Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Analyse über den Verlauf von Patienten mit lokal fortgeschrittenem Adenokarzinom des Magens und des gastroösophagealen Übergangs an der Mainzer Universitätsklinik und kooperierenden Zentren

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
vorgelegt von

Katharina Felicitas Helwig
aus Freiburg im Breisgau

Mainz, 2018

Wissenschaftlicher
Vorstand:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion: 09.07.2019

Für meinen Großvater

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis ..... **VI**

Abbildungsverzeichnis ..... **IX**

Tabellenverzeichnis ..... **X**

1 Einleitung **11**

2 Literaturdiskussion **13**

2.1 Epidemiologie des Magenkarzinoms **13**

2.2 Klassifikation und Stadieneinteilung **15**

2.2.1 Die WHO-Klassifikation 15

2.2.2 Klassifikation nach Laurén 16

2.2.3 UICC/TNM-Stadieneinteilung und Grading 16

2.2.4 Die The Cancer Genome Atlas (TCGA) Klassifikation 17

2.3 Ätiologie und Pathogenese **18**

2.3.1 Helicobacter pylori 18

2.3.2 Hereditäre Faktoren 19

2.3.3 Weitere Risikofaktoren 20

2.4 Diagnostik und Staging **21**

2.5 Therapie **23**

2.5.1 Stadiengerechte chirurgische Verfahren 23

2.5.2 Neoadjuvante und perioperative Therapie 25

2.5.3 Adjuvante Therapie 28

2.5.4 Palliative Therapie 29

3 Patienten und Methoden **31**

3.1 Patientenkollektiv und Datenerhebung **31**

3.2 Datendokumentation **32**

3.3 Statistische Auswertung **33**

4 Ergebnisse **34**

4.1 Allgemeine univariate Analyse des Gesamtkollektivs **34**

4.1.1 Patientendaten 34

4.1.2 Tumordaten 36

4.1.3 Therapie 41

4.1.4 Prognose 44

4.2 Die multivariate Analyse der einzelnen Faktoren **50**

5 Diskussion 52
5.1 Das Studienkollektiv im Vergleich zur Literatur 52
5.1.1 Geschlechter- und Altersverteilung 52
5.1.2 Tumorlokalisation 54
5.1.3 T- & N-Status und Grading 55
5.1.4 Die Bedeutung der Tumormarker 56
5.1.5 Therapiekonzepte 57
5.2 Limitationen 61
6 Zusammenfassung 62
7 Literaturverzeichnis 63
8 Anhang 69
Danksagung 71
Lebenslauf 72

Abkürzungsverzeichnis

~	ungefähr
<	kleiner als
≥	größer gleich
AEG	Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs
AIO	Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie
BMI	Body Mass Index
BSC	Best Supportive Care
CIMP	CpG-Inseln-Methylierungs-Phänotyp
CIN	chromosomale Instabilität
CT	Computertomographie
CTX	Chemotherapie
DM	Diabetes Mellitus
EBV	Epstein-Barr-Virus
ECF	Epirubicin, Cisplatin und 5-Fluoruracil
ECX	Epirubicin, Cisplatin und Capecitabine
EGF	epidermaler Wachstumsfaktor
ESD	endoskopische Submukosadissektion
et al.	et alii (und andere)
EUS	endoluminale Sonografie
FAP	familiäre adenomatöse Polyposis
FLO/FOLFOX	Folinsäure, 5-Fluoruracil, Oxaliplatin
FLOT	Docetaxel, Oxaliplatin und Fluoruracil/Leucovorin

FOLFIRI	Folinsäure, 5-Fluoruracil, Irinotecan
G (1-3)	Tumor-Grading
Gr.	Gruppe
GS	genomisch stabil
HER2/neu	human epidermal growth factor receptor 2
HNPCC	hereditäres nichtpolypöses kolorektales Karzinom
Hp/ H. pylori	*Helicobacter pylori*
ICD	International Classification of Diseases and Relates Health Problems
IMBEI	Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik
LK	Lymphknoten
m	männlich
MAGIC	Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy
Mon	Monate
MRT	Magnetresonanztomographie
MSI	Mikrosatellit-Instabilität
n. s.	nicht signifikant
Nr.	Nummer
ÖGD	Ösophago-Gastro-Duodenoskopie
p	p-Wert
PET	Positronen Emissions Tomographie
PLF	Cisplatin, Leucovorin und 5-Fluoruracil
postop.	postoperativ

präop.	präoperativ
R (0/1/2)	Vorhandensein eines Residualtumors
RTK	Rezeptortyrosinkinase
SAP	Systeme, Anwendungen und Produkte in der Datenverarbeitung
SD	Standardabweichung
TNM	Tumor-Nodus-Metastasen
• cTNM	klinisches TNM-Stadium
• pTNM	histopathologisches TNM-Stadium
• uTNM	sonografisches TNM-Stadium
ToGA	Trastuzumab for gastric cancer (Studientitel)
TU	Technische Universität
UICC	Union internationale contre le cancer
ÜLZ	Überlebenszeit
USA	United States of America
w	weiblich
WHO	World Health Organization

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs nach Siewert..... 15

Abbildung 2: Molekulare Subtypen des Magens 17

Abbildung 3: Gastrale Karzinogenese in Anlehnung an die Correa-Kaskade von 1988……..... 19

Abbildung 4: Schematische Darstellung der chirurgischen Lymphadenektomie..... 24

Abbildung 5: Tumorlokalisation..... 36

Abbildung 6: Stadieneinteilung der UICC 38

Abbildung 7: Therapiekonzepte 41

Abbildung 8: klinisches Tumoransprechen in Abhängigkeit der neoadjuvanten CTX……..... 42

Abbildung 9: Regressionsgrad nach Becker in Abhängigkeit der neoadjuvanten CTX……..... 43

Abbildung 10: Vergleich des sonografisch und histopathologisch erhobenen T-Stadiums……..... 43

Abbildung 11: Überlebenszeiten in Abhängigkeit der Therapiekonzepte 47

Abbildung 12: Überlebenszeiten in Abhängigkeit der neoadjuvanten Therapie mittels FLOT-Regime..... 48

Abbildung 13: Überlebenszeit der Gruppe 3 in Abhängigkeit der neoadjuvanten Therapie……..... 49

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Magenkrebs in Deutschland 2014 14

Tabelle 2: allgemeine Patientendaten 34

Tabelle 3: Verteilung der Hp-Positivität auf die Tumorlokalisation 35

Tabelle 4: präoperatives Tumorstadium 37

Tabelle 5: Zusammenhang zwischen dem uT-Stadium und präoperativ erhöhten Tumormarkern.. 37

Tabelle 6: histopathologisches Tumorstadium 39

Tabelle 7: Zusammenhang zwischen dem pT-Stadium und erhöhten Tumormarkern im Verlauf 40

Tabelle 8: Zusammenhang zwischen dem pT-Stadium und einer Lymphknotenbeteiligung 40

Tabelle 9: Zusammenhang zwischen dem Grading und einer Lymphknotenbeteiligung 40

Tabelle 10: Prognosefaktoren in Abhängigkeit von den Patienten- und Tumoreigenschaften 45

Tabelle 11: Prognosefaktoren in Abhängigkeit der Therapie 46

Tabelle 12: Zusammenhang zwischen neoadjuvanter CTX (FLOT ja/nein) und dem Auftreten einer M1-Situation im Verlauf 49

Tabelle 13: Ergebnisse der Cox-Regression in Bezug auf das Gesamtüberleben ... 51

Tabelle 14: TNM Klassifikation und Stadieneinteilung in Anlehnung an UICC 8. Auflage 2017…….. 69

Tabelle 15: Regressionsgrad der TU München nach Becker 70

1 Einleitung

Nach den Herz-Kreislauf-Erkrankungen stellen die Krebserkrankungen die zweithäufigste Todesursache für Menschen in Deutschland dar (1). Das Magenkarzinom gehört dabei immer noch zu den malignen Erkrankungen mit der höchsten Mortalität. Weltweit ist es das 5.-häufigste Malignom und steht sogar an dritter Stelle der Krebstodesursachen beider Geschlechter (2, 3). Ursache hierfür ist die lange Symptomlosigkeit, sodass es daher meist erst in späten Krankheitsstadien entdeckt wird und oft nicht mehr kurativ behandelt werden kann (4).

Trotz den Fortschritten der letzten Jahre in der Diagnostik und in der multimodalen Therapie des Magenkarzinoms bleibt die Prognose und Lebenserwartung der Patienten sehr unbefriedigend. Für die palliative Tumorbehandlung konnten neben der bestehenden Option einer zytostatischen Therapie, zielgerichtete Substanzen wie beispielsweise Trastuzumab, erste Erfolge verzeichnen (5).

Beim lokal begrenzten Tumorstadium überzeugte vor allem das perioperative Chemotherapie Konzept. Die chirurgische Resektion des Tumors stellt weiterhin die Basistherapie einer kurativen Behandlung dar (2). Da nicht alle Patienten primär operabel sind, kann eine präoperative, neoadjuvante Chemotherapie zur Tumorreduktion notwendig sein. Die postoperative, adjuvante Chemotherapie zur Verminderung von Rezidiven oder Fernmetastasen findet aufgrund des oftmals schlechten postoperativen Patientenstatus in nur der Hälfte der empfohlenen Fälle Anwendung.

Um die Lebenserwartung und –qualität der Patienten weiter verbessern zu können, muss der Frage nachgegangen werden welchen Stellenwert die adjuvante Chemotherapie im Rahmen eines perioperativen Therapiekonzeptes besitzt und welche Kombination an Zytostatika im Hinblick auf die Überlebenszeit und die Toxizitätsrate gewählt werden sollte.

Diese Arbeit gibt einen Überblick über den klinischen Verlauf von Patienten mit lokal fortgeschrittenem Magenkarzinom der Jahre 2005-2015, die in der I. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz und kooperierenden Zentren behandelt worden sind. Der Schwerpunkt liegt auf der Evaluation möglicher Einflussfaktoren auf die Überlebenszeit, speziell die neoadjuvante und adjuvante Therapie betreffend. Es soll versucht werden die Empfehlungen der alten und der neuen Leitlinie miteinander zu vergleichen und den Stellenwert der adjuvanten Chemotherapie zu evaluieren.

2 Literaturdiskussion

2.1 Epidemiologie des Magenkarzinoms

Mit weltweit über 900 000 Neuerkrankungen pro Jahr stellt das Magenkarzinom das fünft häufigste Malignom und somit ein internationales Problem dar (3, 6). Obwohl insgesamt sinkende Inzidenzraten in den westlichen Ländern verzeichnet werden, bleibt es mit jährlich 723 100 Todesfällen (Stand 2012) die dritthäufigste tumor-assoziierte Todesursache der Welt (2, 3, 6).

In Deutschland steht es bei Männern, mit einer zweifach höheren Inzidenz als bei Frauen, an 5. Stelle der Krebstodesursachen nach dem Lungen-, Kolon-, Prostata- und Pankreaskarzinom. Bei Frauen steht es an 6. Stelle nach Mamma-, Lungen-, Kolon-, Pankreas- oder Ovarialkarzinomen (1, 3). Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei Männern bei etwa 72 Jahren und bei Frauen bei 75 Jahren. Im Jahr 2014 gab es in Deutschland laut dem Zentrum für Krebsregisterdaten des Robert Koch Institutes 15,3 pro 100 000 Einwohner neu aufgetretene Fälle bei den Männern und 7,7 pro 100 000 Einwohner bei den Frauen. Die Zahl der Neuerkrankungen betrug insgesamt 15 430.

Noch vor weniger als einem Jahrhundert war das distale Magenkarzinom bei beiden Geschlechtern die häufigste maligne Erkrankung in vielen Ländern der Welt (1, 3, 7). Es lässt sich demnach eine deutliche Reduktion der Inzidenz und der Mortalität in westlichen Ländern in den letzten Jahrzehnten verzeichnen (2, 6). Anders sieht es in Hochrisikogebieten aus, die weiterhin durch ein Auftreten von mehr als 20 Fälle pro 100 000 Einwohner definiert sind. Vor allem Ost-Asien mit China, Japan und Korea, aber auch Lateinamerika und Teile Osteuropas gehören dazu. Insgesamt können 70% der weltweiten Erkrankungsfälle sogenannten Entwicklungsländern zugeschrieben werden. Teilweise verzeichnet man hier sogar weiterhin steigende Inzidenzraten (3, 8). Veränderte Lebens- und Ernährungsweisen in westlichen Ländern, wie beispielhaft die verbesserte Konservierungsmöglichkeit von Speisen und auch die antibiotische Therapie von Helicobacter-Pylori-Infektionen, können diese Diskrepanz erklären (8, 9).

Im Vergleich zur sinkenden Inzidenz der Magenkarzinome nimmt die Anzahl der Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs in einigen Regionen deutlich zu (2, 10-12). Es kann somit eine Verschiebung der Lokalisation der Tumore vom distalen Magen zur Kardia hin festgestellt werden. Sowohl die ansteigende Zahl adipöser Menschen, als auch das Krankheitsbild des gastroösophagealen Refluxes, scheinen hierfür mitverantwortlich zu sein (13, 14).

Die Prognose ist bei Diagnosestellung mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von ca. 30% in Deutschland immer noch sehr unbefriedigend (13-15). Ursache dafür ist unter anderem das lange stille Wachstum des Tumors ohne Symptome zu verursachen. Erst in späten Krankheitsstadien klagen die Patienten über Dysphagie, Gewichtsabnahme und allgemeines Unwohlsein. Auch die Mehrzahl der in kurativer Intention operierten Patienten erleidet im weiteren Verlauf ein Lokalrezidiv oder Fernmetastasen. Da das Magenkarzinom früh lymphogen und im Verlauf per continuitatem in benachbarte Organe metastasiert, treten Lebermetastasen erst bei weit fortgeschrittenen Tumoren auf. Häufiger finden sich Fernmetastasen in Form einer Peritonealkarzinose.

	Männer	Frauen
Neuerkrankungen	9.340	6.090
standardisierte Erkrankungsrate[1]	15,3	7,7
Sterbefälle	5.545	4.065
standardisierte Sterberate[1]	8,8	4,6
5-Jahres-Prävalenz	19.300	13.300
10-Jahres-Prävalenz	29.600	20.700
relative 5-Jahres-Überlebensrate	30 %	33 %
relative 10-Jahres-Überlebensrate	28 %	29 %

[1] je 100.000 Personen, altersstandardisiert nach altem Europastandard

Tabelle 1: Magenkrebs in Deutschland 2014 (ICD-10, C16) (16)

2.2 Klassifikation und Stadieneinteilung

Aufgrund der Heterogenität des Magenkarzinoms gibt es eine Vielzahl an verschiedenen Einteilungsformen. Zunächst müssen anhand der Lokalisation die Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs (AEG) von dem eigentlichen Magenkarzinom unterschieden werden. Die sogenannten AEG werden nach Siewert in drei verschiedene lokalisationsbezogene Gruppen eingeteilt. Der gastroösophageale Übergang beginnt 5cm oral und endet 5cm aboral der Kardia. Der Typ I umfasst Karzinome des distalen Ösophagus. In diesem Abschnitt findet man das häufig beschriebene Barrett-Karzinom, welches einem Adenokarzinom entspricht, das durch intestinale Metaplasie aus ursprünglichem Plattenepithel hervorgeht. Das eigentliche Kardiakarzinom ist dem AEG Typ II zuzuordnen. Der AEG-Typ III liegt hingegen bereits subkardial. Magenkarzinome können im Bereich der Kardia, des Korpus, des Fundus, des Antrums und des Pylorus liegen, worunter die antrale Lokalisation am häufigsten ist.

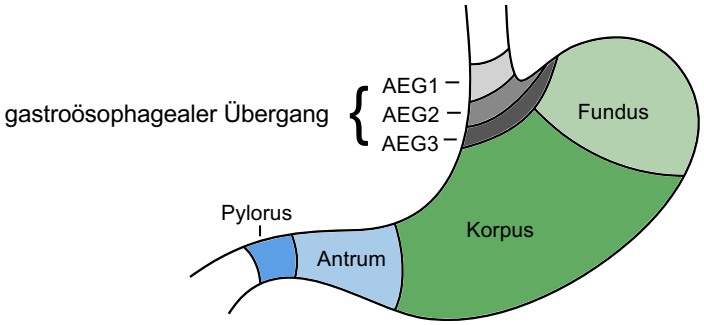

Abbildung 1: Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs nach Siewert

2.2.1 Die WHO-Klassifikation

Die WHO-Klassifikation der Magenkarzinome erfolgt anhand histologischer Kriterien. Dabei werden die epithelialen Tumore in weitere Gruppen unterteilt. Seltene Entitäten sind darunter die adenosquamösen Karzinome, die Plattenepithelkarzinome, die kleinzelligen Karzinome und die undifferenzierten Karzinome. Bei den Adenokarzinomen, die mit rund 90% die größte Gruppe darstellen, unterscheidet man die folgenden vier Gruppen:

- Tubuläres Adenokarzinom
- Papilläres Adenokarzinom
- Muzinösen Adenokarzinom
- Siegelringzellkarzinom

2.2.2 Klassifikation nach Laurén

Laurén veröffentlichte 1965 seine histomorphologische Einteilung in unterschiedliche Wachstumstypen. So kann ein intestinaler, von einem diffusen und einem gemischten Typ unterschieden werden. Der intestinale Typ ist durch ein gut begrenztes, polypös-drüsiges Wachstumsmuster gekennzeichnet, der eher in distalen Magenabschnitten zu finden ist. Der diffuse Typ hingegen wächst infiltrativ, ist unscharf begrenzt und häufiger in der Kardia anzutreffen. Dazwischen wird ein Mischtyp beschrieben, der Elemente aus beiden Formen beinhaltet und somit keinem der beiden anderen exakt zugeteilt werden kann. Aufgrund der weiterhin bestehenden klinischen Relevanz und der prognostischen Wertigkeit findet diese Unterscheidung noch heute ihre Anwendung. Eine 2017 publizierte Metaanalyse von Petrelli et al., die insgesamt 73 Studien umfasst, zeigt eine schlechtere Prognose für Patienten mit einem diffusen Magenkarzinom auf (17).

2.2.3 UICC/TNM-Stadieneinteilung und Grading

Maßgeblich für die Vorhersage des Krankheitsverlaufs von Malignomen ist allerdings das Tumorausbreitungsstadium gemäß der TNM-Klassifikation der Union internationale contre le cancer (UICC) (aktuell 8. Auflage 2017; siehe Anhang, Tabelle Nr. 14). Das T gibt die Tumorgröße, bzw. die Infiltrationstiefe an. Das N beschreibt das Fehlen oder Vorhandensein von lokoregionären Lymphknoten-metastasen und das M, ob Fernmetastasen vorliegen. Zudem unterscheidet man die Art mit der das TNM-Stadium erhoben wurde. So kann beispielsweise präoperativ durch eine endosonographische oder computertomographische Untersuchung ein klinisches cTNM-Stadium bestimmt werden. Dieses kann von dem späteren histopathologischen Ergebnis (pTNM) abweichen.

Das Grading gehört neben dem TNM-Stadium zu den wichtigsten Charakterisierungsmöglichkeiten von Tumoren und beschreibt den Differenzierungs-grad. Dabei kann der Tumor gut differenziert, also dem Ursprungsgewebe noch sehr ähnlich sein (G1), oder stark davon abweichen (G3).

Mit Zuhilfenahme der TNM-Klassifikation bildet die UICC übergeordnete Stadien, die in der Klinik entscheidend für die Therapiewahl sind (siehe Anhang, Tabelle Nr. 14). Hier werden prognostische Gesichtspunkte mit dem Ausbreitungsstadium des Tumors kombiniert, um eine konkrete Behandlungsempfehlung aussprechen zu können.

2.2.4 Die The Cancer Genome Atlas (TCGA) Klassifikation

In den letzten Jahren konnten durch die fortschrittliche Genanalyse verschiedene molekulare Marker in Magenkarzinomen klassifiziert werden. Es können vier Subgruppen zusammengefasst werden: EBV-positive-Magenkarzinome, Tumore mit Mikrosatellit-Instabilität (MSI), Tumore mit chromosomaler Instabilität (CIN) und genomisch stabile Tumore (GS). Inwieweit diese Entdeckung Einfluss auf neue Therapieansätze haben wird, ist bisher unklar und bedarf weiterer Forschung (18, 19).

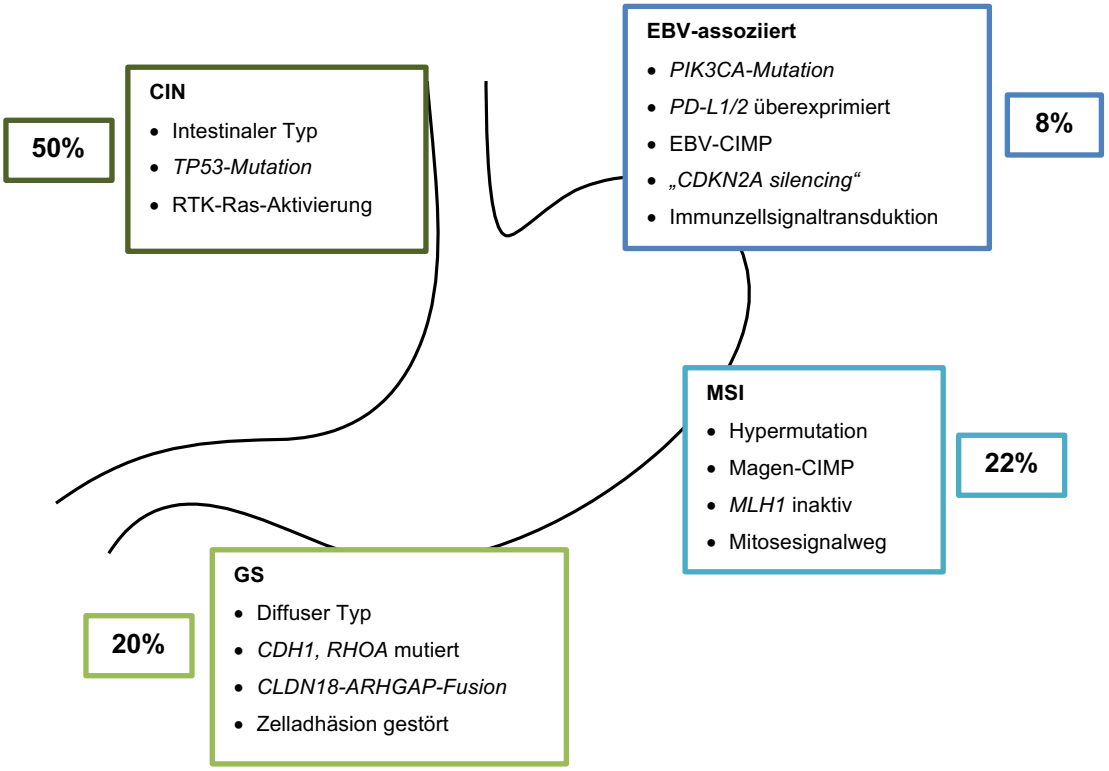

Abbildung 2: Molekulare Subtypen des Magens (Mod. nach (18))

2.3 Ätiologie und Pathogenese

Der Entstehung des Magenkarzinoms liegt eine multifaktorielle Genese zugrunde (13). Die Onkogenese erfolgt dabei in einem mehrstufigen Prozess aus genetischen Veränderungen unter karzinogenen Einflüssen. Für den intestinalen Typ nach Laurén ist dieser Vorgang, anders als für den diffusen Typ, weitestgehend verstanden (20).

So konnte eine Reihe bekannter Risikofaktoren identifiziert werden, die vor allem zur Entstehung einer intestinalen Metaplasie und damit zum intestinalen Wachstumstyp beitragen (21). Diese führen von einer chronischen Gastritis über eine Atrophie, Metaplasie und Dysplasie der Magenmukosa, bis hin zum invasiven Karzinom (20). Die chronische Gastritis kann hierbei in verschiedene ätiologische Subgruppen unterteilt werden: Typ A (autoimmun), Typ B (bakteriell) und Typ C (chemisch). Die Typ-C Gastritis scheint hierbei im Vergleich zu den anderen beiden Formen nicht in direktem Zusammenhang mit dem Auftreten eines Magenkarzinoms zu stehen.

Aufgrund der geographischen und ethnischen Unterschiede der Inzidenz des Magenkarzinoms liegt es nahe, dass Umweltfaktoren und die Nationalität einen großen Einfluss auf die Tumorentstehung haben. Auch der sozioökonomische Status ist ein Einflussfaktor, in der Form, dass ein niedriger Status mit dem Auftreten von distalen Magenkarzinomen und ein hoher Status mit AEG assoziiert ist (11, 13).

2.3.1 *Helicobacter pylori*

Als Hauptrisikofaktor für die Entstehung von Nicht-Kardia-Karzinomen wird die Besiedlung des Magens mit *Helicobacter pylori* angesehen, die eine chronische Typ-B-Gastritis zur Folge hat (13, 14, 21, 22). Bereits 1994 wurde dieses gramnegative Bakterium von der „International Agency for Research on Cancer“ der Weltgesundheitsorganisation als Klasse-I-Karzinogen eingestuft (21, 23).
Es bedarf jedoch gewisser Virulenzfaktoren der Bakterien in Zusammenspiel mit wirtsspezifischen Prädispositionen um Komplikationen auszulösen (21). CagA ist das in diesem Zusammenhang am besten erforschte Bakterien-Gen, welches zu einer verstärkten Entzündungsreaktion beim Patienten führt und dadurch auch zu einer höheren Ulcus- und Entartungstendenz (23). Die bereits im Jahre 1988 veröffentlichte Correa-Kaskade veranschaulicht den Einfluss verschiedener Faktoren auf die Magenkarzinogenese über die Zeit (24). In der Abbildung 3 ist dabei *Helicobacter pylori* als pathogenes Bakterium beispielhaft eingezeichnet.

Eradikationsstudien zeigen einen deutlichen Effekt die Inzidenz von Magenkarzinomen reduzieren zu können (9, 23, 25). Zur Behandlung der Infektion wird eine Mehrfachkombination von Antibiotika zusammen mit Protonenpumpen-inhibitoren verabreicht. Die französische oder italienische Tripeltherapie, wie auch die Bismut-Quadrupeltherapie sind hierbei weiterhin die Therapieoptionen der ersten Wahl. (26)

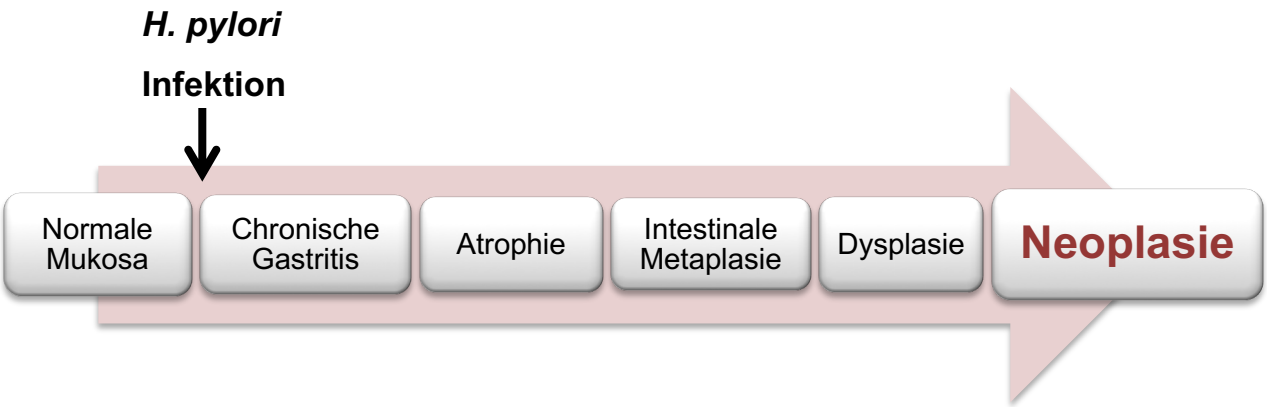

Abbildung 3: Gastrale Karzinogenese in Anlehnung an die Correa-Kaskade von 1988

2.3.2 Hereditäre Faktoren

Eine familiäre Häufung von Krankheitsfällen zeigt sich bei ca. 10% der Erkrankten (21). So besteht bei Verwandten ersten Grades von Patienten mit einem Magenkarzinom im Vergleich zur Normalbevölkerung ein 2-3fach erhöhtes Risiko ebenfalls an einem Magenkarzinom zu erkranken (13). Oftmals bleibt die Art dieser Prädisposition bisher ungeklärt.

Es konnten jedoch verschiedene hereditäre Krebserkrankungen identifiziert werden, die das Risiko ein Magenkarzinom zu entwickeln erhöhen. Wichtige Entitäten, die unterschieden werden können, sind das hereditäre diffuse Magenkarzinom und das Lynch-Syndrom (21, 27, 28). Auch die Häufung bei Familien mit FAP, Peutz-Jeghers-Syndrom, Li-Fraumeni-Syndrom und Weiteren konnte charakterisiert werden (27, 29). Generell profitieren solche Risiko-Patienten von Früherkennungsmaßnahmen wie der Ösophagogastroduodenoskopie und der antibiotischen Eradikation von *Helicobacter pylori*.

Das herdeditäre diffuse Magenkarzinom ist für ca. 1% aller Magenkarzinome verantwortlich (30). Ursächlich ist eine autosomal dominant vererbte Keimbahnmutation des CDH1-Gens, welches das Membranprotein E-Cadherin

(CDH1) kodiert. Dieses Protein kann als wichtiges Tumorsuppressor-Gen beim Magenkarzinom betrachtet werden und ist mitverantwortlich für die Adhäsion und Differenzierung gastraler Epithelzellen (19). Bei Nachweis dieser Mutation wird den betroffenen Patienten sogar die prophylaktische Gastrektomie angeraten, da ein hohes Lebenszeitrisiko von mindestens 40% für die Entwicklung eines Magenkarzinoms besteht (13, 14, 30).

Das HNPCC, oder auch Lynch-Syndrom genannt, ist eine autosomal dominant vererbbare Erkrankung, die durch Keimbahnmutationen in einem der Mismatch-Reperatur-Gene (MLH1, MSH2, MSH6, oder PMS2) verursacht wird (31). Betroffene Patienten haben ein hohes Risiko frühzeitig kolorektale Karzinome zu entwickeln. Auch Karzinome anderer Organe, wie beispielsweise das Magenkarzinom mit einem Lebenszeitrisiko von 2-30%, können verstärkt auftreten (32) .

2.3.3 Weitere Risikofaktoren

Die Beziehung zwischen Ernährungsformen und der Onkogenese von Magenkarzinomen ist vielschichtig (13, 14). Es wurde sowohl eine nitrat- und salzreiche Ernährung, als auch der Konsum von Alkohol als risikoerhöhend für die Entstehung von distalen Magenkarzinomen diskriminiert (21, 33). Protektiv hingegen ist eine obst- und gemüsereiche, sowie ballaststoffhaltige Ernährung (21).

Wie bei vielen anderen Malignome korreliert ein Nikotinabusus mit dem Auftreten von Magenkarzinomen (33). Fettleibigkeit erhöht lediglich das Risiko für Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs (12, 14). Diesen Zusammenhang untermalt auch die Tatsache, dass sowohl die Anzahl adipöser Menschen, als auch die Inzidenz für Kardia-Karzinome ansteigt. Hinweise, die eine Assoziation zwischen der gastroösophagealen Refluxerkrankung und AEG vermuten lassen, ergaben Fall-Kontroll-Studien in Schweden (34), sowie in den USA (35).

Epstein-Barr-Virus-Infektionen sind mit einer Reihe von Malignomen assoziiert. Auch in 5-10% der Magenkarzinomfälle können diese Viren nachgewiesen werden (36). Hierbei scheint es sich um eine eigene ätiologische Tumorentität zu handeln (13). Weitere Risikofaktoren sind vorangegangene Magenoperationen und das Vorliegen einer perniziösen Anämie (14).

2.4 Diagnostik und Staging

Das Magenkarzinom ist ein für lange Zeit still wachsender Tumor. Erst in späteren Krankheitsstadien entwickeln die Patienten aufgrund einer zunehmenden Stenosierung des oberen Gastrointestinaltraktes Symptome wie Dysphagie, Regurgitation bis hin zu rezidivierendem Erbrechen, gastrointestinale Blutungen, unklare Eisenmangelanämie, Gewichtsabnahme und allgemeines Unwohlsein mit Inappetenz. Diese sollten als Warnsymptome angesehen und weitere diagnostische Schritte eingeleitet werden (14).

Die hochauflösende Video-Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) steht dabei an erster Stelle. Sie besitzt eine hohe Sensitivität und Spezifität um Neoplasien des oberen GI-Traktes ganz ohne Strahlenbelastung zu detektieren (13, 14). Es wird nach Auffälligkeiten und tumorösen Veränderungen gesucht und diese durch eine Vielzahl an Biopsien histologisch untersucht. Bei bestehendem Malignom-Verdacht wird ein Minimum von 8 Biopsien aus suspekt erscheinenden Arealen entnommen. Große Läsionen bedürfen einer Mindestanzahl von 10 Biopsien (13). Bei Nachweis eines Malignoms werden weitere Staging-Untersuchungen angeschlossen, um das TNM-Stadium und damit das weitere therapeutische Vorgehen bestimmen zu können.

Das Staging des Magenkarzinoms beinhaltet zunächst die Abdomen-Sonographie zur Beurteilung der Leber. Patienten mit Adenokarzinomen des gastroösophagealen Übergangs sollten ergänzend eine Sonographie der Halslymphknoten erhalten (14).

Bei fehlendem Nachweis einer Metastasierung findet der endoluminale Ultraschall (EUS) als Grundlage für das lokoregionäre Staging seine Anwendung. Hier kann vor allem die Magenwand mit ihren fünf Schichten beurteilt und die Infiltrationstiefe des Tumors bestimmt werden. Laut einer Meta-Analyse von Mocellin et al., die 50 Studien beinhaltet, liegt die Sensitivität und Spezifität bei 0.86 und 0.9, um T1/T2 von T3/T4 Tumoren unterscheiden zu können (37). Dieses Ergebnis ist von hoher therapeutischer Konsequenz. Lymphknoten (LK) können mit diesem Verfahren nur eingeschränkt beurteilt werden, da eine genaue Diskriminierungsmöglichkeit zwischen einer entzündlichen und malignen Größenzunahme fehlt (38).
Zudem kann die EUS bei Patienten mit hochgradigem klinischen Verdacht auf ein Magenkarzinom, ohne zielführendem Befund in der ÖGD und in der Histologie, hilfreich sein Läsionen detektieren und gezielt biopsieren zu können. Zusätzlich

bietet die Endosonographie die Möglichkeit bereits geringe Mengen an Aszites nachzuweisen. In Zusammenhang mit einem histologisch gesicherten Magenkarzinom ist dieser Nachweis ein Indikator für das Vorliegen einer Peritonealkarzinose. Eine R0-Resektion wäre somit nicht möglich und dies spricht insgesamt für eine ungünstige Prognose (39).

Bei Patienten mit potentiell kurativem Therapieansatz sollte ergänzend eine kontrastmittelgestütze CT des Thorax und des Abdomens (inklusiv des Beckens) mit einer Distension des Magens durchgeführt werden. Die Distension beschreibt ein Verfahren zur Füllung des Magens mit einer Flüssigkeit, um eine bessere Abgrenzbarkeit des Befundes erreichen zu können. Normales Leitungswasser ist hierfür gut geeignet und wird aufgrund der fehlenden Nebenwirkungen oft verwendet (14). Zusätzlich trägt eine Staging-Laparoskopie in fortgeschrittenen Erkrankungsstadien (cT3, CT4) zur Verbesserung der Genauigkeit des Stagings bei und sollte vor Beginn einer neoadjuvanten Therapie durchgeführt werden (14, 40).

Es stehen weitere diagnostische Mittel zur Verfügung, die momentan noch keinen routinemäßigen Einsatz finden. So sollte beispielsweise die Knochenszintigraphie symptomatischen Patienten vorbehalten werden. Auch die MRT und das PET-CT werden nicht primär eingesetzt. Für Patienten, bei denen keine CT durchgeführt werden kann, stellt die MRT eine gute Alternative dar. Die Diagnostik mittels PET-CT kann bei Patienten mit AEG-Tumoren und unklarem Ergebnis des konventionellen Stagings, zur verbesserten Detektion von Lymphknoten- und Fernmetastasen ergänzend durchgeführt werden (14).

Tumormarker, wie sie im Allgemeinen genannt werden, sind biologische Substanzen, die bei Tumorerkrankungen in erhöhter Konzentration in Körperflüssigkeiten auftreten können. Dabei werden diese vom Tumorgewebe selbst, oder von körpereigenen gesunden Zellen als Reaktion auf das Vorhandensein eines malignen Geschehens gebildet. Mit dem Auftreten von Magenkarzinomen und dessen Prognose korrelieren darunter die bekannten Marker CEA, CA 19-9 und CA 72-4. Für die Primärdiagnostik reicht die Sensitivität und Spezifität laut bisherigen Studien jedoch nicht aus. Auch die Bestimmung der Tumormarker zur Verlaufsbeurteilung findet noch keine routinemäßige Anwendung in der klinischen Praxis (13).

2.5 Therapie

Nach ausführlicher Diagnostik wird der patientenindividuelle Therapieplan anhand der erhobenen Befunde erstellt. Es wird empfohlen jeden Patienten in einer interdisziplinären Tumorkonferenz zu besprechen (14). Kernmitglieder dieser Konferenz sind die internistische Onkologie, Viszeralchirurgie, Radioonkologie, Gastroenterologie, Radiologie und Pathologie. Man unterscheidet dabei kurative von potentiell kurativen und palliativen Therapieansätzen.

2.5.1 Stadiengerechte chirurgische Verfahren

Die endoskopische oder operative R0-Resektion des Magenkarzinoms stellt die Grundvoraussetzung eines kurativen Therapieansatzes dar. Je nach Lokalisation, TNM-Stadium und histologischer Klassifizierung wird das Resektionsausmaß bestimmt (14).

2.5.1.1 Endoskopische Resektion

Bei Magenfrühkarzinomen kann der Tumor bis zum Stadium T1a (N0M0) endoskopisch reseziert werden, da das Risiko für eine bereits stattgefundene Lymphknotenmetastasierung unter 5% liegt (27). Zusätzliche Kriterien, die nach den im europäischen Raum gängigen „Guideline Criteria“ erfüllt werden müssen, sind die folgenden: keine sichtbare makroskopische Ulzeration, auf die Mukosa beschränkte Läsionen von <2cm Durchmesser in erhabenen und <1cm in flachen Typen, sowie intestinale, bzw. G1-G2 eingestufte Tumore (14).

Die Therapie der Wahl ist dabei eine En-bloc-Resektion mittels Submukosadissektion (ESD) (14). Ziel ist eine genaue Beurteilung der Resektionsränder durch den Pathologen ermöglichen zu können. In mehreren retrospektiven Studien führte die ESD, verglichen mit der endoskopischen Resektion, zu einer höheren Rate an erfolgreichen Resektionen und zu einer niedrigeren Rezidivrate (41, 42). Die ESD dauert dabei jedoch länger und es kommt etwas häufiger zu Perforationen und Blutungen, die allerdings meist endoskopisch beherrschbar sind (42). Da die endoskopische Resektion im Vergleich zur operativen Resektion ein höheres Rezidivrisiko birgt, bedarf es einer regelmäßigen endoskopischen Nachsorge (43).

2.5.1.2 Operative Resektion

Bei weiter fortgeschrittenen, nicht metastasierten Tumorstadien muss ein operativer Eingriff vorgenommen werden. Ab dem Stadium T1b (NxM0) erfolgt die radikale Gastrektomie mit dem Ziel einer R0-Resektion. Es kommen je nach Tumorlokalisation und TNM-Stadium verschiedene Verfahren zur Anwendung. So kann bei Karzinomen des unteren Magendrittels und bei intestinalem Wachstumsmuster sogar des mittleren Magendrittels, eine subtotale Gastrektomie mit 4/5-Resektion des Magens ausreichen (13).

Beim diffusen Wachstumstyp nach Laurén muss im Gegensatz zum intestinalen Typ mit 5cm, generell ein größerer Sicherheitsabstand von 8cm eingehalten werden (44). Zusätzlich zur Tumorresektion wird eine D2-Lymphadenektomie durchgeführt. Diese beinhaltet die Entfernung von mindestens 25 lokoregionären Lymphknoten der Kompartimente I und II (14). Mehrere prospektive Studien kamen zu dem Ergebnis eines Überlebensvorteils für Patienten, die D2-lymphadenektomiert worden sind, verglichen mit einer D1-Lymphadenektomie bei gleicher Morbidität und Mortalität (45, 46).

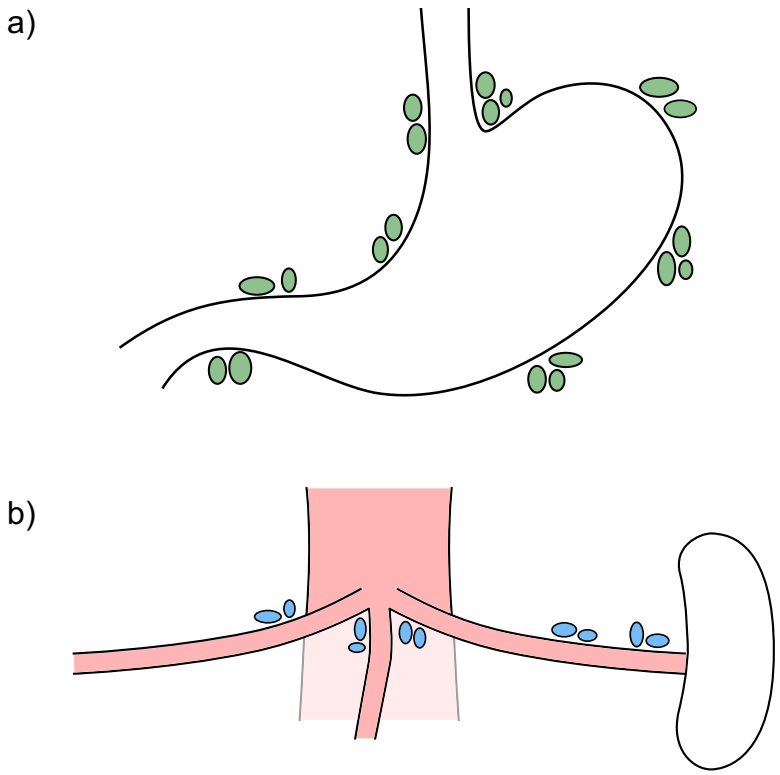

Abbildung 4: Schematische Darstellung der chirurgischen Lymphadenektomie
a) D1
b) zusätzliche LK für D2

Die laparoskopische Gastrektomie wird immer häufiger angewandt. Laut derzeitigen Studien ist das minimalinvasive Verfahren der offenen Operation beim Magenfrühkarzinom als onkologisch mindestens gleichwertig anzusehen. Bei lokal fortgeschrittenen Adenokarzinomen können bisher verbesserte Kurzzeitergebnisse verzeichnet werden. Es zeigte sich beispielsweise eine geringere Gesamtkomplikationsrate und damit verbunden auch kürzere Krankenhausaufenthalte und Liegezeiten bei laparoskopischer Gastrektomie. Aussagen über Langzeitergebnisse bedürfen weiterer Studien (14, 47, 48).

Bei funktioneller Inoperabilität eines Patienten, oder bei Irresektabilität eines lokal begrenzten Adenokarzinoms des Magens oder des ösophagogastralen Übergangs, kann eine definitive Radiochemotherapie in potenziell kurativer Absicht durchgeführt werden. Bei Patienten mit postoperativer R1-Situation sollte zunächst die Möglichkeit einer Nachresektion überprüft werden. Auch das isolierte Lokalrezidiv kann erneut operativ reseziert werden (14).

In den letzten Jahren wird vermehrt der Zusammenhang des operativen Ergebnisses von der jeweiligen Fallzahl der Klinik und des Operateurs diskutiert. Es konnte gezeigt werden, dass Kliniken mit hohen Fallzahlen dabei zu einer geringeren perioperativen Letalität führen und daher im Sinne des Patienten bevorzugt ausgewählt werden sollten (49).

2.5.2 Neoadjuvante und perioperative Therapie

Die perioperative Chemotherapie, bestehend aus mehreren neoadjuvanten präoperativen und adjuvanten postoperativen Gaben, wird aktuell bei lokalisierten Magenkarzinomen der Stadien cT3 und cT4a empfohlen (14). Ziel der neoadjuvanten Therapie ist vor allem ein Downsizing (Tumorverkleinerung) zu erreichen und damit verbunden bessere Bedingungen für eine R0-Resektabilität des Tumors zu schaffen. Die adjuvante Chemotherapie wirkt toxisch auf mögliche Mikrometastasen und soll die Rezidivrate senken.

Bei weniger ausgedehnten Tumoren (cT2) ist die Datenlage bezüglich einer perioperativen Chemotherapie nicht eindeutig, sodass die aktuelle deutsche S3-Leitlinie hier lediglich eine „Kann“-Empfehlung ausspricht (14, 50). Die postoperative Morbidität und Mortalität wird dabei laut verschiedenen Studien meist nicht erhöht (51-53). Interdisziplinär und nach Rücksprache mit dem Patienten sollte entschieden

werden, ob eine primäre Operation wie im Stadium T1b empfohlen, oder eine perioperative Chemotherapie angewandt werden soll.

Um das Ansprechen des Tumors auf die präoperative Therapie bewerten zu können, wird nach deren Abschluss ein Re-Staging mittels CT und oder ÖGD empfohlen. Falls es unter der neoadjuvanten Therapie zu einem Tumorprogress kommt, sollte die Chemotherapie abgebrochen und eine zeitnahe Operation durchgeführt werden. Nach neoadjuvanter Chemotherapie und Operation wird die Gabe der adjuvanten Chemotherapie interdisziplinär evaluiert und hängt von folgenden Faktoren ab: Regressionsgrad nach Becker (siehe Anhang, Tabelle Nr. 15), klinisches Ansprechen, Verträglichkeit der neoadjuvanten Chemotherapie, sowie der Allgemeinzustand des Patienten. Auch eine Metastasierung muss vor Beginn einer adjuvanten Therapie ausgeschlossen werden (14).

2.5.2.1 MAGIC-Studie und FLOT4-AIO-Studie

Die ausschlaggebende Studie, die den Beleg für die Wirksamkeit der perioperativen Chemotherapie bei Magenkarzinomen erbrachte, ist die im Jahre 2006 von Cunningham et al. veröffentlichte MAGIC-Studie. Sie verglich die perioperative Chemotherapie (mittels ECF-Regime: Epirubicin, Cisplatin und infusionalem 5-Fluoruracil) mit der alleinigen Operation. Eingeschlossen wurden Patienten mit lokal fortgeschrittenen (≥cT2, cM0) Adenokarzinomen des Magens (74%) und des gastroösophagealen Übergangs (15%), bzw. des distalen Ösophagus (11%). Der Bereich des distalen Ösophagus wurde als im unteren Drittel lokalisiert definiert. Es konnte für das chemotherapeutisch behandelte Patientenkollektiv eine hochsignifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens (5-J-ÜLR 36% vs. 23%, p=0,009) nachgewiesen werden. Bedingt durch die neoadjuvante Chemotherapie zeigten sich im Chemotherapie-Arm kleinere Primärtumore und günstigere postoperative Stadien. Bezüglich der perioperativen Morbidität, der Komplikationsrate und der Krankenhausaufenthaltsdauer gab es keine wesentlichen Unterschiede (52).

Weitere neuere Studien mit unterschiedlichen Chemotherapie-Regimen belegen diesen grundlegenden Effekt, sodass eine klare Evidenz für den Vorteil der perioperativen Chemotherapie vorliegt (54-57).

Die 2017 von Al-Batran et al. vorgelegte FLOT4-AIO-Studie vergleicht das in der MAGIC Studie verwendete Epirubicin- und Cisplatin-basierte Schema mit der Kombination von Docetaxel, Oxaliplatin und Fluorouracil/Leucovorin (FLOT). Auch hier wurden Patienten mit lokal fortgeschrittenen (≥cT2 und/ oder cN+, cM0) Adenokarzinomen des Magens (44%) und des gastroösophagealen Übergangs eingeschlossen (56%). Etwas genauer im Vergleich zur MAGIC-Studie sind die damals nicht näher definierten Karzinome des gastroösophagealen Übergangs nun der üblichen AEG-Klassifikation zugeteilt worden. Die FLOT4-AIO-Studie kam zu dem Ergebnis, dass die Behandlung nach dem FLOT-Schema zu einer weiteren Verlängerung der progressionsfreien Zeit und des Gesamtüberlebens (3-J-ÜLR 57% vs. 48%, p=0,012) führt. Die 30- und 90-Tage Mortalität nahm unter FLOT bei vergleichbarer perioperativer Komplikationsrate sogar leicht ab (2% und 5% vs. 3% und 8% bei ECF/ECX). Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach den „Common Toxicity Criteria“ (G3/G4) traten unter der Therapie mit ECF/ECX vermehrt im Rahmen von Übelkeit und Erbrechen auf, wo hingegen FLOT eine höhere Anzahl an Neutropenien verursachte (58). Somit wird das FLOT-Schema, unter Berücksichtigung der zu erwartenden Nebenwirkungen, als neue perioperative Standardtherapie in der neuen Leitlinie empfohlen (14).

2.5.2.2 Neoadjuvante Radiochemotherapie

Lokal fortgeschrittene Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs (cT3 und cT4a) können entweder mit einer perioperativen Chemotherapie oder mit einer neoadjuvanten Radiochemotherapie behandelt werden (14). Diese Empfehlung stützt sich auf eine 2007 veröffentlichte Metaanalyse von Gebski et al., in der eine Verbesserung des Gesamtüberlebens für Patienten erzielt werden konnte, die zusätzlich zur Operation eine präoperative Radiochemotherapie oder Chemotherapie erhalten hatten (59). In anschließenden Studien untersuchte man die Frage, ob die Kombination aus neoadjuvanter Chemotherapie und Bestrahlung einen Vorteil bietet. Verglichen mit der alleinigen präoperativen Zytostatika-Therapie konnte hierfür ein Trend zur Verbesserung des progressionsfreien Überlebens, sowie der lokoregionären Tumorkontrolle, aufgezeigt werden (60-62).

2.5.3 Adjuvante Therapie

Auf den ersten Blick scheint das perioperative Regime der alleinigen adjuvanten Therapie überlegen zu sein (13, 55, 57). Dies liegt unter anderem daran, dass der häufig postoperativ schlechte Allgemeinzustand der Patienten den Einsatz von Zytostatika einschränkt. So muss im Rahmen des perioperativen Therapiekonzeptes oft auf die adjuvante Gabe verzichtet werden. In der MAGIC-Studie konnten beispielsweise weniger als 50% der Patienten alle geplanten postoperativen Gaben erhalten. Die neoadjuvanten Zyklen wurden hingegen bei 90% vollzogen. (52) Auch die FLOT-AIO-Studie ergab eine vergleichbar geringe Rate adjuvant behandelter Patienten von 37% im ECF/ECX-Arm und 50% im FLOT-Arm (58).

Verschiedene Gründe können dazu führen, dass Patienten trotz bestehender Notwendigkeit keine neoadjuvante Chemotherapie erhalten, beispielsweise bei klinischer Fehleinschätzung des TNM-Stadiums, schlechtem Allgemeinzustand oder Tumorblutungen. De Vita et al. publizierten 2007 die GOIM-Studie, in der ein Trend zur Verbesserung der 5-J-ÜLR für adjuvant behandelte Patienten, im Vergleich zu lediglich operierten Patienten erzielt werden konnte (63). So kann postoperativ bei Vorliegen von Risikofaktoren, wie z.B. bei >6 befallenen Lymphknoten, eine adjuvante Radiochemotherapie oder Chemotherapie angeboten werden (14).

Darüber hinaus kommen verschiedene retrospektive Studien zu dem Ergebnis, dass die adjuvante Radiochemotherapie bei Patienten mit postoperativer R1-Situation und fehlender Möglichkeit einer weiteren Nachresektion, sowie bei denjenigen die lediglich eine D1-Lymphadenektomie erhalten haben, zu einer Verbesserung des Überlebens führt. Nach interdisziplinärer Entscheidung im Tumorboard sollte sie den diesbezüglich betroffenen Patienten angeraten werden (49, 64, 65).

2.5.4 Palliative Therapie

Patienten jeglichen Alters, die nicht mehr kurativ behandelt werden können, sich jedoch in gutem Allgemeinzustand befinden, sollte eine systemische Chemotherapie angeboten werden (14). Das Ziel dieser Therapie ist die Lebensqualität zu erhalten und eine Verbesserung des Überlebens zu erreichen, wie in mehreren Studien nachgewiesen werden konnte (66, 67).

Nach Feststellung einer eingetretenen Metastasierung sollte zügig mit einer palliativen Chemotherapie begonnen werden. Je nach Alter und Komorbidität können verschiedene Substanzen eingesetzt werden (14). Dabei ist die Kombinationstherapie der Monotherapie überlegen, sodass als Erstlinientherapie eine Platin-/Fluoropyrimidin-haltige Zweifachtherapie durchgeführt werden sollte. Eine Dreifachtherapie kann zwar zu einem Überlebensvorteil führen, ist jedoch mit einer höheren Toxizitätsrate verbunden (67).

Um das Ansprechen der Erkrankung auf die Therapie überprüfen zu können, ist alle 6-12 Wochen nach Therapiebeginn eine klinische und bildgebende Befundkontrolle notwendig. So kann bei Progress eine andere Chemotherapie eingeleitet, oder auf ein Best Supportive Care (BSC) Konzept umgestellt werden. Generell sollten Patienten nicht unnötig toxischen Substanzen ausgesetzt werden, wenn diese nicht den gewünschten Erfolg erzielen (14).
Die Dauer der palliativen Tumortherapie richtet sich demzufolge nach dem Ansprechen des Tumors und der therapieassoziierten Toxizität. Der Patienten-wunsch steht dabei jedoch immer an erster Stelle.

Bei einer symptomatischen Tumorstenose, die den Patienten in seinem alltäglichen Leben einschränkt, bedarf es einer Intervention. Die Therapie hängt dabei von der Lokalisation und der Ausdehnung der Engstelle ab. So können beispielsweise Stents implantiert, oder eine Gastroenterostomie angelegt werden. Auch eine palliative Bestrahlung kann bei Stenosen des ösophagogastralen Übergangs in Betracht gezogen werden (14).

2.5.4.1 Zielgerichtete Therapie: Her2/neu

Vor Beginn der Einleitung einer palliativen Therapie sollte der HER2/neu-Rezeptorstatus des Tumors bestimmt werden. HER2/neu ist ein Membranprotein, das zur Familie der epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptoren (EGF-Rezeptor) gehört und die Zellproliferation stimuliert (19). Bei Überexpression dieses Proteins wird zusätzlich zur palliativen Chemotherapie die Gabe eines monoklonalen Antikörpers empfohlen, welcher inhibitorisch an diesen Rezeptor bindet. Diese Empfehlung beruht unter anderem auf den Ergebnissen der ToGa-Studie (2010), die eine verlängerte mittlere Überlebenszeit für Patienten aufzeigen konnte, die zusätzlich zur Chemotherapie Trastuzumab erhalten hatten (13,8 Monate vs. 11,1 Monate p=0.0046) (5, 67).

Für die kurativ intendierte perioperative Therapie gibt es momentan noch keine ausreichende Datenlage bezüglich der zusätzlichen Verwendung von zielgerichteten Substanzen, auch nicht von monoklonalen Antikörpern bei HER2/neu positiven Tumoren. Außerhalb klinischer Studien sollen diese demnach bisher nicht eingesetzt werden (14).

2.5.4.2 Palliative Gastrektomie

Die palliative partielle oder komplette Gastrektomie sollte derweil nur in Ausnahmefällen durchgeführt werden. Hier liegen momentan kontroverse Studienergebnisse vor, die noch keine klare Evidenz für einen Vorteil belegen (14). Die REGATTA Studie (2016) zeigte verglichen mit der alleinigen medikamentösen Therapie keinen Überlebensvorteil für Patienten in limitierter metastasierten Situation (single non-curable factor), die nach neoadjuvanter Chemotherapie gastrektomiert worden waren (68). Al-Batran et al. (2017) konnten im Gegensatz dazu eine Verlängerung des Gesamtüberlebens für Patienten mit zusätzlicher Gastrektomie verzeichnen (4). Es bedarf demnach weiterer prospektiver Studien um diese Fragestellung klären zu können. Bis dahin wird die palliative Gastrektomie lediglich bei stark symptomatischen oder blutenden Patienten, bei denen andere Maßnahmen keine Linderung erbringen, in Erwägung gezogen.

3 Patienten und Methoden

3.1 Patientenkollektiv und Datenerhebung

Das Patientenkollektiv der hier vorliegenden Arbeit wurde anhand der digitalen Krankenakten des Aufenthalts in der medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz, mittels SAP-Suchanfrage erhoben. Genutzt wurde hierbei die ICD-10-Codierung, welche bösartige Neubildungen des Magens (C16) und des Ösophagus (C15) beinhaltete. Umfasst wurden die Patienten mit Erstdiagnosestellung in den Jahren 2005 bis September 2015. Nach sorgfältiger Analyse der Daten und dem Ausschluss von Patienten mit anderen Tumorentitäten konnten Patienten mit lokal fortgeschrittenem Adenokarzinom des Magens, oder des gastroösophagealen Übergangs identifiziert werden.

Teilweise war es notwendig Informationen aus anderen Fachabteilungen einzuholen, um den Erkrankungsverlauf genauer rekonstruieren zu können. Vor allem allgemeinchirurgisch erhobene Befunde konnten zur Vervollständigung genutzt werden. Zusätzlich ergänzt wurden fehlende Daten durch die archivierten Papierakten, oder direkt durch die Nachfrage bei mitbehandelnden Hausärzten oder Onkologen.

Am Ende verblieben 138 Patienten, die das definitive Patientenkollektiv der retrospektiven Studie darstellten. Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich bis Juni 2017 mit dem Schwerpunkt auf dem Gesamtüberleben.

Ein- und Ausschlusskriterien:

Es wurden folgende Einschlusskriterien festgelegt:

1. weibliche und männliche Patienten ab einem Alter von 18 Jahren
2. histopathologisch gesichertes Adenokarzinom des Magens, oder des gastroösophagealen Übergangs
3. cT2-4/cN-any/cM0 oder cT-any/cN+/cM0
4. kurative Therapieabsicht mit geplanter OP und zusätzlicher Chemotherapie (neoadjuvant, adjuvant oder perioperativ)

Als Ausschlusskriterien gelten:

1. Fernmetastasen bei Erstdiagnose und palliatives Therapiekonzept
2. Magenfrühkarzinome
3. Alleinige Operation als Therapie

3.2 Datendokumentation

Zu Studienbeginn wurde eine Windows-Excel-Tabelle (MS Office 2010) angelegt um die anonymisierten Patientendaten zu verwalten. Für jeden Patienten konnten somit Informationen in den folgenden Rubriken gesammelt werden:

- Stammdaten
  - Alter, Geschlecht, ggf. Todesdatum

- Anamnese
  - Körpergröße und Gewicht
  - Begleiterkrankungen und Risikofaktoren

- Präoperatives Staging
  - Tumorlokalisation
  - uTNM-Stadium
  - Grading
  - Tumormarker

- Kurativ intendierte Therapie
  - Operation: Datum
  - Chemotherapie (neoadjuvant, adjuvant oder perioperativ)
    - Regime, Zeitraum, Anzahl der Zyklen, Nebenwirkungen, Ansprechen des Tumors
  - Strahlentherapie

- Histopathologie:
  - pTNM, UICC-Stadieneinteilung
  - Regressionsgrad nach Becker (TU München)
  - *Helicobacter pylori*

- Verlauf
  - Auftreten eines Rezidivs/ Fernmetastasen
  - Tumormarker

Eine teilweise lückenhafte Dokumentation ließ sich leider nicht verhindern, sodass nicht in jeder Rubrik 138 Daten verglichen werden konnten. Dies zeigt sich im Ergebnisteil.

3.3 Statistische Auswertung

Die statistische Analyse der erhobenen Daten erfolgte mittels SPSS Version 23. Hierzu wurde die angelegte Excel-Tabelle in SPSS importiert. Unterstützt wurde die Auswertung vom Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) der Johannes-Gutenberg Universität Mainz.

Zunächst wurde eine deskriptive Statistik für alle Variablen durchgeführt und diese tabellarisch, graphisch oder in Textform dargestellt. Weiterhin erfolgte die univariate Analyse zum Vergleich von Patienten- und Tumorcharakteristika. Mittels Fischer-Test wurden in Kreuztabellen aufgetragene kategoriale Variablen auf Gruppenunterschiede geprüft.
Die Überlebensrate wurde nach Kaplan-Meier berechnet, bei der auch Patienten berücksichtigt werden, die den festgelegten Endpunkt (in der hier vorliegenden Studie: den Tod) innerhalb des Beobachtungszeitraumes nicht erreicht haben. Diese gehen als sogenannte zensierte Fälle in die Berechnung mit ein. Um einen möglichen Einfluss kategorialer Variablen auf das Gesamtüberleben prüfen zu können, wurde der Log-Rank Test angewendet.
Als letzter Schritt erfolgte die multivariate Analyse mittels Cox-Regressionsmodellen, um einen Einfluss von Kovariaten auf das Gesamtüberleben ermitteln zu können.

Die Analysen dieser Arbeit sind auf explorativer Basis geführt worden und die Ergebnisse (p-Werte) dienen lediglich der besseren Deskription der Daten. Das Signifikanzniveau wurde dabei generell auf 5% festgelegt ($p<0,05$) (Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner 5%).

4 Ergebnisse

4.1 Allgemeine univariate Analyse des Gesamtkollektivs

4.1.1 Patientendaten

	Patienten-Charakteristik	Anzahl =n	%
Gesamtzahl		138	100
Alter	MW	61,25	
	SD	11,0	
	Min	30	
	Max	82,9	
	<65	79	57,2
	≥65	59	42,8
Geschlecht	Männlich	104	75,4
	Weiblich	34	24,6
Adipositas	nein BMI <25	55	39,9
	ja BMI ≥25	72	52,2
	fehlend	11	8
Nikotinkonsum	nein	45	32,6
	ja	75	54,3
	fehlend	18	13
Helicobacter pylori	nein	67	48,6
	ja	19	13,8
	fehlend	52	37,7
Diabetes mellitus	nein	113	81,9
	ja	25	18,1
Hypertonie	nein	83	60,1
	ja	55	39,9

Tabelle 2: allgemeine Patientendaten

Das Verhältnis der Geschlechterverteilung des hier untersuchten Patientenkollektivs liegt bei 1:3 Frauen zu Männern. Es wurden 34 (24,6%) Frauen und 104 (75,4%) Männer erfasst. Das Durchschnittsalter betrug 61,3 Jahre (SD 11), wobei der jüngste Patient 30 und der älteste Patient 83 Jahre alt waren. 50% der Patienten waren älter als 62 Jahre. Die Männer hatten ein Durchschnittsalter von 62 Jahren (SD 10,3), die weiblichen Patienten hingegen waren durchschnittlich 57 Jahre alt (SD 12,4). Der mittlere Beobachtungszeitraum nach Erstdiagnosestellung betrug 36,27 Monate, (SD 23,14) mit einem Minimum von 5 und einem Maximum von 139 Monaten.

Bezüglich gängiger Risikofaktoren konnte bei 52% (n=72) der Patienten ein Body Mass Index (BMI) >25 verzeichnet werden. 54% (n=75) der Patienten gaben einen Nikotinabusus an, wobei nicht unterschieden wurde wie lange und wie viele Zigaretten am Tag geraucht wurden. Eine Positivität von *Helicobacter pylori* zeigten lediglich 19 (13,8%) Patienten. Hier wurde sowohl der histopathologische Befund des Tumorresektates, als auch die Anamnese des Patienten berücksichtigt. Mittels exaktem Fisher-Test konnte ein Zusammenhang zwischen der Hp-Positivität und der Lokalisation des Tumors im Magen festgestellt werden (p= 0,003) [siehe Tabelle 3]. Begleiterkrankungen wie die arterielle Hypertonie oder der Diabetes Mellitus (DM) wurden bei je 40% (n=55) und 18% (n=25) der Patienten erhoben.

			AEG vs. Magen		Gesamt
			AEG	Magen-CA	
Hp-Positivität	nein	Anzahl	48	19	67
		%	71,6%	28,4%	100,0%
	ja	Anzahl	6	13	19
		%	31,6%	68,4%	100,0%
Gesamt		Anzahl	54	32	86
		%	62,8%	37,2%	100,0%

Tabelle 3: Verteilung der Hp-Positivität auf die Tumorlokalisation (p=0,003)

4.1.2 Tumordaten

4.1.2.1 Tumorlokalisation

Bei allen Patienten wurde zum Zeitpunkt der Diagnosestellung auch die Lokalisation des Tumors bestimmt. Bei 68,8% (n=95) der Patienten war der Tumor im gastroösophagealen Übergang und bei 29,7% (n=41) im Magen lokalisiert. Lediglich zwei Patienten besaßen jeweils ein proximales und ein mittleres Ösophaguskarzinom. Die häufigsten Tumorlokalisationen lagen im Bereich des distalen Ösophagus und der Kardia (entsprechend AEG1 und 2) mit 67% (n=93) der Patienten, sowie im Korpus und Antrum mit 26% (n=36) der Patienten.

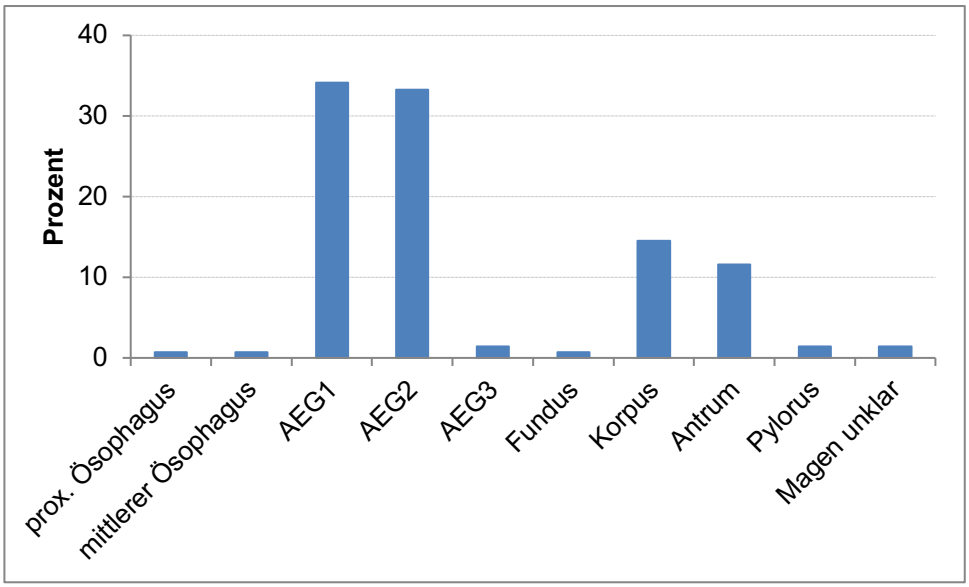

Abbildung 5: Tumorlokalisation

4.1.2.2 Präoperatives Staging

Ein präoperatives Staging mittels endoskopischer oder röntgenologischer Untersuchung wurde bei nahezu allen Patienten dokumentiert. Die Infiltrationstiefe der Tumore konnte bei 82% (n=113) der Patienten durch eine Endosonographie ermittelt werden. Bei 21 (15,2%) Patienten lag ein uT1/2-Stadium vor, bei 92 (66,7%) Patienten hingegen bereits ein uT3/4 Stadium. Auffällige Lymphknoten wurden bei 73,2% (n=101) der Patienten beschrieben, lediglich 14,5% (n=20) stufte man N0 ein. Die Anzahl an G1/2-, sowie G3/4-Tumoren war ungefähr gleich hoch (n=60 vs. n=66; 12 fehlend).

		n	%
uT-Status	uT1	2	1,4
	uT2	19	13,8
	uT3	65	47,1
	uT4	27	19,6
	uT1/2	21	15,2
	uT3/4	92	66,7
	Fehlend	25	18,1
uN-Status	N0	20	14,5
	uN1	39	28,3
	uN2	62	44,9
	uN1/2	101	73,2
	Fehlend	17	12,3
G-Status	G1	6	4,3
	G2	54	39,1
	G3	66	47,8
	G4	0	0
	G1/2	60	43,4
	G3/4	66	47,8
	Fehlend	12	8,7

Tabelle 4: präoperatives Tumorstadium

Tumormarker, darunter CA19-9, CA72-4 und CEA, wurden bei 61,6% (n=85) der Patienten präoperativ, meist zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bestimmt. 33,3% (n=46) der Patienten zeigten bereits eine Erhöhung eines oder mehrerer Marker. Im Folgenden wurde analysiert, ob die sonografisch ermittelte Tumorgröße mit einer Erhöhung der Tumormarker korreliert. Es konnte hier mittels exaktem Fisher-Test ein Zusammenhang (p=0,007) in der Form konstatiert werden, dass größere Tumore vermehrt mit erhöhten Tumormarkern einhergehen (p=0,007).

		präoperative Tumormarker		Gesamt
		nicht erhöht	erhöht	
uT1/2	Anzahl	11	3	14
	%	78,6%	21,4%	100,0%
uT3/4	Anzahl	22	38	60
	%	36,7%	63,3%	100,0%
Gesamt	Anzahl	33	41	74
	%	44,6%	55,4%	100,0%

Tabelle 5: Zusammenhang zwischen dem uT-Stadium und präoperativ erhöhten Tumormarkern. (p=0,007)

4.1.2.3 Postoperatives Tumorstadium

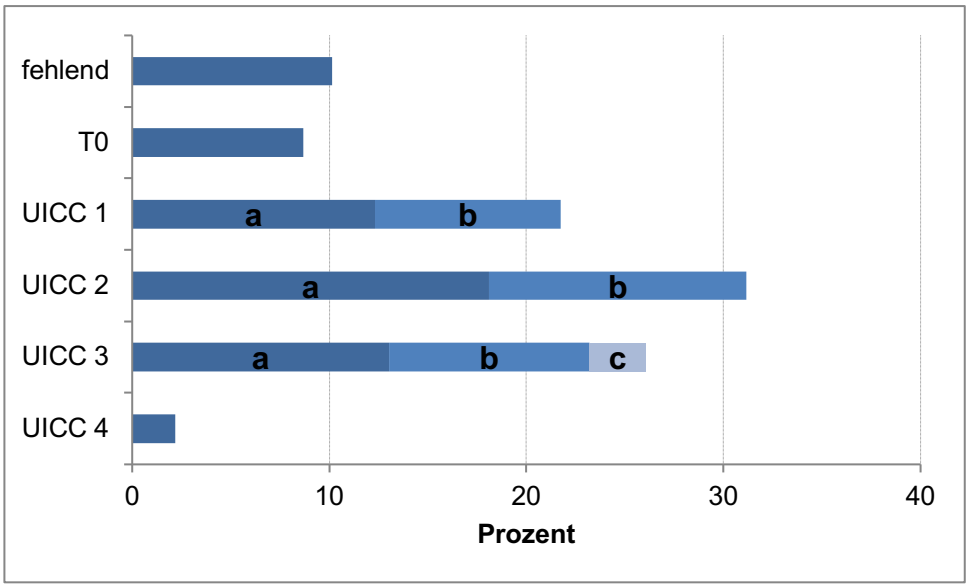

Abbildung 6: Stadieneinteilung der UICC

Von den 138 eingeschlossenen Patienten konnten 8% (n=11) keine operative Therapie in kurativer Intention erhalten. Gründe hierfür waren unter anderem der Patientenwille (n=2), eine inoperable bzw. progressive Tumorsituation (n=5) und eine bestehende Multimorbidität (n=4). Bei 2,2% (n=3) der Patienten konnte der histopathologische Befund trotz vollzogener Operation nicht aufgefunden werden.

Bei den verbleibenden 125 Patienten wurde das postoperative Krankheitsstadium gemäß der TNM-Klassifikation und teilweise auch der übergeordneten Stadieneinteilung der UICC bestimmt. Die Tumorgröße T0+T1+T2 summierte sich auf 47,1% (n=65), hingegen T3 und T4 auf 43,5% (n=60). Eine Lymphknotenbeteilung wiesen 51,5% (n=71) der Patienten auf, 39,1% (n=54) konnte man den Status N0 zuteilen. Lediglich 3 Patienten befanden sich postoperativ in einem M1-Stadium, da in der histopathologischen Untersuchung eine Fernmetastasierung entdeckt wurde.

Zusammengefasst nach den Vorgaben der UICC (siehe Abbildung Nr. 4 und im Anhang Tabelle Nr. 12) gehörten 21,7% (n=30) der Patienten dem Stadium 1a/b, 31,1% (n=43) dem Stadium 2 a/b, 26% (n=36) dem Stadium 3 a/b/c und 2,2% (n=3) dem Stadium 4 an. Bei 8,7% (n=12) war in der Histologie des Resektats kein vitales Tumorgewebe mehr nachweisbar (entsprechend eines T0-Stadiums), sodass diese Patienten keinem Stadium zugeteilt werden konnten.

Das Ziel einer R0-Resektion wurde bei 83,3% (n=115) Patienten erreicht, lediglich 6,5% (n=9) befanden sich postoperativ in einer R1/R2 Situation.
Des Weiteren wurde für 52% (n=72) der Patienten in den jeweiligen Tumorpräparaten das Wachstumsmuster nach Laurén bestimmt. 31,2% (n=43) zeigten einen intestinalen Wachstumstyp, 16,7% (n=23) einen diffusen und 4,3% (n=6) einen Misch-Typ.

		n	%
pT-Status	T0	13	9,4
	T1	22	15,9
	T2	30	21,7
	T3	55	39,9
	T4	5	3,6
	T0/T1/T2	65	47,1
	T3/T4	60	43,5
	fehlend	13	9,4
pN-Status	N0	54	39,1
	N1	27	19,6
	N2	24	17,4
	N3	20	14,5
	N1/2/3	71	51,5
	fehlend	13	9,4
M-Status	M0	80	58
	M1	3	2,2
	fehlend	55	39,9
R-Status	R0	115	83,3
	R1	8	5,8
	R2	1	0,7
	fehlend	14	10,1
Laurén	intestinal	43	31,2
	diffus	23	16,7
	Misch-Typ	6	4,3
	fehlend	66	47,8

Tabelle 6: histopathologisches Tumorstadium

Im postoperativen Verlauf wurde bei 72,5% (n=100) der Patienten eine Kontrolle der Tumormarker veranlasst. Es zeigten 39,9% (n=55) erhöhte Werte für einen oder

mehrere Tumormarker. Wie bereits für das uT-Stadium und den präoperativ erhobenen Tumormarkern ermittelt, konnte auch für das pT-Stadium ein Zusammenhang (p=0,035) zwischen der Tumorgröße und erhöhten Tumormarkern im postoperativen Verlauf festgestellt werden.

			Tumormarker im Verlauf		Gesamt
			nicht erhöht	erhöht	
	T0/1/2	Anzahl	27	20	47
		%	57,4%	42,6%	100,0%
	T3/4	Anzahl	15	29	44
		%	34,1%	65,9%	100,0%
Gesamt		Anzahl	42	49	91
		%	46,2%	53,8%	100,0%

Tabelle 7: Zusammenhang zwischen dem pT-Stadium und erhöhten Tumormarkern im Verlauf (p=0,035)

Des Weiteren konnte eine Korrelation (p<0,001) zwischen der Tumorgröße (pT-Stadium) und einer Lymphknotenbeteiligung aufgezeigt werden. Auch hier gingen vermehrt größere Tumore mit lokoregionären Lymphknotenmetastasen einher. Im Gegensatz dazu hatte das Grading der Tumore keinen Einfluss auf einen Lymphknotenbefall.

			N0 vs N1/2/3		Gesamt
			N0	N1/2/3	
	T0/1/2	Anzahl	41	24	65
		%	63,1%	36,9%	100,0%
	T3/4	Anzahl	13	47	60
		%	21,7%	78,3%	100,0%
Gesamt		Anzahl	54	71	125
		%	43,2%	56,8%	100,0%

Tabelle 8: Zusammenhang zwischen dem pT-Stadium und einer Lymphknotenbeteiligung (p<0,001)

			N0 vs N1/2/3		Gesamt
			N0	N1/2/3	
	G1/2	Anzahl	22	29	51
		%	43,1%	56,9%	100,0%
	G3/4	Anzahl	27	38	65
		%	41,5%	58,5%	100,0%
Gesamt		Anzahl	49	67	116
		%	42,2%	57,8%	100,0%

Tabelle 9: Zusammenhang zwischen dem Grading und einer Lymphknotenbeteiligung (n.s.)

4.1.3 Therapie

Aufgrund der verschiedenen Behandlungskonzepte können die Patienten in 4 therapieassoziierte Gruppen eingeteilt werden. Unterschieden wird anhand der verabreichten Chemotherapie (neoadjuvant, adjuvant oder perioperativ) und ob eine Operation stattgefunden hat. In Gruppe 1, in der sich 8% (n=11) der Patienten befinden, wurde lediglich eine Chemotherapie in neoadjuvanter Intention verabreicht. Eine anschließende Operation konnte aus diversen Gründen (siehe Kapitel 4.1.2.3) nicht vollzogen werden. Die in der Gruppe 2 befindlichen 52% (n=72) der Patienten, konnten im Anschluss an die neoadjuvante Chemotherapie operiert werden. Eine adjuvante Chemotherapie wurde allerdings nicht verabreicht. Hier sind die Gründe vielfältig und oftmals nicht ausreichend präzise dokumentiert worden. In Gruppe 3 konnten 30% (n=41) der Patienten zusätzlich zur Operation eine neoadjuvante und adjuvante Chemotherapie erhalten. Gruppe 4 umfasst 10% (n=14) der Patienten mit primärer Operation und anschließender adjuvanter Chemotherapie.

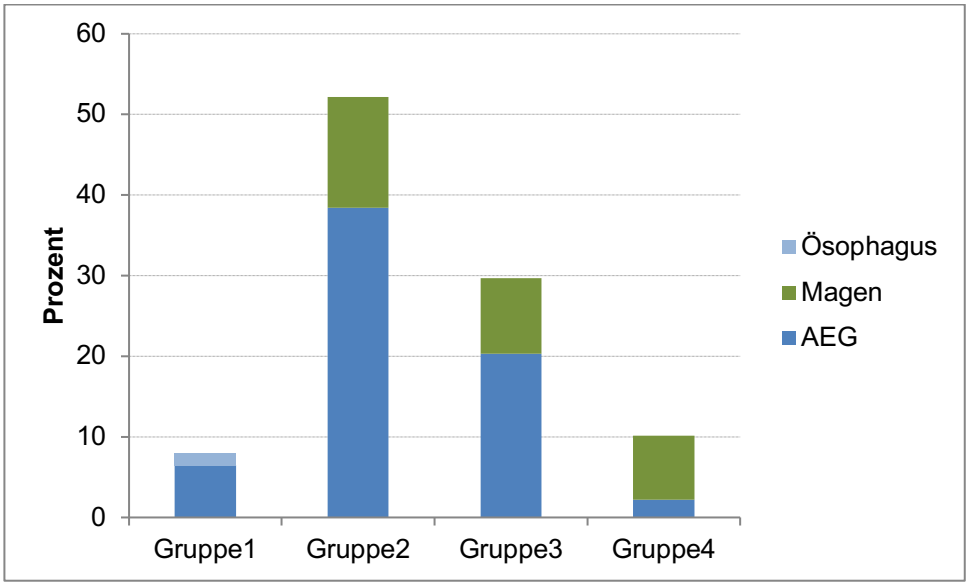

Abbildung 7: Therapiekonzepte

Ein weiteres Mittel zur Behandlung des Magenkarzinoms ist die Radiochemotherapie. Auch in dem hier untersuchten Patientenkollektiv wurde die Strahlentherapie in Kombination mit einer CTX eingesetzt. 19,6% (n=27) der Patienten erhielten eine neoadjuvante und 5,8% (n=8) eine adjuvante Radiochemotherapie.

4.1.3.1 Tumoransprechen der neoadjuvanten Therapie

Nach der neoadjuvanten Therapie wurde im Re-Staging das Tumoransprechen bei 106 (76,8%) Patienten mittels Endoskopie oder Computertomographie ermittelt. Ein gutes Ansprechen mit Rückgang der Tumorgröße konnte bei 46,4% (n=64) der Patienten, ein konstanter Befund bei 27,5% (n=38) der Patienten und ein Progress bei 2,9% (n=4) verzeichnet werden. Die Abbildung Nr. 7 veranschaulicht das klinische Tumoransprechen in Abhängigkeit der neoadjuvanten Therapie. Hier zeigen Tumore, die mit dem FLOT-Regime behandelt wurden ein durchschnittlich besseres Ansprechen, als Tumore unter anderen CTX.

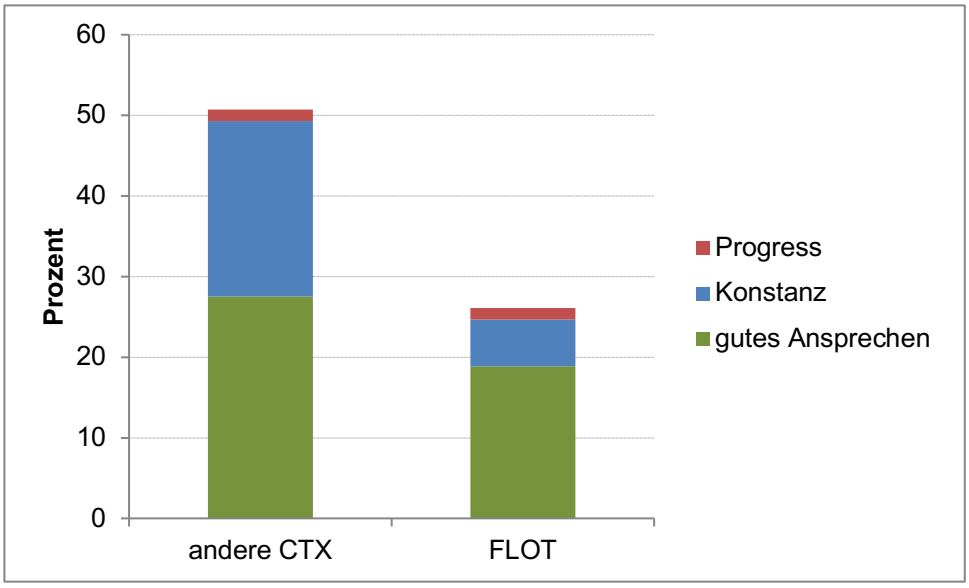

Abbildung 8: klinisches Tumoransprechen in Abhängigkeit der neoadjuvanten CTX

Außerdem wurde bei 76 Präparaten durch histopathologische Untersuchung des Resektats der Regressionsgrad nach Becker bestimmt (siehe Anhang, Tabelle Nr. 15). Im Folgenden konnte bei 15,2% (n= 21) der Patienten ein vollständiges bis subtotales Ansprechen (Score 1a/b), bei 15,9% (n=22) ein partielles (Score 2) und bei 23,9% (n=33) ein minimales oder kein Ansprechen (Score 3) identifiziert werden.

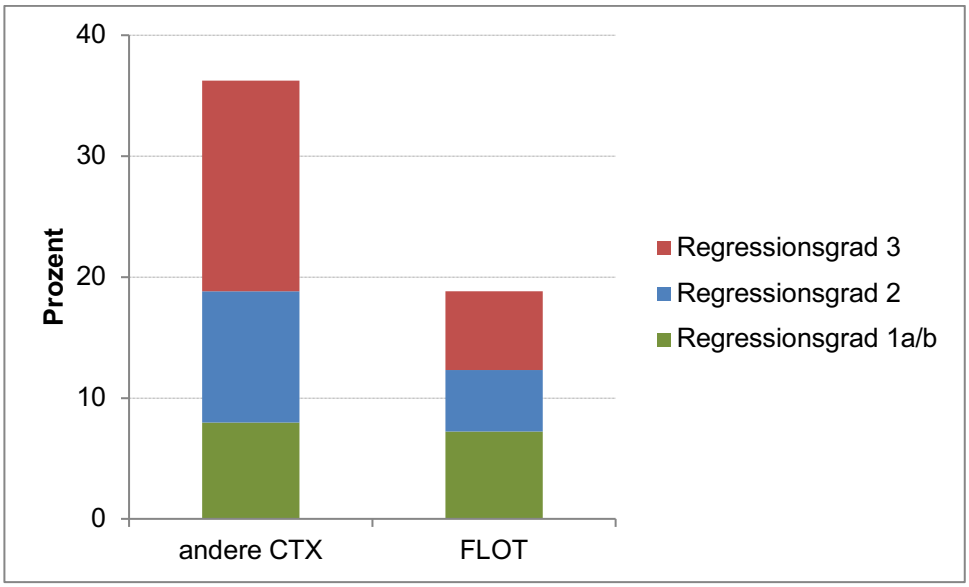

Abbildung 9: Regressionsgrad nach Becker in Abhängigkeit der neoadjuvanten CTX

Vergleicht man das präoperativ sonographisch ermittelte uT-Stadium mit dem postoperativ histopathologischen pT-Stadium, kann bei neoadjuvant behandelten Patienten (n=124) eine Tumorreduktion konstatiert werden. Es zeigte sich endosonographisch ein Verhältnis der T1/T2- zu T3/T4-Tumore von 1:4,4 (15,2% zu 66,7%). In der pathologischen Untersuchung der Tumorresektate ergab sich hingegen ein Verhältnis von 1:0,9 (47,1% T0/T1/T2-Tumore zu 43,5% T3/T4-Tumore). Grafisch ist dies anhand der ermittelten T-Stadien in Abbildung Nr. 9 veranschaulicht.

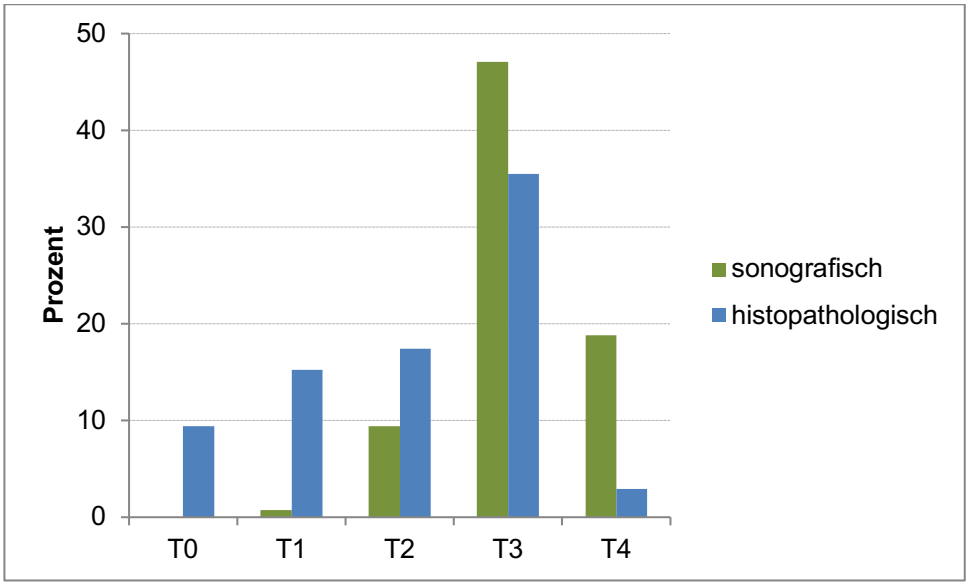

Abbildung 10: Vergleich des sonografisch und histopathologisch erhobenen T-Stadiums

4.1.4 Prognose

Es konnte bei allen Patienten im Verlauf ein Follow-up über den Status „lebend“ oder „verstorben“ erstellt werden. Hierfür wurde das Einwohnermeldeamt, oder auch der behandelnde Hausarzt kontaktiert. Bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes am 01.07.2017 waren 68 Patienten verstorben, darunter 56 Männer und 12 Frauen. Das Patientenkollektiv hatte somit ein medianes Gesamtüberleben von 49,12 Monaten (~4 Jahre), mit einem Minimum von 5 Monaten. Die mediane progressionsfreie Zeit betrug 22,3 Monate (~1,9 Jahre) mit einem Minimum von 2,2 Monaten. Auf die Todesursache wurde hierbei aufgrund mangelnder Angaben nicht eingegangen.

4.1.4.1 Prognosefaktoren bezüglich der Patienten- und Tumorcharakteristika

Ein Einfluss von Patienten- und Tumoreigenschaften auf das Gesamtüberleben des Kollektivs wurde mittels Kaplan-Meier-Kurve und dem Log-Rank Test untersucht.

Sowohl das Geschlecht, als auch das Alter zeigten eine relevante Auswirkung auf die Überlebenszeit (ÜLZ). Mit steigendem Alter konnte ein kürzeres Überleben verzeichnet werden. Dieser Trend lässt sich an der ÜLZ der zwei zuvor definierten Altersgruppen veranschaulichen. Patienten, die bei Erstdiagnosestellung <65 Jahre alt waren, hatten ein medianes Überleben von 51 Monaten, jene, die das 65. Lebensjahr bereits erreicht hatten, von nur noch 42 Monaten. Bei Frauen konnte eine mediane ÜLZ von 73 Monaten beobachtet werden. Dies entspricht im Vergleich zu männlichen Patienten mit einer medianen ÜLZ von 47 Monaten eine Verlängerung von ca. 26 Monaten (p=0,015).

Des Weiteren zeigten relevante Tumorcharakteristika einen Einfluss auf das Überleben. Mit zunehmender Tumorgröße (bzw. Tiefeninfiltration) und auch bei Lymphknotenbefall nahm die mediane ÜLZ deutlich ab. Es zeigte sich für pT0-Tumore ein medianes Überleben von 73, für pT2 von 69, für pT3 von 36 und für pT4 von 10 Monaten (p=0,003). Ein Lymphknotenbefall (N1/2/3) ging mit einer drastischen Abnahme der ÜLZ einher. So konnte bei Lymphknotenmetastasen, verglichen mit einer N0-Situation, eine weniger als halb so lange mediane ÜLZ verzeichnet werden (29 vs. 73 Monate; p< 0,001). Auch die Lokalisation des Tumors schien die Prognose der Patienten zu beeinflussen. Für im Magen lokalisierte Tumore wurde eine verbesserte mediane ÜLZ, verglichen mit AEG-Tumoren, beobachtet (50 vs. 37 Monate; p=0,003). Bei Betrachtung des Tumorgradings und des Residualtumorstatus zeigte sich keine statistisch signifikante Veränderung der

ÜLZ. Auch mit Bestimmung der präoperativen Tumormarker konnte die Prognose nicht genauer vorhergesagt werden, da das Überleben durch eine Erhöhung derselben nicht beeinflusst wurde. Jedoch führte eine Erhöhung, der im postoperativen Verlauf erhobenen TM über einen festgelegten Referenzwert hinaus, zu einer statistisch signifikant kürzeren medianen ÜLZ (p<0,000).

Variable		**n**	**%**	**mediane ÜLZ [Mon]**	**Signifikanz (log rank)**
Alter	<65	79	57,2	50,7	n.s. (p=0,263)
	≥65	59	42,8	42,18	
Geschlecht	m	104	75,4	46,65	p=0,015
	w	34	24,6	72,79	
T-Stadium	T0/1/2	65	47,1	72,79	p=0,001
	T3/4	60	43,5	31,36	
N-Stadium	N0	54	39,1	72,79	p<0,001
	N1/2/3	71	51,4	29,23	
Grading	G1/2	60	43,5	57,53	n.s. (p=0,27)
	G3/4	66	47,8	46,65	
Residualtumor	R0	115	83,3	57,53	n.s. (p=0,063)
	R1/2	9	6,5	24,63	
Lokalisation	AEG	95	68,8	36,46	p=0,003
	Magen	41	29,7	49,58	
präop. TM	nicht erhöht	39	28,3	.	n.s. (p=0,082)
	erhöht	46	33,3	46,65	
postop. TM	nicht erhöht	45	32,6	.	p<0,001
	erhöht	55	39,9	31,36	

Tabelle 10: Prognosefaktoren in Abhängigkeit von den Patienten- und Tumoreigenschaften

4.1.4.2 Prognosefaktoren bezüglich der Therapie

Wie bereits unter Punkt 4.1.3 beschrieben wurden die Patienten unterschiedlichen Behandlungen unterzogen. Betrachtet man hier die Auswirkung der verschiedenen Therapiekonzepte auf die Überlebenszeit, lässt die Kaplan-Meier-Kurve der Abbildung Nr. 10 einen Trend für den Vorteil einer perioperativen Therapie (Gr. 3) erkennen. Die mediane ÜLZ dieser Gruppe liegt bei 69 Monaten (~5,8 Jahren). Patienten, die eine neoadjuvante CTX mit anschließender Operation, jedoch keine adjuvante zytostatische Behandlung erhalten hatten (Gr.2), erreichten eine um ca. 20 Monate geringere mediane ÜLZ von 49 Monaten (~4,1 Jahre). Es kann somit eine Verlängerung der ÜLZ durch eine zusätzliche adjuvante Therapie postuliert werden. Gruppe 1 und Gruppe 4 erreichten ein vergleichbar kurzes medianes Überleben von knapp 2 Jahren (21 und 24 Monate).

Variable		**N**	**%**	**mediane ÜLZ [Mon]**	**Signifikanz (log-rank)**
Therapiekonzept	**Gr.1:** neoad. CTX	11	8,0	21,04	p=0,002
	Gr.2: neoad. CTX und OP	72	52,2	48,63	
	Gr.3: periop. CTX und OP	41	29,7	68,75	
	Gr.4: OP und ad. CTX	14	10,1	24,63	
CTX-Regime	neoad. FLOT	45	32,6	48,63	n.s. (p=0,797)
	neoad. andere CTX	79	57,2	49,58	
	Gr.3: neoad. FLOT	15	10,9	.	n.s. (p=0,096)
	Gr.3: neoad. Cisplatin-basierte CTX	20	14,5	49,58	

Tabelle 11: Prognosefaktoren in Abhängigkeit der Therapie

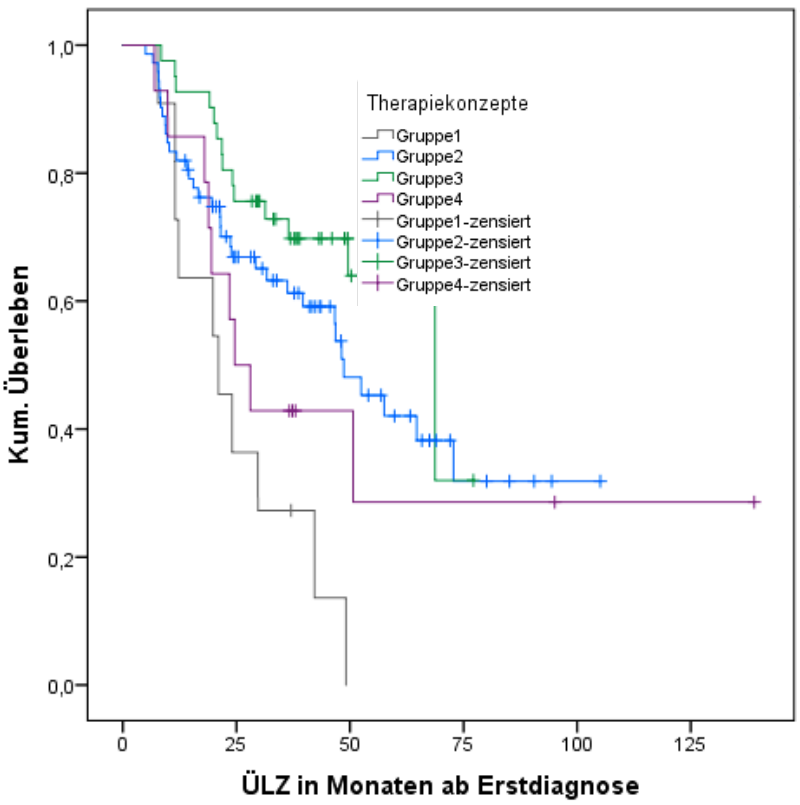

Abbildung 11: Überlebenszeiten in Abhängigkeit der Therapiekonzepte

45 der insgesamt 124 neoadjuvant behandelten Patienten (Gr.1-3) erhielten eine CTX des FLOT-Regimes. Andere neoadjuvant verabreichte Schemata, die für den Vergleich zusammengefasst wurden, waren die folgenden: ECX/ECF/PLF (n=60), FLO/FOLFOX/FOLFIRI (n=15) und eine Gruppe von 4 Patienten mit fehlender Angabe, welche zytostatische Therapie in neoadjuvanter Intention verabreicht worden war. Die Überlebenszeitanalyse mittels Kaplan-Meier-Kurve und Log-Rank Test ergab keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen (neoadj.: FLOT vs. andere CTX). Das FLOT-Regime führte demnach bei dem hier untersuchten Kollektiv zu keiner relevanten Verlängerung der medianen ÜLZ.

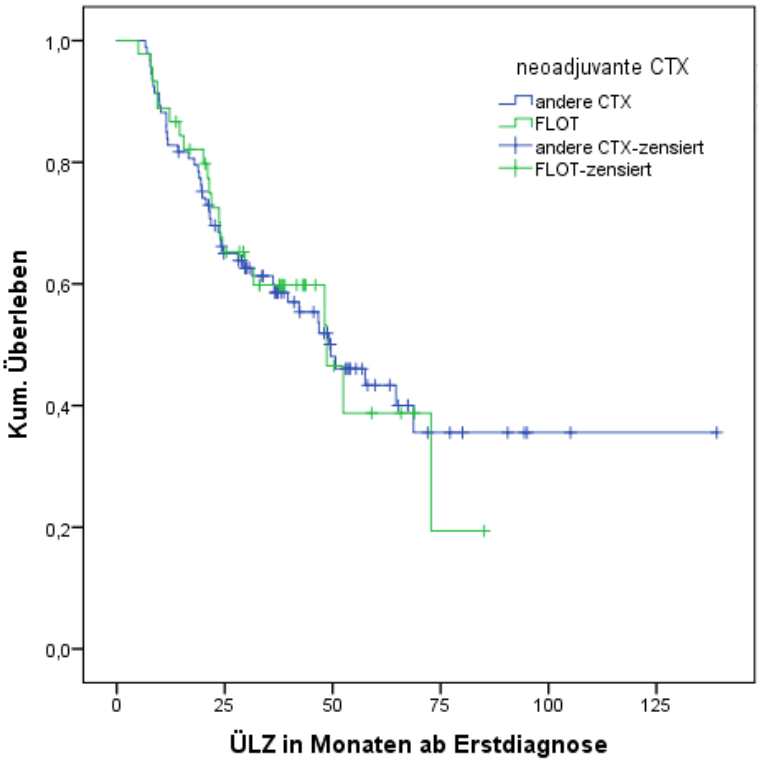

Abbildung 12: Überlebenszeiten in Abhängigkeit der neoadjuvanten Therapie mittels FLOT-Regime

Im Folgenden wurde die Analyse etwas eingeschränkt und lediglich die Therapiegruppe 3 betrachtet (siehe Abbildung Nr. 12). Dieses Subkollektiv wurde mittels perioperativer CTX behandelt und stellt somit den Optimalfall der Empfehlung nach Leitlinie dar. Untersucht wurde, ob es einen Unterschied im Gesamtüberleben zwischen Patienten der bisher empfohlenen Cisplatin/Epirubicin-basierten Therapie der alten Leitlinie und der neuen Standardtherapie (2018) des FLOT-Regimes gibt. Von den in der Gruppe 3 befindlichen Patienten erhielten 15 Patienten perioperativ FLOT und 20 Patienten eine Cisplatin-basierte Therapie (ECF/ECX/PLF). Die Kaplan-Meier-Kurve (Abbildung Nr. 12) zeigt eine deutliche Steigerung des Gesamtüberleben unter FLOT (p=0,096). Ein medianes Überleben konnte für das FLOT-Kollektiv aufgrund der guten Überlebenszeit nicht angegeben werden. Für den ECF/ECX/PLF-Arm wurde ein medianes Überleben von 49,58 Monaten berechnet.

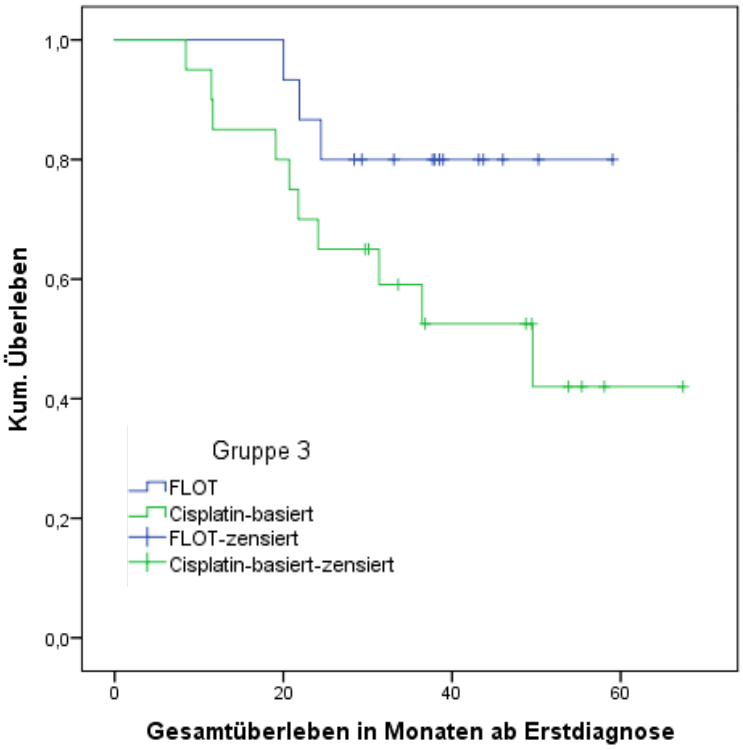

Abbildung 13: Überlebenszeit der Gruppe 3 in Abhängigkeit der neoadjuvanten Therapie (FLOT vs. Cisplatin-basierte CTX)

Bei Vorliegen einer M1-Situation, in Form eines Rezidivs oder Fernmetastasen, kann kein eindeutiger Unterschied zwischen neoadjuvant behandelter Patienten (Gr.1-3) des FLOT-Regimes und anderer neoadjuvanter CTX-Schemata identifiziert werden (siehe Tabelle Nr. 12).

			Auftreten Rezidiv/Metastasen		Gesamt
			nein	ja	
neoadjuvant FLOT	nein	Anzahl	37	49	86
		%	43,0%	57,0%	100,0%
	ja	Anzahl	14	26	40
		%	35,0%	65,0%	100,0%
Gesamt		Anzahl	51	75	126
		%	40,5%	59,5%	100,0%

Tabelle 12: Zusammenhang zwischen neoadjuvanter CTX (FLOT ja/nein) und dem Auftreten einer M1-Situation im Verlauf

4.2 Die multivariate Analyse der einzelnen Faktoren

Bei der multivariaten Analyse wurde der gleichzeitige Einfluss mehrerer Faktoren auf die Überlebenszeit untersucht. Berücksichtigt wurden die folgenden 5 Variablen:

- der T-Status (T0/1/2 vs. T3/4),
- die Tumorlokalisation (AEG vs. Magen)
- das Alter (jünger vs. älter 65)
- die Erhöhung postoperativ erhobener Tumormarker
- die Therapie (Gruppe 2 vs. Gruppe 3)

Über die Methode „Einschluss“ wurden alle 5 Variablen in das Modell aufgenommen. Es wurden drei Variablen identifiziert, die in dem hier vorliegenden Patientenkollektiv einen Einfluss auf das Gesamtüberleben zeigten: der T-Status (kategorial), die Tumorlokalisation (kategorial) und die postoperativ erhobenen Tumormarker (kategorial). Im Gegensatz dazu konnte für das Therapiekonzept und das Alter kein statistisch signifikanter Einfluss nachgewiesen werden.

Das berechnete Hazard Ratio für die 5 eingeschlossenen Variablen ist in Tabelle Nr. 13 aufgelistet. Patienten mit T3/4-Tumoren haben demnach ein ca. 3-fach so hohes Risiko zu sterben, als Patienten mit T0/1/2-Tumoren. Für Patienten mit AEG besteht ein 3,35-fach erhöhtes Sterberisiko, im Vergleich zu Patienten mit im Magen lokalisierte Tumore. Kann eine postoperative Erhöhung von Tumormarkern festgestellt werden, besteht ein 3,2-fach erhöhtes Risiko zu sterben, verglichen mit Patienten unter normwertigen Tumormarkern.

	n	HR	95-%-KI	p
T-Status T0/1/2 vs. T3/4	80	2,96	1,27-6,88	0,012
Tumorlokalisation Magen vs. AEG	80	3,35	1,11-10,07	0,032
postoperative TM normwertig vs. erhöht	80	3,2	1,34-7,65	0,009
Alter <65 vs. ≥65	80	0,95	0,45-2,02	n.s. (0,89)
Therapiekonzept Gruppe 2 vs. 3	80	1,82	0,83-4,0	n.s. (0,134)

Tabelle 13: Ergebnisse der Cox-Regression in Bezug auf das Gesamtüberleben

5 Diskussion

Gegenstand dieser Studie war eine ausführliche Datensammlung der Patienten mit lokal fortgeschrittenem Magenkarzinom zu erstellen. Vor allem die verschiedenen Therapiekonzepte und speziell die CTX-Regime sollten im Hinblick auf das Gesamtüberleben retrospektiv analysiert werden. Des Weiteren wurden auch diverse andere Variablen auf einen Einfluss auf das Überleben untersucht, um sie ggf. als Prognosefaktoren identifizieren zu können. Im Folgenden sollen diese Ergebnisse kritisch diskutiert und mit der aktuellen Studienlage verglichen werden.

5.1 Das Studienkollektiv im Vergleich zur Literatur

Für das Patientenkollektiv, bestehend aus 138 Patienten, wurde eine Überprüfung klinisch-pathologischer Faktoren vollzogen und mögliche Zusammenhänge mit dem Gesamtüberleben betrachtet. Zu diesen Faktoren gehörten unter anderem das Alter bei Erstdiagnose (<65 vs. ≥65), die Geschlechterverteilung, die Tumorlokalisation (AEG im Vergleich zu Adenokarzinomen des Magens), das TNM-Stadium, das Grading und die Tumormarker. In einem zweiten Schritt wurde die Therapie untersucht. Hierzu wurde ein Vergleich der verschiedenen Therapiegruppen (Gr.1-4) und der verwendeten CTX-Regime angestrebt.

5.1.1 Geschlechter- und Altersverteilung

Das Gesamtkollektiv unterschied sich im Vergleich zu den Krebsregisterdaten des RKI's von 2014 sowohl im Geschlechterverhältnis, als auch im Altersdurchschnitt.
Ein Überwiegen männlicher Patienten in Bezug auf das Magenkarzinom ist vielfach beschrieben worden und wird auch anhand der Krebsregisterdaten mit einem Verhältnis von Frauen zu Männern von ca. 1:1,5 angegeben. In dem hier vorliegenden Kollektiv zeigte sich abweichend davon ein noch höherer Anteil männlicher Patienten mit einem Verhältnis von 1:3. Ein vergleichbares Geschlechterverhältnis verzeichneten ebenfalls Studien von Al Batran et al. mit ~75% männlichen Patienten, sowie von Sisic et al. (58, 69, 70).

Das mittlere Erkrankungsalter des in dieser Studie untersuchten Kollektivs lag bei ca. 61 Jahren und damit mehr als 10 Jahre unter den Angaben des Zentrums für Krebsregisterdaten. In Deutschland erkranken Männer im Mittel mit 72 und Frauen mit 75 Jahren. Die Subguppenbildung durch gezielten Einschluss von lokal fortgeschrittenen Magenkarzinomen könnte eine Erklärung dafür sein. Diese Hypothese unterstützend verzeichneten Studien mit vergleichbaren Einschlusskriterien ein ähnliches medianes Erkrankungsalter (52, 58, 69). Jüngere Patienten scheinen häufiger den Weg in eine Universitätsklinik zu suchen, um eine bestmögliche Behandlung zu erhalten.

Die weiterführende univariate Analyse konnte eine Abweichung des Gesamtüberlebens in Bezug auf die Geschlechter- und Altersverteilung aufzeigen. Die Altersgruppe der unter 65-Jährigen lebte im Vergleich zu den über 65-Jährigen länger (Differenz der medianen ÜLZ: 8,5 Monate). Auch andere Autoren beschreiben diesen Trend (69, 71) ohne eine statistische Signifikanz nachweisen zu können. Man kann demnach lediglich mutmaßen, dass ältere Patienten ein kürzeres Überleben verzeichnen als jüngere Patienten. Je älter ein Patient ist, desto wahrscheinlicher leidet er an Begleiterkrankungen und desto eher wird auf eine radikale chirurgische Intervention oder aggressiv toxische CTX verzichtet. Dies kann zu einer reduzierten Lebenserwartung führen.
Darüber hinaus zeigten Frauen eine statistisch signifikant verlängerte ÜLZ (p=0,015). Die aktuelle Studienlage hingegen spricht dem Geschlecht keinen Einfluss auf das Überleben zu (70-72). Lediglich die Zahlen des Zentrums für Krebsregisterdaten spiegeln diese Tendenz wider. Im Vergleich zu männlichen Patienten mit einer 5-Jahresüberlebensrate von 30%, leben bei den weiblichen Erkrankten nach 5 Jahren noch 33%. Das Studienkollektiv betreffend muss allerdings vermerkt werden, dass die weiblichen Patienten bei Erstdiagnose im Schnitt 5 Jahre jünger waren, als die männlichen. Dies könnte demnach ein Einflussfaktor sein, der den hier gemessenen signifikanten Unterschied der Überlebenszeiten zwischen männlichen und weiblichen Patienten erklärt.

5.1.2 Tumorlokalisation

Wie der epidemiologisch beschriebene Trend einer Verschiebung der Tumorlokalisation in proximale Magenabschnitte, bzw. in distale Ösophagus-Bereiche vermuten lässt, steigt die Anzahl an AEG-Tumoren. Auch in dem hier beschriebenen Patientenkollektiv lag das Verhältnis von Tumoren des Magens zu AEG bei 1:2,3. Dies korreliert mit Fallzahlen anderer Studien der letzten Jahre (58, 69, 70). Ein weiterer prognostischer Faktor stellt die Tumorlokalisation dar. Für das Patientenkollektiv dieser Studie schienen AEG-Tumore dabei mit einer schlechteren Gesamtprognose einherzugehen (p=0,003). Verglichen mit Adenokarzinomen des Magens wurde eine um ca. 13 Monate kürzere mediane ÜLZ verzeichnet (mediane ÜLZ [Mon]: AEG 36,46; Magen 49,58). Der Einfluss der Tumorlokalisation auf das Gesamtüberleben wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Es gibt sowohl Studien, die einen Einfluss (72-74), als auch Studien, die keinen Einfluss (71, 75) konstatieren. Oft erfolgt dabei keine getrennte Analyse für AEG und Adenokarzinome des Magens. Es wird lediglich zwischen proximalen und distalen Tumoren unterschieden.

Auch bezüglich der Ansprechrate auf eine neoadjuvante CTX, in Abhängigkeit der Tumorlokalisation, sind die Ergebnisse kontrovers (76, 77). Um hier genauere Aussagen treffen und Subgruppenanalysen vollziehen zu können, müsste die Klassifikation der Tumorlokalisation in zukünftigen Studien vermehrt berücksichtigt werden.

Als Hauptrisikofaktor für die Entstehung eines distalen Magenkarzinoms wurde das Auftreten von *H. pylori* in Abhängigkeit der Tumorlokalisation untersucht. Es zeigte sich eine positive Korrelation zwischen Adenokarzinomen des Magens und einer Infektion mit Hp (p=0,003). Dies entspricht den Ergebnissen der gängigen Literaturrecherche, die Hp lediglich als Risikofaktor für Adenokarzinome des Magens, nicht jedoch für AEG werten (14). Für den gastroösophagealen Übergang scheint es abweichende Risikofaktoren zu geben, die mit dem Auftreten eines Adenokarzinomes in Zusammenhang stehen. Darunter wären beispielsweise die Adipositas und die gastroösophageale Refluxerkrankung zu nennen (13).

5.1.3 T- & N-Status und Grading

Bei Betrachtung des T-Stadiums konnte zunächst eine Abweichung der Befunde des präoperativen zum postoperativen Staging festgestellt werden. Der klinisch präoperativ erhobene Tumorstatus zeigte größere Tumore, als der spätere histopathologische Befund. Endosonographisch lag das Verhältnis der T1/T2- zu T3/T4-Tumore bei 1:4,4, im Gegensatz zur pathologischen Untersuchung der Tumorresektate mit einem Verhältnis von 1:0,9. Dieser Unterschied ist durch die standardmäßige Verabreichung einer neoadjuvanten, tumorreduktiven Therapie zu erklären. Bei lediglich 10,1% Patienten (n= 14) der Studienpopulation wurde auf eine neoadjuvante Therapie verzichtet und allein eine adjuvante CTX verabreicht.

Im Folgenden wurde ein Einfluss des pT-Stadiums auf die Überlebenszeit festgestellt. Zusammengefasst zeigte sich bei T3/T4-Tumoren, verglichen mit T0/T1/T2-Tumoren, eine drastische Verkürzung der medianen ÜLZ (31,4 Monate vs. 72,8 Monate, p=0,001). Auch in der multivariaten Analyse konnte dies belegt werden. Patienten mit T3/T4-Tumoren verzeichneten ein ca. 3-fach höheres Risiko zu versterben, als jene mit kleineren Tumoren. Zusätzlich korrelierte die Tumorgröße auch mit einer Lymphknoteninfiltration, sodass vermehrt größere Tumore eine LK-Beteiligung aufwiesen (p<0,001). Dabei zeigte sich bei einem LK-Befall (N1-3) ein negativer Einfluss auf das Überleben. Patienten mit N0-Status hatten eine mediane ÜLZ von 72,8 Monaten. Bei Positivität der LK verringerte sich diese auf 29,2 Monate (p<0,001), unabhängig der Tumorgröße. Diese Ergebnisse decken sich mit der aktuellen Studienlage, die eine negative Korrelation zwischen einem hohem Tumorstadium, sowie einem positiven LK-Status, mit dem Überleben zeigt (13, 71, 72, 75).

In der weiteren statistischen Analyse des Studienkollektivs konnte kein Einfluss des Tumorgradings auf die ÜLZ beobachtet werden. Dieses Ergebnis weicht von der aktuellen Studienlage ab. In einer Metaanalyse von Liu et al. (2013), die 21 Publikationen und somit 11 073 Patienten untersuchte, wurde ein signifikant höheres Sterberisiko bei schlecht differenzierten Tumoren beschrieben (78).

5.1.4 Die Bedeutung der Tumormarker

Eine routinemäßige Abnahme von Tumormarkern beim Magenkarzinom wird bis dato nicht empfohlen (14). Dennoch werden diese im klinischen Alltag immer häufiger bestimmt, sodass auch in dem vorliegenden Studienkollektiv bei 61,6% der Patienten eine präoperative und bei 72,5% eine postoperative Kontrolle stattfand. Die für das Magenkarzinom relevanten TM sind darunter vor allem CEA, Ca19-9 und Ca72-4 (79-81). Auch hier wurden diese Marker erfasst. Da jedoch keine Unterscheidung der TM vorgenommen wurde, kann retrospektiv keine Aussage über die Wertigkeit eines einzelnen Markers getroffen werden. Es wurde lediglich dokumentiert ob mindestens ein Marker erhöht war.
Vor allem Ca72-4 und CEA scheinen besonders bedeutsam zu sein, da bei erkrankten Patienten eine vergleichbar hohe positive Rate verzeichnet wurde (79). Ca72-4 wird darunter eine noch höhere Sensitivität zugesprochen eine maligne Diagnose voraussagen, oder ein Rezidiv detektieren zu können (79, 82, 83). Es wird zudem vermutet, dass beide Marker unabhängig voneinander sind. Somit korreliert eine gleichzeitige präoperative Erhöhung beider Marker mit einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium, beispielsweise in Form einer Lymphknoten-beteiligung oder einer Serosainfiltration (80).

Eine Positivität der präoperativ erhobenen TM konnte bei 33,3% (n=46) der Patienten festgestellt werden. In der vorliegenden Untersuchung konnte eine positive Korrelation zwischen der endosonografisch bestimmten Tiefeninfiltration und der Konzentration der bestimmten TM festgestellt werden. Dabei zeigten uT1/uT2 Tumore in nur 21,4 % (n=3) positive TM, im Gegensatz zu uT3/uT4-Tumore mit bereits 63,3% (n= 38) der Fälle (p=0,007). Im postoperativen Verlauf konnten bei 39,9% (n=55) der Patienten erhöhte TM gemessen werden. Auch hier korrelierten höhere T-Stadien vermehrt mit einer Erhöhung der TM (p=0,035). Ein vergleichbares Ergebnis zeigte die Metaanalyse von Shimada et al., in der 19 Studien mit Daten zu den drei TM verglichen wurden und ebenfalls eine Korrelation zwischen einem höheren T-Stadium und einer Erhöhung der TM aufzeigen konnte (83, 84).

Darüber hinaus wurde analysiert, ob eine TM-Erhöhung einen Einfluss auf die ÜLZ darstellt. Für eine präoperative Positivität der TM konnte ein positiver Trend in Bezug auf ein kürzeres Gesamtüberleben beobachtet werden (p=0,082). Eine Verkürzung der medianen ÜLZ mit statistischer Signifikanz wurde jedoch lediglich für eine

Erhöhung der TM im postoperativen Verlauf konstatiert (p<0,001). In der Literatur wird eine Analyse der TM in Bezug auf das Überleben überwiegend bei Erstdiagnosestellung vollzogen. Hier zeigt sich bereits für eine präoperative Erhöhung der TM ein negativer Einfluss auf die Gesamtprognose (85). Darunter wird CA72-4 als unabhängiger prognostischer Faktor gewertet (86). Eine ergänzende Erhebung der Tumormarker kann demnach sowohl bei der Diagnosestellung, als auch in der Rezidiv- bzw. Progress-Diagnostik hilfreich sein.

5.1.5 Therapiekonzepte

In den letzten 15 Jahren wurde die Therapie des Magenkarzinoms stetig weiterentwickelt. Das zu wählende Chemotherapie-Konzept beim lokal fortgeschrittenen Stadium bleibt dabei weiterhin ein großes Thema einer weltweit geführten Debatte. Verdeutlicht wird dies anhand der regionalen Unterschiede der Therapieempfehlungen. Abweichend von den europäischen Leitlinien wird die adjuvante Radiochemotherapie in Nordamerika dem perioperativen Konzept als äquivalent angesehen. Hier wird patientenindividuell entschieden, welches der beiden Varianten angewandt werden soll. In Asien hingegen wird sogar die rein adjuvante CTX als Standard-Therapie empfohlen. (87) Metaanalysen von Zhao et al. (2016) und Yang et al. (2014) konnten jedoch einen Vorteil für die perioperative CTX, verglichen mit der alleinigen adjuvanten CTX, aufzeigen (55, 57).

Auch in Europa erreichte man vor allem durch das perioperative Therapiekonzept eine Verbesserung der Gesamtprognose, sodass dieses auch wesentlicher Bestandteil für die Behandlung des lokal fortgeschrittenen Magenkarzinoms nach aktueller Leitlinie (2018) ist (14).
Die adjuvante CTX im Rahmen eines perioperativen Konzeptes wird dabei laut der aktuellen Studienlage aus diversen Gründen in ca. der Hälfte der Fälle nicht verabreicht (52, 58). Auch in dieser Studienpopulation konnten lediglich 36,3% (n=41) der 113 neoadjuvant und operativ behandelten Patienten eine adjuvante CTX erhalten. Hier muss allerdings bemerkt werden, dass die Dokumentation der adjuvanten Therapie teilweise lückenhaft war und die tatsächliche Rate adjuvant behandelter Patienten vermutlich etwas höher liegt. Ein Grund hierfür sind fehlende Daten der ambulanten Verabreichung von adjuvanten CTX niedergelassener Onkologen.

5.1.5.1 Neoadjuvante vs. perioperative Therapie

Gerade aufgrund der großen Anzahl an Patienten, bei denen auf eine adjuvante CTX im Rahmen eines perioperativen Konzeptes verzichtet wird, stellt sich die Frage nach deren Stellenwert. Dass die neoadjuvante CTX beim lokal fortgeschrittenen Magenkarzinom im Rahmen eines kurativen Therapiekonzeptes im Vergleich zur alleinigen chirurgischen Intervention zu einer Verbesserung der Gesamtprognose führt, ist vielfach belegt worden (88, 89). Auch in dem vorliegenden Studienkollektiv konnte ein Downsizing unter neoadjuvanter CTX beschrieben werden, welches die Voraussetzungen für eine R0-Resektion optimiert (siehe Kapitel 4.3.1). Dennoch gibt es ebenso Studienergebnisse, die der neoadjuvanten CTX keinen Vorteil gegenüber einer alleinigen Operation zusprechen. Erst in Kombination mit einer adjuvanten CTX wird hier eine Verbesserung der Gesamtprognose beschrieben (55). Da es in dem hier untersuchten Patientenkollektiv keine Vergleichsgruppe mit alleiniger Operation gibt, konnte hierzu keine Aussagen getroffen werden.
Vergleicht man nun aber die Therapiegruppen 2 (neoadjuvant + OP; n=72) und 3 (perioperativ + OP; n=41), kann eine Differenz der medianen ÜLZ von ~20 Monaten zugunsten der Gr. 3 verzeichnet werden. Die adjuvante Chemotherapie scheint demnach zu einer weiteren Verbesserung des Gesamtüberlebens beizutragen. Äquivalente Tendenzen findet man auch in der Literatur (55, 87). Jedoch gibt es ebenso Publikationen, wie die von Sisic et al. (2017), bei denen keine signifikante Verbesserung des Überlebens durch eine zusätzliche adjuvante zur neoadjuvanten CTX belegt werden konnte (69).

Zusammenfassend kann also gesagt werden, dass eine CTX unabhängig ob neoadjuvant, adjuvant, oder perioperativ zusätzlich zur Operation, zu einer Verbesserung der Gesamtprognose führt. Die aktuelle Studienlage spricht dabei vermehrt dem perioperativen Therapiekonzept den größtmöglichen Nutzen zu (55, 57). Um diese Ergebnisse verifizieren zu können, bedarf es weiterer prospektiver Studien. Es ist durchaus möglich, dass die Vorsorge- und Therapieempfehlungen keine universale weltweite Aussagekraft annehmen können, da große regionale Unterschiede in Bezug auf die Ätiologie der Magenkarzinome und den Zeitpunkt der Erstdiagnose bestehen.

5.1.5.2 Das FLOT-Regime

Nicht nur unter der Annahme, dass das perioperative CTX Konzept die bestmögliche Therapie für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Magenkarzinom ist, stellt sich die Frage, welche Kombination an Chemotherapeutika im Hinblick auf das Gesamtüberleben und die Toxizitätsrate gewählt werden sollte.

Seit Publikation der MAGIC-Studie wurde bis dato die Epirubicin- und Cisplatin-basierte dreifach CTX (ECF/ECX) mit 3 neoadjuvanten und 3 adjuvanten Zyklen empfohlen (52). Aufgrund weiterhin unzufrieden stellender Überlebensraten versuchte man mit verschiedenen CTX-Modifikationen bessere Ergebnisse zu erzielen. Die erst kürzlich publizierte FLOT4-AIO-Studie konnte hierbei eine relevante Verlängerung der ÜLZ für die Docetaxel-basierte dreifach CTX des FLOT-Regimes aufzeigen. FLOT wurde dabei jeweils 4 mal prä- und postoperativ verabreicht. Die mediane ÜLZ erhöhte sich dabei auf 50 Monate, verglichen mit 35 Monaten im ECF/ECX-Arm (p=0,012). Bei Betrachtung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen wurde eine höhere Anzahl an Neutropenien unter FLOT beobachtet. Patienten unter ECF/ECX litten hingegen vermehrt an Übelkeit und Erbrechen. Unter einer Neutropenie ist das Risiko einer Infektion deutlich erhöht, sodass der betroffene Patient potentiell lebensbedrohlich gefährdet sein kann. Um solche Situationen vermeiden und frühzeitig behandeln zu können, müssen regelmäßige Blutbild-Kontrollen stattfinden.

Im Folgenden wurde das hier vorliegende Studienkollektiv in Bezug auf das FLOT-Regime analysiert. Von den 124 neoadjuvant behandelten Patienten erhielten ~36% (n=45) FLOT. Es konnte so ein Subgruppen-Vergleich „neoadjuvant FLOT“ versus „neoadjuvant andere CTX“ (n=79) vorgenommen werden. Zunächst einmal wurde das Tumoransprechen betrachtet. Patienten des FLOT-Regimes zeigten dabei sowohl klinisch, als auch beim histopatholgisch bestimmten Regressionsgrad nach Becker, ein besseres Ansprechen. Patienten mit neoadjuvanter FLOT Therapie zeigten in 72,2% (n= 26) ein klinisch gutes Tumoransprechen. Die Subgruppe der anderen neoadjuvanten CTX erreichte dies in nur 54,3% (n=38) der Fällen. Auch bei Betrachtung des Regressionsgrades nach Becker konnte eine Tendenz für eine vermehrte Regression unter FLOT beschrieben werden. Im Vergleich zu den anderen CTX mit 22% (n=11), verzeichneten hier 38,5% (n=10) einen Regressionsgrad von 1.

Bei Betrachtung des Gesamtüberlebens zeigte sich kein relevanter Unterschied für den Gruppenvergleich neoadjuvant FLOT vs. andere CTX. Mögliche Gründe dafür, dass FLOT nicht als herausragende Zytostatika-Kombination identifiziert werden konnte, sind nachfolgend und im Kapitel 6.2 aufgeführt. Zunächst war die Subgruppe „neoadjuvant andere CTX“ sehr heterogen, da verschiedene CTX-Regime zusammengefasst wurden. Es wurde generell nicht berücksichtigt, ob alle vorgesehen Zyklen in standardmäßiger Dosierung verabreicht wurden. Dies stellt eine große Ungenauigkeit dar, sodass es zu einer starken Abweichung der Überlebenszeiten einzelner Patienten kommen kann. Zusätzlich wurde nicht erhoben, ob Patienten chemonaiv waren oder eventuell schon einmal eine zytostatische Therapie aufgrund einer anderen Erkrankung erhalten hatten.

Daran anknüpfend wurde nun die Therapiegruppe 3, welche die perioperativ behandelten Patienten beinhaltet, betrachtet. Es handelt sich um eine Subgruppe, die in Anlehnung an die Empfehlungen der Leitlinie therapiert worden ist. Zusätzlich wurde das Kollektiv „neoadjuvant andere CTX“ weiter eingeschränkt und darunter nur die Patienten mit einer Cisplatin-basierten neoadjuvanten CTX betrachtet. Es konnten anschließend 15 Patienten des perioperativen FLOT-Regimes mit 20 Patienten des perioperativen Cisplatin-basierten Regimes verglichen werden. Bei Betrachtung des Gesamtüberlebens kann der Trend einer Verbesserung unter dem FLOT-Regime postuliert werden ($p=0,096$). Diese Tendenz untermauert die Ergebnisse der FLOT4-AIO-Studie von Albatran et al.

Da die rein neoadjuvant behandelten Patienten keinen Nachteil des Überlebens unter FLOT verzeichnen und die perioperativ behandelten Patienten sogar eine Verbesserung erzielen, kann diese Studie die Empfehlung des FLOT-Regimes als neuen Standard unterstützen.

5.2 Limitationen

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie. Teilweise fehlten Patienteninformationen aufgrund fehlender Dokumentationsstandards. Dies ist unter anderem der Tatsache geschuldet, dass einige Patienten eine ambulante Chemotherapie bei niedergelassenen Onkologen bevorzugten und danach nicht mehr in der Klinik vorstellig wurden.
Zudem konnten aufgrund fehlender Dokumentation keine Aussagen zu dem Einfluss des Operationsverfahrens auf die ÜLZ getroffen werden.

Abweichend von den Einschlusskriterien vergleichbarer Studien wurden zwei Patienten mit jeweils einem Adenokarzinom des proximalen und des mittleren Ösophagus eingeschlossen, die nicht zu den AEG gezählt werden.

Für einige Subgruppenvergleiche ergeben sich kleine Fallzahlen, sodass hier nur Tendenzen abgeschätzt werden können und statistische Signifikanzen mit großer Vorsicht gewertet werden müssen.

6 Zusammenfassung

Vor dem Hintergrund der Therapie-Diversität der letzten Jahre kann diese Arbeit als Überblick über die Behandlungsmodalitäten dieser Zeit angesehen werden. 138 Patienten wurden hierbei auf relevante Prognoseparameter untersucht und in Korrelation mit der Überlebenszeit gestellt. Es konnten bereits bekannte Einflussfaktoren wie das Tumorstadium, der Lymphknotenbefall oder die Tumormarker belegt werden.
Im Hinblick auf das zu wählende Chemotherapie-Konzept konnte im Trend ein längeres Gesamtüberleben bei Patienten mit perioperativer Chemotherapie nachgewiesen werden. Somit untermauert diese Untersuchung die Empfehlung der aktuellen Leitlinie (14). Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Tumorstadium sollten demnach zusätzlich zu einer operativen Therapie zytostatisch behandelt werden. Das perioperative Therapiekonzept ist dabei bevorzugt zu wählen. Auch wenn der Stellenwert der adjuvanten Chemotherapie im Rahmen des perioperativen Konzeptes nicht abschließend geklärt ist, konnte kein Nachteil für die postoperative Verabreichung einer CTX festgestellt werden. Bestenfalls kann eine verbesserte lokale Tumorkontrolle und eine Verlängerung des Gesamtüberlebens erreicht werden.

Um eine Antwort auf die Frage geben zu können, welche Zytostatika im Rahmen der perioperativen Therapie verwendet werden sollen, kann auf die aktuelle FLOT4-AIO-Studie verwiesen werden (58). Das dort empfohlene FLOT-Regime scheint auch in dem vorliegenden Studienkollektiv anderen neoadjuvanten CTX-Therapien überlegen zu sein.

Um die Prognose von Patienten mit Magenkarzinomen weiter optimieren zu können, bedarf es ergänzender Forschung. Gerade der Bereich der molekularen Tumorentität eröffnet durch die fortschrittliche Genanalyse, beispielsweise mithilfe des Next-Generation Sequencings und der Klassifikation des Methyloms, neue Möglichkeiten zu einer personalisierten Medizin.

7 Literaturverzeichnis

1. Nikolaus Becker SH. Häufigste Krebstodesursachen in Deutschland DKFZ: Abteilung Epidemiologie von Krebserkrankungen Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg; 2012. Zugegriffen 19.2.2017]. Available from: https://www.dkfz.de/de/krebsatlas/gesamt/mort_6.html.
2. Recio-Boiles A, Babiker HM. Cancer, Gastric. StatPearls. Treasure Island (FL)2017.
3. (IARC) G. Stomach CancerEstimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 2012. zugegriffen 20.12.2017]. Available from: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx.
4. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, Illerhaus G, Martens UM, Stoehlmacher J, et al. Effect of Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Surgical Resection on Survival in Patients With Limited Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer: The AIO-FLOT3 Trial. JAMA Oncol. 2017;3(9):1237-44.
5. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. 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. 2010;376(9742):687-97.
6. Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends--An Update. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2016;25(1):16-27.
7. Karimi P, Islami F, Anandasabapathy S, Freedman ND, Kamangar F. Gastric cancer: descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2014;23(5):700-13.
8. Balakrishnan M, George R, Sharma A, Graham DY. Changing Trends in Stomach Cancer Throughout the World. Curr Gastroenterol Rep. 2017;19(8):36.
9. Herrero R, Parsonnet J, Greenberg ER. Prevention of gastric cancer. Jama. 2014;312(12):1197-8.
10. Ang TL, Fock KM. Clinical epidemiology of gastric cancer. Singapore Med J. 2014;55(12):621-8.
11. Powell J, McConkey CC. Increasing incidence of adenocarcinoma of the gastric cardia and adjacent sites. Br J Cancer. 1990;62(3):440-3.
12. Kubo A, Corley DA. Body mass index and adenocarcinomas of the esophagus or gastric cardia: a systematic review and meta-analysis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2006;15(5):872-8.
13. Möhler M, Al-Batran, S-E., Andus. Leitlinie Magenkarzinom: Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs. Leitlinienprogramm Onkologie. 2012.
14. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF):S3-Leitlinie Magenkarzinom, Langversion 0.2 (Konsultationsfassung), 2017 AWMF Registernummer: 032/009OL, http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/magenkarzinom/ (Zugriff am: 12.01.2018).
15. Aust GBBDE. Aktuelle Biomarker beim Magenkarzinom. Pathologe. 2017.
16. Zentrum für Krebsregisterdaten des RKI; "Krebs in Deutschland- Magen" https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Magenkrebs/magenkrebs_node.html;jsessionid=09806E4CD07795BB5F362EE9977FF5FD.2_cid298 (zugegriffen am 27.03.2018) [Internet].

17. Petrelli F, Berenato R, Turati L, Mennitto A, Steccanella F, Caporale M, et al. Prognostic value of diffuse versus intestinal histotype in patients with gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. J Gastrointest Oncol. 2017;8(1):148-63.
18. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. Nature. 2014;513(7517):202-9.
19. Baretton GB, Aust DE. [Current biomarkers for gastric cancer]. Pathologe. 2017;38(2):93-7.
20. Correa P. Gastric cancer: overview. Gastroenterol Clin North Am. 2013;42(2):211-7.
21. Annie On On Chan MW, DSc, MD, PhD. Risk factors for gastric cancer uptodate2016 [updated Sep 26, 201607.01.2018]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/risk-factors-for-gastric-cancer?search=risc%20factors%20carcinom%20stomach&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.
22. Meining A, Stolte M. Close correlation of intestinal metaplasia and corpus gastritis in patients infected with Helicobacter pylori. Z Gastroenterol. 2002;40(8):557-60.
23. Schulz CM, Peter. Helicobacter pylori2014.
24. Correa P. A human model of gastric carcinogenesis. Cancer Res. 1988;48(13):3554-60.
25. Fukase K, Kato M, Kikuchi S, Inoue K, Uemura N, Okamoto S, et al. Effect of eradication of Helicobacter pylori on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomised controlled trial. Lancet. 2008;372(9636):392-7.
26. W. Fischbach PM, P. Lynen Jansen. S2-k-Leitlinie Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulkuskrankheit. AWMF- Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). 2016.
27. Markus Möhler AP, Peter R. Galle. Aktuelle Diagnostik und Therapie des Magenkarzinoms – Update. Gastroenterologie up2date 7/2011. 2011:13.
28. Donner I, Kiviluoto T, Ristimaki A, Aaltonen LA, Vahteristo P. Exome sequencing reveals three novel candidate predisposition genes for diffuse gastric cancer. Fam Cancer. 2015;14(2):241-6.
29. van der Post RS, Carneiro F. Emerging Concepts in Gastric Neoplasia: Heritable Gastric Cancers and Polyposis Disorders. Surg Pathol Clin. 2017;10(4):931-45.
30. Oliveira C, Senz J, Kaurah P, Pinheiro H, Sanges R, Haegert A, et al. Germline CDH1 deletions in hereditary diffuse gastric cancer families. Hum Mol Genet. 2009;18(9):1545-55.
31. Bhattacharya P, McHugh TW. Lynch Syndrome. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing StatPearls Publishing LLC.; 2017.
32. Koornstra JJ, Mourits MJ, Sijmons RH, Leliveld AM, Hollema H, Kleibeuker JH. Management of extracolonic tumours in patients with Lynch syndrome. Lancet Oncol. 2009;10(4):400-8.
33. Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A, Nyren O. The role of tobacco, snuff and alcohol use in the aetiology of cancer of the oesophagus and gastric cardia. Int J Cancer. 2000;85(3):340-6.
34. Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A, Nyren O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. N Engl J Med. 1999;340(11):825-31.
35. Velanovich V, Hollingsworth J, Suresh P, Ben-Menachem T. Relationship of gastroesophageal reflux disease with adenocarcinoma of the distal esophagus and cardia. Dig Surg. 2002;19(5):349-53.

36. Takada K. Epstein-Barr virus and gastric carcinoma. Mol Pathol. 2000;53(5):255-61.
37. Mocellin S, Pasquali S. Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasonography (EUS) for the preoperative locoregional staging of primary gastric cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2015(2):Cd009944.
38. Puli SR, Batapati Krishna Reddy J, Bechtold ML, Antillon MR, Ibdah JA. How good is endoscopic ultrasound for TNM staging of gastric cancers? A meta-analysis and systematic review. World J Gastroenterol. 2008;14(25):4011-9.
39. Lee YT, Ng EK, Hung LC, Chung SC, Ching JY, Chan WY, et al. Accuracy of endoscopic ultrasonography in diagnosing ascites and predicting peritoneal metastases in gastric cancer patients. Gut. 2005;54(11):1541-5.
40. Power DG, Schattner MA, Gerdes H, Brenner B, Markowitz AJ, Capanu M, et al. Endoscopic ultrasound can improve the selection for laparoscopy in patients with localized gastric cancer. J Am Coll Surg. 2009;208(2):173-8.
41. Watanabe K, Ogata S, Kawazoe S, Watanabe K, Koyama T, Kajiwara T, et al. Clinical outcomes of EMR for gastric tumors: historical pilot evaluation between endoscopic submucosal dissection and conventional mucosal resection. Gastrointest Endosc. 2006;63(6):776-82.
42. Oda I, Saito D, Tada M, Iishi H, Tanabe S, Oyama T, et al. A multicenter retrospective study of endoscopic resection for early gastric cancer. Gastric Cancer. 2006;9(4):262-70.
43. Ryu SJ, Kim BW, Kim BG, Kim JH, Kim JS, Kim JI, et al. Endoscopic submucosal dissection versus surgical resection for early gastric cancer: a retrospective multicenter study on immediate and long-term outcome over 5 years. Surg Endosc. 2016;30(12):5283-9.
44. Hermanek P. [Stomach cancer: pathologic anatomy, advantage and disadvantages of the TNM system]. Langenbecks Arch Chir. 1987;372:567-9.
45. Edwards P, Blackshaw GR, Lewis WG, Barry JD, Allison MC, Jones DR. Prospective comparison of D1 vs modified D2 gastrectomy for carcinoma. Br J Cancer. 2004;90(10):1888-92.
46. Siewert JR, Bottcher K, Roder JD, Busch R, Hermanek P, Meyer HJ. Prognostic relevance of systematic lymph node dissection in gastric carcinoma. German Gastric Carcinoma Study Group. Br J Surg. 1993;80(8):1015-8.
47. Shi Y, Xu X, Zhao Y, Qian F, Tang B, Hao Y, et al. Short-term surgical outcomes of a randomized controlled trial comparing laparoscopic versus open gastrectomy with D2 lymph node dissection for advanced gastric cancer. Surg Endosc. 2017.
48. Chen XZ, Wen L, Rui YY, Liu CX, Zhao QC, Zhou ZG, et al. Long-term survival outcomes of laparoscopic versus open gastrectomy for gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2015;94(4):e454.
49. Grundmann RT, Holscher AH, Bembenek A, Bollschweiler E, Drognitz O, Feuerbach S, et al. [Diagnosis of and therapy for gastric cancer--work-flow]. Zentralbl Chir. 2009;134(4):362-74.
50. Gabriel E, Attwood K, Narayanan S, Brady M, Nurkin S, Hochwald S, et al. Does neoadjuvant/perioperative chemotherapy improve overall survival for T2N0 gastric adenocarcinoma? J Surg Oncol. 2017.
51. Allum WH, Stenning SP, Bancewicz J, Clark PI, Langley RE. Long-term results of a randomized trial of surgery with or without preoperative chemotherapy in esophageal cancer. J Clin Oncol. 2009;27(30):5062-7.
52. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. N Engl J Med. 2006;355(1):11-20.

53. Kelsen DP, Ginsberg R, Pajak TF, Sheahan DG, Gunderson L, Mortimer J, et al. Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer. N Engl J Med. 1998;339(27):1979-84.
54. Kashefi Marandi A, Shojaiefard A, Soroush A, Ghorbani Abdegah A, Jafari M, Khodadost M, et al. Evaluation of Response to Preoperative Chemotherapy Versus Surgery Alone in Gastroesophageal Cancer: Tumor Resectability, Pathologic Results and Post-Operative Complications. Asian Pac J Cancer Prev. 2016;17 Spec No.:231-7.
55. Yang Y, Yin X, Sheng L, Xu S, Dong L, Liu L. Perioperative chemotherapy more of a benefit for overall survival than adjuvant chemotherapy for operable gastric cancer: an updated Meta-analysis. Sci Rep. 2015;5:12850.
56. Ychou M, Boige V, Pignon JP, Conroy T, Bouche O, Lebreton G, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. J Clin Oncol. 2011;29(13):1715-21.
57. Zhao JH, Gao P, Song YX, Sun JX, Chen XW, Ma B, et al. Which is better for gastric cancer patients, perioperative or adjuvant chemotherapy: a meta-analysis. BMC Cancer. 2016;16:631.
58. Al-Batran S-E, Homann N, Schmalenberg H, Kopp H-G, Haag GM, Luley KB, et al. Perioperative chemotherapy with docetaxel, oxaliplatin, and fluorouracil/leucovorin (FLOT) versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine (ECF/ECX) for resectable gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma (FLOT4-AIO): A multicenter, randomized phase 3 trial. Journal of Clinical Oncology. 2017;35(15_suppl):4004-.
59. Gebski V, Burmeister B, Smithers BM, Foo K, Zalcberg J, Simes J. Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-analysis. Lancet Oncol. 2007;8(3):226-34.
60. Stahl M, Walz MK, Riera-Knorrenschild J, Stuschke M, Sandermann A, Bitzer M, et al. Preoperative chemotherapy versus chemoradiotherapy in locally advanced adenocarcinomas of the oesophagogastric junction (POET): Long-term results of a controlled randomised trial. Eur J Cancer. 2017;81:183-90.
61. Kumagai K, Rouvelas I, Tsai JA, Mariosa D, Lind PA, Lindblad M, et al. 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. 2015;41(3):282-94.
62. Munch S, Habermehl D, Agha A, Belka C, Combs SE, Eckel R, et al. Perioperative chemotherapy vs. neoadjuvant chemoradiation in gastroesophageal junction adenocarcinoma : A population-based evaluation of the Munich Cancer Registry. Strahlenther Onkol. 2017.
63. De Vita F, Giuliani F, Orditura M, Maiello E, Galizia G, Di Martino N, et al. Adjuvant chemotherapy with epirubicin, leucovorin, 5-fluorouracil and etoposide regimen in resected gastric cancer patients: a randomized phase III trial by the Gruppo Oncologico Italia Meridionale (GOIM 9602 Study). Ann Oncol. 2007;18(8):1354-8.
64. Stiekema J, Trip AK, Jansen EP, Boot H, Cats A, Ponz OB, et al. The prognostic significance of an R1 resection in gastric cancer patients treated with adjuvant chemoradiotherapy. Ann Surg Oncol. 2014;21(4):1107-14.
65. Dikken JL, Jansen EP, Cats A, Bakker B, Hartgrink HH, Kranenbarg EM, et al. Impact of the extent of surgery and postoperative chemoradiotherapy on recurrence patterns in gastric cancer. J Clin Oncol. 2010;28(14):2430-6.

66. Glimelius B, Ekstrom K, Hoffman K, Graf W, Sjoden PO, Haglund U, et al. Randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer. Ann Oncol. 1997;8(2):163-8.
67. Wagner AD, Syn NL, Moehler M, Grothe W, Yong WP, Tai BC, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2017;8:Cd004064.
68. Fujitani K, Yang HK, Mizusawa J, Kim YW, Terashima M, Han SU, et al. Gastrectomy plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric cancer with a single non-curable factor (REGATTA): a phase 3, randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2016;17(3):309-18.
69. Sisic L, Blank S, Nienhuser H, Haag GM, Jager D, Bruckner T, et al. The postoperative part of perioperative chemotherapy fails to provide a survival benefit in completely resected esophagogastric adenocarcinoma. Surg Oncol. 2017.
70. Glatz T, Bronsert P, Schafer M, Kulemann B, Marjanovic G, Sick O, et al. Perioperative platin-based chemotherapy for locally advanced esophagogastric adenocarcinoma: Postoperative chemotherapy has a substantial impact on outcome. Eur J Surg Oncol. 2015;41(10):1300-7.
71. Song S, Li C, Li S, Cong X, Xue Y. Clinicopathological features and prognoses in younger and older patients with gastric cancer. OncoTargets and therapy. 2017;10:4795-802.
72. Böttcher K. TS, Busch R., Roder J.D., Siewert J.R. (1992). Prognosefaktoren beim Magenkarzinom. Ergebnisse einer uni- und multivariaten Analyse. In: Ungeheuer E. (eds) Fortschritte in der Chirurgie im letzten Jahrzehnt. Kongreβband, vol 1992. Springer, Berlin, Heidelberg
73. Vosmik M, Laco J, Sirak I, Dvorak J, Lochman P, Hodek M, et al. Histopathologic Features are more Important Prognostic Factors than Primary Tumour Location in Gastro-oesophageal Adenocarcinoma Treated with Preoperative Chemoradiation and Surgery. Pathol Oncol Res. 2017.
74. Calik M, Calik I, Demirci E, Altun E, Gundogdu B, Sipal S, et al. Goseki grade and tumour location influence survival of patients with gastric cancer. Asian Pac J Cancer Prev. 2014;15(3):1429-34.
75. Yu X, Hu F, Li C, Yao Q, Zhang H, Xue Y. Clinicopathologic characteristics and prognosis of proximal and distal gastric cancer. OncoTargets and therapy. 2018;11:1037-44.
76. Sedef AM, Kose F, Sumbul AT, Dogan O, Besen AA, Tatli AM, et al. Patients with distal intestinal gastric cancer have superior outcome with addition of taxanes to combination chemotherapy, while proximal intestinal and diffuse gastric cancers do not: does biology and location predict chemotherapy benefit? Med Oncol. 2015;32(2):476.
77. Reim D, Gertler R, Novotny A, Becker K, zum Buschenfelde CM, Ebert M, et al. Adenocarcinomas of the esophagogastric junction are more likely to respond to preoperative chemotherapy than distal gastric cancer. Ann Surg Oncol. 2012;19(7):2108-18.
78. Liu L, Wang ZW, Ji J, Zhang JN, Yan M, Zhang J, et al. A cohort study and meta-analysis between histopathological classification and prognosis of gastric carcinoma. Anticancer Agents Med Chem. 2013;13(2):227-34.
79. Kodama I, Koufuji K, Kawabata S, Tetsu S, Tsuji Y, Takeda J, et al. The clinical efficacy of CA 72-4 as serum marker for gastric cancer in comparison with CA19-9 and CEA. Int Surg. 1995;80(1):45-8.
80. Ubukata H, Katano M, Motohashi G, Kasuga T, Takemura A, Tabuchi T, et al. [Evaluation of CA72-4 as a tumor marker in patients with gastric cancer]. Gan To Kagaku Ryoho. 2003;30(11):1821-4.

81. Guo J, Chen S, Li S, Sun X, Li W, Zhou Z, et al. A novel classifier based on three preoperative tumor markers predicting the cancer-specific survival of gastric cancer (CEA, CA19-9 and CA72-4). Oncotarget. 2018;9(4):4814-22.
82. Rehena Z, Ghosh CK, Afroz F, Alam MB, Ferdousi S, Mahmuduzzaman M, et al. Comparison of Serum CA72-4 and CEA Levels in Patient with Endoscopically Suspected Gastric Carcinoma. Mymensingh Med J. 2015;24(3):542-9.
83. Safi F, Kuhns V, Beger HG. Comparison of CA 72-4, CA 19-9 and CEA in the diagnosis and monitoring of gastric cancer. Int J Biol Markers. 1995;10(2):100-6.
84. Shimada H, Noie T, Ohashi M, Oba K, Takahashi Y. Clinical significance of serum tumor markers for gastric cancer: a systematic review of literature by the Task Force of the Japanese Gastric Cancer Association. Gastric Cancer. 2014;17(1):26-33.
85. Sun Z, Zhang N. Clinical evaluation of CEA, CA19-9, CA72-4 and CA125 in gastric cancer patients with neoadjuvant chemotherapy. World J Surg Oncol. 2014;12:397.
86. Zhu YB, Ge SH, Zhang LH, Wang XH, Xing XF, Du H, et al. [Clinical value of serum CEA, CA19-9, CA72-4 and CA242 in the diagnosis and prognosis of gastric cancer]. Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi. 2012;15(2):161-4.
87. Chen X, Eads JR, Ammori JB, Kumar AM, Biswas T, Dorth JA. Adjuvant and neoadjuvant options in resectable gastric cancer: is there an optimal treatment approach? Curr Oncol Rep. 2015;17(4):18.
88. Coccolini F, Nardi M, Montori G, Ceresoli M, Celotti A, Cascinu S, et al. Neoadjuvant chemotherapy in advanced gastric and esophago-gastric cancer. Meta-analysis of randomized trials. Int J Surg. 2018;51:120-7.
89. Miao ZF, Liu XY, Wang ZN, Zhao TT, Xu YY, Song YX, et al. Effect of neoadjuvant chemotherapy in patients with gastric cancer: a PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. BMC Cancer. 2018;18(1):118.

8 Anhang

9.1 TNM Klassifikation und Stadieneinteilung des Magenkarzinoms

T-Stadium	T	Primärtumor		
	T1	Oberflächlich infiltrierender Tumor		
	T1a	Tumor infiltriert Lamina propria oder Muscularis Mucosae		
	T1b	Tumor infiltriert Submucosa		
	T2	Tumor infiltriert Muscularis propria		
	T3	Tumor infiltriert Subserosa ohne Invasion des viszeralen Peritoneums		
	T4a	Tumor perforiert Subserosa (viszerales Peritoneum)		
	T4b	Tumor infiltriert benachbarte Strukturen		
N-Stadium	N	Regionale Lymphknoten		
	N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen		
	N1	Metastase in 1 – 2 Lymphknoten		
	N2	Metastasen in 3 – 6 Lymphnoten		
	N3a	Metastasen in 7 – 15 Lymphknoten		
	N3b	Metastasen in 16 oder mehr Lymphknoten		
M-Stadium	M	Fernmetastasen		
	M0	Keine Fernmetastasen		
	M1	Fernmetastasen oder positive peritoneale Zytologie		
Stadieneinteilung	0	Tis	N0	M0
	IA	T1a	N0	M0
		T1b	N0	M0
	IB	T2	N0	M0
		T1	N1	M0
	IIA	T3	N0	M0
		T2	N1	M0
		T1	N2	M0
	IIB	T4a	N0	M0
		T3	N1	M0
		T2	N2	M0
		T1	N3	M0
	IIIA	T4a	N1	M0
		T3	N2	M0
		T2	N3	M0
	IIIB	T4b	N0/1	M0
		T4a	N2	M0
		T3	N3	M0
	IIIC	T4b	N2/3	M0
		T4a	N3	M0
	IV	jedes T	jedes N	M1

Tabelle 14: TNM Klassifikation und Stadieneinteilung in Anlehnung an UICC 8. Auflage 2017

9.2 Regressionsgrading nach Becker (TU München)	
Grad 1a	Komplette Response (CR): keine vitalen Tumorzellen
Grad 1b	Subtotale Response (SR): vitale Tumorzellen in weniger als 10%
Grad 2	Partielle Response (PR): vitale Tumorzellen in 10–50%
Grad 3	Minimale/keine Response (MR/NR): vitale Tumorzellen in mehr als 50% oder keine regressiven Veränderungen

Tabelle 15: Regressionsgrad der TU München nach Becker

Danksagung

An erster Stelle richtet sich mein Dank an meinen Doktorvater für das entgegengebrachte Vertrauen der Überlassung dieses Themas und seine stetige Unterstützung bei der Umsetzung dieser Arbeit.

In der AG wurde ich sehr herzlich aufgenommen und meine beiden Betreuer haben mir großen Beistand geleistet. Für die führsorgliche Betreuung und fachliche Unterstützung möchte ich mich besonders bedanken.

Dem Institut für medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik danke ich für die Hilfe bei der statistischen Planung und Auswertung dieser Arbeit.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie und meinen Freunden bedanken, die immer ein offenes Ohr für mich hatten und mir in vielen Situationen den Rücken gestärkt haben.

Lebenslauf

Vor- und Zuname:	Katharina Felicitas Helwig
Geburtsdatum, Geburtsort:	26.08.1992
Staatsangehörigkeit:	deutsch
Familienstand:	ledig

Bildungslaufbahn:

10/11-11/2017 **Johannes-Gutenberg-Universität Mainz,** Mainz
- Studium der Humanmedizin (Note: 1,7)

09/02-07/2011 **Wentzinger- Gymnasium,** Freiburg
- Allgemeine Hochschulreife (Note: 1,2)

Berufspraxis:

Seit 05/2018 **Krankenhaus Bad Cannstatt,** Stuttgart
- Weiterbildungsassistentin Innere Medizin

07/17-10/2017 **Katholisches Klinikum Mainz,** Mainz
- Wahl-Tertial des praktischen Jahres in der Gynäkologie

03/17-06/2017 **Katholisches Klinikum Mainz,** Mainz
- Chirurgisches Tertial des praktischen Jahres

11/16-02/2017 **Universitätsspital Basel,** Basel
- Internistisches Tertial des praktischen Jahres

01/14-10/2016 **Orthopädie in der Wilhelmstraße,** Wiesbaden
- Studentische Aushilfstätigkeit

03/15-04/2015 **Klinik für Tumorbiologie Freiburg,** Freiburg
- Famulatur in der internistischen Onkologie

08/14-09/2014 **Universitätsmedizin Mainz,** Mainz
- Famulatur in der Klinik für Gynäkologie

02/14-03/2014 **Karl-Olga-Krankenhaus Stuttgart,** Stuttgart
- Famulatur in der Radiologie

04/07-10/2011 **Klinik für Tumorbiologie Freiburg,** Freiburg
- Aushilfstätigkeit