die Vergleiche mit anderen Überlebenszeitanalysen wurden die Kaplan-Meier-Schätzer aus den publizierten Daten entnommen und unter Beachtung gleicher Achseneinstellungen über die Ergebnisse dieser Untersuchung projiziert.

2.5 Fremdleistungen

Eine statistische Beratung des Instituts für Medizinische Biometrie und Epidemiologie am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf wurde in Anspruch genommen.

3 Ergebnisse

Die Ergebnisse werden für die unter 2.2.3 beschriebenen Auswertungsgruppen jeweils separat dargestellt. Soweit keine Einschränkungen gemacht werden, liegen dabei jeweils Ergebnisse für alle Patienten der Auswertungsgruppe vor.

3.1 Das Gesamtkollektiv des UKE

Für die Auswertung des Gesamtkollektivs standen 260 anonymisierte Patientendatensätze zur Verfügung.

3.1.1 Verteilung nach Alter und Geschlecht

Das durchschnittliche Patientenalter betrug zum Zeitpunkt der Diagnosestellung 63,7 Jahre, wobei Männer im Durchschnitt 2,5 Jahre später (64,5 Jahre) als Frauen (62,0 Jahre) erkrankten. Der Anteil männlicher Patienten ist in etwa doppelt so groß wie der Anteil weiblicher Patienten (68,5 % vs. 31,5 %).

3.1.2 TNM- und UICC-Stadien behandelter Patienten

Für 257 Patienten konnte das UICC-Stadium ermittelt werden. Dabei wiesen 47 Patienten ein Frühkarzinom auf (pT1 cNM0 / pNM0) und 86 Patienten hatten bereits Fernmetastasen (cM1 oder pM1). Bei zwei Patienten war nach neoadjuvanter Therapie kein Tumor mehr feststellbar. Es ergab sich folgende Verteilung:

Tabelle 42: Einteilung des Gesamtkollektivs anhand der UICC-Klassifikation \dagger = nach neoadjuvanter Therapie

UICC-Stadium	Anzahl	Häufigkeit
-	2‡	0,8 %
IA	46	17,7 %
IB	14	5,4 %
IIA	37	14,2 %
IIB	26	10,0 %
IIIA	16	6,2 %
IIIB	16	6,2 %
IIIC	14	5,4 %
IV	86	33,1 %
Unbekannt	3	1,2 %
Summe	260	100,0 %

3.1.3 Verteilung der Tumorlokalisationen

Am häufigsten wurde das Karzinom des gastroösophagealen Übergangs und der Kardia diagnostiziert (35,8 %). In 21,9 % der Fälle lag ein Karzinom des Fundus ventriculi und in 19,6 % der Fälle ein Karzinom im Bereich des Antrum pyloricum vor. Bei 11,6 % der Patienten griff das Karzinom auf mehrere Teile des Magens über.

Tabelle 43: Einteilung des Gesamtkollektivs anhand der ICD-10-Klassifikation

ICD Code	Lokalisation	Absolut	Häufigkeit
C16.0	Gastroösophagealer Übergang und Kardia	93	35,8 %
C16.1	Fundus ventriculi	3	1,2 %
C16.2	Corpus ventriculi	57	21,9 %
C16.3	Antrum pyloricum	51	19,6 %
C16.4	Pylorus	3	1,2 %
C16.5	Kleine Kurvatur des Magens	5	1,9 %
C16.6	Große Kurvatur des Magens	4	1,5 %
C16.8	Mehrere Bereiche überlappend	31	11,9 %
C16.9	Nicht näher bezeichnet	13	5,0 %
Summe	-	260	100 %

In den 93 Fällen, in denen ein Karzinom des gastroösophagealen Übergangs oder der Kardia vorlag, konnte für 56 Patienten eine Angabe zur Klassifikation nach Siewert erhoben werden. Dabei trat das AEG II-Karzinom am häufigsten auf.

Tabelle 44: Einteilung des Gesamtkollektivs anhand der Siewert-Klassifikation

Siewert-Klassifikation	Anzahl	Häufigkeit
AEG I	15	26,8 %
AEG I-II	0	0,0 %
AEG II	26	46,4 %
AEG II-III	4	7,1 %
AEG III	11	19,6 %
Summe	56	100 %

3.1.4 Auftretende Tumortypen nach Laurén

Die histologische Klassifikation nach Laurén konnte für 228 Patienten erhoben werden. Am häufigsten wurde dabei der intestinale Typ (45,2 %) festgestellt, am zweithäufigsten der diffuse Typ (39,0 %). Bei 15,8 % der Patienten wurde ein Mischtyp diagnostiziert.

Tabelle 45: Einteilung des Gesamtkollektivs anhand der Laurén-Klassifikation

Laurén-Klassifikation	Anzahl	Häufigkeit
Intestinaler Typ	103	45,2 %
Diffuser Typ	89	39,0 %
Gemischter Typ	36	15,8 %
Summe	228	100,0 %

3.2 Die Untersuchungsgruppe

In der Untersuchungsgruppe standen 128 Patientendatensätze für die Auswertung zur Verfügung.

3.2.1 Verteilung nach Alter und Geschlecht

Das Patientenalter bei Diagnosestellung betrug im Mittel 62,4 Jahre. Dabei traten Karzinome bei den Männern im Durchschnitt 4 Jahre später (63,5 Jahre) als bei den Frauen (59,5 Jahre) auf. In der Untersuchungsgruppe waren 71,1 % der Patienten männlich.

3.2.2 Aufnahmezeitpunkt

118 (92,2 %) Patienten der Untersuchungsgruppe kamen ans UKE, um in kurativer Intention eine neoadjuvante, chirurgische und/oder adjuvante Therapie zu erhalten. Die restlichen 10 Patienten (7,8 %) stellten sich nach initial kurativer Behandlung an anderen Kliniken mit einem Lokalrezidiv oder Fernmetastasen zur weiteren Behandlung vor.

3.2.3 TNM- und UICC-Stadien behandelter Patienten

Von den 128 Patienten zeigten 4,7 % das pT1-Stadium, 28,9 % das pT2-Stadium, 45,3 % das pT3-Stadium und 20,3 % das pT4-Stadium. Bei einem Patienten war nach der Operation kein Tumor mehr nachweisbar (pT0).

Von diesen Patienten wiesen bereits 67,6 % ein positives Nodalstadium (pN+) auf. Bei vier Patienten (3,1 %) wurden unter initial kurativer Intention postoperativ Fernmetastasen festgestellt (pM1).

Die oben genannten Patienten teilen sich entsprechend der UICC-Klassifikation wie folgt auf:

Tabelle 46: Einteilung der Untersuchungsgruppe anhand der UICC-Klassifikation

UICC-Stadium	Anzahl	Häufigkeit
-	1	0,8 %
IA	1	0,8 %
IB	14	10,9 %
IIA	37	28,9 %
IIB	26	20,3 %
IIIA	16	12,5 %
IIIB	16	12,5 %
IIIC	13	10,2 %
IV	4	3,1 %
Summe	128	100,0 %

3.2.4 Verteilung der Tumorlokalisationen

Bei den Patienten der Untersuchungsgruppe trat das Karzinom des gastroösophagealen Übergangs und der Kardia mit 37,5 % am häufigsten auf. In 24,2 % der Fälle lag ein Korpuskarzinom und in 18,8 % ein Karzinom des Magenantrums vor. Bei 10,9 % der Patienten griff das Karzinom auf mehrere Teilbereiche des Magens über. Die verbleibenden 8,6 % verteilten sich auf Karzinome der großen und der kleinen Kurvatur, des Pylorus sowie nicht eindeutig zuzuordnenden Lokalisationen (z.B. Magenstumpfkarzinom).

Tabelle 47: Einteilung der Untersuchungsgruppe anhand der ICD-10-Klassifikation

ICD Code	Lokalisation	Absolut	Häufigkeit
C16.0	Gastroösophagealer Übergang und Kardia	48	37,5 %
C16.1	Fundus ventriculi	1	0,8 %
C16.2	Corpus ventriculi	31	24,2 %
C16.3	Antrum pyloricum	24	18,8 %
C16.4	Pylorus	2	1,6 %
C16.5	Kleine Kurvatur des Magens	2	1,6 %
C16.6	Große Kurvatur des Magens	2	1,6 %
C16.8	Mehrere Bereiche überlappend	14	10,9 %
C16.9	Nicht näher bezeichnet	4	3,1 %
Summe	-	128	100,0 %

Unter den Karzinomen im Bereich des gastroösophagealen Übergangs und der Kardia konnte für 37 Patienten die Einteilung anhand der Siewert-Klassifikation bestimmt werden. Es ergab sich folgende Aufteilung:

Tabelle 48: Einteilung der Untersuchungsgruppe anhand der Siewert-Klassifikation

Siewert-Klassifikation	Anzahl	Häufigkeit
AEG I	12	32,4 %
AEG I-II	0	0,0 %
AEG II	14	37,8 %
AEG II-III	3	8,1 %
AEG III	8	21,6 %
Summe	37	100,0 %

3.2.5 Auftretende Tumortypen nach Laurén

Der histologische Tumortyp nach Laurén konnte für 116 Patienten ermittelt werden. Dabei trat der diffuse Phänotyp mit 41,4 % am häufigsten auf.

Tabelle 49: Einteilung der Untersuchungsgruppe anhand der Laurén-Klassifikation

Laurén-Klassifikation	Anzahl	Häufigkeit
Diffuser Typ	48	41,4 %
Intestinaler Typ	40	34,5 %
Gemischter Typ	28	24,1 %
Summe	116	100,0 %

3.2.6 Zweit- und Drittneoplasien

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung wiesen 20,3 % (26 Patienten) neben einem Magenkarzinom weitere Karzinome in der Anamnese auf. Patienten, deren Magenkarzinom einem intestinalen oder gemischten Typ der Laurén-Klassifikation entsprach, hatten dabei häufiger eine Zweitneoplasie als Patienten mit diffusem Phänotyp (25 % vs. 18,8 %; p = 0,73).

Tabelle 50: Häufigkeit von Zweitneoplasien, aufgeteilt anhand der Laurén-Klassifikation

Laurén-Klassifikation	Anzahl de	Häufigkeit	
	Gesamt Mit Zweitneoplasie		
Diffuser Typ	48	9	18,8 %
Intestinaler Typ	40	10	25,0 %
Gemischter Typ	28	7	25,0 %
Unbekannt	12	0	0,0 %
Summe	128	26	20,3 %

3.3 Chirurgische Therapie am UKE

Die Daten in diesem Abschnitt beziehen sich auf die 117 Patienten der Untersuchungsgruppe, welche eine chirurgische Therapie am UKE erhielten. Die anderen 11 Patienten sind außerhalb des UKE operiert worden und werden hier nicht weiter betrachtet.

3.3.1 Neoadjuvante Vorbehandlung

Von den am UKE chirurgisch behandelten Patienten erhielten im Vorfeld 43 (36,8 %) eine neoadjuvante Therapie. Dies war bei 41 Patienten eine Chemotherapie und bei 2 Patienten eine kombinierte Radiochemotherapie.

3.3.2 Operationsausmaß

Das Operationsausmaß wurde wie unter 2.2.5 beschrieben eingeteilt. Die häufigste Operation war mit mehr als 50 % die erweiterte Gastrektomie. Insgesamt ergab sich folgende Verteilung:

Tabelle 51: Operationsausmaße für am UKE chirurgisch behandelte Patienten

Operationsausmaß	Anzahl	Häufigkeit
Erweiterte Gastrektomie	63	53,8 %
Totale Gastrektomie	30	25,6 %
Thorakoabd. Ösophagus- + prox. Magenteilresektion	13	11,1 %
Subtotale Gastrektomie	8	6,8 %
Dist. Ösophagoektomie + prox. Magenteilresektion	2	1,7 %
Erweiterte thorakoabd. Ösophagus- + prox. Magenteilresektion	1	0,9 %
Summe	117	100,0 %

3.3.3 Lymphadenektomie

Das Ausmaß der Lymphadenektomie wurde anhand der unter 2.2.5 genannten Kriterien eingeteilt. Dabei waren für 104 Patienten Daten zum erreichten D-Level verfügbar. Über 95 % der Patienten erhielten mindestens eine D2-Resektion.

Tabelle 52: Ausmaß der Lymphadenektomie für am UKE chirurgisch behandelte Patienten

Erreichtes D-Level	Anzahl	Häufigkeit
D1	2	1,9 %
D1+	3	2,9 %
D2	31	29,8 %
D2+	36	34,6 %
D3	27	26,0 %
D3+	5	4,8 %
Summe	104	100,0 %

Bei den am UKE durchgeführten Operationen wurden im Durchschnitt 27 Lymphknoten exstirpiert. Das Maximum lag bei 74, das Minimum bei 4 Lymphknoten. Bei 91,5 % aller Patienten wurden mindestens 15 Lymphknoten entfernt. Bei 43,6 % aller Patienten waren es 25 oder mehr Lymphknoten.

3.3.4 Rate an R0-Operationen

Eine vollständige Resektion ohne Tumorrestverbleib (R0) wurde bei 88,9 % der Patienten erreicht. Die 13 Patienten, welche lediglich R1 oder R2 reseziert werden konnten, hatten T3-und T4-Karzinome und bei 11 von ihnen lag ein nodal-positives Stadium (N+) vor.

3.3.5 Perioperative Mortalität

12 Patienten (10,3 %) sind unter der Operation oder an den unmittelbaren Folgen im Verlauf verstorben. Bis auf einen Patienten wiesen alle ein Alter \geq 65 Jahre auf. Generell zeigt sich ein signifikanter Altersunterschied zwischen den perioperativ verstorbenen und nicht verstorbenen Patienten (69,4 Jahre vs. 61,8 Jahre, p = 0,002)

3.3.6 Verweildauer

Die stationäre Aufenthaltsdauer wurde für die regulär entlassenen Patienten ermittelt. Davon ausgeschlossen waren folglich die 12 perioperativ verstorbenen Patienten. Für die verbleibenden 105 Patienten ergab sich eine mittlere Verweildauer von 19 Tagen (SD = 15 Tage), mit einem Minimum von 8 und einem Maximum von 126 Tagen. 90 % der Patienten wiesen eine Aufenthaltsdauer von 30 Tagen und weniger auf.

Wird die Verweildauer für die einzelnen Jahre 2008 – 2012 getrennt betrachtet und die zwei größten Ausreißer (2009: 96 Tage und 2011: 126 Tage) ausgeschlossen, so zeigt sich für die verbleibenden 99 Patienten eine leicht schwankende mittlere Dauer (15,1 – 19,1 Tage) im

Verlauf der Jahre ohne eindeutigen Trend. Die minimale Verweildauer beträgt in fast jedem Beobachtungsjahr 8 Tage.

Tabelle 53: Postoperative Verweildauer am UKE, aufgeteilt nach Jahren (geglättet)

			Jahr der Operation				
		2008	2009	2010	2011	2012	Alle
	Mittelwert	16,8	16,4	15,1	19,1	17,7	17,0
Verweildauer in	Minimal	8	8	8	8	9	8
Tagen	Maximal	37	43	27	34	36	43
	StdAbw.	8,8	7,7	5,6	8,0	7,2	7,6
	Fallzahl	20	26	18	20	15	99

3.4 Neoadjuvante Therapien

Von den 128 am UKE behandelten Patienten erhielten 45 (35,2 %) eine neoadjuvante Therapie. Diese war bei 43 Patienten eine Chemotherapie und bei 2 Patienten eine kombinierte Radiochemotherapie. Werden nur die 115 Patienten betrachtet, welche ein T3/4-Stadium aufwiesen oder einen positiven Nodalstatus (N+) hatten, erhielten 40 Patienten (34,8 %) eine neoadjuvante Therapie. Bezogen auf die gesamte Untersuchungsgruppe ergab sich für die einzelnen Untersuchungsjahre folgende Verteilung:

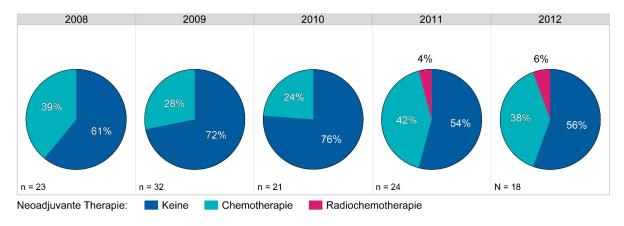


Abbildung 11: Patientenanteil mit neoadjuvanter Therapie, aufgeteilt nach Jahren

Dabei zeigte sich für die Jahre 2008 bis 2010 eine Abnahme des Patientenanteils mit neoadjuvanter Therapie. In den Jahren 2011 und 2012 erreicht dieser Patientenanteil sprunghaft erneut den Ursprungswert aus 2008 von ca. 40 %.

Der Patientenanteil mit einer neoadjuvanten Radiochemotherapie ist sehr gering. Er findet sich nur in den Jahren 2011 und 2012.

Verwendete Therapieregime

In der Patientengruppe mit präoperativer Chemotherapie wurden am häufigsten das ECX-(25,6 %), FLOT- (23,3 %), EOX- (18,6 %) und das ECF-Schema (14,0 %) verwendet. In zwei Fällen wurden mehrere Therapieregime verwendet. Der Patient, welcher eine Kombination aus Cisplatin und Gemcitabin erhielt, wurde unter der falschen Annahme eines Pankreaskarzinoms palliativ chemotherapiert, bis die Diagnose geändert wurde und eine kurative Behandlung begann.

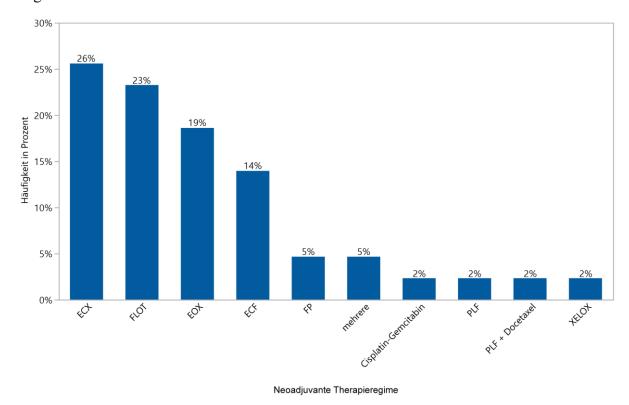


Abbildung 12: Applizierte neoadjuvante Chemotherapieregime

Eine Aufteilung der vier häufigsten Regime für die Untersuchungsjahre 2008-2012 (33 Patienten) ergab folgende Verteilung:

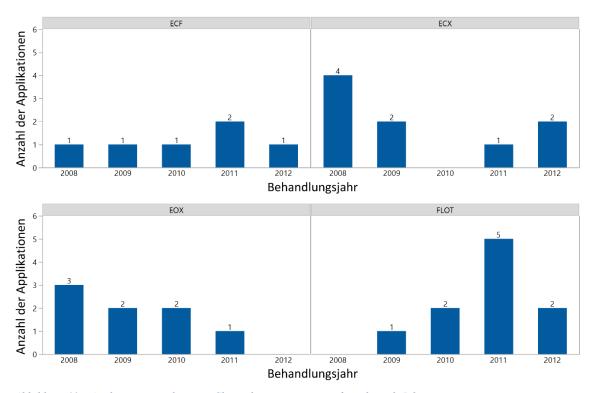


Abbildung 13: Applizierte neoadjuvante Chemotherapieregime, aufgeteilt nach Jahren

Es zeigte sich eine schwankende Häufigkeit der verschiedenen Therapieregime, wobei lediglich für das EOX-Regime eine abnehmende Tendenz vermutet werden kann.

Unter den 42 Patienten, welche eine regelhafte neoadjuvante Chemotherapie erhielten, wurde bei vier Patienten (9,5 %) eine Reduktion, bezogen auf die pro Zyklus applizierte Dosis, vorgenommen.

Von den 42 Patienten mit regelhafter neoadjuvanter Therapie erhielten 81,0 % alle vorgesehenen Zyklen, bei 19,0 % (8 Patienten) wurden weniger Zyklen appliziert als es das Protokoll vorsah.

Zwei Patienten erhielten eine kombinierte Radiochemotherapie. Ein Patient bekam als Chemotherapeutika Cisplatin und 5-Fu, der andere Patient nur 5-Fu – beides in den nach Protokoll vorgesehenen Dosierungen und Zyklen. Ebenso entsprach die applizierte Strahlendosis in beiden Fällen der Protokollvorgabe.

Einfluss einer neoadjuvanten Therapie auf den Behandlungsverlauf

Alle Patienten (45) konnten nach der neoadjuvanten Therapie einer Operation in kurativer Intention zugeführt werden.

Dabei wurde das Operationsausmaß durch eine neoadjuvante Therapie in der Gesamtbetrachtung nicht reduziert. Vielmehr zeigte sich bei Patienten mit neoadjuvanter Therapie ein höherer Anteil an erweiterten (p = 0.06) und ein geringerer Anteil an subtotalen Gastrektomien (p = 0.1).

Tabelle 54: Häufigkeit der Operationstechniken, aufgeteilt nach neoadjuvanter Therapie vs. direkter Chirurgie Abkürzungen: Neoadj. Th. = Neoadjuvante Therapie; prox. = proximal; dist. = distal; erw. = erweiterte; Thorakoabd. = Thorakoabdominale

Operationstechnik	Neoadj. Th.	Direkte Chirurgie
Subtotale Gastrektomie	2,2 %	12,0 %
Totale Gastrektomie	26,7 %	28,9 %
Erweiterte Gastrektomie	62,2 %	44,6 %
Dist. Ösophagoektomie + prox. Magenteilresektion	-	2,4 %
Thorakoabd. Ösophagus- + prox. Magenteilresektion	6,7 %	12,0 %
Erw. thorakoabd. Ösophagus- + prox. Magenteilresektion	2,0 %	-
Summe	100,0 %	100,0 %

Die perioperative Mortalität war durch eine vorangegangene neoadjuvante Therapie nicht erhöht (6,7 % vs. 10,8 %; p = 0,4); die postoperative Liegedauer verlängerte sich nicht (Mittelwert 17,3 Tage vs. 19,9 Tage; p = 0,8). Die R0-Resektionsrate war unter neoadjuvanter Therapie erhöht (93,3 % vs. 86,4 %; p = 0,22), jedoch ohne Erreichen des Signifikanzniveaus.

3.5 Adjuvante Therapien

Für 117 Patienten mit pM0-Stadium konnte erhoben werden, ob eine adjuvante Therapie erfolgt ist. Von diesen Patienten waren 10 verstorben, bevor eine adjuvante Therapie möglich gewesen wäre. Von den verbliebenen 107 Patienten erhielten 38 (35,5 %) eine adjuvante Therapie, welche sich in 30 Chemotherapien und 8 kombinierte Radiochemotherapien aufteilten. Stratifiziert nach den zugrundeliegenden Karzinomen ergibt sich folgende Aufteilung:

Tabelle 55: Patientenanteil mit adjuvanter Therapie, aufgeteilt anhand des pT-Stadiums

pT-Stadium	Anzahl Patienten	Davon mit adjuvanter Therapie	Anteil
0	1	0	0,0 %
1	5	1	20,0 %
2	32	12	37,5 %
3	51	16	31,4 %
4	18	9	50,0 %
Summe	107	38	35,5 %

Tabelle 56: Patientenanteil mit adjuvanter Therapie, aufgeteilt anhand des Nodalstatus

pN-Status	Anzahl Patienten	Davon mit adjuvanter Therapie	Anteil
0	27	4	14,8 %
+	80	34	42,5 %
Summe	107	38	35,5 %

In der Patientengruppe, welche eine adjuvante Chemotherapie erhielt, wurde mit je 13,3 % am häufigsten das EOX- sowie das FLOT-Regime appliziert. Insgesamt gibt es eine breite Verteilung der verwendeten Regime. In einem Fall wurde mehr als ein Regime verwendet.

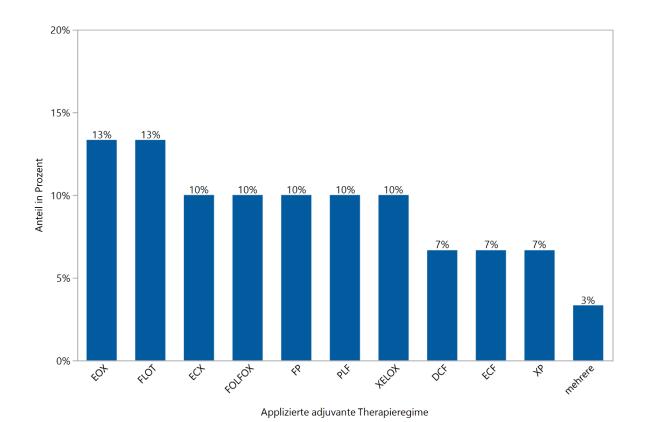


Abbildung 14: Applizierte adjuvante Chemotherapieregime

Für 27 bzw. 28 Patienten konnte erhoben werden, welche Dosis und wie viele Zyklen der Chemotherapie verabreicht wurden. Bei 11 Patienten (40,7 %) wurden Dosisreduktionen vorgenommen und bei 14 Patienten (50,0 %) wurden nicht alle Zyklen appliziert.

Bei den acht Patienten, die eine adjuvante Radiochemotherapie erhielten, wurde in drei Fällen (37,5 %) das McDonald Protokoll (Radiatio mit 5-Fluoruracil + Leucovorin) angewendet, in allen anderen Fällen jeweils unterschiedliche Regime.

Tabelle 57: Applizierte adjuvante Radiochemotherapieregime

Verwendetes Protokoll	Anzahl	Häufigkeit
McDonald	3	37,5 %
Radiatio mit XELOX	1	12,5 %
Radiatio mit FLOT	1	12,5 %
Radiatio mit PLF	1	12,5 %
Radiatio mit FP	1	12,5 %
Unbekannt	1	12,5 %
Summe	8	100,0 %

Für 6 bzw. 7 Patienten konnte erhoben werden, welche Dosis und wie viele Zyklen der Chemotherapie verabreicht worden sind. Es erhielt kein Patient eine Dosisreduktion, jedoch wurden bei 2 Patienten (28,6 %) nicht alle Zyklen appliziert.

3.6 Perioperative Therapien

Von den 45 Patienten mit neoadjuvanter Therapie konnte für 40 Patienten bestimmt werden, ob auch eine adjuvante Therapie erfolgt ist.

Von diesen 40 Patienten erhielten 15 (37,5 %) eine adjuvante Behandlung, darunter 14 Patienten, die sowohl prä- als auch postoperativ eine Chemotherapie erhielten und ein Patient, der eine neoadjuvante Radiochemotherapie sowie adjuvante Chemotherapie erhielt. Bezogen auf die Untersuchungsgruppe und abzüglich der 5 unklaren Fälle erhielten damit 12,2 % der Patienten (15 von 123) eine perioperative Therapie. Unter den Chemotherapien bekamen 11 Patienten adjuvant als auch neoadjuvant dasselbe Therapieschema:

Tabelle 58: Applizierte perioperative Chemotherapieregime

Therapieregime	ECX	FLOT	EOX	ECF	XELOX	Summe
Häufigkeit	3	3	2	2	1	11

3.7 Weitere Therapien

Von den am UKE behandelten Patienten erhielten 9 Patienten (7,7 %) während der Operation eine intraperitoneale Therapie. Davon bekamen 8 Patienten den Antikörper Catumaxomab verabreicht und ein Patient erhielt eine HIPEC. Alle Patienten mit intraperitonealer Therapie wurden am UKE chirurgisch behandelt. Die Patienten mit Antikörpertherapie waren ausnahmslos Studienpatienten der IP-CAT-GC-03-Studie.

3.8 Staging

Der Vergleich von klinischen und pathologischen Stadien wurde wie unter 2.4.1 beschrieben in zwei separate Betrachtungen aufgeteilt.

3.8.1 Übereinstimmung klinisches vs. pathologisches Staging

Untersucht wurden die Übereinstimmungen und Abweichungen im prä- und postoperativen Staging. Aus dem Datensatz von 260 Patienten wurden 78 ausgeschlossen, da sie eine neoadjuvante Therapie erhalten hatten oder dies nicht sicher auszuschließen war.

T-Stadium

Unter den verbleibenden 182 Patienten konnte für 106 das klinische und pathologische T-Stadium ausgewertet werden.

Tabelle 59: Übersicht klinisches vs. pathologisches T-Stadium ‡ = Zufallsbefund

	Klinisches T-Stadium (Gruppiert)					ert)
Pathologisches T-Stadium (Gruppiert)	0	1	2	3	4	Alle
0	0	1	0	0	0	1
1	1 [‡]	34	10	0	0	45
2	0	4	3	10	1	18
3	0	2	6	16	1	25
4	0	0	1	9	7	17
Alle	1	41	20	35	9	106

Bei den T1- und T3-Stadien ist die Übereinstimmung im prä- und postoperativen Staging am höchsten. Das Stadium pT2 wurde klinisch am häufigsten als T3 eingeschätzt. Beim pT4-Stadium wurde am häufigsten ein niedrigeres Stadium angenommen.

Tabelle 60: Übereinstimmung von klinischem und pathologischem Staging für das T-Stadium

Pathologisches T-Stadium		1 2		2	3		4	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Klinisches Stadium korrekt	34	75,6	3	16,7	16	64,0	7	41,2
Klinisches Stadium zu niedrig	1	2,2	4	22,2	8	32,0	10	58,8
Klinisches Stadium zu hoch	10	22,2	11	61,1	1	4,0	-	
Summe	45	100,0	18	100,0	25	100,0	17	100,0

Die positiv prädiktiven Werte für die einzelnen Tumorstadien betragen:

$$cT1 = 82.9 \%$$
; $cT2 = 15.0 \%$; $cT3 = 45.7 \%$; $cT4 = 77.8 \%$.

N-Stadium

Für 97 Patienten konnte das klinische und pathologische N-Stadium ausgewertet werden.

Tabelle 61: Übersicht klinisches vs. pathologisches N-Stadium Gruppiert anhand des Nodalstatus

	Klinisches N-Stadium (Gruppiert)			
Pathologisches N-Stadium (Gruppiert)	t) 0 + Al			
0	45	1	46	
+	25	26	51	
Alle	70	27	97	

Mit 96,3 % Übereinstimmung zwischen klinischem und pathologischem Staging wurden die nodal-negativen Patienten am häufigsten richtig erkannt. Bei den nodal-positiven Patienten betrug die richtige Übereinstimmung lediglich 64,3 %.

Tabelle 62: Übereinstimmung von klinischem und pathologischem Staging für das N-Stadium Gruppiert anhand des Nodalstatus

Dathalagisches N. Stadium		0	+		
Pathologisches N-Stadium	N	%	N	%	
Klinisches Stadium gleich	45	97,8	26	51,0	
Klinisches Stadium ungleich	1	2,2	25	49,0	
Summe	46	100,0	51	100,0	

Der positiv prädiktive Wert für das Stadium cN+ beträgt 96,3 %, der negativ prädiktive Wert für das Stadium cN0 ist mit 64,3 % deutlich schlechter.

M-Stadium

Für 144 Patienten konnte das klinische und pathologische M-Stadium ausgewertet werden.

Tabelle 63: Übersicht klinisches vs. pathologisches M-Stadium

	Klinisches M-Stadium				
Pathologisches M-Stadium	0	0 1 AI			
0	108	0	108		
1	4	32	36		
Alle	112	32	144		

Mit 100,0 % Übereinstimmung zwischen klinischem und pathologischem Staging wurden die Patienten im pM0-Stadium am häufigsten richtig erkannt. Bei Patienten mit pM1-Stadium betrug die richtige Übereinstimmung 88,9 %.

Tabelle 64: Übereinstimmung von klinischem und pathologischem Staging für das M-Stadium

Dothologisches M Stadium	()	1		
Pathologisches M-Stadium	N	%	N	%	
Klinisches Stadium gleich	108	100,0	32	88,9	
Klinisches Stadium ungleich	0	0,0	4	11,1	
Summe	108	100,0	36	100,0	

Der positiv prädiktive Wert für das Stadium cM+ beträgt 100,0 %, der negativ prädiktive Wert für das Stadium cM0 ist 96,4 %.

3.8.2 Klinisches vs. pathologisches Staging unter neoadjuvanter Therapie

Für diese Vergleiche wurden die 53 Patienten aus dem Gesamtkollektiv des UKE verwendet, welche eine neoadjuvante Therapie erhalten hatten.

T-Stadium

Für 11 Patienten konnte das klinische oder pathologische T-Stadium nicht erhoben werden, sodass für den Stadienvergleich 42 Patientendatensätze verblieben.

Es konnte bei 50,0 % der Patienten keine Veränderung zwischen den Stadien ermittelt werden und in 40,5 % der Fälle kam es zu einem Downstaging.

Tabelle 65: Übersicht klinisches vs. pathologisches T-Stadium unter neoadjuvanter Therapie

Dathalagisches T Stadium (gruppiort)	Klinisches T-Stadium (gruppiert)						
Pathologisches T-Stadium (gruppiert)	1	2	3	4	Alle		
0	0	0	1	1	2		
1	0	0	1	1	2		
2	0	2	4	4	10		
3	0	0	17	5	22		
4	0	0	4	2	6		
Alle	0	2	27	13	42		

Tabelle 66: Auswirkung einer neoadjuvanten Therapie auf das T-Stadium

Vergleich klinisches zu pathologischem Stadium	Absolut	Relativ
Keine Veränderung	21	50,0 %
T-Stadium kleiner (pT < cT)	17	40,5 %
T-Stadium größer (pT > cT)	4	9,5 %
Summe	42	100,0 %

N-Stadium

Für 6 Patienten konnte der klinische und/oder pathologische Lymphknotenstatus nicht erhoben werden, so dass 46 Patienten für den Vergleich verblieben.

Am häufigsten konnte mit 82,6 % keine Veränderung zwischen den Stadien ermittelt werden. In 15,2 % der Fälle wurden postoperativ keine Lymphknotenmetastasen festgestellt, obgleich solche präoperativ beschrieben worden waren. Nur in einem Fall wurden postoperativ nicht bekannte Lymphknotenmetastasen festgestellt.

Tabelle 67: Übersicht klinisches vs. pathologisches N-Stadium unter neoadjuvanter Therapie Gruppiert anhand des Nodalstatus

Pathologisches N-Stadium (gruppiert)	Klinisches N-Stadium (gruppiert)		
	0	+	Alle
0	4	7	11
+	1	34	35
Alle	5	41	46

Tabelle 68: Auswirkung einer neoadjuvanten Therapie auf das N-Stadium Gruppiert anhand des Nodalstatus

Vergleich klinisches zu pathologischem Stadium	Absolut	Relativ
Keine Veränderung	38	82,6 %
N-Stadium kleiner (cN+ aber pN0)	7	15,2 %
N-Stadium größer (cN0 aber pN+)	1	2,2 %
Summe	46	100,0 %

M-Stadium

Für 2 Patienten konnten keine Daten zum klinischen und/oder pathologischen Metastasenstatus erhoben werden. Unter den verbleibenden 50 Patienten kam es am häufigsten (86,0 %) zu keiner Veränderung zwischen den Stadien. In 12,0 % der Fälle wurden postoperativ keine Metastasen mehr festgestellt, obwohl sie zuvor im klinischen Staging beschrieben wurden.

Tabelle 69: Übersicht klinisches vs. pathologisches M-Stadium unter neoadjuvanter Therapie

Dathologisches M Stadium	Klinisches M-Stadium		
Pathologisches M-Stadium	0	1	Alle
0	39	6	45
1	1	4	5
Alle	40	10	50

Tabelle~70: Auswirkung~einer~neoadjuvanten~Therapie~auf~das~M-Stadium

Vergleich klinisches zu pathologischem Stadium	Absolut	Relativ
Keine Veränderung	43	86,0 %
M-Stadium kleiner (cM1 aber pM0)	6	12,0 %
M-Stadium größer (cM0 aber pM1)	1	2,0 %
Summe	50	100,0 %

3.9 Überleben

Die minimale Follow-Up Zeit für die Analysen zum Überleben und zur Rezidivfreiheit betrug 36 Monate.

3.9.1 Gesamtüberleben

Für 117 Patienten konnte der Überlebensstatus erhoben werden. Von diesen Patienten waren zum Erhebungszeitpunkt bereits mehr als zwei Drittel verstorben.

Tabelle 71: Gesamtüberleben innerhalb der Untersuchungsgruppe

Gesamtüberleben	Anzahl	Prozent
ja	31	26,5 %
nein	86	73,5 %
Summe	117	100,0 %

3.9.2 Einflüsse auf das Gesamtüberleben

Hinsichtlich des Gesamtüberlebens zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Tumorstadien (p = 0.03):

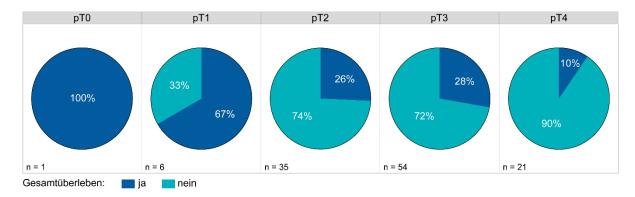


Abbildung 15: Gesamtüberleben, aufgeteilt anhand des pT-Stadiums

So haben in den Tumorstadien pT0 und pT1 mehr Patienten überlebt als bereits verstorben sind. Bei den Tumorstadien pT2 und pT3 sind mehr als 2/3 der Patienten verstorben, bei einem pT4-Stadium bereits 90 %.

Wird der Nodalstatus betrachtet, so zeigt sich eine signifikant erhöhte Sterberate von 85 % (p < 0.001) für Patienten mit Lymphknotenmetastasen (pN+) im Vergleich zu 40 % in der Patientengruppe mit nodal-negativem Status (pN0).

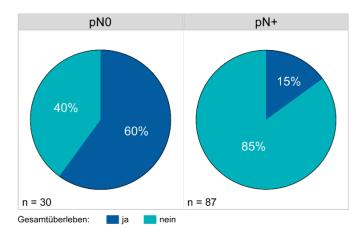


Abbildung 16: Gesamtüberleben, aufgeteilt anhand des pathologischen Nodalstatus

Unter den 115 Patienten deren R-Status ermittelt werden konnte, hat kein Patient mit R1- oder R2-Status überlebt (p = 0.005).

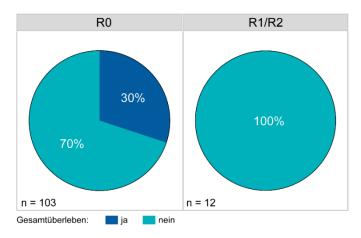


Abbildung 17: Gesamtüberleben, aufgeteilt anhand des R-Status

Für die weiteren untersuchten Parameter konnten keine signifikanten Unterschiede, bezüglich des Gesamtüberlebens, ermittelt werden:

Tabelle 72: Untersuchte Parameter ohne statistisch signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben

Parameter	Patientenanzahl	p-Wert
Geschlecht	117	0,997
Lymphadenektomieausmaß (D-Level)	97	0,927
Neoadjuvante Therapie (Ja/Nein)	117	0,261
Tumortyp nach Laurén	106	0,058

3.9.3 Gesamtüberlebenszeit

Die mittlere Überlebensdauer nach Diagnosestellung betrug 759 [SD \pm 657] Tage (ca. 25 Monate). Die aus dem Kaplan-Meier-Schätzer abgeleiteten Überlebensraten betrugen 73,6 % (95%-KI: 79,5-66,8 %) nach einem Jahr und 32,6 % (95%-KI: 40,8-25,3 %) nach fünf Jahren.

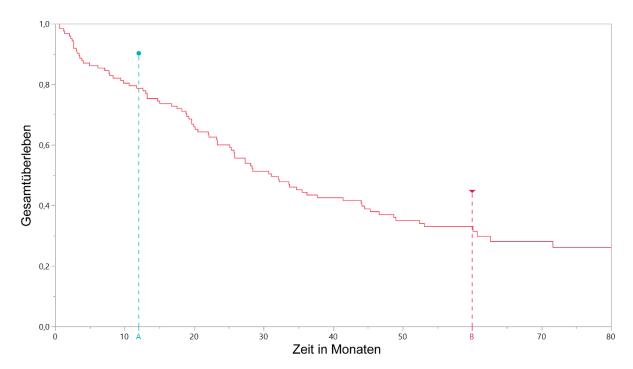


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Schätzer für das Gesamtüberleben A=1-Jahres-Überlebensrate; B=5-Jahres-Überlebensrate

3.9.4 Einflüsse auf die Gesamtüberlebenszeit

Statistisch signifikante Einflüsse auf die Überlebenszeit konnten für das Nodalstadium und das R-Stadium aufgezeigt werden. Dabei zeigte sich für Patienten mit negativem Nodalstadium eine deutlich erhöhte Überlebenszeit gegenüber nodal-positiven Patienten (p < 0.001).

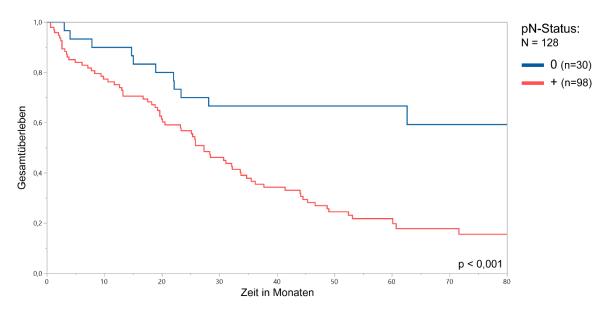


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Schätzer für die Gesamtüberlebensraten, aufgeteilt anhand des pathologischen Nodalstatus

Ebenso zeigte sich eine deutlich schlechtere Überlebensrate in der Patientengruppe mit einem Residualtumor (R1/2-Status) nach der Operation (p < 0.001).

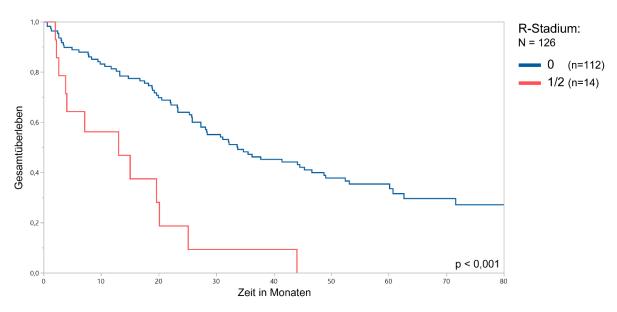


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Schätzer für die Gesamtüberlebensraten, aufgeteilt anhand des R-Stadiums

Für die weiteren untersuchten Parameter war kein statistisch signifikanter Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit nachweisbar:

Tabelle 73: Untersuchte Parameter ohne statistisch signifikanten Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit

Parameter	Patientenanzahl	p-Wert
Tumorstadium (pT)	128	0,157
Lymphadenektomieausmaß (D-Level)	108	0,816
Neoadjuvante Therapie (Ja/Nein)	128	0,720
Tumortyp nach Laurén	116	0,094
Geschlecht	128	0,580

3.10 Rezidivfreiheit

3.10.1 Rezidivfreies Überleben

Von den 128 Patienten konnten für 10 keine Daten zu einem möglichen Rezidivgeschehen erhoben werden. Weitere 21 Patienten waren entweder perioperativ verstorben (12 Patienten) oder haben nie Tumorfreiheit erreicht (9 Patienten). Von den verbleibenden 97 Patienten hatten 67 (69,1 %) zum Zeitpunkt der Erhebung bereits ein Rezidiv entwickelt, 30 Patienten (30,9 %) waren rezidivfrei.

Tabelle 74: Rezidivfreies Überleben innerhalb der Untersuchungsgruppe

Rezidivfreies Überleben	Anzahl	Prozent
ja	30	69,1 %
nein	67	30,9 %
Summe	97	100,0 %

3.10.2 Einflüsse auf das rezidivfreie Überleben

Wie bereits beim Gesamtüberleben zeigten sich auch für das rezidivfreie Überleben signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Tumorstadien (p = 0.04):

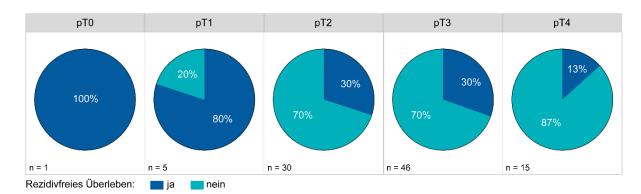


Abbildung 21: Rezidivfreies Überleben, aufgeteilt anhand des pT-Stadiums

Ebenso zeigte sich bei der Aufteilung entsprechend des Nodalstatus eine signifikant erhöhte Rezidivrate von 80 % (p < 0,001) für Patienten mit Lymphknotenbefall (pN+) im Vergleich zu 38 % in der Patientengruppe mit nodal-negativem Status (pN0).

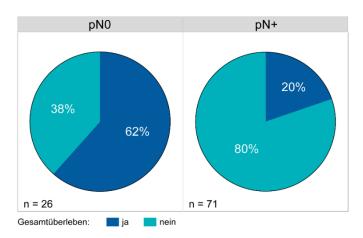


Abbildung 22: Rezidivfreies Überleben, aufgeteilt anhand des pathologischen Nodalstatus

Für die weiteren untersuchten Parameter war kein statistisch signifikanter Einfluss auf das rezidivfreie Überleben nachweisbar:

Tabelle 75: Untersuchte Parameter ohne statistisch signifikanten Einfluss auf das rezidivfreie Überleben

Parameter	Patientenanzahl	p-Wert
Lymphadenektomieausmaß (D-Level)	79	0,325
Neoadjuvante Therapie (Ja/Nein)	97	0,305
Tumortyp nach Laurén	87	0,229
Geschlecht	97	0,509

3.10.3 Rezidivfreie Überlebenszeit

Für 66 Patienten, die bereits ein Rezidiv aufwiesen, konnte der genaue Zeitpunkt des Auftretens ermittelt werden. Die mittlere Dauer zwischen der Operation und einem Rezidiv betrug dabei $599 [SD \pm 620] Tage$ (ca. 20 Monate).

Die aus dem Kaplan-Meier-Schätzer abgeleiteten Raten für das rezidivfreie Überleben waren 69,6 % (95%-KI: 76,2-61,9 %) nach einem Jahr und 29,8 % (95%-KI: 39,2-21,9 %) nach fünf Jahren.

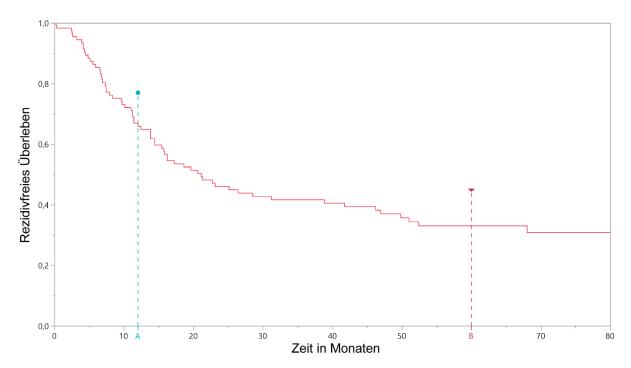


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Schätzer für die rezidivfreie Überlebensrate A = 1-Jahres-rezidivfreie-Überlebensrate; B = 5-Jahres-rezidivfreie-Überlebensrate

3.10.4 Einflüsse auf die rezidivfreie Überlebenszeit

Sowohl für das Tumorstadium als auch für das Nodalstadium ließ sich ein signifikanter Einfluss auf die rezidivfreie Überlebensdauer aufzeigen. Dabei zeigte sich eine abnehmende Wahrscheinlichkeit rezidivfrei zu überleben, je höher das Tumorstadium (pT1-4) postoperativ war (p < 0.001). Zwischen den pT-Stadien 2 und 3 ergab sich ein eher geringer Unterschied.

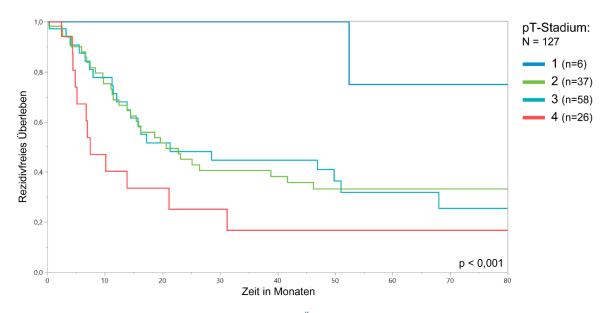


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Schätzer für die rezidivfreie Überlebensrate, aufgeteilt anhand des pT-Stadiums

Eine deutlich höhere Wahrscheinlichkeit für ein rezidivfreies Überleben (p < 0.001) hatten zudem Patienten, bei denen postoperativ keine Lymphknotenmetasten festgestellt wurden (pT0).

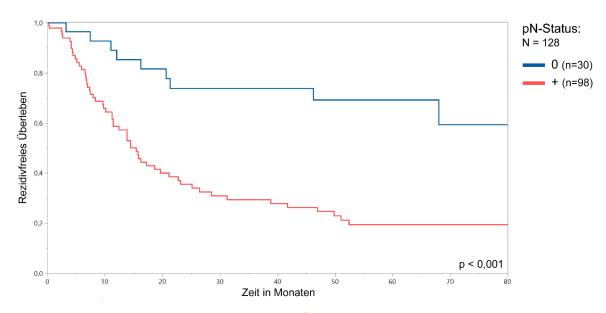


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Schätzer für die rezidivfreie Überlebensrate, aufgeteilt anhand des pathologischen Nodalstatus

Für die weiteren untersuchten Parameter war kein statistisch signifikanter Einfluss auf die rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit nachweisbar:

Tabelle 76: Untersuchte Parameter ohne statistisch signifikanten Einfluss auf die rezidivfreie Überlebensrate

Parameter	Patientenanzahl	p-Wert
Lymphadenektomieausmaß (D-Level)	108	0,283
Neoadjuvante Therapie (Ja/Nein)	128	0,179
Tumortyp nach Laurén	116	0,232
Geschlecht	128	0,467

4 Ergebnisdiskussion

Gegenstand dieser Arbeit war es, ein Patientenkollektiv mit lokal fortgeschrittenen Adenokarzinomen des Magens und des gastroösophagealen Übergangs aus den Jahren 2008 - 2012 hinsichtlich seiner Zusammensetzung sowie der angewendeten Therapien zu analysieren. Dabei sollte geprüft werden, ob das vorliegende Patientengut einem typischen Patientenkollektiv für diese Tumorentität entspricht und inwiefern neoadjuvante und perioperative Therapien in der klinischen Praxis am UKE implementiert wurden.

Weitere Ziele waren die Analyse der Exaktheit des therapieentscheidenden prätherapeutischen Stagings sowie die Bestimmung und Einstufung der Raten für das Gesamtüberleben und das rezidivfreie Überleben der am UKE behandelten Patienten.

4.1 Vollständigkeit und Qualität der Daten

Besonders bei Patienten, deren Behandlung im Wesentlichen vor der Einführung elektronischer Patientenakten stattfand, konnten mitunter nicht alle Daten erhoben werden. Trotzdem wurde die angestrebte Datenvollständigkeit von mindestens 90 % bis auf einige Ausnahmen erreicht:

Tabelle 77: Parameter mit einer Datenvollständigkeit von weniger als 90 % ¹ = Gesamtkollektiv; ² = Untersuchungsgruppe

- Siewert-Klassifikation (60,2 % bzw. 77,1 % 2)
- Laurén-Klassifikation (87,7 %¹)
- Lymphadenektomieausmaß [D-Level] (88,9 %)
- Dosis-/Zyklusreduktionen bei adjuvanter Chemotherapie (71,1 % / 73,7 %)
- Dosis-/Zyklusreduktionen bei adjuvanter Radiochemotherapie (75,0 % / 87,5 %)
- Adjuvante Radiochemotherapie-Regime (78,5 %)
- Perioperative Therapien (88,9 %)

Zum Teil noch geringere Vollständigkeiten ergaben sich bei den Daten für die Tumorstadienvergleiche, da hierbei zwingend das klinische und das pathologische Tumorstadium bekannt sein musste:

- Klinisches und pathologisches T-Stadium (58,2 %)
- Klinisches und pathologisches N-Stadium (53,3 %)
- Klinisches und pathologisches M-Stadium (79,1 %)
- Klinisches und pathologisches T-Stadium unter neoadjuvanter Therapie (79,2 %)
- Klinisches und pathologisches N-Stadium unter neoadjuvanter Therapie (86,8 %)

Durch die fehlenden Daten kam es in einigen Bereichen mit ohnehin schon geringer Datenzahl zu teilweise sehr geringen Mengen an validen Daten. Dies führte unter anderem dazu, dass eine detaillierte Analyse der Daten, insbesondere die Aufgliederung anhand weiterer Parameter, teilweise kaum möglich war. So standen beispielsweise für die Aufgliederung der vier häufigsten neoadjuvanten Chemotherapieregime nur 33 Patientendatensätze für die 5 Untersuchungsjahre zur Verfügung. Eine weitere Untergliederung der lediglich 15 Patienten mit perioperativer Therapie war hingegen nicht sinnvoll umsetzbar.

Ebenso gab es Einschränkungen in der Datenqualität der einzelnen Parameter, die sich aus verschiedenen Gründen ergeben. Unter anderem gab es geringe Veränderungen in der TNM-Klassifikation innerhalb des Beobachtungszeitraums, aufgrund des Versionswechsels im Jahr 2010 (siehe 1.5.1). Zusätzlich wurden die Karzinome des gastroösophagealen Übergangs mit der neuen Version anhand der Klassifikation für Ösophaguskarzinome gestaged, während bis dahin die Klassifikation für Magenkarzinome verwendet worden war. Für die Untersuchung kam es dabei jedoch nur zu kleineren Einschränkungen, da bei den Tumorstadien lediglich das Stadium 2b zum Stadium 3 "upgegraded" wurde und anstelle der genauen Tumorstadien soweit möglich nur die gruppierten Tumorstadien (siehe 2.2.5) verwendet wurden. Ebenso wurden anstelle der genauen Lymphknotenstadien der Lymphknotenstatus (nodal-positiv/negativ) verwendet, so dass die Verschiebungen innerhalb der N-Kategorie keine Auswirkungen auf die Analysen hatten. Zudem sind die Auswirkungen auf den Vergleich der klinischen und pathologischen Tumorstadien als gering zu bewerten, da i.d.R. für beide Entitäten die gleichen TNM-Versionen als Grundlage dienten. Für die (klinischen) Tumorstadien muss vor allem der Einfluss durch unterschiedliche Beurteiler bedacht werden, da neben am UKE "gestaged"-ten Patienten auch Patienten mit einem Staging aus anderen Häusern in die Analyse einflossen (Interobserver-Variabilität). Zusätzlich wurden Daten aus den Befunden nachträglich erhoben, wodurch es ebenfalls zu Ungenauigkeiten kommen kann. Dies gilt analog für weitere nachträglich gewonnene Daten, wie z.B. die Siewert-Klassifikation und das D-Level. Bei letzterem kommen außerdem die unterschiedlichen Auffassungen über die Zuordnung der

einzelnen Lymphknotenstationen zu den verschiedenen Kompartimenten hinzu, sowie unterschiedliche Resektionsdefinitionen hinsichtlich der Lymphknotenfelder (siehe 1.7.1.2) für unterschiedliche Tumore. Zugunsten einer besseren Auswertbarkeit wurde auf eine exakte Differenzierung und die damit einhergehende weitere Zersplitterung der Daten verzichtet. Auch die Überlebensdaten weisen Inhomogenitäten auf, da den einzelnen Datensätzen unterschiedliche Beobachtungszeiträume zugrunde liegen. Diesem Problem wurde mit der Verwendung von Kaplan-Meier-Schätzern begegnet, da sich die Daten so ohne zeitliche Verzerrungen zusammenfügen ließen.

4.2 Zusammensetzung und Repräsentativität der Patienten

Das durchschnittliche Patientenalter betrug 63,7 Jahre im Gesamtkollektiv und 62,4 Jahre in der Untersuchungsgruppe. Es handelt sich somit um ein im Vergleich eher junges Patientenkollektiv, da in Datenbankanalysen zu Magenkrebspatienten in Deutschland das durchschnittliche Alter mit 68 – 73 Jahren angegeben wird (Hiripi et al. 2012, Hamburgisches Krebsregister 2015). Ebenso lag der Anteil männlicher Patienten mit 68,5 % im Gesamtkollektiv sowie 71,1 % in der Untersuchungsgruppe deutlich über den durchschnittlichen Werten von 56 – 57 % (Hiripi et al. 2012, Hamburgisches Krebsregister 2015). Damit entsprechen die beiden Patientenkollektive (in Bezug auf Alter und Geschlecht) eher den Ösophaguskarzinomen, die ein Durchschnittsalter von 63 – 70 Jahren und einen Männeranteil von 77 – 80 % aufweisen (Hiripi et al. 2012, Hamburgisches Krebsregister 2015). Eine Erklärung hierfür könnte der relativ große Anteil an Karzinomen der Kardia und des gastroösophagealen Übergangs sein, die in beiden Auswertungsgruppen den größten Anteil mit 35,8 % bzw. 37,5 % ausmachten, da für diese Karzinome bekannt ist, dass sie deutlich häufiger bei Männern auftreten (Crew und Neugut 2006, Buas und Vaughan 2013) und ein geringeres Durchschnittsalter als Magenkarzinompatienten aufweisen (Siewert et al. 2000).

Tabelle 79: Vergleich der Tumorlokalisationen mit einer Datenbankanalyse Gesamtkollektiv (GK) und Untersuchungsgruppe (UG) mit Hiripi et al. 2012

Tumorlokalisation	UKE		Hirimi et al. 2012
rumoriokalisation	GK	UG	Hiripi et al. 2012
C16.0	35,8 %	37,5 %	17,4 %
C16.1	1,2 %	0,8 %	2,5 %
C16.2	21,9 %	24,2 %	16,0 %
C16.3	19,6 %	18,8 %	20,8 %
C16.4	1,2 %	1,6 %	2,0 %
C16.8	11,9 %	10,9 %	7,0 %
C16.5 + C16.6 + C16.9	8,4 %	6,3 %	34,4 %

Darüber hinaus zeigte sich, abgesehen von einem etwas erhöhten Anteil an Korpuskarzinomen (C16.2) und einem deutlichen geringen Anteil an uneindeutig zugeordneten Karzinomen (C16.5/C16.6/C16.9), eine ähnliche Verteilung der Tumorlokalisationen wie in einer deutschen Datenbankanalyse (Hiripi et al. 2012).

Unter den Karzinomen des gastroösophagealen Übergangs waren die AEG II-Karzinome im Gesamtkollektiv und der Untersuchungsgruppe die häufigste Entität, gefolgt von den AEG I- und den AEG III-Karzinomen. In einer ähnlichen Untersuchung zeigte sich hingegen eine gleichmäßigere Verteilung mit einem Maximum bei den AEG III-Karzinomen, gefolgt von den AEG I- und AEG II-Karzinomen (Siewert et al. 2000).

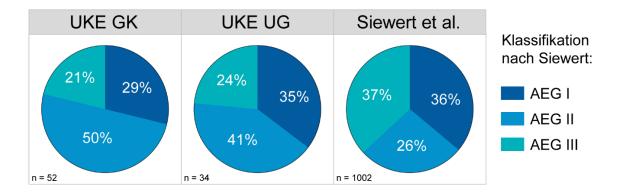


Abbildung 26: Häufigkeit der AEG-Klassen entsprechend der Siewert-Klassifikation Vergleich mit Siewert et al. 2000. Abkürzungen: GK = Gesamtkollektiv; UG = Untersuchungsgruppe

Die Unterschiede ergeben sich dabei am wahrscheinlichsten aus der vergleichsweise geringen Patientenzahl in dieser Untersuchung (52 Patienten bzw. 34 Patienten vs. 1002 Patienten).

Die Verteilung der Tumorstadien im Gesamtkollektiv entsprach in etwa den Ergebnissen der deutschen Magenkarzinom Studie (Siewert et al. 1998) und anderer monozentrischer Studien (Cunningham et al. 2005b), wobei sich ein größerer Anteil an UICC 2-Stadien mit einem dafür kleineren Anteil an UICC 3-Tumoren zeigte. Die UICC-Stadien der Untersuchungsgruppe waren aufgrund der Selektionskriterien verschoben, so dass sich ein entsprechend kleiner Anteil an UICC 1- und 4-Stadien ergab:

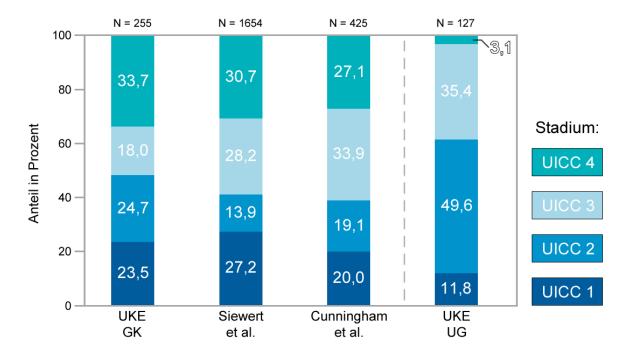


Abbildung 27: Verteilung der UICC-Stadien in der vorliegenden Untersuchung und anderen Studien Vergleich mit Siewert et al. 1998 und Cunningham et al. 2005b. Abkürzungen: GK = Gesamtkollektiv, UG = Untersuchungsgruppe

Dabei ist der Anteil an Patienten mit lokal fortgeschrittenen Stadien im Gesamtkollektiv und dem Kollektiv der deutschen Magenkarzinomstudie nahezu identisch (42,7 % vs. 42,1 %).

Die Einteilung anhand der Laurén-Klassifikation zeigt im Wesentlichen nur geringe Unterschiede zwischen den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung und den Ergebnissen der deutschen Magenkarzinomstudie (Siewert et al. 1998) sowie einer EORTC-Studie (Schuhmacher et al. 2010).

Tabelle 80: Karzinomanteile entsprechend der Laurén-Klassifikation in der vorliegenden Untersuchung und anderen Studien Vergleich zwischen dem Gesamtkollektiv (GK) sowie der Untersuchungsgruppe (UG) mit Schuhmacher et al. 2010 und Siewert et al. 1998

Laurén- Klassifikation	UKE GK	UKE UG	Schuhmacher et al. 2010	Siewert et al. 1998
Intestinal	45,2 %	41,4 %	45,8 %	51,9 %
Nicht-Intestinal	54,8 %	58,6 %	54,2 %	48,1 %

Der geringere Anteil intestinaler Karzinome in neueren Studien entspricht dabei dem Trend, da es in den letzten Jahren zu einer auffallenden Zunahme des nicht-intestinalen Phänotyps gekommen ist, ohne dass die Ursachen für diese Verschiebung bisher genau bekannt wären (Bergis und Trojan 2014).

Bei den Patienten der Untersuchungsgruppe waren in etwa 20 % der Fälle Zweitneoplasien in der Anamnese erhebbar. Auf der einen Seite beeinflussen diese Patienten zwar die Analysen für das (rezidivfreie) Überleben, gehören jedoch auf der anderen Seite zu einem durchschnittlichen Patientenkollektiv an einem Universitätsklinikum. Da in diesem Fall vor allem die Zusammensetzung und das Outcome eines solchen Kollektivs untersucht werden sollten, wurden auch Patienten mit Zweitneoplasien eingeschlossen.

Insgesamt kann das Patientenkollektiv des UKE als repräsentativ für Magenkarzinompatienten und Patienten mit einem Karzinom des gastroösophagealen Übergangs an einem universitären Tumorzentrum in Deutschland angesehen werden.

4.3 Staging

Da die optimale Therapie für Patienten vom Tumorstadium abhängt, ist ein möglichst exaktes Staging anzustreben. In der Untersuchung wurde zunächst die Exaktheit des Stagings analysiert. Zusätzlich wurden Unterschiede zwischen prä- und postoperativem Staging bei Applikation einer neoadjuvanten Therapie untersucht, welche in einem separaten Abschnitt betrachtet werden (siehe 4.4.2.1).

4.3.1 Genauigkeit des Staging

Die Analysen zur Genauigkeit des Stagings ergaben unterschiedliche Ergebnisse für die einzelnen Komponenten des TNM-Systems.

Für das T-Stadium betrug der Anteil korrekt eingestufter Patienten lediglich 56,6 %, mit einer Spannweite von 16,7 % (pT2) bis 75,6 % (pT1) für die einzelnen Tumorstadien. Der Anteil nicht korrekt gestagter Patienten verteilt sich mit je 21,7 % gleichmäßig auf Over- und Understaging. Dabei kam es im Stadium pT2 besonders häufig zu einem Overstaging (61,1 %), während ein Understaging am häufigsten im Stadium pT4 auftrat (58,8 %).

Die Exaktheit des Stagings liegt damit unterhalb der erwarteten Genauigkeit, die je nach Studie und Methode eine Treffergenauigkeit von ca. 66-75 % mittels Endosonographie (Cardoso et al. 2012, Ikoma et al. 2017) bzw. ca. 72-90 % mittels Computertomographie (Kwee und Kwee 2007, Seevaratnam et al. 2012) erreichen. Diesen Ergebnissen liegen jedoch oftmals kontrollierte Studien zugrunde und sie sind häufig in Asien durchgeführt worden, wo das Magenkarzinom aufgrund seiner weiten Verbreitung einen deutlich größeren Stellenwert einnimmt. Untersuchungen aus Deutschland, welche den klinischen Alltag besser abbilden, zeigen hingegen eine Treffgenauigkeit von ca. 46-62 % (Schwartz 2005, Jürgensen et al. 2013) und liegen damit deutlich näher an den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit.

Die hohe Rate an zu hoch eingeschätzten pT2-Karzinomen beruht zum einen auf der endosonographisch teilweise nur schwierigen Abgrenzbarkeit zum T3-Stadium (bedingt z.B. durch Inflammation oder Ulzeration) (Bentrem et al. 2007), zum anderen auch an der Leitlinienbestimmung endosonographisch als cT2 beschriebene Karzinome als cT3 zu klassifizieren, wenn sie in der Computertomographie als cT3-Karzinome beschrieben werden (UCCH 2017b). Dem gegenüber stehen vor allem die zu niedrig eingeschätzten pT4-Karzinome. Mit nur 41,2 % korrekt eingestuften Patienten liegt die Genauigkeit unter dem in einer Metastudie erreichten Wert von 79 % (Cardoso et al. 2012) für dieses Stadium. Ein möglicher Grund für solches Understaging ist beispielsweise die mikroskopische Invasion,

welche erst bei der histopathologischen Aufarbeitung erkannt werden kann. Bei Patienten mit einem Over- oder Understaging ist jedoch zu unterscheiden, ob lediglich das Tumorstadium falsch eingeschätzt wurde oder ob diese durch die Fehleinschätzung möglicherweise einer für sie suboptimalen Therapie zugeführt werden. Dies kann passieren, wenn ein pT1/2-Tumor als cT3/4 oder ein pT3/4-Tumor als cT1/2 eingeschätzt wird, da diese Tumorentitäten i.d.R. unterschiedlich behandelt werden, wobei jedoch auch der Nodalstatus einbezogen werden muss (siehe 1.7). Zu einer solchen T-Stadium-Verschiebung kam es in dieser Untersuchung bei 18,9 % der Patienten, womit die Häufigkeit im Bereich anderer Studien liegt, in denen solche Verschiebungen bei 11 – 26 % der Patienten vorkamen (Bentrem et al. 2007, Jürgensen et al. 2013, Fairweather et al. 2015).

Tabelle 81: Häufigkeit von Fehleinschätzungen im Staging, aufgeteilt anhand der Gruppen T1-2 und T3-4

Abweichung	Tumors	Häufiakoit		
Abweichung	Klinisch	Pathologisch	Häufigkeit	
Understaging	T1-2	T3-4	8,5 %	
Overstaging	T3-4	T1-2	10,4 %	

Der Nodalstatus wurde bei 73,2 % der Patienten richtig erkannt. Dabei ist davon auszugehen, dass für viele Patienten Ergebnisse der Endosonographie und der Computertomographie kombiniert bewertet wurden.

Studien, welche die Staginggenauigkeit für den N-Status untersuchen, erreichen bei Verwendung der Endosonographie Trefferquoten von ca. 43 – 71 % (Bentrem et al. 2007, Fairweather et al. 2015) und unter Einsatz der Computertomographie von ca. 66 – 78 % (Seevaratnam et al. 2012, Luo et al. 2017). Durch die Verwendung von Dual-Source-Computertomographen können höhere Genauigkeiten von ca. 84 % erzielt werden (Xie et al. 2018). Vergleichbare Studien aus dem klinischen Alltag erreichen Genauigkeiten von ca. 69 – 76 % (Schwartz 2005, Jürgensen et al. 2013). Bei fast allen Patienten, die nicht korrekt erkannt wurden, kam es zu einem Understaging und nur bei 1 % der Patienten zu einem Overstaging. Somit konnten klinisch beschriebene Lymphknotenmetastasen fast immer pathologisch bestätigt werden, was sich im hohen positiv prädiktiven Wert von 96,3 % widerspiegelt. Auf der anderen Seite sind tatsächlich vorliegende Lymphknotenmetastasen nur bei etwa der Hälfte der Patienten (51,0 %) bereits präoperativ korrekt erkannt worden, wodurch sich ein geringer negativ prädiktiver Wert ergibt (64,3 %). Analog zu Patienten mit einer Verschiebung des T-Stadiums kann es hierdurch zu einer suboptimalen Therapie kommen, da,

soweit Lymphknotenmetastasen bekannt sind, eine neoadjuvante Therapie in Betracht gezogen werden sollte (siehe 1.7.2.1). Der Vergleich mit anderen Studien zeigt jedoch, dass es sich bei der präoperativen Detektion vorhandener Lymphknotenmetastasen um ein generelles Problem handelt:

Tabelle 82: Positiv prädiktive Werte (PPV) und negativ prädiktive Werte (NPV) für verschiedene Stagingmethoden Vergleich zwischen dem Gesamtkollektiv und ähnlichen Untersuchungen. ¹ = dual-source dual-energy CT

Untersuchung	Stagingmethode	PPV	NPV
UKE Gesamtkollektiv	EUS + CT	96,3 %	64,3 %
Schwartz 2005	EUS	77,5 %	51,7 %
Bentrem et al. 2007	EUS	69,0 %	72,0 %
Fairweather et al. 2015	EUS	40,0 %	43,2 %
Fairweather et al. 2015	СТ	62,5 %	53,0 %
Kagedan et al. 2016	СТ	-	43,3 %
Luo et al. 2017	СТ	75,1 %	78,8 %
Xie et al. 2018	CT ¹	87,5 %	82,5 %

Eine der Hauptursachen hierfür ist, dass die Erkennung befallener Lymphknoten unter Verwendung von Computertomographie und Endosonographie allein nach morphologischen Gesichtspunkten erfolgen kann (Sendler 2000). Somit kommt es häufig zu Situationen, in denen Lymphknoten zwar bereits befallen sind, aber (noch) keine morphologischen Auffälligkeiten zeigen.

Ob bereits eine Metastasierung vorliegt wurde bei 97,2 % der Patienten korrekt ermittelt, womit das M-Stadium dass am zuverlässigsten ermittelte TNM-Merkmal in dieser Untersuchung war. Es kam zwar zu keinem Overstaging, jedoch wurde in 4 Fällen (2,8 %) eine pathologisch bestätigte Metastasierung klinisch nicht erkannt (Understaging). Nichtsdestotrotz liegt die Treffgenauigkeit deutlich über der in einer Metastudie ermittelten Genauigkeit für die Computertomographie (81,2 \pm 3,4 %), Abdominalsonographie (64,7 \pm 21,0 %) und auch Positronenemissionstomographie (88,2 \pm 5,8 %) (Seevaratnam et al. 2012).

4.3.2 Probleme und Lösungsansätze

Die in dieser und ähnlichen klinischen Untersuchungen (Schwartz 2005, Jürgensen et al. 2013) erreichten Genauigkeiten für das T-Stadium deuten auf einen Verbesserungsbedarf beim Staging hin. Da mit der vielfach eingesetzten Endosonographie bereits der Goldstandard verwendet wird (Menges et al. 2012), kann u.a. versucht werden, durch die Kombination von

Untersuchungen ein exakteres Staging zu erreichen. So weisen Studien darauf hin, dass der Zugang zu Zusatzinformationen die Genauigkeit der Endosonographie, im Vergleich zu verblindeten Untersuchern, steigern könnte (Meining et al. 2002). Zusätzlich unterliegt das Staging mittels Endosonographie einer erheblichen Interobserver-Variabilität (Meining et al. 2003), so dass bei Fällen in denen das Staging zu einer unmittelbaren Therapieentscheidung (pT1-2 vs. pT3.4 oder N0 vs. N+) führt, die Beurteilung durch mehr als einen Untersucher in Betracht gezogen werden sollte. Da die Genauigkeit zusätzlich durch die Erfahrung des Untersuchers deutlich beeinflusst wird (Schlick et al. 1999), sollte ein endosonographisches Staging stets von erfahrenen Untersuchern durchgeführt werden.

Die Ungenauigkeiten im N-Staging ergeben sich v.a. aus den nicht erkannten Patienten mit positivem Nodalstatus. Zur Verbesserung der Detektionsrate könnte bei Patienten mit einem erheblichen Risiko Lymphknotenmetastasen (siehe Abbildung 28) die für Positronenemissionstomographie als zusätzliches Staginginstrument herangezogen werden, soweit sich diese in den nach morphologischen Kriterien detektierenden Verfahren (Endosonographie / CT) nicht nachweisen lassen. Die PET hat für sich alleine zwar eine teils deutlich geringere Sensitivität als das CT mit Kontrastmittel (Kim et al. 2011), könnte aber v.a. bei Karzinomen, die eine Affinität zum Radiopharmakon aufweisen (fortgeschrittene Karzinome, proximale Karzinome, Nicht-Siegelringzellkarzinome) (Kaneko et al. 2015) Hinweise auf nicht erkannte Lymphknotenmetastasen geben.

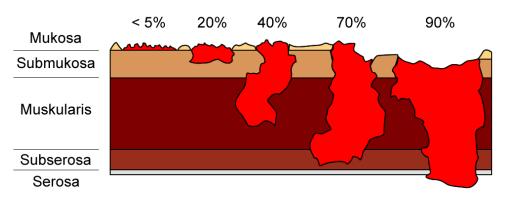


Abbildung 28: Wahrscheinlichkeit der Lymphknotenmetastasierung in Abhängigkeit von der Infiltrationstiefe Eigene Darstellung in Anlehnung an: Siewert et al. 1997, S. 867

Daneben könnte die endosonographisch gesteuerte Feinnadelaspirationsbiopsie (EUS-FNA) bei grenzwertig morphologisch veränderten Lymphknoten zum Einsatz kommen. Die Methode

bietet mit einer Sensitivität und Genauigkeit von 92 % große diagnostische Gewissheit bei sehr geringen Komplikationsraten (Wiersema et al. 1997). Da viele Patienten ohnehin ein endosonographisches Staging erhalten, kann die Punktion während dieser Untersuchung erfolgen. Aufgrund der geringen Invasivität und den sehr geringen Komplikationsraten ergibt sich eine hohe Patienten-Akzeptanz mit der Möglichkeit, die Untersuchung bei Bedarf zu wiederholen (Südhoff et al. 2004).

Fernmetastasen wurden zwar fast immer erkannt, trotzdem kam es bei 2,8 % der Patienten zu einem Understaging und in der Folge zu einem kurativen Operationsversuch. Die Möglichkeiten zur Verbesserung der Detektion sind stark von der Lokalisation abhängig. Selbst kleinere Lebermetastasen können durch ein Kontrastmittel-MRT mit sehr hoher Sensitivität (87-100 %) erfasst werden (Vreugdenburg et al. 2016). Um eine Peritonealkarzinose zu erkennen, können die Positronenemissionstomographie und die Staging-Laparoskopie genutzt werden. Die PET eignet sich aufgrund ihrer nur geringen Sensitivität von ca. 35 % (bei hoher Spezifität von 99 %) dabei jedoch eher als zusätzliche Modalität denn als eigenständige Stagingmethode (Lim et al. 2006). Die Staging-Laparoskopie hingegen vereint hohe Sensitivität mit hoher Spezifität (ca. 85 % bzw. 100 %) (Ramos et al. 2016). Zusätzlich bietet sie die Möglichkeit der laparoskopischen Ultraschalluntersuchung und der Durchführung einer diagnostischen Peritoneallavage. Allerdings handelt es sich um eine verhältnismäßig invasive Methode mit entsprechend höheren Raten an Komplikationen verglichen mit anderen Stagingmethoden und sollte daher nur bei Patienten mit vermuteten Fernmetastasen oder erhöhtem Risiko für diese eingesetzt werden (Machairas et al. 2017). Vor Beginn einer neoadjuvanten Chemotherapie wird die Laparoskopie in der neusten deutschen Leitlinie, welche sich noch in der Konsultationsphase befindet, empfohlen (Möhler et al. 2019).

Insgesamt sollte das Staging weniger nach einem starren Schema ablaufen, sondern individuell auf die Patientensituation, das Tumorstadium und das Risikoprofil des Patienten abgestimmt werden.

4.4 Eingesetzte Therapien

4.4.1 Chirurgische Therapie

Operationsumfang

Generell sollte der Operationsumfang so gering wie möglich gehalten werden, da perioperative Mortalität und Lebensqualität mit dem Resektionsausmaß korrelieren (Sendler et al. 2010, Schwarz 2013, Folprecht et al. 2015). Dennoch erhielten in dieser Untersuchung die meisten Patienten (> 50 %) eine erweiterte Gastrektomie, bei der neben dem Magen auch angrenzende Strukturen reseziert werden mussten. Diesen steht ein eher geringer Anteil an Patienten mit subtotaler Gastrektomie (6,8 %) bzw. proximaler Gastrektomie + distaler Ösophagoektomie (1,7 %) gegenüber.

Die geringe Rate an subtotalen Resektionen ist vor allem durch den hohen Anteil proximaler Karzinome (C16.0 – 16.2) und überlappender Karzinome (C16.8) von insgesamt 73,3 % bedingt. Die distalen Karzinome (C16.3 + C16.4), welche klassischerweise mittels subtotaler Gastrektomie operativ versorgt werden, machten in dieser Untersuchung nur 20,5 % aus und waren häufig im Tumorstadium 3-4 (58 %). Zusätzlich lag bei 75 % dieser Patienten ein diffuses Karzinom entsprechend der Laurén-Klassifikation vor, wodurch gemäß UKE-Leitlinie mindestens eine totale Gastrektomie erforderlich wurde (UCCH 2012). Darüber hinaus wurde die subtotale Resektion in der älteren UCCH-Leitlinie aus dem Jahr 2008 für Magenkarzinome nicht explizit als Operationsmodalität genannt (UCCH 2008).

Besonders im Vergleich mit anderen Studien verdeutlicht sich die geringe Anzahl subtotaler Operationen noch einmal. So betrug ihr Anteil in der deutschen Magenkarzinomstudie 23,1 %, bei 26,3 % distal lokalisierter Karzinome (Siewert et al. 1998). Auch in aktuelleren Single-Center-Studien ist der Anteil subtotaler Resektionen häufig höher:

Tabelle 83: Anteil der subtotalen Resektionen in vergleichbaren Single-Center-Studien n.a. = nicht angegeben

Untersuchung	Anzahl Patienten	Anteil distaler Karzinome	Anteil subtotaler Resektionen
Stiekema et al. 2013	132	37 %	47 %
Mickevicius et al. 2014	284	n.a.	82 %
Thomson et al. 2014	255	24 %	48 %

Allerdings enthalten diese Studien auch Patienten im UICC-Stadium I und teilweise werden subtotale Gastrektomien mit und ohne multiviszerale Resektion in einer Kategorie zusammengefasst (Mickevicius et al. 2014), wodurch sich ein grundsätzlich höherer Anteil subtotaler Resektionen ergibt. Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen wird in einer Untersuchung der Universitätsklinik Freiburg ein ebenfalls geringer Anteil an subtotalen Resektionen (12,5 %) erreicht, wobei auch in dieser Untersuchung ein hoher Anteil proximaler Karzinome (ca. 72 %) vorlag (Ruf 2010).

Insgesamt ist der Anteil subtotaler Resektionen von i.d.R. nicht beinflussbaren Faktoren wie Tumorlokalisation und -größe sowie dem vorliegenden histologischen Tumortyp abhängig. Somit lässt sich der Anteil an subtotalen Resektionen nicht über ein bestimmtes Maß hinaus steigern. Eine Verringerung des Operationsausmaßes könnte dennoch über die Applikation einer neoadjuvanten Chemotherapie erreicht werden, wenn in einem konkreten Fall allein die Tumorgröße der limitierende Faktor wäre. Jedoch zeigt sich eine höhere Rate an subtotalen Resektionen unter neoadjuvanter Chemotherapie weder in dieser Untersuchung noch in anderen vergleichbaren Studien (Schuhmacher et al. 2010, Ychou et al. 2011).

Lymphadenektomie

Fast alle am UKE behandelten Patienten (> 95 %) erhielten mindestens eine D2-Lymphadenektomie. Dies entspricht den deutschen und europäischen Leitlinien, in denen die D2-Resektion als anzustrebende Standardlymphadenektomie für lokal fortgeschrittene Karzinome definiert wird (Möhler et al. 2012, Smyth et al. 2016). Auch im Vergleich mit anderen Untersuchungen liegt das Ergebnis des UKE im Spitzenbereich.

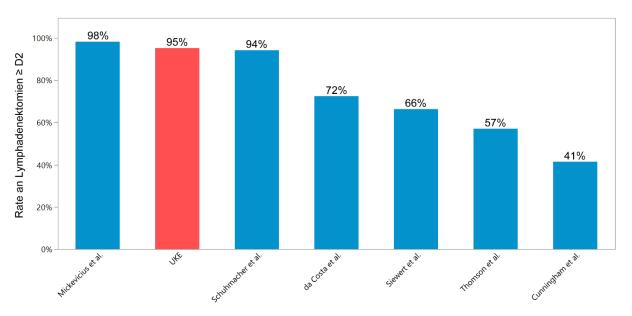


Abbildung 29: Raten an Lymphadenektomien ≥ D2. Vergleich UKE mit Da Costa et al. 2015, Mickevicius et al. 2014, Thomson et al. 2014, Siewert et al. 1998, Cunningham et al. 2006 und Schuhmacher et al. 2010

Die in der deutschen Magenkarzinomleitlinie bei der D2-Lymphadenektomie geforderte Dissektion von mindestens 25 Lymphknoten (Möhler et al. 2012) wurde jedoch nur bei 47 % der Patienten mit einer Lymphadenektomie ≥ D2 erreicht. In Vergleichsstudien liegt der Anteil an Patienten mit 25 oder mehr entfernten Lymphknoten zwischen 22 % und 66 % (Schumacher et al. 2009, Stiekema et al. 2013, Da Costa et al. 2015), womit die Resultate der vorliegenden Untersuchung im oberen Drittel anzusiedeln sind.

Unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse kann die Lymphadenektomie in der Untersuchungsgruppe als qualitativ hochwertig angesehen werden, auch wenn eine weitere Verbesserung möglich ist. Jedoch sollte dabei eher auf eine höhere Qualität denn auf eine Ausweitung der Dissektion gesetzt werden. Während sich bei einer größeren Anzahl entfernter Lymphknoten ein positiver Einfluss auf das Überleben ergibt (Liu et al. 2017), zeigt sich für die bei 30,8 % der Patienten erfolgte D3/D3+ Lymphadenektomie in Metastudien bislang kein Vorteil gegenüber der D2-Lymphadenektomie (Mocellin et al. 2015).

Radikalität und perioperative Mortalität

Eine vollständige Entfernung des Tumors (R0) gelang bei 88,9 % der am UKE operierten Patienten. Die somit erreichte Radikalität entspricht den Ergebnissen ähnlicher Studien, in denen der Anteil an Patienten mit R0-Resektion zwischen 75,0 % und 89,4 % betrug (Stahl et al. 2009, Ruf 2010, Schuhmacher et al. 2010, Ychou et al. 2011). Die Rate an vollständigen Tumorentfernungen ist dabei vor allem von den zugrundeliegenden Tumorstadien abhängig. Studien, welche auch T1-Karzinome und/oder keine bzw. wenige T3/4-Karzinome im Patientenkollektiv beinhalten, erreichen mitunter bessere Ergebnisse mit bis zu 92 % R0-Resektionen (Van Hagen et al. 2012, Stiekema et al. 2013). Da die am UKE chirurgisch behandelten Patienten kaum T1-, aber zu fast 70 % T3/4-Karzinome aufwiesen, kann die erzielte R0-Rate als gutes Ergebnis gewertet werden.

Die perioperative Mortalität betrug etwa 10 % und muss als vergleichsweise hoch angesehen werden, wobei besonders Patienten über 65 Jahre betroffen waren. Dieser signifikante Alterseinfluss konnte auch in einer Untersuchung der Universitätsklinik des Saarlandes aufgezeigt werden, wobei die perioperative Mortalität mit 7,9 % etwas niedriger war (Weidemann 2013). In anderen Studien erreicht die perioperative Mortalität Werte von etwa 1,6 − 4,6 % (Cunningham et al. 2006, Ychou et al. 2011, Stiekema et al. 2013, Thomson et al. 2014). In Metaanalysen liegen die Werte bei etwa 2,8 − 2,9 %, soweit die Operation von erfahrenen Chirurgen bzw. in Kliniken mit einem hohen Volumen (≥ 12/Jahr) dieser

Operationsart durchgeführt wird (Meyer 2005). Da für das UKE beides angenommen werden darf, müssen andere Faktoren für die erhöhte Mortalität in Betracht gezogen werden. Vor allem die große Anzahl erweiterter Operationen, welche durch die vielen fortgeschrittenen Befunde notwendig wurden, können als mit ursächlich angesehen werden. Folglich zeigt sich auch in Untersuchungen mit vorwiegend höheren Tumorstadien im Patientengut eine Erhöhung der perioperativen Mortalität auf Werte von 7,4 – 15,0 % (Stahl et al. 2009, Frank 2012). Zusätzlich führt auch die Definition der perioperativen Mortalität zu unterschiedlichen Ergebnissen. Während in dieser Untersuchung versucht wurde die unmittelbaren Folgen der Operation zu erfassen, beschränken sich viele Studien auf die Anzahl der Todesfälle innerhalb von 30 Tagen nach der Operation.

Verweildauer

Die am UKE chirurgisch behandelten Patienten hatten eine mittlere Verweildauer von 19 Tagen. Ergebnisse anderer Studien mit ähnlichem Kollektiv weisen eine Verweildauer von 13 – 21 Tagen auf (Cunningham et al. 2006, Stahl et al. 2009). Analysen aus anderen deutschen Zentren ergeben Verweildauern zwischen 21 und 25 Tagen, wobei sich erwartungsgemäß eine höhere Liegedauer für Patienten mit größerem Resektionsumfang zeigt (Frank 2012).

Die für die Eingriffe korrespondierenden Diagnosis Related Groups (DRG) aus dem Jahre 2010 (Mitte des Untersuchungszeitraumes) weisen eine mittlere Verweildauer von 18,7 bis 21 Tagen auf, je nach genauer Ziffer (G03A/B/C) (Reimbursement Institute 2010a, 2010b, 2010c). Folglich stimmt das vorliegende Untersuchungsergebnis sowohl mit anderen Studien als auch mit der Verweildauer nach DRG überein.

4.4.2 Multimodale Therapien

4.4.2.1 Neoadjuvante Therapie

Die neoadjuvante Therapie wird heutzutage als wichtiger Baustein in der Therapie für lokal fortgeschrittene Karzinome des Magens und des gastroösophagealen Übergangs anerkannt und ist in den meisten westlichen Leitlinien verankert (Möhler et al. 2012, Smyth et al. 2016, NCCN 2017a, 2017b, UCCH 2017a, 2017b). Auch in den Leitlinien, die im Untersuchungszeitraum gültig waren, wurde die neoadjuvante Therapie für diese Karzinome bereits berücksichtigt (Cunningham 2007, NCCN 2007a, 2007b, Cunningham und Oliveira 2008, UCCH 2008). Die Erhöhung des Evidenzlevels für die perioperative Chemotherapie bei lokal fortgeschrittenen Adenokarzinomen in der neuesten Leitlinie, welche sich derzeit noch in der Konsultationsphase

befindet, verdeutlicht noch einmal den Stellenwert einer neoadjuvanten Therapie (Möhler et al. 2019).

Dennoch erhielt nur ein Drittel der Patienten (35,2 %) in der Untersuchungsgruppe eine präoperative Therapie. Dabei wurde zu 95 % eine Chemotherapie appliziert, während die Radiochemotherapie nur selten neoadjuvant angewandt wurde. Soweit Stagingdaten verfügbar waren, lag bei allen Patienten ein cT3-4 Karzinom und/oder ein positiver Nodalstatus (cN+) in der klinischen Einschätzung vor. Bei zwei Patienten (1,6 %) waren darüber hinaus Fernmetastasen (cM1) vermutet worden. Somit erhielten, den UKE-Leitlinien entsprechend, fast nur Patienten in lokal fortgeschrittenen Stadien eine neoadjuvante Therapie, wobei auch für Patienten mit Fernmetastasen die Applikation einer Induktionschemotherapie samt nachfolgender Resektion leitlinienkonform ist.

Zwar kamen diverse Therapieregime zum Einsatz, jedoch wurden mit einem Anteil von insgesamt 82 % am häufigsten das ECX-, ECF-, EOX- und das FLOT-Regime verwendet. Bei ca. 91 % der Patienten konnte die neoadjuvante Therapie ohne Dosisreduktionen und bei ca. 82 % ohne Auslassung von Zyklen appliziert werden. Dabei verhinderte eine neoadjuvante Therapie zwar in keinem Fall eine Operation, führte jedoch auch nicht zu einem geringeren Resektionsausmaß:

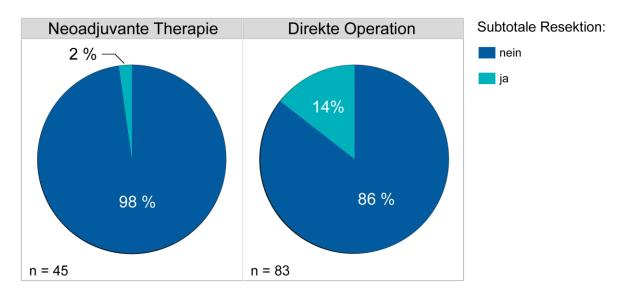


Abbildung 30: Anteil der subtotalen Resektionen unter neoadjuvanter Therapie vs. direkter Chirurgie

Die geringe Anzahl subtotaler Resektionen unter neoadjuvanter Therapie erklärt sich hauptsächlich durch den histologischen Tumortyp, da unter den Patienten mit distalen Karzinomen lediglich drei einen intestinalen Typ nach Laurén aufwiesen. Perioperative

Mortalität und Verweildauer wurden durch die neoadjuvante Therapie indes nicht erhöht. Darüber hinaus kam es in der Gruppe mit neoadjuvanter Therapie zwar häufiger zu R0-Resektionen (93 % vs. 86 %), dieser Unterschied erreichte jedoch keine Signifikanz (p = 0,22). Der Vergleich von klinischem und pathologischem Staging zeigte, dass es am häufigsten zu keiner Veränderung, am zweithäufigsten zu einem Downstaging und nur in seltenen Fällen zu einem Progress unter neoadjuvanter Therapie kam. Dabei war das postoperativ festgestellte T-, N- und M-Stadium bei 9,5 / 2,2 / 2,0 % größer als in der klinischen Einschätzung. Dem gegenüber stehen 40,5 / 15,2 / 12,0 % Patienten bei denen das T-, N- und M-Stadium postoperativ kleiner war als klinisch eingeschätzt, was zu einem Downstaging führte. Neben der neoadjuvanten Therapie wurde das Ergebnis jedoch auch durch die Ungenauigkeit des klinischen Stagings beeinflusst. So kann das besonders im T2-Stadium häufig auftretende Overstaging zu einer Überschätzung des Downstaging-Effekts einer neoadjuvanten Therapie führen.

Aufgrund der eher geringen Patientenanzahl ist eine Aussage zu Veränderungen über die Jahre nur schwer zu treffen. So zeigten sich zwar schwankende Häufigkeiten hinsichtlich des Anteils neoadjuvanter Therapien und den verwendeten Therapieregimen, jedoch ohne eindeutige Trends.

Neoadjuvante Therapien im Vergleich

In der zweiten deutschen Magenkarzinomstudie (QCGC 2007–2009) mit 2897 Patienten aus 141 Kliniken lag der Anteil neoadjuvanter Therapien bei 18 % (Ridwelski et al. 2013). Eine Subgruppenanalyse für die Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs zeigte hingegen eine höhere Rate von 34,4 % (Steinert et al. 2013). Single-Center-Analysen aus deutschen Kliniken weisen einen Patientenanteil von ca. 13 – 19 % mit neoadjuvanter Therapie auf, wobei diese Studien auch Daten aus der Zeit vor 2006 enthalten (Reim et al. 2013, Weidemann 2013). Somit lag der Patientenanteil mit neoadjuvanten Therapien am UKE über den Vergleichsdaten.

Dabei zeigte sich auch in vergleichbaren Studien weder eine Erhöhung der perioperativen Mortalität (Ridwelski et al. 2013, Ronellenfitsch et al. 2013), noch eine Verlängerung der postoperativen Verweildauer (Cunningham et al. 2006, Gaus 2007). Auch die Häufigkeit von Dosis- und Zyklusreduktionen entspricht im Wesentlichen den Ergebnissen anderer Studien (Cunningham et al. 2006, Stahl et al. 2009, Schuhmacher et al. 2010, Ychou et al. 2011). Die vergleichsweise geringen Raten an Reduktionen deuten auf eine gute Verträglichkeit der

gewählten Therapieregime hin und ermöglichten in den meisten Fällen die vollständige Applikation der geplanten Therapie sowie die Durchführung der geplanten Resektion in allen Fällen. Die bereits in vielen Studien beschriebene erhöhte Rate an R0-Resektionen unter neoadjuvanter Therapie (Stahl et al. 2009, Schuhmacher et al. 2010, Ychou et al. 2011) zeigte sich auch in dieser Untersuchung (+ 6,9 Prozentpunkte), jedoch ohne Erreichung des Signifikanzniveaus.

Um den Effekt des Downstagings zu quantifizieren, wird i.d.R. das Volumen des Tumors mittels Schnittbildtechnik berechnet (Gerhardt und Helmberger 2000) und/oder anhand des histologischen Regressionsgrades der Effekt einer zytotoxischen Therapie auf den Tumor evaluiert (Tannapfel 2013b). Da die Patientendaten in dieser Untersuchung allerdings erst retrospektiv erhoben worden sind, wurden anstelle dieser Verfahren ersatzweise die prä- und postoperativen TNM-Stadien verglichen. Diese unterliegen aufgrund der generellen Ungenauigkeiten des klinischen Stagings zwar einer nicht genau zu quantifizierenden Verzerrung, geben aber dennoch Hinweise auf die Effekte einer neoadjuvanten Therapie. So zeigen ähnliche Untersuchungen ein Downstaging von ca. 30 % innerhalb der UICC-Klassifikation (Ruf 2010) bzw. 88 % und 65 % für das T- und N-Stadium (Röper 2011). Die in der vorliegenden Untersuchung ermittelten Downstaging-Raten liegen sowohl für das T- als auch das N-Stadium darunter, wobei die eingangs beschriebenen Einschränkungen die vermutliche Ursache dieser deutlichen Differenz sind. Dennoch entspricht das Ergebnis im Trend den Vergleichsuntersuchungen.

Die aus einer neoadjuvanten Therapie resultierende Verzögerung zwischen Erstdiagnose und geplanter kurativer Operation kann zu einem Tumorprogress führen, welcher wiederum eine kurative Operation unmöglich machen kann. Während in anderen Studien solche Fälle durchaus beschrieben worden sind (Ychou et al. 2011, Van Hagen et al. 2012), konnten am UKE alle Patienten mit neoadjuvanter Therapie der geplanten kurativen Operation zugeführt werden. Somit lässt sich schlussfolgern, dass die applizierten neoadjuvanten Regime gut auf die Patienten abgestimmt waren und die Operation stets rechtzeitig eingeleitet wurde. Dies ist auch auf Kontrolluntersuchungen während der neoadjuvanten Therapie zurück zu führen, durch die ein Progress rechtzeitig erkannt werden soll. Insgesamt zeigt die neoadjuvante Therapie am UKE daher einen durchweg positiven Einfluss auf das Tumorstadium, ohne die weitere Behandlung zu kompromittieren.

4.4.2.2 Adjuvante und perioperative Therapie

Der Stellenwert einer alleinigen adjuvanten Therapie konnte durch große Metastudien bereits demonstriert werden (Janunger et al. 2002, Paoletti et al. 2010). Aufgrund des nur begrenzten Nutzens wird die adjuvante Therapie in der deutschen S-3 Leitlinie lediglich dann empfohlen, wenn auch eine präoperative Therapie (im Sinne einer perioperativen Therapie) appliziert oder eine neoadjuvante Therapie aufgrund unzureichender Stagingmaßnahmen unterlassen wurde (Möhler et al. 2012).

Insgesamt erhielten 38 Patienten (35,5 %) in der Untersuchungsgruppe eine adjuvante Therapie, von denen wiederum nur ca. 40 % bereits im Vorfeld eine neoadjuvante Therapie erhalten hatten. Nahezu alle Patienten mit alleiniger adjuvanter Therapie hatten ein T4-Stadium und/oder einen positiven Nodalstatus, welcher bei ca. 40 % der Patienten erst postoperativ festgestellt wurde, da er im präoperativen Staging nicht erkannt worden war.

Die applizierten Chemotherapie-Regime und Radiochemotherapie-Regime variierten stark; Dosis- und Zyklusreduktionen waren zumindest bei Patienten mit Chemotherapie häufig (ca. 40 bzw. 50 %). Ebenso kamen für die perioperative Chemotherapie diverse Regime zum Einsatz. Aufgrund des nur geringen Anteils an Patienten mit perioperativer Therapie (n = 15) war eine weitere Aufgliederung dieser Modalität nicht sinnvoll darstellbar.

Adjuvante und perioperative Therapien im Vergleich

Daten einer vergleichbaren Studie beziffern den Anteil adjuvanter Therapien auf 11,4 % (Weidemann 2013). Die geringe Anzahl an perioperativen Therapien begründet sich am ehesten durch die Belastungen der vorausgegangenen Therapie (Operation + präoperative Therapie). So liegt der Patientenanteil, welcher im Rahmen einer perioperativen Therapie eine geplante adjuvante Therapie tatsächlich beginnt, häufig nur im Bereich von 50 – 70 % (Cunningham et al. 2006, Ychou et al. 2011). Studien ohne neoadjuvante Therapie erreichen deutlich bessere Raten von bis zu 98 % (Sasako et al. 2011, Bang et al. 2012). Analog zu den vorliegenden Ergebnissen kommt es auch in Vergleichsarbeiten (sehr) häufig zu Dosis- (33 – 90 %) und Zyklusmodifikationen (24,1 – 33 %) (Cunningham et al. 2006, Ychou et al. 2011, Bang et al. 2012). Dennoch zeigen Metastudien ein signifikant besseres Outcome für Patienten mit perioperativer Therapie im Vergleich zur alleinigen adjuvanten Therapie (Yang et al. 2015), weshalb eine Erhöhung des Anteils perioperativer Therapien angestrebt werden sollte.

4.4.2.3 Weitere Therapieformen

Neben neoadjuvanten und adjuvanten Therapien erhielt ein Teil der Patienten (7,7 %) eine intraperitoneale Therapie, welche bereits intraoperativ begonnen wurde. Abgesehen von einem Patienten, der eine HIPEC erhielt, handelte es sich um Studienpatienten der Phase II IP-CAT-GC-03-Studie. Diese erhielten nach einer neoadjuvanten Chemotherapie mit kurativer Resektion den trifunktionalen Antikörper Catumaxomab intra- und postoperativ. Es zeigte sich eine akzeptable Komplikationsrate, welche gering genug ist, um in Phase III-Studien weitere Untersuchungen zu Wirksamkeit und Sicherheit durchzuführen (Bokemeyer et al. 2015). Inwiefern eine HIPEC das Outcome für Patienten mit Serosainfiltration, positivem Nodalstatus oder positiver Peritoneallavage beeinflusst, ist Untersuchungsgegenstand aktuell laufender Phase III-Studien (Glehen et al. 2014).

Aufgrund des noch unklaren Nutzens der intraperitonealen Therapien für Patienten mit lokal fortgeschrittenen Magenkarzinomen bleibt der Praxiseinsatz weiterhin auf Studien beschränkt. In keiner der vorliegenden ähnlichen Untersuchungen wurden Patienten in kurativer Intention mittels einer solchen Therapie im klinischen Alltag behandelt.

4.5 Leitlinienadhärenz

Während die deutsche S3-Leitlinie für die Adenokarzinome des Magens und des gastroösophagealen Übergangs erst im Jahr 2012 implementiert wurde (Möhler et al. 2012), wurden auf europäischer Ebene schon vor Beginn und während des Untersuchungszeitraumes Leitlinien durch die ESMO veröffentlicht (Cunningham et al. 2005a, Cunningham 2007, Cunningham und Oliveira 2008, Jackson et al. 2009, Okines et al. 2010). Darüber hinaus existierten auch bereits klinikeigene Leitlinien des Universitären Cancer Center Hamburgs am UKE (UCCH 2008, 2012).

Neoadjuvante Therapien

Die Leitlinien der ESMO definierten im Untersuchungszeitraum die neoadjuvante Therapie, im Rahmen einer perioperativen Therapie, als Standardbehandlung für lokal (fortgeschrittene) Magenkarzinome (Cunningham 2007, Cunningham und Oliveira 2008, Okines et al. 2010). Damit konform wurde auch in den Leitlinien des UKE die neoadjuvante Therapie als Standard für diese Entität angesehen (UCCH 2008). Detailliert wurde für die Stadien T1-2 N0 eine direkte chirurgische Versorgung und für die Stadien T3-4 N0 oder T1-4 N+ eine perioperative Chemotherapie empfohlen.

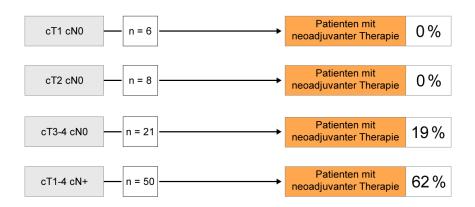


Abbildung 31: Vergleich der Patientenanteile mit neoadjuvanter Therapie für verschiedene cTN-Gruppen

Während die Patienten in den Stadien cT1-2 N0 zu 100 % leitlinienkonform einer primären Operation zugeführt wurden, erhielten nur 19 – 62 % der Patienten mit lokal fortgeschrittenen Karzinomen eine neoadjuvante Therapie. Insgesamt erhielt also nur in etwa jeder zweite Patient mit einem lokal fortgeschrittenen Karzinom die für ihn laut Leitlinie vorgesehene Therapie.

Operationsausmaß

Die Empfehlungen zum Operationsausmaß der UCCH-Leitlinien unterscheiden sich zwischen den verschiedenen Jahren. In der Leitlinie aus dem Jahr 2008 wird lediglich zwischen "Gastrektomie" und "erweiterte Gastrektomie" unterschieden, ohne ein Selektionskriterium zu nennen (UCCH 2008). Dem gegenüber steht die Leitlinie aus dem Jahr 2012, in welcher der histologische Tumortyp nach Laurén ausschlaggebend für das Resektionsverfahren ist. Intestinale Karzinome können mittels subtotaler Gastrektomie behandelt werden, diffuse Karzinome bedürfen mindestens einer totalen Gastrektomie (UCCH 2012).

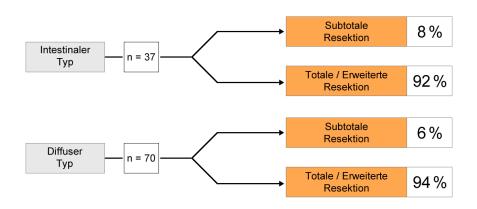


Abbildung 32: Operationsumfang, aufgeteilt anhand der Laurén-Klassifikation für am UKE operierte Patienten

Der bereits ermittelte sehr geringe Anteil an subtotalen Resektionen spiegelt sich auch in der Aufteilung entsprechend der Laurén-Klassifikation wider. Trotzdem kam es auch bei Patienten mit nicht-intestinalen Karzinomen zu subtotalen Resektionen. Dies kann zumindest bei der Hälfte der Fälle (2 Patienten) auf Karzinome mit diffusen und intestinalen Anteilen zurückgeführt werden. Bei diesen besteht die Möglichkeit, dass im Rahmen der Staging-Biopsien nur die intestinalen Anteile und erst in der histopathologischen Aufarbeitung zusätzlich diffuse Anteile erkannt werden. Für die anderen beiden Fälle konnten die Gründe retrospektiv nicht mehr eindeutig rekonstruiert werden.

Lymphadenektomie

Seit 2012 ist in der deutschen S3-Leitlinie die D2-Lymphadenektomie als Standard für die Resektion der regionären Lymphknoten definiert (Möhler et al. 2012). Die in den vorangegangenen Jahren publizierten Leitlinien der ESMO beurteilen die D2-Lymphadenektomie zunächst noch kritisch, während sie in späteren Jahren empfohlen wird (Cunningham 2007, Cunningham und Oliveira 2008, Jackson et al. 2009, Okines et al. 2010). Die klinikeigenen Leitlinien präferierten im gesamten Untersuchungszeitraum die D2-Lymphadenektomie (UCCH 2008, 2012).

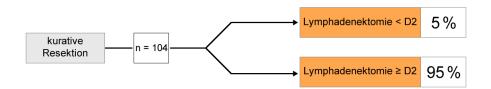


Abbildung 33: Häufigkeit von Lymphadenektomien ≥ D2 bei kurativen Resektionen

Die meisten Patienten mit einer Lymphadenektomie < D2 wurden chirurgisch mittels subtotaler Resektion behandelt; fast alle waren nodal-negativ. Zusätzlich wurden diese Patienten in den Jahren bis 2010 operiert, einem Zeitraum, in dem die D2-Lymphadenektomie bei westlichen Patienten aufgrund der Studienlage (Bonenkamp et al. 1995) noch nicht als unbedingt vorteilhaft angesehen werden konnte. Trotzdem bestand eine hohe Leitlinienadhärenz: Fast alle am UKE chirurgisch behandelten Patienten erhielten bereits seit 2008 mindestens eine D2-Lymphadenektomie.

Adjuvante und perioperative Therapien

Die alleinige adjuvante Radiochemo- oder Chemotherapie nach erfolgter primärer R0-Resektion wird in den Leitlinien nicht empfohlen. Vielmehr sprechen sich diese dafür aus, eine präoperativ begonnene Therapie im Sinne einer perioperativen Therapie auch postoperativ fortzusetzen. (Cunningham und Oliveira 2008, Jackson et al. 2009, Okines et al. 2010, Möhler et al. 2012) Die klinikeigenen Leitlinien präferieren ebenfalls eine perioperative Therapie und befürworten die alleinige adjuvante Therapie nur, falls keine präoperative Therapie durchgeführt wurde und bestimmte Tumorstadien vorliegen. So wird in den Leitlinien zu Beginn des Untersuchungszeitraumes, neben einem ausreichend guten Allgemeinzustand des Patienten, eine Lymphadenektomie von < 15 Lymphknoten als Hauptkriterium genannt (UCCH 2008). In der Leitlinie aus dem Jahr 2012 wird für die Tumorstadien T4 N0 sowie T1-4 N1-2 eine adjuvante Chemotherapie und für die Tumorstadien T1-4 N3 eine adjuvante Radiochemotherapie empfohlen (UCCH 2012).

Insgesamt wurden 19 von 59 Patienten (32,2 %) nach einer primären R0-Resektion einer adjuvanten Therapie zugeführt:

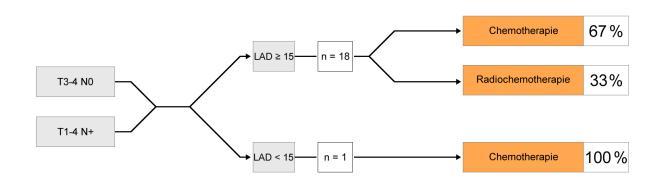


Abbildung 34: Applizierte adjuvante Therapien nach primärer R0-Resektion, aufgeteilt anhand der Anzahl entfernter Lymphknoten nach den Kriterien der UCCH-Leitlinie im Jahr 2008
Abkürzungen: LAD = Anzahl der entfernten Lymphknoten in der Lymphadenektomie

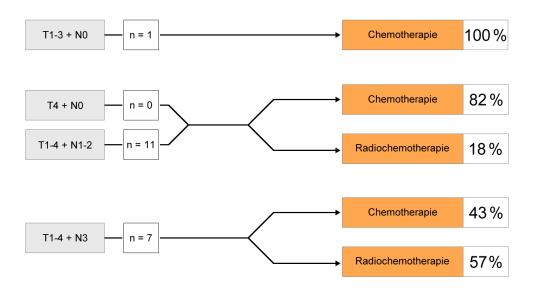


Abbildung 35: Applizierte adjuvante Therapien nach primärer R0-Resektion, aufgeteilt anhand des pT- und pN-Stadiums nach den Kriterien der UCCH-Leitlinie im Jahr 2012

Wird die Stärke der Adhärenz für beide UKE-Leitlinienversionen getrennt betrachtet, ergeben sich annähernd gleiche Werte (63 % vs. 68 %). Während auf Grundlage der Leitlinie von 2008 vor allem mehr Patienten als vorgesehen eine Radiochemotherapie bekamen, war dies bezogen auf die Leitlinie aus dem Jahr 2012 genau umgekehrt; besonders Patienten im N3-Stadium erhielten die für sie präferierte Radiochemotherapie nur in etwas mehr als der Hälfte der Fälle.

Soweit ermittelbar, erhielten von den Patienten mit neoadjuvanter Therapie lediglich 38 % auch die präferierte zusätzliche postoperative Therapie im Sinne einer perioperativen Therapie:

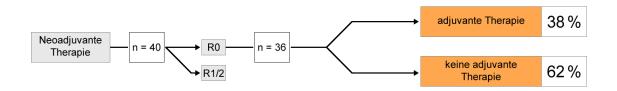


Abbildung 36: Anteil an Patienten mit kurativer R0-Resektion und perioperativer Therapie

Die Ursache für die in diesem Punkt nur mäßige Leitlinienadhärenz liegt vor allem in den vorausgegangenen Belastungen der Patienten (neoadjuvante Therapie + Operation; siehe 4.4.2.2).

Patienten mit R1/2-Resektion sollten gemäß UKE-Leitlinie (abgesehen von einer Nachresektion) eine postoperative Radiochemotherapie oder eine palliative Chemotherapie erhalten (UCCH 2008, 2012). Darüber hinaus kommt auch eine ausschließlich unterstützende Behandlung ("best supportive care") in palliativer Intention als Therapie in Frage.

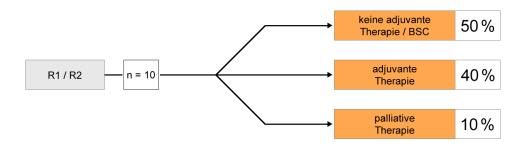


Abbildung 37: Adjuvante Behandlungen von Patienten mit R1- und R2-Resektion Abkürzungen: BSC = Best supportive care

Die Entscheidung fiel in etwa 50 % der Fälle auf eine adjuvante oder palliative Therapie. Dabei erhielten die Patienten jedoch entgegen der Leitlinie in 75 % der Fälle eine adjuvante Chemotherapie anstelle einer Radiochemotherapie. Ein Drittel der Patienten mit ausschließlich unterstützender Behandlung hatte bereits Fernmetastasen.

Bewertung und Vergleich der Leitlinienadhärenz

Insgesamt unterscheidet sich die Adhärenz stark nach dem jeweils betrachteten Therapiebereich. Während bei den neoadjuvanten Chemotherapien nur etwa in 50 % der Fälle die Leitlinie befolgt wurde, erhielten ca. 95 % der Patienten den in den Leitlinien geforderten Lymphadenektomieumfang. Dem gegenüber stehen 64 – 93 % der Patienten, deren Operationsumfang in Abhängigkeit von der Version (2012/2008) mit der Leitlinie übereinstimmte. Eine ähnliche Adhärenz (68 %) wurde für die weitere Behandlung von Patienten ohne neoadjuvante Therapie mit kurativer R0-Resektion erreicht, wohingegen die Adhärenz bei den perioperativen Therapien mit nur 38 % am geringsten war.

Die Divergenzen ergeben sich vor allem aus der Tatsache, dass Leitlinien einen möglichst universellen Geltungsbereich haben, sich jedoch die Patientensituation und die Patientenwünsche von Fall zu Fall stark unterscheiden können. Somit können die Bedürfnisse und Wünsche eines Patienten der für ihn in Studien ermittelten optimalen Therapie entgegenstehen. Diesem Umstand wird u.a. durch die interdisziplinären Tumorkonferenzen

Rechnung getragen, in denen eine für den Patienten individuelle Therapie erarbeitet und empfohlen wird. Zusätzlich führen auch die derzeit noch nicht vermeidbaren Ungenauigkeiten im präoperativen Staging zu nicht stadiengerechten Therapien bezogen auf das tatsächliche Tumorstadium. Dennoch wurden in der Gesamtbetrachtung viele Patienten entsprechend der Leitlinienempfehlung behandelt. Da Leitlinien im Regelfall die für das jeweilige Tumorstadium bestmöglichste evidenzbasierte Therapie abbilden, sollte versucht werden, diese weitestgehend zu befolgen.

Für den Untersuchungszeitraum vorliegende vergleichbare Studien weisen ähnliche Ergebnisse auf. So erhielten in einer niederländischen Studie ebenfalls nur 50 % der vorgesehenen Patienten eine neoadjuvante Chemotherapie, wobei die Adhärenz für die postoperative Fortführung einer präoperativ begonnenen Therapie mit 56 % höher lag als in der vorliegenden Untersuchung (Ho et al. 2013). Eine amerikanische Untersuchung mit lokal fortgeschrittenen Ösophaguskarzinomen zeigte eine Gesamtadhärenz von 81 % (Molena et al. 2015). Darüber hinaus konnte in einer weiteren Studie, neben Adhärenzraten von ca. 50 – 95 %, ein moderater Einfluss des Evidenzlevels auf die Befolgung einzelner Empfehlungen ermittelt werden (Heins et al. 2017). Eine Erhöhung des Evidenzlevels für bestehende Empfehlungen könnte folglich zu einer höheren Leitlinienadhärenz führen und sollte daher angestrebt werden.

Dabei ist die teils nur mäßige Leitlinienadhärenz kein alleiniges Problem der Magen- und Ösophaguskarzinome, sondern eine Problematik, welche auch andere gastrointestinale Tumoren betrifft. So ergab eine analoge Multi-Center-Untersuchung für kolorektale Karzinome in den Stadien II und III vergleichbare Adhärenzraten von 60 - 84 % (Keikes et al. 2018).

4.6 Outcome der Patienten

Primäre Endpunkte dieser Untersuchung waren das Gesamtüberleben und das rezidivfreie Überleben. Unterschiede zu Vergleichsarbeiten resultieren dabei auf der einen Seite aus der Zusammensetzung des eigenen Patientenguts bzw. der Vergleichsgruppen sowie auf der anderen Seite aus den unterschiedlichen Behandlungen. Den einzelnen Gruppen liegen dabei nicht nur unterschiedliche Entitäten zu Grunde, sondern auch unterschiedlich große Anteile verschiedener Tumorstadien.

Tabelle 84: Zusammensetzung der Patientenkollektive hinsichtlich der enthaltenen Entitäten und T-Stadien Abkürzungen: Dist. = Distal

Untersuchungskollektiv	Entitäten	Anteile in %			
Ontersuchungskonektiv	Entitaten	T1	T2	T3	T4
UKE Untersuchungsgruppe	AEG + Magen		29	45	20
Cunningham et al. 2006	Dist. Ösophagus + AEG + Magen	12	32	50	7
Ychou et al. 2011	Dist. Ösophagus + AEG + Magen	36		64	
Van Hagen et al. 2012	Ösophagus + AEG	1	17	82	0,3

Dennoch kann die Schnittmenge für einen direkten Vergleich als ausreichend groß erachtet werden. Unterschiede zwischen den Ergebnissen in den Vergleichsstudien und den vorliegenden Ergebnissen sind damit vor allem den unterschiedlichen Behandlungen zuzuschreiben. So betrug der Patientenanteil mit multimodaler Therapie in der Untersuchungsgruppe 55,3 %, während er in den Studienarmen der Vergleichsgruppen 0 oder 100 % betrug. Da der positive Effekt neoadjuvanter und/oder adjuvanter Therapien auf das (rezidivfreie) Gesamtüberleben als hinreichend erwiesen angenommen werden kann (siehe 1.7.2), ergeben sich folglich schlechtere oder bessere Überlebensraten.

4.6.1 Gesamtüberleben

Im Vergleich zu den Studienarmen der Referenzstudien weist das Gesamtüberleben der Patienten in der Untersuchungsgruppe teils bessere und teils schlechtere 5-Jahres-Überlebensraten auf.

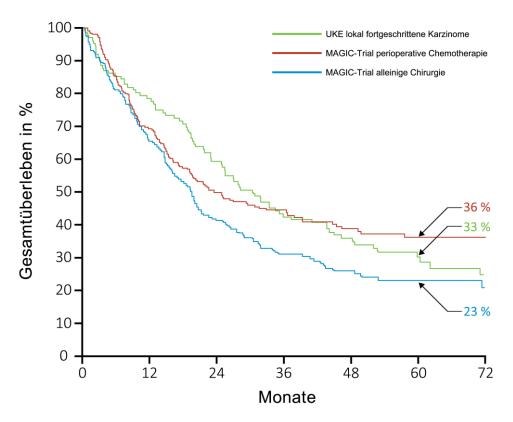


Abbildung 38: Vergleich des Gesamtüberlebens zwischen der Untersuchungsgruppe und den Studienarmen des MAGIC-Trial. Kaplan-Meier-Schätzer für lokal fortgeschrittene Karzinome am UKE sowie Ergebnisse aus Cunningham et al. 2006. Prozentangaben = 5-Jahres-Überlebensraten

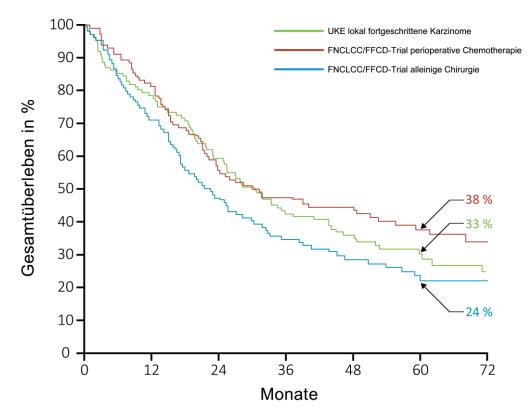


Abbildung 39: Vergleich des Gesamtüberlebens zwischen der Untersuchungsgruppe und den Studienarmen des FNCLCC/FFCD-Trial. Kaplan-Meier-Schätzer für lokal fortgeschrittene Karzinome am UKE sowie Ergebnisse aus Ychou et al. 2011. Prozentangaben = 5-Jahres-Überlebensraten

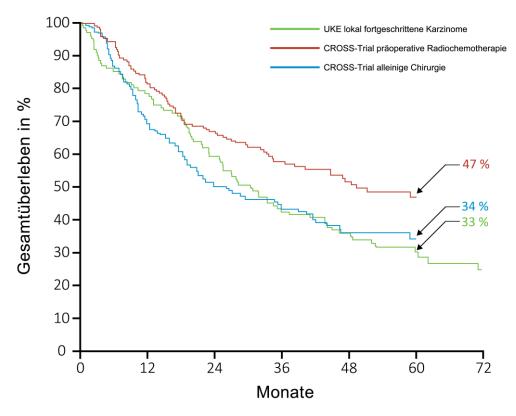


Abbildung 40: Vergleich des Gesamtüberlebens zwischen der Untersuchungsgruppe und den Studienarmen des CROSS-Trial. Kaplan-Meier-Schätzer für lokal fortgeschrittene Karzinome am UKE sowie Ergebnisse aus Van Hagen et al. 2012. Prozentangaben = 5-Jahres-Überlebensraten

So war im Vergleich zur alleinigen Chirurgie in anderen Studien das Outcome der UKE-Patienten fast immer besser. Einzig in der Untersuchung von van Hagen et al. (2012) ergibt sich eine minimal geringere, nicht signifikant schlechtere 5-Jahres-Überlebensrate. Dies ist am ehesten auf den nur marginalen Anteil an T4-Karzinomen zurückzuführen (0,3 %), welcher in der UKE-Untersuchungsgruppe 20 % ausmachte.

Dem stehen, erwartungsgemäß, die teils deutlich besseren Überlebensraten der anderen Studien(arme) mit konsequenter multimodaler Therapie gegenüber. Werden die beiden Studien mit geringer oder unklarer chirurgischer Qualität (Cunningham et al. 2006 / Ychou et al. 2011) aus der Betrachtung genommen, ergibt sich eine um bis zu 14 Prozentpunkte höhere Überlebensrate (Van Hagen et al. 2012). Die beträchtliche Differenz deutet darauf hin, dass eine Steigerung der Überlebensraten für am UKE behandelte Patienten möglich ist. Unter Berücksichtigung der bereits (sehr) guten chirurgischen Ergebnisse (siehe 4.4.1), könnte eine Verbesserung der Überlebensraten v.a. durch eine Steigerung des Anteiles an Patienten mit multimodaler Therapie erreicht werden. Besonderes perioperative Verfahren sollten dabei bevorzugt werden, da ihre Vorteile gegenüber allein adjuvanten Therapien, hinsichtlich des Überlebens, bereits aufgezeigt werden konnten (Yang et al. 2015). Dennoch muss auch bedacht

werden, dass zwischen den Patientenkollektiven der Vergleichsstudien und dem des UKE ein grundsätzlicher Unterschied besteht, welcher einen Teil der Differenzen erklären kann. Während die Studienkollektive nach definierten Kriterien zusammengesetzt sind, bildet die Untersuchungsgruppe ein typisches Kollektiv an einem universitären Tumorzentrum ab. So waren in einigen Studien Patienten mit Zweitneoplasien bzw. geringer Nieren-, Lungen- oder Leberfunktion ausgeschlossen, während solche in der vorliegenden Untersuchung mit betrachtet wurden. Im Ergebnis liegt den Vergleichsuntersuchungen somit ein zumindest teilweise "gesünderes" Patientenkollektiv zugrunde als in dieser Untersuchung, wodurch die Patienten der Vergleichsstudien ein per se besseres Outcome haben könnten. Wird die 5-Jahres- Überlebensrate hingehen mit Überlebensdaten aus Metastudien verglichen, zeigt sich ein annähernd gleiches Ergebnis:

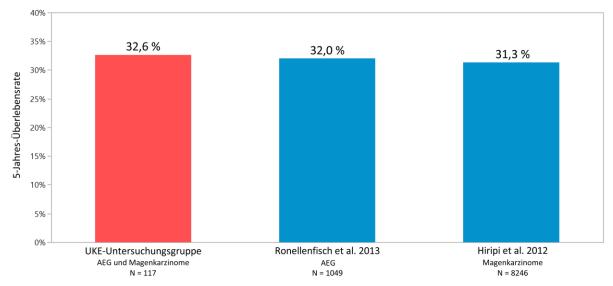


Abbildung 41: Übersicht von 5-Jahres-Überlebensraten in der vorliegenden Untersuchung und anderen Studien. Vergleich der UKE Untersuchungsgruppe mit einer AEG-Metastudie (Ronellenfitsch et al. 2013) und Ergebnissen einer deutschen Datenbankanalyse für regionale Karzinome aus den Jahren 2002-2006 (Hiripi et al. 2012)

Zusammengefasst entspricht die 5-Jahres-Überlebensrate am UKE dem generellen Outcome von westlichen Patienten mit lokal fortgeschrittenen Karzinomen des Magens und des gastroösophagealen Übergangs. Gleichwohl weisen die Ergebnisse, im Vergleich zu klinischen Studien, auf die Möglichkeit einer Steigerung dieser Rate hin. Dies zeigt sich umso mehr, wenn zusätzlich die Resultate asiatischer Studien betrachtet werden, wo aufgrund wesentlich höherer Fallzahlen die Erfahrungen in der Behandlung von Magenkarzinomen größer sind:

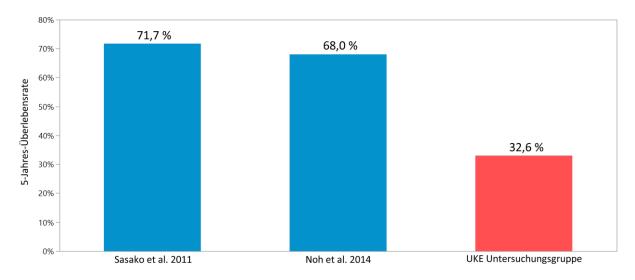


Abbildung 42: Übersicht von 5-Jahres-Überlebensraten in der vorliegenden Untersuchung und asiatischen Studien. Vergleich der 5-Jahres-Überlebensraten in der Untersuchungsgruppe mit den Ergebnissen asiatischer multimodaler Studien zur adjuvanten Chemotherapie mit S1 (Sasako et al. 2011) und XELOX (Noh et al. 2014)

Dabei sind die Gründe für diese großen Unterschiede letztlich multifaktoriell bedingt und nicht abschließend geklärt. Faktoren die als Ursachen gelten sind u.a. unterschiedliche Tumorlokalisationen bzw. Wachstumsformen (Ott et al. 2010), Unterschiede durch die ethnische Zugehörigkeit (Jin et al. 2017), eine höhere Rate an Frühstadien durch Screening-Programme (Rösch und Classen 2006), höhere Fallzahlen mit konsekutiv größerer chirurgischer Expertise sowie unterschiedliche Komorbiditäten (Griffin 2005).

Dennoch konnte in einer Vergleichsstudie zwischen zwei spezialisierten Tumorzentren in Asien und Deutschland, unter Verwendung balancierter Gruppen, weiterhin ein signifikant besseres Outcome für Patienten in Asien aufgezeigt werden (Kim et al. 2016).

4.6.2 Rezidivfreies Überleben

Nur für zwei der drei Vergleichsstudien liegen Daten zum progressionsfreien bzw. rezidivfreien Überleben vor. In der MAGIC-Studie wurden dabei lediglich die entsprechenden Kaplan-Meier-Schätzer publiziert, während in der FNCLCC/FFCD-Studie neben diesen auch die genauen 5-Jahres-Raten veröffentlich wurden:

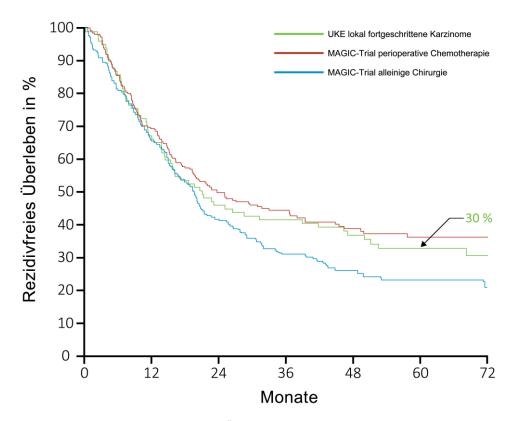


Abbildung 43: Vergleich des rezidivfreien Überlebens zwischen der Untersuchungsgruppe und den Studienarmen des MAGIC-Trial. Kaplan-Meier-Schätzer für lokal fortgeschrittene Karzinome am UKE sowie Ergebnisse aus Cunningham et al. 2006. Prozentangaben = 5-Jahres-rezidivfreie-Überlebensraten

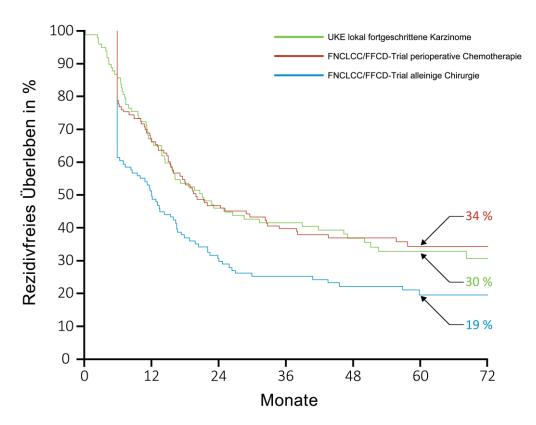


Abbildung 44: Vergleich des Gesamtüberlebens zwischen der Untersuchungsgruppe und den Studienarmen des FNCLCC/FFCD-Trial. Kaplan-Meier-Schätzer für lokal fortgeschrittene Karzinome am UKE sowie Ergebnisse aus Ychou et al. 2011. Prozentangaben = 5-Jahres-rezidivfreie-Überlebensraten

Die Ergebnisse des Vergleichs verhalten sich dabei analog zum Gesamtüberleben. Die 5-Jahres-rezidivfreie-Rate liegt mit 30 % knapp unterhalb der Studienarme mit multimodaler Therapie. Auf der anderen Seite ergibt sich ein deutlicher Abstand zu den rein chirurgischen Studienarmen. In Bezug auf die Ergebnisse der FNCLCC/FFCD-Studie beträgt der Unterschied 4 Prozentpunkte nach oben bzw. 11 Prozentpunkte nach unten.

Dabei darf angenommen werden, dass die sehr gute chirurgische Qualität (z.B. D2-Rate > 95 %) am UKE die geringe Rate an multimodalen Therapien teilweise ausgeglichen hat, zumal die chirurgische Qualität der Vergleichsarbeiten nur mäßig (MAGIC) oder unbekannt (FNCLCC/FFCD) war. Dies wird auch durch die Ergebnisse einer Untersuchung zum Lymphadenektomieausmaß gestützt, in der unter D2-Lymphadenektomie geringere Raten an lokoregionalen Rezidiven, im Vergleich zur D1-Lymphadenektomie, auftraten (Songun et al. 2010). Zusätzlich weisen Daten aus der EORTC-Studie darauf hin, dass durch eine neoadjuvante Therapie der Anteil an Patienten mit R1/2-Resektionen gesenkt werden kann (Schuhmacher et al. 2010). Somit könnten durch eine gesteigerte Rate an neoadjuvanten Therapien mehr Patienten Tumorfreiheit erreichen, wodurch wiederum mehr Patienten die Möglichkeit hätten, auch Rezidivfreiheit zu erreichen.

Wie auch beim 5-Jahres-Gesamtüberleben werden in asiatischen Studien mitunter deutlich höhere Raten von 53 – 68 % für das rezidivfreie 5-Jahres-Überleben erreicht (Sasako et al. 2011, Noh et al. 2014). Die Gründe hierfür entsprechen den schon beim Gesamtüberleben genannten.

5 Fazit und Ausblick

Trotz zahlreicher klinischer Studien ist die optimale Therapie für Patienten mit lokal fortgeschrittenen Adenokarzinomen des Magens und des gastroösophagealen Übergangs weiterhin nicht abschließend geklärt. Da der Stellenwert einer hochwertigen Chirurgie eindeutig ist, befassen sich aktuelle Fragestellungen v.a. mit der optimalen Ausgestaltung multimodaler Therapien für diese Patienten. Während die perioperative Chemotherapie durch die Ergebnisse europäischer Phase III-Studien als Standardtherapie in den Leitlinien verankert wurde, konnte für eine alleinige neoadjuvante Chemotherapie bisher keine Prognoseverbesserung nachgewiesen werden. Gleichwohl ist die alleinige neoadjuvante Radiochemotherapie ein wichtiger Baustein mit erwiesener Prognoseverbesserung bei Adenokarzinomen des gastroösophagealen Übergangs. Davon abgesehen ist die Implementierung dieser Therapieverfahren im klinischen Alltag und das Outcome außerhalb kontrollierter Studien jedoch unklar. Basierend auf diesen Fragestellungen konnte in der Untersuchung für das UKE folgendes gezeigt werden: Das Patientenkollektiv entspricht dem eines universitären Tumorzentrums. Bei der Genauigkeit des therapieentscheidenden präoperativen Stagings besteht aufgrund von häufigem Over- und Understaging weiterhin Verbesserungsbedarf. Die in dieser Studie untersuchte chirurgische Qualität ist hingegen als (sehr) gut zu bewerten. Allerdings erhielten nur etwas mehr als die Hälfte der Patienten eine multimodale Therapie. Die in den Leitlinien präferierte perioperative Therapie erhielt dabei nur eine Minderheit der Patienten, wobei eine neoadjuvante Therapie keine negativen Einflüsse auf die Operation hatte. Trotz der nur mäßigen Rate an multimodalen Therapien und vielen umfangreichen Operationen ist das Outcome der Patienten, hinsichtlich Gesamtüberleben und rezidivfreiem Überleben, gut. Eine weitere Verbesserung des Outcomes könnte durch die konsequentere Anwendung stadiengerechter multimodale Therapien erreicht werden, wobei v.a. perioperative Therapien zum Einsatz kommen sollten. Dies kann v. a. dann gelingen, wenn die Studienlage eindeutig ist. Da die vorliegenden europäischen Phase III-Studien zu perioperativen Therapien eine nur geringe chirurgische Qualität aufwiesen und die einzige europäische Phase III-Studie zu neoadjuvanten Therapien aufgrund mangelnder Rekrutierung vorzeitig abgebrochen werden musste, sollten in diesem Feld neue Studien durchgeführt werden. Diese sollten das Outcome unter neoadjuvanter und perioperativer Chemotherapie im Vergleich zur alleinigen Chirurgie, bei hoher chirurgischer Qualität in allen Studienarmen, untersuchen. Letztlich zeigt der Vergleich mit Ergebnissen aus spezialisierten asiatischen Zentren ein weiterhin großes Verbesserungspotential hinsichtlich des Outcomes.

6 Zusammenfassung

Ausgangslage und Zielsetzung: Durch die Ergebnisse des MAGIC- und des FNCLCC/FFCD- Trial wurde die perioperative Therapie für Patienten mit lokal fortgeschrittenen Adenokarzinomen des Magens und des gastroösophagealen Übergangs in den Fokus gerückt. Ziel dieser Arbeit war ein Patientenkollektiv aus den Jahren nach 2006 hinsichtlich seiner Zusammensetzung und der angewendeten Therapien zu analysieren und zu prüfen, inwiefern neoadjuvante und perioperative Therapien in der Praxis implementiert wurden. Primäre Endpunkte waren dabei das Gesamtüberleben sowie das rezidivfreie Überleben.

Patienten und Methoden: Es wurden 260 Patienten, die aufgrund eines Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs in den Jahren 2008-2012 am UKE behandelt wurden, retrospektiv untersucht. Patienten in den Tumorstadien T2-T4 N0 oder N+ ohne Fernmetastasen wurden in einer eigenen Untersuchungsgruppe zusammengefasst und weitergehend analysiert. Dabei wurden neben Personenmerkmalen und Tumordaten auch der Überlebensstatus und der Rezidivstatus erfasst. Die Überlebenszeiten wurden mittels Kaplan-Meier-Schätzern ausgewertet und aus diesen die 5-Jahres-Überlebensraten abgeleitet.

Ergebnisse: Das Patientenkollektiv entspricht dem eines universitären Tumorzentrums. Die Genauigkeit des präoperativen Stagings betrug 56,6 % für das T-, 73,2 % für das N- und 97,2 % für das M-Stadium. Die meisten Patienten (80 %) erhielten eine totale oder erweiterte Gastrektomie, die D2-Rate betrug über 95 %. Von den Patienten der Untersuchungsgruppe erhielten 55,3 % eine multimodale Therapie. Unter den Patienten mit neoadjuvanter Therapie (35,2 %) erhielt nur eine Minderheit (37,5 %) eine perioperative Therapie. Liegedauer, Operationsumfang und perioperative Mortalität wurden durch eine neoadjuvante Therapie nicht signifikant beeinflusst. Die 1- und 5-Jahres-Raten für das Gesamtüberleben und das rezidivfreie Überleben betrugen 73,6 % und 32,6 % bzw. 69,6 % und 29,8 %.

Folgerungen: Bei der Genauigkeit des therapieentscheidenden präoperativen Stagings besteht aufgrund von häufigem Over- und Understaging weiterhin Verbesserungsbedarf. Die chirurgische Qualität am UKE ist hingegen als (sehr) gut zu bewerten. Allerdings erhielten weniger Patienten perioperative Therapien als es die Leitlinie empfiehlt. Trotzdem ist das Outcome der Patienten, auch im Vergleich mit anderen Studien, gut. Eine weitere Verbesserung des Outcomes könnte durch mehr stadiengerechte multimodale Therapien erreicht werden.

7 Summary

Background and objective: With the report of the MAGIC- and the FNCLCC/FFCD-trial results, the perioperative chemotherapy got into focus for patients with advanced gastric and esophagogastric junction cancer. This dissertation's objective was to analyze a patient population of the years after 2006 examining the characteristics and used treatments. In addition, the grade of implementation for neoadjuvant and perioperative therapy was gathered. Overall survival and disease-free survival were the primary endpoints.

Patients and methods: 260 patients with advanced gastric and esophageal junction cancer, treated from 2008 to 2012 at the UKE, had been analyzed retrospectively. Patients with a T2-T4 N0 or N+ carcinoma without distant metastasis were separately grouped and analyzed more detailed. In addition to personal characteristics, tumor data, the recurrence and the survival status of this patient group were acquired. Kaplan-Meier estimates were calculated for the survival times and the 5-year-survival rates got extrapolated.

Results: The patient population characteristics are equivalent to a universal cancer center. The accuracy rates for the preoperative staging were 56.6 % for the T-, 73.2 % for the N- and 97.2 % for the M-stage. Most patients (80 %) received a total or extended gastrectomy; the D2-lymphadenectomy rate was higher than 95 %. Multimodal therapy was used for 55.3 % of the patients. In the group with a neoadjuvant treatment (35.2 %), only a minority of 37.5 % received a perioperative treatment. The duration of hospitalization, the extent of surgery as well as the perioperative mortality were not affected significantly. The 1- and 5-year rates for the overall survival and the disease-free survival were 73.6 % and 32.6 % respectively 69.6 % and 29.8 %.

Conclusions: Because of frequent over- and understaging, the crucial preoperative staging accuracy needs to be improved. However, the quality of surgery can be rated as good to excellent. Even though fewer patients received a perioperative therapy compared to the guideline recommendations, the treatment outcomes are good - even in comparison to other studies. More stage adjusted multimodal therapies could further improve the outcomes.

8 Abkürzungsverzeichnis

95%-KI 95-prozentiges Konfidenzintervall

AEG Adenocarcinoma of the Esophagogastric Junction

DFS Disease Free Survival

DRG Diagnosis Related Groups

EORTC European Organisation for Research and Treatment of Cancer

ESMO European Society for Medical Oncology

EUS Endoskopischer Ultraschall

GK Gesamtkollektiv

HIPEC Hypertherme intraperitoneale Chemotherapie
HNPCC Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer

HR Hazard Ratio

ICD International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems

JGCA Japanese Gastric Cancer Association

NCCN National Comprehensive Cancer Network

NPV Negative Predictive Value

OR Odds Ratio

OS Overall Survival

PPV Positive Predictive Value

RR Risk Ratio

SD Standard Deviation

UCCH Universitäres Cancer Center Hamburg

UG Untersuchungsgruppe

UICC Union for International Cancer Control

UKE Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Abkürzungen der Chemotherapieregime:

5-Fu 5-Fluoruracil

DCF Docetaxel + Cisplatin + 5-Fluoruracil

ECF Epirubicin + Cisplatin + 5-Fluoruracil

ECX Epirubicin + Cisplatin + Capecitabin

EOX Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin

FLOT Fluoruracil + Leukovorin + Oxaliplatin + Docetaxel

FOLFOX Oxaliplatin + Leukovorin + 5-Fluoruracil (+ 5-Fluoruracil)

FP 5-Fluoruracil + Cisplatin

PLF Cisplatin + Leukovorin + 5-Fluoruracil

XELOX Capecitabin + Oxaliplatin

XP Capecitabin + Cisplatin

9 Literaturverzeichnis

Aird I, Bentall HH, Roberts JAF (1953) A relationship between cancer of stomach and the ABO blood groups. Br Med J. 1 (4814):799–801.

Al-Batran S-E, Hofheinz RD, Pauligk C, Kopp H-G, Haag GM, Luley KB, Meiler J, Homann N, Lorenzen S, Schmalenberg H, Probst S, Koenigsmann M, Egger M, Prasnikar N, Caca K, Trojan J, Martens UM, Block A, Fischbach W, Mahlberg R, Clemens M, Illerhaus G, Zirlik K, Behringer DM, Schmiegel W, Pohl M, Heike M, Ronellenfitsch U, Schuler M, Bechstein WO, Königsrainer A, Gaiser T, Schirmacher P, Hozaeel W, Reichart A, Goetze TO, Sievert M, Jäger E, Mönig S, Tannapfel A (2016) Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4-AIO) Results from the phase 2 part of a multicentre, open-label, randomised phase 2/3 trial. Lancet Oncol. 17 (12):1697–1708.

Anzidei M, Napoli A, Zaccagna F, Di Paolo P, Zini C, Cavallo Marincola B, Geiger D, Catalano C, Passariello R (2009) Diagnostic performance of 64-MDCT and 1.5-T MRI with high-resolution sequences in the T staging of gastric cancer. A comparative analysis with histopathology. Radiol Med. 114 (7):1065–1079.

Bang Y-J, Kim Y-W, Yang H-K, Chung HC, Park Y-K, Lee KH, Lee K-W, Kim YH, Noh S-I, Cho JY, Mok YJ, Kim YH, Ji J, Yeh T-S, Button P, Sirzén F, Noh SH (2012) Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. Lancet. 379 (9813):315–321.

Bang Y-J, van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, Lordick F, Ohtsu A, Omuro Y, Satoh T, Aprile G, Kulikov E, Hill J, Lehle M, Rüschoff J, Kang Y-K (2010) Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet. 376 (9742):687–697.

Ben Khelil M, Chkirbene Y, Azzouz H, Haouet S, Hamdoun M (2016) Two cases of sudden death due to pulmonary tumor thrombotic microangiopathy caused by occult gastric carcinoma. Pathologica. 108 (4):160–163.

Bentrem D, Gerdes H, Tang L, Brennan M, Coit D (2007) Clinical correlation of endoscopic ultrasonography with pathologic stage and outcome in patients undergoing curative resection for gastric cancer. Ann Surg Oncol. 14 (6):1853–1859.

Bergis D, Trojan J (2014) Karzinome des Magens und des gastroösophagealen Übergangs. In: Onkologie interdisziplinär. Evidenzbasiert - integrativ - patientenzentriert. Hübner J (Hrg.) Schattauer, Stuttgart, 248–257.

Bokemeyer C, Stein A, Ridwelski K, Atanackovic D, Arnold D, Wöll E, Ulrich A, Fischer R, Krüger C, Schuhmacher C (2015) A phase II study of catumaxomab administered intra- and postoperatively as part of a multimodal approach in primarily resectable gastric cancer. Gastric Cancer. 18 (4):833–842.

Bonenkamp JJ, Songun I, Hermans J, Sasako M, Welvaart K, Plukker JT, van Elk P, Obertop H, Gouma DJ, Taat CW (1995) Randomised comparison of morbidity after D1 and D2 dissection for gastric cancer in 996 Dutch patients. Lancet. 345 (8952):745–748.

Böttcher K, Stein HJ, Becker K, Etter M, Ott K, Fink U, Werner M, Roder JD (2000) Magenkarzinom. In: Therapie gastrointestinaler Tumoren. Prinzipien der Chirurgischen Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München. Roder JD, Stein HJ, Fink U (Hrg.) Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 217–241.

Brenner H, Francisci S, Angelis R de, Marcos-Gragera R, Verdecchia A, Gatta G, Allemani C, Ciccolallo L, Coleman M, Sant M (2009) Long-term survival expectations of cancer patients in Europe in 2000-2002. Eur J Cancer. 45 (6):1028–1041.

Brüning A, Homann. N (2012) Magen-Darm-Trakt. In: Basislehrbuch Innere Medizin. Kompakt - greifbar - verständlich, 5. Aufl. Renz-Polster H, Krautzig S (Hrg.) Urban & Fischer, München, 463–574.

Buas MF, Vaughan TL (2013) Epidemiology and risk factors for gastroesophageal junction tumors. Understanding the rising incidence of this disease. Semin Radiat Oncol. 23 (1):3–9.

Cardoso R, Coburn N, Seevaratnam R, Sutradhar R, Lourenco LG, Mahar A, Law C, Yong E, Tinmouth J (2012) A systematic review and meta-analysis of the utility of EUS for preoperative staging for gastric cancer. Gastric Cancer. 15 Suppl 1:19-26.

Cats A, Jansen EPM, van Grieken NCT, Sikorska K, Lind P, Nordsmark M, Meershoek-Klein Kranenbarg E, Boot H, Trip AK, Swellengrebel HAM, van Laarhoven HWM, Putter H, van Sandick JW, van Berge Henegouwen MI, Hartgrink HH, van Tinteren H, Van de Velde CJH, Verheij M, van Coevorden F, Vanhoutvin S, Hulshof MC, Loosveld OJL, Tije AJ ten, Erdkamp FLG, Warmerdam FA, van der Peet DL, Verheul HMW, Boerma D, Los M, Slot A, Houtsma D, Portielje JEA, Blaisse RJB, Spillenaar Bilgen EJ, Polée MB, Geenen MM, Braak JP, Neelis KJ, Slingerland M, Jansen RLH, Buijsen J, Beeker A, Eijsbouts QAJ, van Riel JM, Rozema T, van Spronsen DJ, Meerum Terwogt JM, Tanis BC, van der Torren-Conze AME, van Hilligersberg R, Koopman M, Den Boer MO, Creemers G-J, van der Sangen M, Rentinck MEM, van den Berg HP, Jonkers GJ, Grootenboers D, Vulink AJE, Hovenga S, van der Mijle HCJ, Baars A, Haringhuizen AW, Appels MIE, Rietbroek RC, Hendriksen EM, Legdeur M-CJC, Bokkel Huinink D ten, van Dobbenburgh OA, Smit JM, van Bochove A, Veldhuis G-J, Muller EW, Bonenkamp JJ, Braam PM, Boer J de, van Halteren HK, Valster FAA, Imholz ALT, van Dijk MA, van der Gaast A, Otten J-MMB, Ceha HM, Glimelius B, Lagerbäck C, Perman M, Johnsson A, Borg D, Nielsen NH, Piwowar A, Elmlund M, Hörberg H, Edlund P, Johansson B, Flygare P, Jespersen ML (2018) Chemotherapy versus chemoradiotherapy after surgery and preoperative chemotherapy for resectable gastric cancer (CRITICS) An international, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 19 (5):616–628.

Chopra SS, Pratschke J, Biebl M (2017) Resektionsverfahren bei Magenkarzinom und AEG. In: Moderne Chirurgie des Magen- und Kardiakarzinoms. Kreis ME, Seeliger H (Hrg.) Springer-Verlag, Berlin, 91–100.

Cordin J, Lehmann K, Schneider PM (2010) Clinical staging of adenocarcinoma of the esophagogastric junction. In: Adenocarcinoma of the Esophagogastric Junction. Schneider PM (Hrg.) Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 73–83.

Corley DA, Kubo A (2004) Influence of Site Classification on Cancer Incidence Rates. An Analysis of Gastric Cardia Carcinomas. J Natl Cancer Inst. 96 (18):1383–1387.

Crew KD, Neugut AI (2006) Epidemiology of gastric cancer. World J Gastroenterol. 12 (3):354–362.

Cunningham D (2007) Gastric cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 18 Suppl 2:ii17-8.

Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJH, Nicolson M, Scarffe JH, Lofts FJ, Falk SJ, Iveson TJ, Smith DB, Langley RE, Verma M, Weeden S, Chua YJ, MAGIC Trial Participants (2006) Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. N. Engl. J. Med. 355 (1):11–20.

Cunningham D, Jost LM, Purkalne G, Oliveira J (2005a) ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of gastric cancer. Ann Oncol. 16 Suppl 1:i22-3.

Cunningham D, Oliveira J (2008) Gastric cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann. Oncol. 19 Suppl 2:ii23-4.

Cunningham SC, Kamangar F, Kim MP, Hammoud S, Haque R, Maitra A, Montgomery E, Heitmiller RE, Choti MA, Lillemoe KD, Cameron JL, Yeo CJ, Schulick RD (2005b) Survival after gastric adenocarcinoma resection. Eighteen-year experience at a single institution. J Gastrointest Surg. 9 (5):718–725.

Da Costa WL, Coimbra FJF, Ribeiro HSC, Diniz AL, de Godoy AL, de Farias IC, Begnami MDFS, Soares FA (2015) Total gastrectomy for gastric cancer. An analysis of postoperative and long-term outcomes through time: results of 413 consecutive cases in a single cancer center. Ann Surg Oncol. 22 (3):750–757.

Dănilă M, Popescu A, Sirli R, Sporea I, Martie A, Sendroiu M (2010) Contrast enhanced ultrasound (CEUS) in the evaluation of liver metastases. Med Ultrason. 12 (3):233–237.

Das S, Sahu D, Wani M, Reddy PK (2014) A curious discourse of Krukenberg tumor. A case report. J Gastrointest Oncol. 5 (6):e117–120.

Degiuli M, Sasako M, Ponti A (2010) Morbidity and mortality in the Italian Gastric Cancer Study Group randomized clinical trial of D1 versus D2 resection for gastric cancer. Br J Surg. 97 (5):643–649.

Desiderio J, Chao J, Melstrom L, Warner S, Tozzi F, Fong Y, Parisi A, Woo Y (2017) The 30-year experience-A meta-analysis of randomised and high-quality non-randomised studies of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the treatment of gastric cancer. Eur J Cancer. 79:1–14.

Digklia A, Wagner AD (2016) Advanced gastric cancer. Current treatment landscape and future perspectives. World J Gastroenterol. 22 (8):2403–2414.

Dittler HJ, Prantl L, Kauer WKH, Etter M (2000) Endoskopie und Endosonographie. In: Therapie gastrointestinaler Tumoren. Prinzipien der Chirurgischen Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München. Roder JD, Stein HJ, Fink U (Hrg.) Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 7–17.

El-Sedfy A, Dixon M, Seevaratnam R, Bocicariu A, Cardoso R, Mahar A, Kiss A, Helyer L, Law C, Coburn NG (2015) Personalized Surgery for Gastric Adenocarcinoma. A Meta-analysis of D1 versus D2 Lymphadenectomy. Ann Surg Oncol. 22 (6):1820–1827.

Fairweather M, Jajoo K, Sainani N, Bertagnolli MM, Wang J (2015) Accuracy of EUS and CT imaging in preoperative gastric cancer staging. J Surg Oncol. 111 (8):1016–1020.

Fink U, Sendler A, Schuhmacher C (2000) Neoadjuvante, adjuvante und additive Therapieprinzipien. In: Therapie gastrointestinaler Tumoren. Prinzipien der Chirurgischen Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München. Roder JD, Stein HJ, Fink U (Hrg.) Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 115–120.

Folprecht G, Geißler M, Jehn C, Lüftner D, Oettle H (2015) Malignome des Gastrointestinaltrakts. In: Facharztwissen Hämatologie Onkologie, 3. Aufl. Possinger K, Regierer AC (Hrg.) Urban & Fischer, München, 581–693.

Frank S (2012) Prognosefaktoren und perioperative Morbidität bei Patienten mit operativ therapiertem lokal fortgeschrittenem Magenkarzinom. Medizinische Dissertation. Ludwig–Maximilians–Universität, München.

Fruehauf S, Radujkovic A, Topaly J, Zeller WJ (2010) Chemotherapie. In: Praxis der Viszeralchirurgie. Onkologische Chirurgie, 3. Aufl. Siewert JR, Rothmund M, Schumpelick V (Hrg.) Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 249–264.

Gaus A, Andresen V, Stolte M, Holtmann G, Layer P, Rosien U, Fischbach W (2011) Magen und Duodenum. In: Praktische Gastroenterologie, 4. Aufl. Layer P, Rosien U (Hrg.) Urban & Fischer, München, 125–148.

Gaus U (2007) Einfluss der neoadjuvanten Chemotherapie auf peri- und postoperative Komplikationen beim Magenkarzinom. Medizinische Dissertation. Technischen Universität München, München.

Geinitz H, Röper B, Molls M (2010) Prinzipien der Strahlentherapie und der kombinierten Radio-/Chemotherapie. In: Praxis der Viszeralchirurgie. Onkologische Chirurgie, 3. Aufl. Siewert JR, Rothmund M, Schumpelick V (Hrg.) Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 285–300.

Gerhardt P, Helmberger H (2000) Klassische Röntgendiagnostik, perkutane Sonographie, CT und MRT. In: Therapie gastrointestinaler Tumoren. Prinzipien der Chirurgischen Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München. Roder JD, Stein HJ, Fink U (Hrg.) Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 18–29.

Glehen O, Passot G, Villeneuve L, Vaudoyer D, Bin-Dorel S, Boschetti G, Piaton E, Garofalo A (2014) GASTRICHIP: D2 resection and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in locally advanced gastric carcinoma: a randomized and multicenter phase III study. BMC Cancer. 14:183.

Goldstone AR, Quirke P, Dixon MF (1996) Helicobacter pylori infection and gastric cancer. J Pathol. 179 (2):129–137.

Gondos A, Bray F, Hakulinen T, Brenner H (2009) Trends in cancer survival in 11 European populations from 1990 to 2009. A model-based analysis. Ann. Oncol. 20 (3):564–573.

Gotoda T, Yanagisawa A, Sasako M, Ono H, Nakanishi Y, Shimoda T, Kato Y (2000) Incidence of lymph node metastasis from early gastric cancer. Estimation with a large number of cases at two large centers. Gastric Cancer. 3 (4):219–225.

Griffin SM (2005) Gastric cancer in the East. Same disease, different patient. Br J Surg. 92 (9):1055–1056.

Guilford PJ, Hopkins JB, Grady WM, Markowitz SD, Willis J, Lynch H, Rajput A, Wiesner GL, Lindor NM, Burgart LJ, Toro TT, Lee D, Limacher JM, Shaw DW, Findlay MP, Reeve AE (1999) E-cadherin germline mutations define an inherited cancer syndrome dominated by diffuse gastric cancer. Hum Mutat. 14 (3):249–255.

Hamburgisches Krebsregister (2015) Hamburger Krebsdokumentation 2010–2012 [Online im Internet] URL: http://www.hamburg.de/contentblob/4334532/f57d730a5dd7c2befb06b02c1ff a6591/data/krebsdokumentation.pdf [Stand: 22.02.2018].

Heins MJ, Jong JD de, Spronk I, Ho VKY, Brink M, Korevaar JC (2017) Adherence to cancer treatment guidelines. Influence of general and cancer-specific guideline characteristics. Eur J Public Health. 27 (4):616–620.

Hermanek P, Wittekind C (1993) Histological Typing and Grading of Gastric Carcinomas. In: Gastric Cancer. Nishi M, Ichikawa H, Nakajima T, Maruyama K, Tahara E (Hrg.) Springer Japan, Tokyo, 40–52.

Herold G (2015) Innere Medizin 2015. Eine vorlesungsorientierte Darstellung ; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung ; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis, Köln.

Hiripi E, Jansen L, Gondos A, Emrich K, Holleczek B, Katalinic A, Luttmann S, Nennecke A, Brenner H (2012) Survival of stomach and esophagus cancer patients in Germany in the early 21st century. Acta Oncol. 51 (7):906–914.

Ho VKY, Damhuis RAM, Hartgrink HH (2013) Adherence to national guidelines for gastric cancer in the Netherlands. A retrospective population-based audit. Int J Cancer. 132 (5):1156–1161.

Hölscher AH (2006) Ösophagus. In: Viszeralchirurgie, 2., völlig neu bearbeitete Aufl. Becker H, Encke A, Röher H-D (Hrg.) Elsevier Urban & Fischer, München, 369–410.

Honda S, Fujioka T, Tokieda M, Satoh R, Nishizono A, Nasu M (1998) Development of Helicobacter pylori-induced gastric carcinoma in Mongolian gerbils. Cancer Res. 58 (19):4255–4259.

Huang Z, Xie DH, Guo L, Hu CH, Fang X, Meng Q, Ping XX, Lu ZW (2015) The utility of MRI for pre-operative T and N staging of gastric carcinoma. A systematic review and meta-analysis. Br J Radiol. 88 (1050):20140552.

Icitovic N, Onyebeke LC, Wallenstein S, Dasaro CR, Harrison D, Jiang J, Kaplan JR, Lucchini RG, Luft BJ, Moline JM, Pendem L, Shapiro M, Udasin IG, Todd AC, Teitelbaum SL (2016) The association between body mass index and gastroesophageal reflux disease in the World Trade Center Health Program General Responder Cohort. Am J Ind Med. 59 (9):761–766.

Ikoma N, Lee JH, Bhutani MS, Ross WA, Weston B, Chiang Y-J, Blum MA, Sagebiel T, Devine CE, Matamoros A, Fournier K, Mansfield P, Ajani JA, Badgwell BD (2017) Preoperative accuracy of gastric cancer staging in patient selection for preoperative therapy. Race may affect accuracy of endoscopic ultrasonography. J Gastrointest Oncol. 8 (6):1009–1017.

Jackson C, Cunningham D, Oliveira J (2009) Gastric cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann. Oncol. 20 Suppl 4:iv34–iv36.

Janunger K-G, Hafström L, Glimelius B (2002) Chemotherapy in gastric cancer. A review and updated meta-analysis. Eur J Surg. 168 (11):597–608.

Japan Esophageal Society (2017) Japanese Classification of Esophageal Cancer, 11th Edition. Part I. Esophagus. 14 (1):1–36.

JGCA (1998) Japanese Classification of Gastric Carcinoma – 2nd English Edition –. Gastric Cancer. 1 (1):10–24.

JGCA (2011) Japanese classification of gastric carcinoma. 3rd English edition. Gastric Cancer. 14 (2):101–112.

JGCA (2017) Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4) Gastric Cancer. 20 (1):1–19.

Jin H, Pinheiro PS, Callahan KE, Altekruse SF (2017) Examining the gastric cancer survival gap between Asians and whites in the United States. Gastric Cancer. 20 (4):573–582.

Jochum W, Baretton G (2012) Magen. In: Pathologie. 150 Tabellen, 5., vollständig überarbeitet Aufl. Böcker W, Denk H, Heitz PU, Höfler G, Kreipe H, Moch H (Hrg.) Urban & Fischer, München, 555–566.

John M (2013) Ösophagus. In: Allgemein- und Viszeralchirurgie essentials. Intensivkurs zur Weiterbildung, 7., vollständig überarbeitete Aufl. Schwarz NT, Reutter K-H (Hrg.) Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 93–107.

Jürgensen C, Brand J, Nothnagel M, Arlt A, Neser F, Habeck J-O, Schreiber S, Stölzel U, Zeitz M, Hampe J (2013) Prognostic relevance of gastric cancer staging by endoscopic ultrasound. Surg Endosc. 27 (4):1124–1129.

Kaatsch P, Spix C, Katalinic A, Hentschel S, Luttmann S, Stegmaier C, Caspritz S, Christ M, Ernst A, Folkerts J, Hansmann J, Klein S, Kranzhöfer K, Kunz B, Manegold K, Penzkofer A, Treml K, Weg-Remers S, Wittenberg K, Baras N, Barnes B, Bertz J, Buttmann-Schweiger N, Dahm S, Fiebig J, Franke M, Haberland J, Kraywinkel K, Wienecke A, Wolf U (2015) Krebs in Deutschland 2011/2012, Robert Koch-Institut, Berlin.

Kagedan DJ, Frankul F, El-Sedfy A, McGregor C, Elmi M, Zagorski B, Dixon ME, Mahar AL, Vasilevska-Ristovska J, Helyer L, Rowsell C, Swallow CJ, Law CH, Coburn NG (2016) Negative predictive value of preoperative computed tomography in determining pathologic local invasion, nodal disease, and abdominal metastases in gastric cancer. Curr Oncol. 23 (4):273–279.

Kaneko Y, Murray WK, Link E, Hicks RJ, Duong C (2015) Improving patient selection for 18F-FDG PET scanning in the staging of gastric cancer. J Nucl Med. 56 (4):523–529.

Karaosmanoglu AD, Onur MR, Ozmen MN, Akata D, Karcaaltincaba M (2016) Magnetic Resonance Imaging of Liver Metastasis. Semin Ultrasound CT MR. 37 (6):533–548.

Keikes L, van Oijen MGH, Lemmens VEPP, Koopman M, Punt CJA (2018) Evaluation of Guideline Adherence in Colorectal Cancer Treatment in The Netherlands. A Survey Among Medical Oncologists by the Dutch Colorectal Cancer Group. Clin Colorectal Cancer. 17 (1):58–64.

Ki Kang W (2013) Phase III Randomized Trial of Adjuvant Chemotherapy With S-1 vs S-1/Oxaliplatin ± Radiotherapy for Completely Resected Gastric Adenocarcinoma: The ARTIST II Trial (ARTIST-II) [Online im Internet] URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01761461 [Stand: 07.12.2017].

Kim AY, Kim HJ, Ha HK (2005) Gastric cancer by multidetector row CT. Preoperative staging. Abdom Imaging. 30 (4):465–472.

Kim EY, Lee WJ, Choi D, Lee SJ, Choi JY, Kim B-T, Kim HS (2011) The value of PET/CT for preoperative staging of advanced gastric cancer. Comparison with contrast-enhanced CT. Eur J Radiol. 79 (2):183–188.

Kim Y-W, Joo J, Yoon HM, Eom BW, Ryu KW, Choi IJ, Kook MC, Schuhmacher C, Siewert JR, Reim D (2016) Different survival outcomes after curative R0-resection for Eastern Asian and European gastric cancer. Results from a propensity score matched analysis comparing a Korean and a German specialized center. Medicine (Baltimore) 95 (28):e4261.

Koch HK, Wittekind C (2006) Anleitung zur pathologisch-anatomischen Diagnostik des Magenkarzinoms des Berufsverbandes Deutscher Pathologie e.V.© und der Deutschen Gesellschaft für Pathologie e.V.©. Version 1.0 [Online im Internet] URL: https://www.pathologie.de/?eID=downloadtool&uid=1439 [Stand: 02.11.2017].

Köhler T (2014) Medizin für Psychologen und Psychotherapeuten. Orientiert an der Approbationsordnung für Psychologische Psychotherapeuten. Mit 22 Abbildungen und 26 Tabellen. 3., überarbeitet und erweiterte Aufl., Schattauer, Stuttgart.

Koop H (2013) Magen und Duodenum. In: Gastroenterologie compact, 3., vollständig überarbeitete und aktualisierte Aufl. Koop I (Hrg.) Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 102–150.

Kossat J (2014) Magen. In: Praxisleitfaden Allgemeinmedizin, 7. Auflgae. Gesenhues S, Ziesché R, Breetholt A (Hrg.) Urban & Fischer, München, 381–389.

Krollner B, Krollner DM (2015) ICD Code 2015 [Online im Internet] URL: http://www.icd-code.de/icd/code/C16.-.html [Stand: 09.01.2018].

Kumagai K, Rouvelas I, Tsai JA, Mariosa D, Lind PA, Lindblad M, Ye W, Lundell L, Schuhmacher C, Mauer M, Burmeister BH, Thomas JM, Stahl M, Nilsson M (2015) Survival benefit and additional value of preoperative chemoradiotherapy in resectable gastric and gastro-oesophageal junction cancer. A direct and adjusted indirect comparison meta-analysis. Eur J Surg Oncol. 41 (3):282–294.

Kurz-zur Hausen AK, Otto F, Illerhaus G (2014) Magenkarzinom. In: Das Rote Buch. Hämatologie und internistische Onkologie, 5., überarbeitete und erweiterte Aufl. Berger DP, Duyster J, Engelhardt M, Engelhardt R, Henß H, Mertelsmann R (Hrg.) Ecomed Medizin, Heidelberg, München, Landsberg, Frechen, Hamburg, 815–822.

Kutup A, Yekebas EF, Izbicki JR (2010) Current diagnosis and future impact of micrometastases for therapeutic strategies in adenocarcinoma of the esophagus, gastric cardia, and upper gastric third. Recent Results Cancer Res. 182:115–125.

Kwee RM, Kwee TC (2007) Imaging in local staging of gastric cancer. A systematic review. J. Clin. Oncol. 25 (15):2107–2116.

Lagergren J, Bergström R, Lindgren A, Nyrén O (1999) Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. N. Engl. J. Med. 340 (11):825–831.

Lauren P (1965) The two histological main types of gastric carcinoma: Diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. Acta Pathol Microbiol Scand. 64:31–49.

Lee J, Lim DH, Kim S, Park SH, Park JO, Park YS, Lim HY, Choi MG, Sohn TS, Noh JH, Bae JM, Ahn YC, Sohn I, Jung SH, Park CK, Kim K-M, Kang WK (2012) Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: the ARTIST trial. J. Clin. Oncol. 30 (3):268–273.

Leong T, Smithers BM, Haustermans K, Michael M, Gebski V, Miller D, Zalcberg J, Boussioutas A, Findlay M, O'Connell RL, Verghis J, Willis D, Kron T, Crain M, Murray WK, Lordick F, Swallow C, Darling G, Simes J, Wong R (2017) TOPGEAR. A Randomized, Phase III Trial of Perioperative ECF Chemotherapy with or Without Preoperative Chemoradiation for Resectable Gastric Cancer: Interim Results from an International, Intergroup Trial of the AGITG, TROG, EORTC and CCTG. Ann Surg Oncol. 24 (8):2252–2258.

Lerut T, Nafteux P, Moons J, Coosemans W, Decker G, Leyn P de, van Raemdonck D, Ectors N (2004) Three-field lymphadenectomy for carcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction in 174 R0 resections. Impact on staging, disease-free survival, and outcome: a plea for adaptation of TNM classification in upper-half esophageal carcinoma. Ann Surg. 240 (6):962-972.

Lim JS, Kim M-J, Yun MJ, Oh YT, Kim JH, Hwang HS, Park M-S, Cha S-W, Lee JD, Noh SH, Yoo HS, Kim KW (2006) Comparison of CT and 18F-FDG pet for detecting peritoneal metastasis on the preoperative evaluation for gastric carcinoma. Korean J Radiol. 7 (4):249–256.

Liu Y-Y, Fang W-L, Wang F, Hsu J-T, Tsai C-Y, Liu K-H, Yeh C-N, Chen T-C, Wu R-C, Chiu C-T, Yeh T-S (2017) Does a Higher Cutoff Value of Lymph Node Retrieval Substantially Improve Survival in Patients With Advanced Gastric Cancer?-Time to Embrace a New Digit. Oncologist. 22 (1):97–106.

Lordick F (2012) Optimizing neoadjuvant chemotherapy through the use of early response evaluation by positron emission tomography. Recent Results Cancer Res. 196:201–211.

Lordick F, Mariette C, Haustermans K, Obermannová R, Arnold D (2016) Oesophageal cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann. Oncol. 27 (suppl 5):v50-v57.

Luo M, Lv Y, Guo X, Song H, Su G, Chen B (2017) Value and impact factors of multidetector computed tomography in diagnosis of preoperative lymph node metastasis in gastric cancer. A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore) 96 (33):e7769.

Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, Haller DG, Ajani JA, Gunderson LL, Jessup JM, Martenson JA (2001) Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. N. Engl. J. Med. 345 (10):725–730.

Machairas N, Charalampoudis P, Molmenti EP, Kykalos S, Tsaparas P, Stamopoulos P, Sotiropoulos GC (2017) The value of staging laparoscopy in gastric cancer. Ann Gastroenterol. 30 (3):287–294.

Matthews R, Choi M (2016) Clinical Utility of Positron Emission Tomography Magnetic Resonance Imaging (PET-MRI) in Gastrointestinal Cancers. Diagnostics (Basel) 6 (3):35.

Meining A, Dittler HJ, Wolf A, Lorenz R, Schusdziarra V, Siewert JR, Classen M, Höfler H, Rösch T (2002) You get what you expect? A critical appraisal of imaging methodology in endosonographic cancer staging. Gut. 50 (5):599–603.

Meining A, Rösch T, Wolf A, Lorenz R, Allescher HD, Kauer W, Dittler HJ (2003) High interobserver variability in endosonographic staging of upper gastrointestinal cancers. Z Gastroenterol. 41 (5):391–394.

Menges M, Anthuber M, Arnholdt H, Möhler M, Probst A, Spatz J, Messmann H (2012) Magenkarzinom. In: Klinische Gastroenterologie. Messmann H (Hrg.) Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 258–272.

Meyer H-J (2005) The influence of case load and the extent of resection on the quality of treatment outcome in gastric cancer. Eur J Surg Oncol. 31 (6):595–604.

Mickevicius A, Ignatavicius P, Markelis R, Parseliunas A, Butkute D, Kiudelis M, Endzinas Z, Maleckas A, Dambrauskas Z (2014) Trends and results in treatment of gastric cancer over last two decades at single East European centre. A cohort study. BMC Surg. 14:98.

Mocellin S, McCulloch P, Kazi H, Gama-Rodrigues JJ, Yuan Y, Nitti D (2015) Extent of lymph node dissection for adenocarcinoma of the stomach. Cochrane Database Syst Rev (8):CD001964.

Möhler M, Al-Batran S-E, Andus T, Anthuber M, Arends J, Arnold D, Aust D, Baier P, Baretton G, Bernhardt J, Boeing H, Böhle E, Bokemeyer C, Bornschein J, Budach W, Burmester E, Caca K, Diemer WA, Dietrich CF, Ebert M, Eickhoff A, Ell C, Fahlke J, Feußner H, Fietkau R, Fischbach W, Fleig W, Flentje M, Gabbert HE, Galle PR, Geissler M, Gockel I, Graeven U, Grenacher L, Groß S, Hartmann JT, Heike M, Heinemann V, Herbst B, Herrmann T, Höcht S, Hofheinz RD, Höfler H, Höhler T, Hölscher AH, Horneber M, Hübner J, Izbicki JR, Jakobs R, Jenssen C, Kanzler S, Keller M, Kiesslich R, Klautke G, Körber J, Krause BJ, Kuhn C, Kullmann F, Lang H, Link H, Lordick F, Ludwig K, Lutz M, Mahlberg R, Malfertheiner P, Merkel S, Messmann H, Meyer H-J, Mönig S, Piso P, Pistorius S, Porschen R, Rabenstein T, Reichardt P, Ridwelski K, Röcken C, Roetzer I, Rohr P, Schepp W, Schlag PM, Schmid RM, Schmidberger H, Schmiegel W-H, Schmoll H-J, Schuch G, Schuhmacher C, Schütte K, Schwenk W, Selgrad M, Sendler A, Seraphin J, Seufferlein T, Stahl M, Stein H, Stoll C, Stuschke M, Tannapfel A, Tholen R, Thuss-Patience P, Treml K, Vanhoefer U, Vieth M, Vogelsang H, Wagner D, Wedding U, Weimann A, Wilke H, Wittekind C (2012) Magenkarzinom. "Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs". Langversion [Online im Internet] URL: http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/ Magenkarzinom/S3-Magenkarzinom-OL-Langversion.pdf [Stand: 24.10.2017].

Möhler M, Bornschein J, Daum S, Fischbach W, Quante M, Röcken C, Baretton G, Gockel I, Grenacher L, Jenssen C, Schlattman P, Schreyer A, Andus T, Dietrich C, Jakobs R, Kanzler S, Lorenz D, Messmann H, Tannapfel A, Al-Batran SE, Budach W, Lordick F, Lutz M, Meyer H-J, Mönig S, Thuss-Patience P, Arnold D, Flentje M, Höcht S, Link H, Lorenzen S, Ott K, Ebert M, Haier J, Kade B, Schmiegel W, Arends J, Langhorst J, Weimann A (2019) Konsultationsfassung S3 Leitlinie Magenkarzinom. Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs. Langversion [Online im Internet] URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Magenkarzinom/Version_2/LL_Magenkarzinom_Langversion_Konsultationsfassung 2.01.pdf [Stand: 04.07.2019].

Molena D, Mungo B, Stem M, Poupore AK, Chen SY, Lidor AO (2015) Does Quality of Care Matter? A Study of Adherence to National Comprehensive Cancer Network Guidelines for Patients with Locally Advanced Esophageal Cancer. J Gastrointest Surg. 19 (10):1739–1747.

Müller-Hermelink HK, Papadopoulos T (2010) Einteilung und Klassifikation maligner Erkrankungen. In: Die Onkologie, 2., aktualisierte Aufl. Hiddemann W, Bartram CR (Hrg.) Springer-Verlag, Heidelberg, 17–42.

Namikawa T, Munekage E, Munekage M, Maeda H, Yatabe T, Kitagawa H, Kobayashi M, Hanazaki K (2017) Subcutaneous metastasis arising from gastric cancer. A case report. Mol Clin Oncol. 6 (4):515–516.

NCCN (2007a) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™ Esophageal Cancer V.1.2007 [Online im Internet] URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf [Stand: 24.10.2007].

NCCN (2007b) NCCN Clinical Practice Guidelines in OncologyTM Gastric Cancer V.1.2007 [Online im Internet] URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf [Stand: 24.10.2007].

NCCN (2017a) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers. Version 1.2017 [Online im Internet] URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf [Stand: 22.11.2017].

NCCN (2017b) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Gastric Cancer. Version 1.2017 [Online im Internet] URL: https://www.nccn.org/professionals/physician gls/pdf/gastric.pdf [Stand: 22.11.2017].

Noh SH, Park SR, Yang H-K, Chung HC, Chung I-J, Kim S-W, Kim H-H, Choi J-H, Kim H-K, Yu W, Lee JI, Shin DB, Ji J, Chen J-S, Lim Y, Ha S, Bang Y-J (2014) Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC) 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 15 (12):1389–1396.

OECD/EU (2016) Health at a glance. Europe 2016: state of health in the EU cycle, OECD Publishing, Paris.

Okines A, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A (2010) Gastric cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann. Oncol. 21 Suppl 5:v50-54.

Ott K, Sendler A, Tannapfel A, Lordick F, Siewert JR (2010) Magenkarzinom. In: Praxis der Viszeralchirurgie. Onkologische Chirurgie, 3. Aufl. Siewert JR, Rothmund M, Schumpelick V (Hrg.) Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 521–562.

Paoletti X, Oba K, Burzykowski T, Michiels S, Ohashi Y, Pignon J-P, Rougier P, Sakamoto J, Sargent D, Sasako M, van Cutsem E, Buyse M (2010) Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer. A meta-analysis. JAMA. 303 (17):1729–1737.

Park SH, Sohn TS, Lee J, Lim DH, Hong ME, Kim K-M, Sohn I, Jung SH, Choi MG, Lee JH, Bae JM, Kim S, Kim ST, Park JO, Park YS, Lim HY, Kang WK (2015) Phase III Trial to Compare Adjuvant Chemotherapy With Capecitabine and Cisplatin Versus Concurrent Chemoradiotherapy in Gastric Cancer. Final Report of the Adjuvant Chemoradiotherapy in Stomach Tumors Trial, Including Survival and Subset Analyses. J. Clin. Oncol. 33 (28):3130–3136.

Park SH, Zang DY, Han B, Ji JH, Kim TG, Oh SY, Hwang IG, Kim JH, Shin D, Lim DH, Kim KM, An JY, Choi M-G, Lee J-H, Sohn TS, Bae J-M, Kim S, Kim S, Lee J, Kang WK (2019) ARTIST 2: Interim results of a phase III trial involving adjuvant chemotherapy and/or chemoradiotherapy after D2-gastrectomy in stage II/III gastric cancer (GC) J. Clin. Oncol. 37 (15_suppl):4001.

Peyre CG, Hagen JA, DeMeester SR, Altorki NK, Ancona E, Griffin SM, Hölscher A, Lerut T, Law S, Rice TW, Ruol A, van Lanschot JJB, Wong J, DeMeester TR (2008) The number of lymph nodes removed predicts survival in esophageal cancer. An international study on the impact of extent of surgical resection. Ann Surg. 248 (4):549–556.

Pisters PWT, Kelsen DP, Tepper JE (2008) Cancer of the Stomach. In: DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer Principles & Practice of Oncology, 8 Aufl. DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA (Hrg.) Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 1043–1079.

Porschen R, Buck A, Fischbach W, Gockel I, Goerling U, Grenacher L, Hollerbach S, Hölscher A, Körber J, Messmann H, Meyer H-J, Miehlke S, Moehler M, Nöthlings U, Pech O, Schmidberger H, Schmidt M, Stahl M, Stuschke M, Thuss-Patience P, Troja J, Vanhoefer

U, Weimann A, Wenz F, Wullstein C (2015) S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus. Leitlinie (Langversion) [Online im Internet] URL: http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Oesophaguskarzinom/LL_Oesophagus_Langversion_1.0 .pdf [Stand: 15.11.2017].

Pötter R, Georg D, Handl-Zeller L, Kranz A, Selzer E (2010) Strahlentherapie. In: Die Onkologie, 2., aktualisierte Aufl. Hiddemann W, Bartram CR (Hrg.) Springer-Verlag, Heidelberg, 437–468.

Puli SR, Reddy JBK, Bechtold ML, Antillon MR, Ibdah JA (2008) How good is endoscopic ultrasound for TNM staging of gastric cancers? A meta-analysis and systematic review. World J Gastroenterol. 14 (25):4011.

Ramos RF, Scalon FM, Scalon MM, Dias DI (2016) Staging laparoscopy in gastric cancer to detect peritoneal metastases. A systematic review and meta-analysis. Eur J Surg Oncol. 42 (9):1315–1321.

Rau B, Pachmayr E, Brandl A, Raue W (2017) Chirurgische Therapieoptionen bei peritonealer Metastasierung. In: Moderne Chirurgie des Magen- und Kardiakarzinoms. Kreis ME, Seeliger H (Hrg.) Springer-Verlag, Berlin, 163–170.

Reim D, Loos M, Vogl F, Novotny A, Schuster T, Langer R, Becker K, Höfler H, Siveke J, Bassermann F, Friess H, Schuhmacher C (2013) Prognostic implications of the seventh edition of the international union against cancer classification for patients with gastric cancer. The Western experience of patients treated in a single-center European institution. J. Clin. Oncol. 31 (2):263–271.

Reimbursement Institute (2010a) G03A - Große Eingriffe an Magen, Ösophagus und Duodenum mit hochkompl. Eingriff, kompliz. Konstell. oder bei bestimmter bösartiger Neubildung oder bestimmte Eingriffe an den Verdauungsorganen mit intensivmedizinischer Komplexbehandlung im Kindesalter > 120 Std. Erstattung - 2010 [Online im Internet] URL: https://app.reimbursement.info/drgs/G03A?year=2010 [Stand: 12.03.2018].

Reimbursement Institute (2010b) G03B - Große Eingriffe an Magen, Ösophagus und Duodenum ohne hochkomplexen Eingriff, ohne komplizierende Konstellation, außer bei bestimmter bösartiger Neubildung, mit komplexem Eingriff. Erstattung - 2010 [Online im Internet] URL: https://app.reimbursement.info/drgs/G03B?year=2010 [Stand: 12.03.2018].

Reimbursement Institute (2010c) G03C - Große Eingriffe an Magen, Ösophagus und Duodenum ohne hochkomplexen Eingriff, ohne komplizierende Konstellation, außer bei bestimmter bösartiger Neubildung, ohne komplexen Eingriff. Erstattung - 2010 [Online im Internet] URL: https://app.reimbursement.info/drgs/G03C?year=2010 [Stand: 12.03.2018].

Ridwelski K, Gastinger I, Ptok H, Meyer F, Dralle H, Lippert H (2013) Chirurgische Therapie des Magenkarzinoms. Multizentrische Beobachtungsstudien. Chirurg. 84 (1):46–52.

Riede U-N, Blum HE (2009) Magen. In: Basiswissen Allgemeine und Spezielle Pathologie. Riede U-N, Werner M, Freudenberg N (Hrg.) Springer Medizin, Heidelberg, 344–349.

Röher H-D, Bösing NM (2006) Magen - Duodenum. In: Viszeralchirurgie, 2., völlig neu bearbeitete Aufl. Becker H, Encke A, Röher H-D (Hrg.) Elsevier Urban & Fischer, München, 429–493.

Ronellenfitsch U, Schwarzbach M, Hofheinz R, Kienle P, Kieser M, Slanger TE, Burmeister B, Kelsen D, Niedzwiecki D, Schuhmacher C, Urba S, van de Velde C, Walsh TN, Ychou M, Jensen K (2013) Preoperative chemo(radio)therapy versus primary surgery for

gastroesophageal adenocarcinoma. Systematic review with meta-analysis combining individual patient and aggregate data. Eur J Cancer. 49 (15):3149–3158.

Röper D-H (2011) Die perioperative Chemotherapie des lokal fortgeschrittenen Magenkarzinoms nach Göttinger Erfahrung. Medizinische Dissertation. Georg-August-Universität zu Göttingen, Göttingen.

Rösch T, Classen M (2006) Endoskopische Diagnostik gastroenterologischer Tumoren. In: Kompendium internistische Onkologie. Standards in Diagnostik und Therapie, 4., völlig überarbeitete und erweiterte Aufl. Schmoll H-J, Höffken K, Possinger K (Hrg.) Springer Medizin, Heidelberg, 465–484.

Ruf C (2010) Neoadjuvante Chemotherapie (PELF) beim Magenkarzinom. Medizinische Dissertation. Albert-Ludwigs-Universität, Freiburg im Breisgau.

Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, Kinoshita T, Fujii M, Nashimoto A, Furukawa H, Nakajima T, Ohashi Y, Imamura H, Higashino M, Yamamura Y, Kurita A, Arai K (2007) Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. N. Engl. J. Med. 357 (18):1810–1820.

Sasako M, Sakuramoto S, Katai H, Kinoshita T, Furukawa H, Yamaguchi T, Nashimoto A, Fujii M, Nakajima T, Ohashi Y (2011) Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer. J. Clin. Oncol. 29 (33):4387–4393.

Schiesser M, Schneider PM (2010) Surgical strategies for adenocarcinoma of the esophagogastric junction. Recent Results Cancer Res. 182:93–106.

Schlick T, Heintz A, Junginger T (1999) The examiner's learning effect and its influence on the quality of endoscopic ultrasonography in carcinoma of the esophagus and gastric cardia. Surg Endosc. 13 (9):894–898.

Schuhmacher C, Gretschel S, Lordick F, Reichardt P, Hohenberger W, Eisenberger CF, Haag C, Mauer ME, Hasan B, Welch J, Ott K, Hoelscher A, Schneider PM, Bechstein W, Wilke H, Lutz MP, Nordlinger B, van Cutsem E, Siewert JR, Schlag PM (2010) Neoadjuvant chemotherapy compared with surgery alone for locally advanced cancer of the stomach and cardia. European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized trial 40954. J. Clin. Oncol. 28 (35):5210–5218.

Schuhmacher C, Novotny A, Ott K, Feith M, Siewert JR (2007) Lymphadenektomie bei Tumoren des oberen Gastrointestinaltraktes. Chirurg. 78 (3):203–216.

Schulz C-O (2015) Internistische Tumortherapie. In: Facharztwissen Hämatologie Onkologie, 3. Aufl. Possinger K, Regierer AC (Hrg.) Urban & Fischer, München, 1–147.

Schumacher G, Schmidt SC, Schlechtweg N, Roesch T, Sacchi M, von Dossow V, Chopra SS, Pratschke J, Zhukova J, Stieler J, Thuss-Patience P, Neuhaus P (2009) Surgical results of patients after esophageal resection or extended gastrectomy for cancer of the esophagogastric junction. Dis Esophagus. 22 (5):422–426.

Schütte J, Barth J (2010) Zytostatische Chemotherapie. In: Die Onkologie, 2., aktualisierte Aufl. Hiddemann W, Bartram CR (Hrg.) Springer-Verlag, Heidelberg, 401–436.

Schwartz JY (2005) Endosonographie des Magenkarzinoms in der klinischen Routine. Was leistet die Methode wirklich? Medizinische Dissertation. Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf.

Schwarz NT (2013) Magen – Duodenum. In: Allgemein- und Viszeralchirurgie essentials. Intensivkurs zur Weiterbildung, 7., vollständig überarbeitete Aufl. Schwarz NT, Reutter K-H (Hrg.) Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 108–142.

Seeliger H (2017) Lymphadenektomie bei Magenkarzinom und AEG. In: Moderne Chirurgie des Magen- und Kardiakarzinoms. Kreis ME, Seeliger H (Hrg.) Springer-Verlag, Berlin, 101–109.

Seevaratnam R, Cardoso R, McGregor C, Lourenco L, Mahar A, Sutradhar R, Law C, Paszat L, Coburn N (2012) How useful is preoperative imaging for tumor, node, metastasis (TNM) staging of gastric cancer? A meta-analysis. Gastric Cancer. 15 Suppl 1:3-18.

Sendler A (2000) Staging als Voraussetzung für individualisierte Therapiekonzepte. In: Therapie gastrointestinaler Tumoren. Prinzipien der Chirurgischen Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München. Roder JD, Stein HJ, Fink U (Hrg.) Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 3–6.

Sendler A, Lordick F, Tannapfel A (2010) Magenkarzinom. In: Die Onkologie, 2., aktualisierte Aufl. Hiddemann W, Bartram CR (Hrg.) Springer-Verlag, Heidelberg, 815–840.

Shen L, Shan Y-S, Hu H-M, Price TJ, Sirohi B, Yeh K-H, Yang Y-H, Sano T, Yang H-K, Zhang X, Park SR, Fujii M, Kang Y-K, Chen L-T (2013) Management of gastric cancer in Asia: resource-stratified guidelines. Lancet Oncol. 14 (12):e535-47.

Siewert JR, Böttcher K, Stein HJ, Roder JD (1998) Relevant prognostic factors in gastric cancer. Ten-year results of the German Gastric Cancer Study. Ann Surg. 228 (4):449–461.

Siewert JR, Feith M, Werner M, Stein HJ (2000) Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: results of surgical therapy based on anatomical/topographic classification in 1,002 consecutive patients. Ann Surg. 232 (3):353–361.

Siewert JR, Fink U, Sendler A, Becker K, Böttcher K, Feldmann HJ, Höfler H, Mueller J, Molls M, Nekarda H, Roder JD, Stein HJ (1997) Gastric cancer. Curr. Probl. Surg. 34 (11):835–939.

Siewert JR, Hölscher AH, Becker K, Gössner W (1987) Kardiakarzinom: Versuch einer therapeutisch relevanten Klassifikation. Chirurg. 58:25–32.

Siewert JR, Stein HJ (1996) Adenocarcinoma of the gastroesophageal junction: classification, pathology and extent of resection. Diseases of the esophagus. 9:173–182.

Siewert JR, Stein HJ (1998) Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. Br J Surg. 85 (11):1457–1459.

Siewert JR, Stein HJ (2010) Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs (AEG-Karzinom), sog. Kardiakarzinom. In: Praxis der Viszeralchirurgie. Onkologische Chirurgie, 3. Aufl. Siewert JR, Rothmund M, Schumpelick V (Hrg.) Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 509–519.

Siewert JR, Stein HJ, Lordick F (2010) Ösophaguskarzinom. In: Praxis der Viszeralchirurgie. Onkologische Chirurgie, 3. Aufl. Siewert JR, Rothmund M, Schumpelick V (Hrg.) Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 473–507.

Siewert JR, Vogelsang HE (2010) Grundlagen der onkologischen Chirurgie. In: Die Onkologie, 2., aktualisierte Aufl. Hiddemann W, Bartram CR (Hrg.) Springer-Verlag, Heidelberg, 469–479.

Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG, Hundahl SA, Estes NC, Ajani JA, Gunderson LL, Goldman B, Martenson JA, Jessup JM, Stemmermann GN, Blanke CD, Macdonald JS (2012) Updated analysis of SWOG-directed intergroup study 0116: a phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection. J. Clin. Oncol. 30 (19):2327–2333.

Smyth EC, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D (2016) Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann. Oncol. 27 (suppl 5):v38-v49.

Songun I, Putter H, Meershoek-Klein Kranenbarg E, Sasako M, Van de Velde CJH (2010) Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. Lancet Oncol. 11 (5):439–449.

Soussan M, Des Guetz G, Barrau V, Aflalo-Hazan V, Pop G, Mehanna Z, Rust E, Aparicio T, Douard R, Benamouzig R, Wind P, Eder V (2012) Comparison of FDG-PET/CT and MR with diffusion-weighted imaging for assessing peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal malignancy. Eur Radiol. 22 (7):1479–1487.

Stahl M, Walz MK, Stuschke M, Lehmann N, Meyer H-J, Riera-Knorrenschild J, Langer P, Engenhart-Cabillic R, Bitzer M, Königsrainer A, Budach W, Wilke H (2009) Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. J. Clin. Oncol. 27 (6):851–856.

Steinert R, Gastinger I, Ridwelski K, Ptok H, Wolff S, Meyer F, Otto R, Lippert H (2013) Multizentrische Ergebnisse der chirurgischen Therapie der Karzinome des ösophagogastralen Übergangs. Zentralbl Chir. 138 (4):403–409.

Stiekema J, Cats A, Kuijpers A, van Coevorden F, Boot H, Jansen EPM, Verheij M, Balague Ponz O, Hauptmann M, van Sandick JW (2013) Surgical treatment results of intestinal and diffuse type gastric cancer. Implications for a differentiated therapeutic approach? Eur J Surg Oncol. 39 (7):686–693.

Strandby RB, Svendsen LB, Fallentin E, Egeland C, Achiam MP (2016) The Multidisciplinary Team Conference's Decision on M-Staging in Patients with Gastric- and Gastroesophageal Cancer is not Accurate without Staging Laparoscopy. Scand J Surg. 105 (2):104–108.

Südhoff T, Hollerbach S, Wilhelms I, Willert J, Reiser M, Topalidis T, Schmiegel W, Graeven U (2004) Klinische Wertigkeit der endosonographischen Feinnadelpunktion bei Erkrankungen des oberen Gastrointestinaltrakts und Mediastinums. Dtsch Med Wochenschr. 129 (42):2227–2232.

Tannapfel A (2013a) Adenokarzinom des ösophagogastralen Übergangs. In: Pathologie. Verdauungstrakt und Peritoneum, 3., neubearbeitete Aufl. Klöppel G, Kreipe HH, Remmele W (Hrg.) Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 79–86.

Tannapfel A (2013b) Karzinom des Magens. In: Pathologie. Verdauungstrakt und Peritoneum, 3., neubearbeitete Aufl. Klöppel G, Kreipe HH, Remmele W (Hrg.) Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 251–280.

The Cancer Genome Atlas Research Network (2014) Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. Nature. 513 (7517):202–209.

Thomson IG, Gotley DC, Barbour AP, Martin I, Jayasuria N, Thomas J, Smithers BM (2014) Treatment results of curative gastric resection from a specialist Australian unit. Low volume with satisfactory outcomes. Gastric Cancer. 17 (1):152–160.

Tsai M-M, Wang C-S, Tsai C-Y, Chi H-C, Tseng Y-H, Lin K-H (2014) Potential prognostic, diagnostic and therapeutic markers for human gastric cancer. World J Gastroenterol. 20 (38):13791–13803.

Turkoz FP, Solak M, Kilickap S, Ulas A, Esbah O, Oksuzoglu B, Yalcin S (2014) Bone metastasis from gastric cancer. The incidence, clinicopathological features, and influence on survival. J Gastric Cancer. 14 (3):164–172.

UCCH (2008) Guideline Gastric Cancer. according to TNM classification 6th edition.

UCCH (2012) UCCH Guideline Gastric Cancer. (acc. to TNM v.7) 04/2012.

UCCH (2017a) UCCH Guideline Esophageal and Esophagogastric Junction Cancer. Version Mar/2017.

UCCH (2017b) UCCH Guideline Gastric Cancer. Version Mar/2017.

UICC (2005) TNM. Klassifikation maligner Tumoren. 6. Aufl., korrigierter Nachdruck, Springer Medizin, Heidelberg.

UICC (2011) TNM. Klassifikation maligner Tumoren. 7. Aufl., Springer Medizin, Heidelberg.

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (2015) Lymphknotenkompartimente [Online im Internet] URL: https://access.uke.de/+CSCO+0h756767633A2F2F6A6A6A2E6878722E7172 ++/kliniken/allgemeinchirurgie/downloads_intranet/klinik-allgemein-viszeral-thorax /magen kompartinemte.pdf [Stand: 07.10.2015].

Van Hagen P, Hulshof MCCM, van Lanschot JJB, Steyerberg EW, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BPL, Richel DJ, Nieuwenhuijzen GAP, Hospers GAP, Bonenkamp JJ, Cuesta MA, Blaisse RJB, Busch ORC, ten Kate FJW, Creemers G-J, Punt CJA, Plukker JTM, Verheul HMW, Spillenaar Bilgen EJ, van Dekken H, van der Sangen MJC, Rozema T, Biermann K, Beukema JC, Piet, van Rij, Reinders JG, Tilanus HW, van der Gaast A (2012) Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. N. Engl. J. Med. 366 (22):2074–2084.

Verheij M, Cats A, Jansen EPM, van Grieken NCT, Aaronson NK, Boot H, Lind PA, Meershoek – Klein Kranenbarg E, Nordsmark M, Putter H, van Tinteren H, Van de Velde CJH (2016) A Multicenter Randomized Phase III Trial of Neo-Adjuvant Chemotherapy Followed by Surgery and Chemotherapy or by Surgery and Chemoradiotherapy in Resectable Gastric Cancer: First Results from the CRITICS Study [Online im Internet] URL: https://meetinglibrary.asco.org/record/122647/abstract [Stand: 26.11.2017].

Virgilio E, Proietti A, D'Urso R, Cardelli P, Giarnieri E, Montagnini M, Giovagnoli MR, Mercantini P, Balducci G, Cavallini M (2017) Measuring Intragastric Tumor Markers in Gastric Cancer Patients. A Systematic Literature Review on Significance and Reliability. Anticancer Res. 37 (6):2817–2821.

Vreugdenburg TD, Ma N, Duncan JK, Riitano D, Cameron AL, Maddern GJ (2016) Comparative diagnostic accuracy of hepatocyte-specific gadoxetic acid (Gd-EOB-DTPA) enhanced MR imaging and contrast enhanced CT for the detection of liver metastases. A systematic review and meta-analysis. Int J Colorectal Dis. 31 (11):1739–1749.

Wagner AD, Grothe W, Haerting J, Kleber G, Grothey A, Fleig WE (2006) Chemotherapy in advanced gastric cancer. A systematic review and meta-analysis based on aggregate data. J. Clin. Oncol. 24 (18):2903–2909.

Wanebo HJ, Kennedy BJ, Chmiel J, Steele G, Winchester D, Osteen R (1993) Cancer of the stomach. A patient care study by the American College of Surgeons. Ann Surg. 218 (5):583–592.

Wang Z, Chen J-Q (2011) Imaging in assessing hepatic and peritoneal metastases of gastric cancer. A systematic review. BMC Gastroenterol. 11:19.

Waschke J, Böckers TM, Paulsen F (2015) Anatomie. Das Lehrbuch. Sobotta. 1. Aufl., Elsevier Urban & Fischer, München.

Weidemann M (2013) Chirurgische Therapie des Magenkarzinoms mittels Gastrektomie. Eine retrospektive Analyse des chirurgischen Outcomes und Überlebens an der Universitätsklinik des Saarlandes. Medizinische Dissertation. Universität des Saarlandes, Saarbrücken.

Werner M, Höfler H (2000) Pathologie. In: Therapie gastrointestinaler Tumoren. Prinzipien der Chirurgischen Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München. Roder JD, Stein HJ, Fink U (Hrg.) Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 44–53.

Wiersema MJ, Vilmann P, Giovannini M, Chang KJ, Wiersema LM (1997) Endosonographyguided fine-needle aspiration biopsy. Diagnostic accuracy and complication assessment. Gastroenterology. 112 (4):1087–1095.

Wilke H, Stahl M, Meyer H-J, Arnold D (2006) Magenkarzinom. In: Kompendium internistische Onkologie. Standards in Diagnostik und Therapie, 4., völlig überarbeitete und erweiterte Aufl. Schmoll H-J, Höffken K, Possinger K (Hrg.) Springer Medizin, Heidelberg, 3737–3768.

Wittekind C, Asamura H, Sobin LH (2015) TNM-Atlas. Ein illustrierter Leitfaden zur TNM/pTNM-Klassifikation maligner Tumoren. 6. Aufl., Wiley-VCH-Verlag, Weinheim.

Xie Z-Y, Chai R-M, Ding G-C, Liu Y, Ren K (2018) T and N Staging of Gastric Cancer Using Dual-Source Computed Tomography. Gastroenterol Res Pract. 2018:5015202.

Yang Y, Yin X, Sheng L, Xu S, Dong L, Liu L (2015) Perioperative chemotherapy more of a benefit for overall survival than adjuvant chemotherapy for operable gastric cancer. An updated Meta-analysis. Sci Rep. 5:12850.

Ychou M, Boige V, Pignon J-P, Conroy T, Bouché O, Lebreton G, Ducourtieux M, Bedenne L, Fabre J-M, Saint-Aubert B, Genève J, Lasser P, Rougier P (2011) Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma. An FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. J. Clin. Oncol. 29 (13):1715–1721.

Yu W-W, Guo Y-M, Zhang Q, Fu S (2015) Benefits from adjuvant intraoperative radiotherapy treatment for gastric cancer. A meta-analysis. Mol Clin Oncol. 3 (1):185–189.

Yun M (2014) Imaging of Gastric Cancer Metabolism Using 18 F-FDG PET/CT. J Gastric Cancer. 14 (1):1–6.

10 Danksagungen

Ich möchte mich bei allen Personen bedanken, die mich bei der Anfertigung dieser Arbeit begleitet haben.

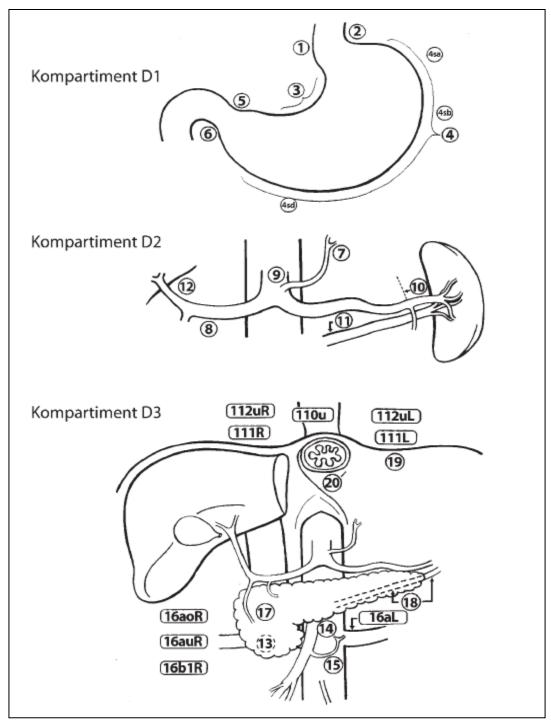
Mein besonderer Dank gilt dabei PD Dr. med. Andreas Block, welcher mich in jeder Phase der Arbeit mit viel Engagement unterstützt hat. Darüber hinaus danke ich dem gesamten Team der onkologischen Studienzentrale für die stets freundliche Hilfe und Unterstützung.

11 Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.

12 Anhang

Definition der Lymphknotenkompartimente am UKE



Übersicht über die Lymphknoten und ihre Zuordnung zu den Kompartimenten D1 bis D3 wie sie am UKE verwendet wird. Quelle: Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf 2015

13 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift:	
---------------	--