

Aus dem Zentrum für Operative Medizin der Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Tumorchirurgie
und Transplantationschirurgie

Direktorin: Universitätsprofessorin Dr. med. C. Bruns

**Two decades of Gastric Cancer Surgery in Cologne:
pre- and post-MAGIC-era**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

Vorgelegt von
Aylin Pamuk
aus Köln

promoviert am 11. Mai 2022

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink
1. Gutachterin oder Gutachter: Professor Dr. med. H. Alakus
2. Gutachterin oder Gutachter: Privatdozentin Dr. med. C. Rudroff

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich keine Unterstützungsleistungen außer von folgenden Personen erhalten:

Prof. Dr. med. H. Alakus

Dr. sc. hum. Dipl.-Math. oec. Rebecca Roth (geb. Hein)

Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Daten wurde von mir persönlich aus den Krankenakten (Endoskopiebefunde, Operationsberichte, Entlassungsbriefe, Tumorboardberichte) und der kliniksinternen Tumornachsorge der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Tumor- und Transplantationschirurgie (Univ. Prof. Dr. med. Christiane J. Bruns) entnommen, und mit Daten aus den Pathologieberichten des Institutes für Pathologie der Universität zu Köln (Prof. Dr. med. R- Büttner) ergänzt.

Bei der statistischen Auswertung wurde mir seitens Herrn Prof Dr. med. H. Alakus (Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Tumor- und Transplantationschirurgie) und Frau Dr. sc. hum. Dipl.-Math. oec. R. Roth (Institut für Medizinische Statistik und Bioinformatik) geholfen.

Die Auswertung der Daten erfolgte mit Hilfe von IBM SPSS Statistics Version 25 (Armonk, New York).

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 19.05.2021

Unterschrift:

Danksagung

Ich bedanke mich bei Frau Univ. Prof. Dr. med. C. J. Bruns, Direktorin der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Tumor- und Transplantationschirurgie der Universität zu Köln für die Ermöglichung dieser Dissertation an Ihrer Klinik.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. H. Alakus für die Möglichkeit der Dissertation durch Überlassung dieses Themas und seine jederzeitige Unterstützung und Motivation.

Zudem möchte ich Herrn Univ.-Prof. Alexander Quaas, Stellv. Institutsleiter des Institutes für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie der Universität zu Köln, für seine Unterstützung danken.

Außerdem bedanke ich mich bei Frau Dr. Y. Zhao und den Technischen Assistenten des chirurgischen Forschungslabors Frau S. Neiß, Frau L. Raatz, Frau A. Wienand-Dorweiler und Frau M. Heitmann für deren jederzeitige freundliche und motivierende Art.

Frau Dr. sc. hum. Dipl.-Math. oec. R. Roth danke ich für ihre konstruktive Anregung bei der statistischen Analyse.

Danken möchte ich zudem meiner Familie für die emotionale Unterstützung während der Fertigstellung der Arbeit.

Meinem Ehemann Hossein Vakili und meinen Eltern Necla und Behcet Pamuk ist diese Arbeit gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	7
1. Zusammenfassung	8
2. Einleitung	9
2.1. Epidemiologie	9
2.2. Ätiologie, Pathogenese und Risikofaktoren	9
2.2.1. Helicobacter pylori	9
2.2.2. Weitere Risikofaktoren	10
2.2.3. Pathophysiologie des Adenokarzinoms am ösophagogastralen Übergang (GEJ)	11
2.3. Einteilung	11
2.4. Diagnostik und Staging	13
2.5. Screening	15
2.6. Therapie	15
2.6.1. Perioperative Therapie	15
2.6.2. Resektion	19
2.6.3. Postoperative Komplikationen	20
Fragestellung	21
3. Material und Methoden	22
3.1 Patientenkollektiv	22
3.2 Datenerhebung	22
3.3 Patientengruppen	24
3.4 Statistische Auswertung	24
4. Ergebnisse	27
4.1 Patientenkollektiv	27
4.1.1. Geschlechtsverteilung	28
4.1.2. Altersverteilung	28
4.2 Tumorcharakteristika	29
4.2.1. Lokalisation	29
4.2.2. Klinische T- und N-Kategorie	32
4.2.3. pTN-, M-Kategorie und UICC-Stadium	36
4.2.4. Laurén-Klassifikation	44
4.3 Neoadjuvante Therapie	47
4.3.1. Vorbehandlung vs. primäre Operation	47
4.3.2. Neoadjuvante Regime	50
4.3.3. Ansprechen auf die Vorbehandlung	52
4.4 Chirurgische Therapie	56

4.4.1. Zugangsweg	56
4.4.2. Resektionsausmaß.....	56
4.4.3. Rekonstruktionsart.....	60
4.4.4. Lymphadenektomie	63
4.4.5. R-Kategorie.....	65
4.5. Postoperative Komplikationen	68
4.5.1. Dindo-Clavien-Klassifikation	68
4.5.2. Insuffizienzen	72
4.5.3. Krankenhausliegedauer.....	73
4.5.4. Postoperative Mortalität.....	74
4.6. Multivariate Analyse	76
4.6.1. Multivariate Analyse des Gesamtkollektives	76
4.6.2. Multivariate Analyse der Patientengruppe uT3/ 4.....	80
5. Diskussion	83
6. Literaturverzeichnis	95
7. Anhang	101
7.1 Abbildungsverzeichnis.....	101
8. Vorabveröffentlichungen von Ergebnissen.....	103
Lebenslauf.....	105

Abkürzungsverzeichnis

AEG= Adenocarcinomas of the esophagogastric junction

B2= Billroth 2

CTx= Chemotherapie

ECF= Epirubicin, Cisplatin und Fluorouracil

EUS= endoskopischer Ultraschall

FLOT= Fluoruracil, Leukovorin, Ocaliplatin und Docetaxel

GEJ= Esophagogastric junction

H. pylori= Helicobacter pylori

X-JÜR= X-Jahresüberlebensrate

LAD= Lymphadenektomie

LK= Lymphknoten

MAGIC=Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy

MHZ= Magenhochzug

MVA= In der multivariaten Analyse

PLF= Fluorouracil und Cisplatin

RCTx= Radiochemotherapie

UICC= Union Internationale Contre le Cancer

1. Zusammenfassung

Trotz sinkender Inzidenz ist das Magenkarzinom mit über 1 Million Neudiagnosen weltweit das fünfthäufigste diagnostizierte Karzinom und an dritter Stelle aller krebsbedingten Todesfälle. 2006 konnte mit der MAGIC-Studie ein Meilenstein in der Therapie des Adenokarzinoms des Magens und des ösophagogastralen Übergangs gelegt werden. Fortan ist die perioperative Chemotherapie fester Bestandteil der Behandlung fortgeschrittener Magenkarzinome. Durch weitere randomisierte prospektive multizentrische Studien hat sich das FLOT- Regime 2019 gegenüber dem MAGIC-Regime durchgesetzt und ist in der deutschen S3-Leitline als neuer Standard aufgeführt.

In der vorliegenden Arbeit konnte, nach Einführung der perioperativen Chemotherapie in der post-MAGIC-Ära, ein Überlebensvorteil von 14,5% in der 3-JÜR verzeichnet werden ($p < 0,001$).

In der Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier konnte **der Stellenwert der neoadjuvanten Behandlung bei klinisch fortgeschrittenen, nichtmetastasierten Tumorstadien (cT3/4, cNx, cM0)** (Log-Rank Test: $p = 0,022$; 3-JÜR: 40,6% vs. 56,7%; Differenz=16,1%) unterstrichen werden.

In den deutschen S3-Leitlinien liegt eine „kann-Empfehlung“ für cT2-Tumore vor. In der univariaten Analyse konnte gezeigt werden, dass das vorliegende Patientenkollektiv bei **einem cT2-Stadium von einer primären Operation eher profitiert** ($p = 0,031$).

Im direkten Vergleich der an der Uniklinik Köln angewandten chemotherapeutischen Regimen (PLF, MAGIC, FLOT) war keines dem anderen gegenüber überlegen.

In der multivariaten Analyse (MVA) war der positive Effekt der Vorbehandlung in der uT3/4-Kategorie nicht nachweisbar und wurde nicht als unabhängiger prognostischer Faktor identifiziert. Eine mögliche Ursache hierfür ist das Fehlen des klinischen Tumorstadiums bei vielen Patienten und die dadurch möglicherweise bedingte Selektionsbias an einem kleineren Patientenkollektiv.

In einer weiteren MVA konnten die **(y)pT-, (y)pN-, M- und R-Kategorien als unabhängige prognostische Faktoren** identifiziert werden. Auch wurde mit dieser Arbeit nachgewiesen, dass **distale Magenkarzinome im fortgeschrittenen Tumorstadium einen Nutzen von einer erweiterten Lymphadenektomie (D2+)** haben ($p = 0,002$) und Patienten mit **Zweihöhlen-Eingriffen (Koloninterponat) ein schlechteres Überleben** gegenüber abdominell resezierten Magenkarzinomen aufweisen ($p = 0,008$).

2. Einleitung

2.1. Epidemiologie

Mit einer Inzidenz von über 1 Million Neudiagnosen befand sich das Magenkarzinom 2018 weltweit an fünfter Stelle der malignen Tumore. Die Letalität des Magenkarzinoms lag mit 8.8% an der dritten Stelle aller krebsbedingten Todesfälle.^{1,2} War 1975 das Magenkarzinom noch der am häufigsten diagnostizierte maligne Tumor, so sank die Inzidenz der Nicht-Kardia Karzinome in den nachfolgenden Jahren stetig.²

In den westlichen Ländern, wie beispielsweise in den USA, nimmt die Anzahl der Neuerkrankungen seit 1950 um mehr als 80% ab.² Vor allem sind es die distalen Magenkarzinome, die seit 1970 rückläufig sind.³ Ursächlich hierfür könnte u.a. die Reduktion von Salz in der Nahrung, die Abnahme der H. pylori Infektionen durch eine Eradikation und der Rückgang des Tabakkonsums sein.² Hingegen ist bei den proximalen Magenkarzinomen (Kardia), vor allem bei Männern, ein Anstieg zu verzeichnen. Als Ursache hierfür werden Übergewicht und verstärkter Reflux von Magensäure in die Speiseröhre angesehen.³

Erkrankten in Deutschland 1970 noch mehr als 50 pro 100.000 Einwohner am Magenkarzinom, so waren es 2010 weniger als 20 pro 100.000 Einwohner.³ Die Inzidenz lag 2014 mit 15.630 Neuerkrankungen (9.340 Männer und 6.090 Frauen)³ bei Männern an siebter Stelle und bei Frauen an neunter Stelle der Karzinome in Deutschland.⁴ Die Diagnose des Magenkarzinom wird 1,5-3 mal häufiger bei Männern gestellt.⁵ Ende 2013 lebten in Deutschland 33.000 Einwohner, bei denen innerhalb von 5 Jahren ein Magenkarzinom diagnostiziert wurde.³

Trotz der Abnahme der Inzidenz in Europa und weltweit ist das Magenkarzinom in Ostasien weiterhin eines der am häufigsten diagnostizierten Karzinome.^{1,2,5,6} So beträgt die Inzidenz für Männer in Nordasien (Japan, Korea und China) 69 Fälle pro 100.000 Einwohner im Gegensatz zu 4-10 Fälle pro 100.000 Einwohner in Nordamerika oder Afrika.⁷

2.2. Ätiologie, Pathogenese und Risikofaktoren

2.2.1. Helicobacter pylori

Das Bakterium „Helicobacter pylori“ wurde erstmals im Juni 1983 von J. Robin Warren im Lancet beschrieben.⁸ Von der WHO wurde H. pylori 1994 als Klasse 1 Kanzerogen anerkannt und 2009 bestätigt.⁹

Es wird angenommen, dass zwei Pathomechanismen wesentlich zur Entstehung des Magenkarzinoms beitragen. Zum einem wirkt H. pylori indirekt kanzerogen durch eine Inflammation der epithelialen Zellen.¹⁰ So kann über chronische Gastritis, mukosale Atrophie und intestinale Metaplasie das Magenkarzinom entstehen.¹¹ Zum anderen kann H. pylori über

direkte Interaktion mit den epithelialen Zellen kanzerogen wirken. Dies erfolgt beispielsweise mit CagA.¹⁰ CagA kann Veränderungen der Signalkaskade und der Morphologie epithelialer Zellen hervorrufen. In Japan und Korea sind fast 100% der H. pylori Populationen CagA positiv.¹²

Des Weiteren kann H. pylori durch die Sekretion des vakuolisierenden Zytotoxins (vacA) über Lockerung der „Tight Junctions“ epitheliale Erosionen verursachen. Die H. pylori Stämme in Asien besitzen einen virulenteren vacA-Genotyp als in Europa und Nordamerika.¹²

Die Prävalenz von H. pylori ist in Europa im Norden und Westen geringer als im Süden und Osten. Seit Jahren ist ein Rückgang der Prävalenz der H. pylori Infektionen zu beobachten.¹³ In Metaanalysen zeigte sich bei Patienten mit einer H. pylori Infektion ein zweifach höheres Risiko am Magenkarzinom zu erkranken. Durch eine Eradikation kann dieses Risiko gesenkt werden.¹¹ Der größte Effekt ist bei einer Eradikation vor Entstehung einer Schleimhautatrophie zu erzielen.¹⁴

2.2.2. Weitere Risikofaktoren

Neben dem Risikofaktor H. pylori gibt es weitere Faktoren, die das Risiko für ein Magenkarzinom erhöhen. Beispielsweise ist das Risiko an einem GEJ-Karzinomen zu erkranken bei Rauchern im Vergleich zu den Nichtrauchern um das 2,86 fache (95% KI: 1,73-4,70) und an einem Nicht-Kardia Karzinom zu erkranken um das 2,04 fache (95% KI: 1,32-3,16) erhöht.¹⁵ Im Gegensatz zum Tabakkonsum ist beim Alkoholkonsum die Datenlage unklar. In einigen Studien zeigt sich ein positiver Zusammenhang zwischen Alkoholkonsum und der Entstehung eines Magenkarzinoms, wie beispielsweise in der Studie von Duell et al.. Hier wurde ein signifikanter Zusammenhang ab einem Konsum von mehr als 60 g/d festgestellt. Andere Studien wiederum konnten keinen Zusammenhang zwischen dem regelmäßigen Verzehr von Alkohol und der Entstehung eines Magenkarzinoms zeigen.^{15,16}

Der soziale Status und der sozioökologische Grad stehen ebenfalls im Zusammenhang mit dem Risiko an Magenkrebs zu erkranken. Bildungsgrad, Arbeitsplatz und Einkommen können hier zur Bestimmung der sozioökonomischen Position genutzt werden. Ein niedriger sozioökonomischer Grad ist mit einem erhöhten Risiko am Magenkarzinom zu erkranken verbunden. Am ausgeprägtesten ist dieser Zusammenhang in der H. pylori negativen Bevölkerung.¹⁷

Im Gegensatz zum Ösophaguskarzinom gilt das Übergewicht nicht als Risiko für das Nicht-Kardia-Magenkarzinom.¹⁸ Das Risiko an einem Kardia-Karzinom zu erkranken verdoppelt sich bei einem BMI von 30-35 und verdreifacht sich bei einem BMI von über 40.¹⁰

Es besteht ein Zusammenhang zwischen dem Konsum von frischem Obst und Gemüse und einem geringeren Risiko am diffusen Magenkarzinom und dem Kardia-Karzinom zu erkranken.¹⁹ Ein hoher Salzkonsum erhöht das Risiko zu erkranken durch Verletzung der

Mukosa. Bei dem Verzehr von geräucherten Lebensmitteln, ist durch den hohen Gehalt an „polycyclic aromatic hydrocarbon“, das Risiko ebenfalls erhöht (PAH).¹⁰

Sportliche Aktivität kann das Risiko an einem Magenkarzinom zu erkranken reduzieren.¹⁰

5-10% aller Magenkarzinome sind hereditär. Diese treten beispielsweise bei Syndromen wie HNPCC, FAP und HDGC auf. Das hereditär diffuse Magenkarzinom (HDGC) macht 1-3% aller Magenkarzinome aus. Hierbei handelt es sich um eine autosomal dominante Mutation des E-Cadherin Gens (CDH1).^{20,21}

2.2.3. Pathophysiologie des Adenokarzinoms am ösophagogastralen Übergang (GEJ)

Prädisponierend für ein Adenokarzinom des GEJ ist eine intestinale Metaplasie, auch Barrett-Metaplasie (nach dem Erstbeschreiber) genannt. Ursächlich für die Umwandlung des Plattenepithels in ein Zylinderepithel ist u.a. die gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD). 0,5-1% der Barrett-Metaplasien gehen über eine Low-grade Dysplasie und High-grade Dysplasie in ein Adenokarzinom über.²²

Der genaue Entstehungsprozess des zylindrischen Epithels ist nicht genau geklärt. Mehrere Modelle werden derzeit diskutiert. Es wurde bisher u.a. angenommen, dass es als Folge des korrosiven Gallenreflux zu einer Transdifferenzierung squamöser Stammzellen zu zylindrischen Zellen kommt oder dass während der Regeneration sich Muzin-produzierende zylindrische Stammzellen selektionieren, die in der ungünstigen Mikroumgebung überleben können.²²

Ein weiteres Modell, das auch der Annahme Barretts nahekommt, beschreibt, dass es sich bei der Metaplasie um ein nach kranial verlagertes Magenepithel handele. Es geht von einer Einwanderung von Kardiazellen nach Auflockerung der Stammzellen durch Entzündung aus.²²

Im Gegensatz zum klassischen Magenkarzinom gilt bei dem Adenokarzinom des GEJs das Bakterium *H. pylori* nicht als Risikofaktor. Bei einer chronischen Typ B Gastritis wird durch das Bakterium die Säureproduktion gehemmt und die schädigende Wirkung des Refluxes reduziert.²³

2.3. Einteilung

Die Tumore des Magens können in ca. 85 % Adenokarzinome und ungefähr 15% Non-Hodgkin Lymphome, GIST-Tumore und Leiomyosarkome aufgeteilt werden.²⁴

Das Adenokarzinom des Magens kann wiederum histologisch in vier Gruppen nach Lauren klassifiziert werden: diffuse, intestinale, Mischtypen, unbestimmt.²⁵ Diffuse Magenkarzinome sind mit dem Fehlen der Zellkohäsionen assoziiert und betreffen häufiger jüngere Patienten mit Linitis plastica. Sie weisen eine schlechtere Prognose auf und finden sich relativ gesehen häufiger in Niedrigrisikogebieten wieder.²⁴ Die Inzidenz an diffusen proximalen

Magenkarzinomen ist steigend.²⁵ Das intestinale Adenokarzinom hat eine kohäsive und drüsenartige Form und ist der dominantere Typ in Hochrisikogebieten.²⁴ Karzinome mit der Histologie des Mischtyps weisen Komponenten des diffusen und des intestinalen Typs auf. Bei den Karzinomen vom unbestimmten Typ ist die Histologie undifferenziert.²⁵

Neben der Lauren-Klassifikation kann das Magenkarzinom histologisch auch nach der WHO-Klassifikation unterteilt werden. Hier unterscheiden sich ebenfalls vier Gruppen. Die papillären Karzinome sind gut differenziert und exophytisch wachsend, die tubulären Karzinome sind tubulär und azinär angeordnet, weisen eine Variation der Atypien auf und können eine schlechte Differenzierung haben. Muzinöse Magenkarzinome haben mindestens 50% extrazelluläres Muzin und können Siegelringzellen enthalten. Zudem gibt es die Gruppe der „poorly cohesive“ Karzinome, zu der auch die Siegelringzellkarzinome gehören.^{25,26}

Neuerdings wird das Magenkarzinom zusätzlich zu der histologischen Einteilung auch nach seinen molekularen Eigenschaften eingeteilt. „The Cancer Genome Atlas (TCGA) research group“ unterscheidet dabei vier Gruppen:

1. Die Epstein-Barr Virus (EBV)-positiven Tumore machen 9% der Magenkarzinome aus und sind häufiger bei männlichen Patienten, im Fundus und Korpus anzutreffen. Sie weisen eine extreme DNA-Methylierung, eine hohe Frequenz an PIK3CA Mutation sowie eine PDL1/PDL2 Überexpression und Amplifikation von JAK 2 auf.²⁷
2. Microsatelliten instabile Tumore (MSI) machen 22% aller Magenkarzinome aus und weisen häufiger histologisch einen intestinalen Typ auf.²⁶ Stark vertreten in dieser Gruppe ist das weibliche Geschlecht und ältere Patienten. MSI assoziierte Tumore haben eine hohe Mutationsrate. Zudem ist eine DNA Methylierung an dem MLH1 Promoter typisch.²⁷
3. Die Gruppe der genomisch stabilen Tumore stellen 20% dar und weisen histologisch typischerweise ein diffuses Wachstumsmuster auf. Patienten dieser Gruppe sind im Vergleich jünger und haben eine Mutation im RHOA-Protein. Außerdem kann man bei Patienten dieser Gruppe CDH1 Keimbahnmutationen wiederfinden. CDH1 Keimbahnmutationen sind mit dem erblichen diffusen Magenkarzinom (HDGC) assoziiert.²⁷
4. Die Hälfte der Magenkarzinome (50%) gehört zur Gruppe der chromosomal instabilen Tumoren (CIN). Am häufigsten sind diese Tumore im ösophagogastralen Übergang lokalisiert. Tumore dieser Gruppe weisen Amplifikationen und Phosphorylierung von EGFR sowie eine erhöhte Expression von p53 auf, die mit einer TP53 Mutation und Aneuploidie verknüpft ist.²⁷

2.4. Diagnostik und Staging

Als Alarmsymptome des Magenkarzinoms gelten die Dysphagie, das rezidivierende Erbrechen, die Inappetenz, der unklarer Gewichtsverlust, GI-Blutungen, eine unklare Eisenmangelanämie und rezidivierende Aspirationspneumonien.⁹

Bei Verdacht auf ein Magenkarzinom sollte eine ÖGD mit Biopsieentnahmen aus suspekten Läsionen erfolgen. Empfohlen werden acht Biopsien aus allen suspekten Arealen oder bei größeren Läsionen mindestens zehn Biopsien. Zusätzlich sollten vier Biopsien (2x Korpus und 2x Antrum) aus den unauffälligen Arealen erfolgen. Bei negativem Befund in der Biopsie und weiterhin bestehendem Verdacht wird eine Wiederholung der ÖGD mit erneuter Biopsieentnahme mit Endoskopischem Ultraschall (EUS) empfohlen.⁹

Durch die Beurteilung der Infiltrationstiefe kann der EUS zur Unterscheidung zwischen cT1/2 und cT3/4 Tumoren genutzt werden. Leber und zervikale Lymphknoten können mit dem B-Mode Ultraschall beurteilt werden. Zum Ausschluss von Metastasen sollten ein CT-Thorax und ein CT-Abdomen erfolgen. Zudem kann bei lokal fortgeschrittenen cT3/4 Tumoren eine diagnostische Laparoskopie zum Ausschluss von kleinsten Lebermetastasen und Peritonealkarzinose angewandt werden.²⁸

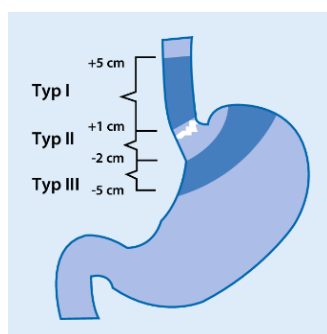
Mit der Positronen-Emissions-Tomographie (PET-CT) können bei Tumoren von dem intestinalen Typ oder Mischtyp nach Laurén 10% mehr Metastasen als mit dem CT entdeckt werden. Bei der Detektion von Fernmetastasen bei Patienten mit diffusem Magenkarzinom konnte jedoch kein Vorteil des PET-CTs gegenüber dem Spiral-CT gezeigt werden. Auch zur Detektion von positiven Lymphknoten sind beide Verfahren bei einer fehlenden Genauigkeit gleichwertig. Die Methode der Wahl zur Diagnostizierung der regionalen Lymphknoten ist das EUS. Dennoch ist die Zuverlässigkeit der klinischen N-Kategorie aufgrund einer eingeschränkten Korrelation der LK-Größe mit der Metastasierung limitiert. Diese Zuverlässigkeit ist durch eine EUS-gesteuerte Feinnadelbiopsie steigerbar.²⁹

Abbildung E1: TNM-Klassifikation des Magenkarzinoms und Karzinoms des ösophagogastralen Übergangs. (S3-Leitlinie Magenkarzinom)⁹

T-Kategorie	
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
T4	Tumor perforiert Serosa (viszerales Peritoneum) oder infiltriert benachbarte Strukturen ^{1,2,3}
T4a	Tumor perforiert Subserosa (viszerales Peritoneum)
T4b	Tumor infiltriert benachbarte Strukturen ^{1,2,3}
N-Kategorie	
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in 1-2 regionären Lymphknoten
N2	Metastasen in 3-6 regionären Lymphknoten
N3	Metastasen in 7 oder mehr regionären Lymphknoten
N3a	7-15 Lymphknoten
N3b	≥ 16 Lymphknoten
M-Kategorie	
M0	Keine Metastasen
M1	Fernmetastasen ⁴

Alle Karzinome, die 5 cm oberhalb und unterhalb der Kardia liegen werden als GEJ-Tumore definiert. Nach Siewert werden diese in drei Gruppen unterteilt. Dies geschieht endoskopisch anhand der Z-Linie. Liegt das Zentrum des Karzinoms maximal 1 cm oberhalb oder 2 cm unterhalb der Z-Linie, gehören sie zur Gruppe der Typ II Tumore. Liegt wiederum das Epizentrum mehr als 1 cm oberhalb der Z-Linie gilt der Tumor als Siewert Typ 1 und bei mehr als 2 cm unterhalb der Z-Linie als Typ 3 Tumor. es muss beachtet werden, dass es sich beim Typ 3 um ein subkardiales Karzinom handelt, dass nach Definition die Z-Linie bzw. die Kardia infiltrieren muss. Tut er dies nicht, wird dieser Tumor dann als Magenkarzinom gewertet.²⁹

Abbildung E2: Siewert-Klassifikation des Adenokarzinoms des ösophagogastralen Übergangs (Der Onkologe)²⁹



2.5. Screening

Aufgrund der hohen Inzidenzen von Magenkarzinomen werden in Japan, Korea und Taiwan Screening- Programme angeboten. So wird in Japan ein radiologisches und endoskopisches Screening ab einem Alter von 50 Jahren empfohlen, während in Korea ab einem Alter von 40 Jahren Dies alle zwei Jahre angeraten wird. In Taiwan wird ein Carbon-Urea Test durchgeführt. Ist Dieser positiv, folgt eine endoskopische Untersuchung und eine H. pylori Eradikation. Durch das Screening kommt es zu einem "Stage Shift". So können bei einer Diagnose in frühen Stadien mehr Patienten kurativ behandelt werden.²⁶

In den Deutschen S3 Leitlinien wird ein serologisches Screening auf H. pylori (aufgrund niedriger Inzidenz des Magenkarzinoms) und EBV (hohe Durchseuchungsrate) bei asymptomatischen Patienten nicht empfohlen. Ebenfalls besteht keine Empfehlung für eine Pepsinogentestung und ein endoskopisches Screening der Bevölkerung. Patienten mit einer fortgeschrittenen Atrophie und intestinaler Metaplasie sollte eine endoskopische Überwachung angeboten werden.⁹

Bei Patienten nach einer subtotalen Gastrektomie (z.B. bei einer Magenteilresektion aufgrund eines Ulcus) wurde ein erhöhtes Risiko aufgrund eines Galle- und Pankreassaftrefluxes beschrieben. Daher kann eine regelmäßige Gastroskopie nach 15 Jahren bei Patienten mit einem reseziertem Magen empfohlen werden. Der Nutzen dieser Strategie konnte in den Studien nicht nachgewiesen werden.⁹

2.6. Therapie

2.6.1. Perioperative Therapie

2.6.1.1. Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy (MAGIC)-Trial

Der am 06.07.2006 im „The New England Journal of Medicine“ veröffentlichte MAGIC-Trial stellt einen Meilenstein in der perioperativen Therapie des Magenkarzinoms dar. Er vergleicht den Nutzen der perioperativen Gabe von ECF (Epirubicin, Cisplatin, Flurouralic (5-FU)) im Vergleich zu einer primären Chirurgie (PS) des Magenkarzinoms.³⁰

Das Ergebnis zeigte eine Reduktion der Tumorgöße und des Tumorstadiums in dem experimentellen Arm. Auch zeigte sich ein Benefit für die Patienten mit einer perioperativen Chemotherapie im progressionsfreien Überleben und Gesamtüberleben (5-JÜR von 23% vs. 36,3%).³⁰

2.6.1.2. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Trial 40954:

Im Dezember 2010 wurde im „Journal of Clinical Oncology“ der EORTC-Trial veröffentlicht. In dieser wurde der Vorteil einer perioperativen Chemotherapie mit Cisplatin und 5-FU (experimenteller Arm) im Vergleich zu der alleinigen chirurgischen Therapie untersucht. Aufgrund der schlechten Rekrutierungszahlen wurde die Studie bei nur 40% des Solls geschlossen. Eingeschlossen wurden Patienten mit einem Adenokarzinom des Magens und ösophagogastrale Übergangstumore vom Typ AEG 2 und 3.³¹

Mit dieser Studie wurde gezeigt, dass eine signifikant höhere Rate an R0-Resektionen im experimentellen Arm durchgeführt werden konnte. In dem Gesamtüberleben und bei dem progressionsfreien Überleben wurde kein signifikanter Unterschied festgestellt.³¹

2.6.1.3. FNCLCC and FFCD „French“-Trial

Wie die EORTC Studie verglich der French-Trial vom Mai 2011 im „Journal of clinical Oncology“ die Perioperative Chemotherapie mit Cisplatin und 5-FU mit der primären operativen Therapie. In dieser Studie wurde eine höhere Rate an R0 Resektionen bei den neoadjuvant chemotherapierten Patienten erzielt. Im Vergleich zur EORTC-Studie wurde zudem ein signifikantes Ergebnis im krankheitsfreien Überleben und Gesamtüberleben (5-JÜR 24% vs. 38%, $p=0,02$) zugunsten des experimentellen Armes festgestellt.³²

2.6.1.4. FLOT4

Im Gegensatz zu den bisherigen Studien verglich der FLOT4-Trial nicht die perioperative Chemotherapie mit der primären chirurgischen Therapie, sondern die perioperative Chemotherapie mit dem ECF-/ECX-Regime gegen das FLOT-Regime (Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin und Docetaxel).³³

Zwischen August 2010 und Februar 2015 wurden 716 Patienten für die FLOT-Studie in 38 Zentren rekrutiert und im 1:1-Verhältnis randomisiert. Im Oktober 2016 und April 2019 wurden in „The Lancet“ die Ergebnisse dieser Studie veröffentlicht. Patienten im FLOT-Arm wiesen mit einer 5-JÜR von 45% zu 36% im ECF-Arm ein signifikant höheres Ergebnis ($p=0,012$) auf. Auch hatten die Patienten mit einer perioperativen FLOT-Therapie ein längeres medianes krankheitsfreies Überleben (30 Monaten vs. 18 Monate, $p=0,0036$). Eine komplette Tumorregression wurde bei 16% der FLOT-Patienten und bei 6% der ECF-Patienten erreicht. Zudem konnte eine höhere Anzahl an R0-Resektionen im FLOT-Arm durchgeführt werden (85% vs. 78%, $p=0,0162$).^{33,34}

2.6.1.5. Radiochemotherapie (RCTx)

Die perioperative Radiochemotherapie wird beim Magenkarzinom nicht außerhalb von Studien empfohlen.⁹ Bei den GEJ-Tumoren werden in den internationalen Guidelines die perioperative RCTx und CTx als gleichwertig angesehen.³⁵

So wurde 2009 in der vorzeitig geschlossenen POET-Trial gezeigt, dass Patienten mit einem Tumor des GEJ, die neoadjuvant eine RCTx Behandlung erhielten, im Vergleich zu Patienten mit einer neoadjuvanten CTx eine signifikant höhere Rate an Komplettremissionen des Tumors aufweisen (2,0% vs. 15,6%, $p=0,03$).³⁶ Auch konnte durch diese Studie ein signifikantes Ergebnis im progressionsfreiem Überleben zugunsten der RCTx-Patienten gezeigt werden ($p=0,01$). Zudem bestand ein Trend im Gesamtüberleben zugunsten der Patienten im experimentellen RCTx-Arm ($p=0,055$).³⁷

Im CROSS-Trial von 2012 konnte dann im Vergleich einer neoadjuvanten RCTx mit einer alleinigen Operation ein signifikanter Vorteil im medianen Gesamtüberleben zugunsten der neoadjuvant therapierten Patienten erzielt werden (49,4 Monate vs. 24 Monate, $p<0,003$).³⁸

2.6.1.6. Antikörper

Wie auch die RCTx sollten laut der deutschen S3-Leitline eine Antikörper oder „small molecules“ Therapie in der neoadjuvanten Therapie der Magenkarzinoms nicht außerhalb klinischer Studien genutzt werden.⁹

Für die metastasierten HER2-positiven Patienten zeigte der ToGA-Trial 2010, dass die palliative Therapie mit Chemotherapie in Kombination mit Trastuzumab einen Überlebensvorteil zur alleinigen Chemotherapie zeigt (13,8 Monate vs. 11,1 Monate, $p=0,0046$).³⁹

Zur Nutzung der Antikörper in der perioperativen Therapie laufen derzeit verschiedene Studien, wie zum Beispiel der INNOVATION-Trial, RAMSES-Trial, KEYNORE-585-Trial und ICONIC-Trial. Die Ergebnisse sind abzuwarten.³⁵

2.6.1.7. Ansprechen auf die Vorbehandlung

In den deutschen S3-Leitlinien zum Magenkarzinom wird empfohlen, dass nach einer neoadjuvanten Therapie eine histologische Bestimmung des Tumorregressionsgrades erfolgen soll. Dieser wird häufig in Deutschland nach dem Regressionsscore nach Becker oder nach der Japanischen Gesellschaft für Magenkarzinome (JRS GC) bestimmt.⁹

Abbildung E3: Einteilung des Regressionsgrad nach der Japanischen Gesellschaft für Magenkarzinome (JRS GC). (S3-Leitlinie für Magenkarzinome)⁹

Regressionsgrading der Japanischen Gesellschaft für Magenkarzinome (JRS GC)

Regression	Anmerkung
Grad 0 (keine Regression)	Keine Veränderungen; weder Nekrosen noch zelluläre oder strukturelle Veränderungen (als zelluläre Veränderungen gelten Ballonierung oder Vakuolisierung der Zellen und Kernpyknosen, als strukturelle Veränderung Verminderung und Desorganisation der drüsigen Strukturen)
Grad 1 (geringe Regression)	Nekrose oder Verschwinden des Tumors und/oder zelluläre oder strukturelle Veränderungen – in weniger als 1/3 des Tumors: Grad 1a, in 1/3 des Tumors oder mehr, aber in nicht mehr als 2/3 des Tumors: Grad 1b
Grad 2 (mäßiggradige Regression)	Nekrose oder Verschwinden des Tumors in mehr als 2/3 des Tumors; aber noch vitale Tumorzellen erkennbar
Grad 3 (ausgeprägte Regression)	Tumor komplett nekrotisch und/oder komplett durch Fibrose (mit oder ohne granulomatöse Veränderungen) ersetzt; keine vitalen Tumorzellen nachweisbar

Abbildung E4: Einteilung des Regressionsgrad nach Becker. (S3-Leitlinie für Magenkarzinome)⁹

Regressionsgrading nach Becker

Regressionsgrading nach Becker	Anmerkung
Kompletter Response (CR) Grad 1a	Keine Tumorzellen erkennbar
Subtotaler Response (SR) Grad 1b	In < 10 % des Tumorbettes morphologisch intakte neoplastische Zellen
Partieller Response (PR) Grad 2	In 10 bis 50 % des Tumorbettes morphologisch intakte neoplastische Zellen
Geringer Response (MR) Grad 3	In > 50 % des Tumorbettes morphologisch intakte neoplastische Zellen
Kein Response (NR)	Keine histologischen Regressionszeichen

An dem Universitätsklinikum Köln wird zudem der Kölner Regressionscore als eine dritte Klassifikation angewandt. Dieser wird anhand von vitalen Tumorzellen bestimmt. So wird bei Vorhandensein von mehr als 50% vitaler Tumorzellen von einem Grad 1, zwischen 10-50% von Grad 2, weniger als 10% von Grad 3 und bei kompletter Regression von Grad 4 gesprochen. Zudem können die Responsegrade 1 und 2 als „minimal Response“ und Responsegrade 3 und 4 als „major Response“ zusammengefasst werden.⁴⁰

Die Stellung der histologischen Tumorresponse als Prognostischer Faktor ist umstritten. So konnte in verschiedenen Studien wie z.B. bei den Patienten der MAGIC-Trial zwar ein Überlebensvorteil für die Patienten mit einem guten Response gezeigt werden, aber in der multivariaten Analyse konnte der Tumorresponse nicht als unabhängiger Faktor identifiziert werden.³⁵

2.6.2. Resektion

2.6.2.1. Endoskopische Resektion

Die endoskopische Resektion sollte bei intraepithelialen Neoplasien (Dysplasien) jeglicher Größe und bei auf die Mukosa beschränkten Magenfrühkarzinomen mit einem Durchmesser <2 cm, ohne Ulzerationen und einem intestinalen Typ oder mit einem G1-/ G2-Typ angewandt werden. Die Methode der Wahl ist eine endoskopische Submukosadisektion (ESD). Eine endoskopische Mukosaresektion (EMR) ist nur für Läsionen unter 15 mm geeignet.⁹

Bei Karzinomen des ösophagogastralen Übergangs kann eine endoskopische Resektion bei Patienten mit intramukosalen Adenokarzinomen (T1a) und in selektionierten Fällen bei submukosalen Adenokarzinomen (T1b) mit einer Infiltrationstiefe unter 0,5 mm, fehlender Lymph- und Blutgefäßinvasion und guter bzw. mäßiger Differenzierung (G2, G3) erfolgen. Bei vorhandenem Barrett-Epithel sollte nach der endoskopischen Resektion eine ablativ Therapie mit Radiofrequenzablation oder Argon-Plasma-Koagulation erfolgen. Weist das endoskopisch resezierte Tumorgewebe eine hohe Metastierungswahrscheinlichkeit auf, sollte die endoskopische Resektion als endoskopische Diagnostik gewertet und anschließend eine chirurgische Versorgung durchgeführt werden.⁴¹

2.6.2.2. Chirurgische Resektion

Die chirurgische Resektion stellt die einzige kurative Behandlungsmöglichkeit resektabler Magenkarzinome dar. Das Ziel ist die vollständige Entfernung des Tumors und der regionalen LK mit histologisch bestätigten tumorfreien proximalen, distalen und zirkumferenten Resektionsrändern. In der Regel werden Tumore des proximalen Magens mithilfe einer totalen Gastrektomie therapiert. Bei Tumoren des ösophagogastralen Übergangs kann zusätzlich eine distale Ösophagusresektion nötig sein. Bei distalen Tumoren kann auch eine subtotale Magenresektion angewandt werden. Dabei ist der Resektionsabstand von 5 cm bei Tumoren des intestinalen Typs und von 8 cm bei Tumoren des diffusen Typs zu beachten.⁹

Der Resektionsabstand wird in der Literatur kontrovers diskutiert. So erklärt Postlewait, dass es beim proximalen Absetzungsrand nicht auf die Länge des Sicherheitsabstandes ankommt, sondern darauf, dass der Tumor im gesunden entfernt ist.⁴² Für den distalen Resektionsrand wird von Squires empfohlen einen Mindestabstand von 3 cm einzuhalten.⁴³

Die Roux-y Schlinge ist weltweit die bevorzugte Rekonstruktionsart. Einige Literaturstellen empfehlen die Bildung eines Pouches als Möglichkeit zur Verbesserung der Langzeitfunktion und der Ernährung, ohne Erhöhung der Operationskomplikationen.⁹

Es wird angenommen, dass Lymphknoten (LK) wie Filterstationen für Tumorzellen agieren. So ist die Befundung der LK wichtig für die Prognose des Patienten. Zur Beurteilung dieser wird eine D2 Lymphadenektomie (LAD) empfohlen. Hierfür werden aus den Kompartimenten 1 und 2 mindestens 16 LK zur histologischen und pathologischen Beurteilung gegeben.⁹ Unter anderem wurde für diese Empfehlung der zwischen 1989 und 1993 in den Niederlande durchgeführte „Dutch D1D2-Trial“ herangezogen. In dieser wurden 1078 Patienten in 80 Krankenhäusern in zwei Gruppen randomisiert aufgeteilt. Die eine Gruppe erhielt eine D1 LAD, die Zweite eine D2 LAD. Nach einem Follow-up von 15 Jahren wurden signifikant weniger Rezidive in der D2 Gruppe festgestellt.⁴⁴ Eine Erweiterung der LAD auf beispielsweise paraaortale LK führt nicht zu einer weiteren Prognoseverbesserung und wird deshalb nicht empfohlen.^{9,45}

2.6.3. Postoperative Komplikationen

Zur Klassifikation der postoperativen Komplikationen kann die Dindo-Clavien-Klassifikation genutzt werden. Diese wurde im August 2004 in „Annals of Surgery“ publiziert und teilt die postoperativen Komplikationen in 7 Gruppen abhängig vom Schweregrad und Behandlung ein.⁴⁶

Assoziiert mit schweren postoperativen Komplikationen (Dindo 3-5) sind ein Alter > 65 Jahren, ASA-Score > 3, Multiorganresektion, entnommene Lymphknoten > 30.⁴⁷

Postoperative Komplikationen haben keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben nach kurativer Resektion.⁴⁸

Abbildung E5: Einteilung der postoperativen Komplikationen nach Dindo-Clavien (ResearchGate)⁴⁹

Grade	
1	Any deviation from the normal postoperative course without the need for pharmacological treatment or surgical, endoscopic and radiological interventions. Acceptable therapeutic regimens are: drugs as antiemetics, antipyretics, analgetics, diuretics and electrolytes and physiotherapy. This grade also includes wound infections opened at the bedside.
2	Requiring pharmacological treatment with drugs other than such allowed for grade I complications. Blood transfusions, antibiotics and total parenteral nutrition are also included.
3	Requiring surgical, endoscopic or radiological intervention
3a	Intervention under regional/local anesthesia
3b	Intervention under general anesthesia
4	Life-threatening complication requiring intensive care/intensive care unit management
4a	Single organ dysfunction
4b	Multi-organ dysfunction
5	Patient demise

Fragestellung

Mit der MAGIC-Studie (Medical Research Council adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy) wurde 2006 ein Meilenstein in der Therapie des Magenkarzinoms gelegt. Seit dieser Studie gilt die perioperative Chemotherapie für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Magenkarzinom als Standard in der Behandlung.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Bedeutung der veränderten Therapie nach der MAGIC-Studie bei Patienten mit einem Magenkarzinom an der Uniklinik Köln im Hinblick auf das Gesamtüberleben zu analysieren. Insbesondere soll geklärt werden, welche Faktoren in der Therapie des Magenkarzinoms einen Einfluss auf das Überleben haben und ob diese sich signifikant zwischen den beiden Gruppen prä- und post-MAGIC unterscheiden.

Der prognostische Wert der neoadjuvanten Therapie soll eruiert werden. Dabei werden die verschiedenen neoadjuvanten Regime direkt miteinander verglichen, ihr Ansprechen anhand vitaler Tumorzellen und ihr Einfluss auf das Überleben gegenübergestellt.

Zudem soll die Frage geklärt werden, ab welchem klinischen Stadium die neoadjuvante Chemotherapie einen Stellenwert in der Behandlung haben sollte. Besonders bei den cT2 Tumoren ist die prognostische Bedeutung der neoadjuvanten Therapie umstritten.⁵⁰

Spezifisch soll überprüft werden, ob es zu einer Änderung der Eigenschaften der Tumore hinsichtlich Lokalisation, cTN- und pTN-Stadiums, des M-Stadiums und der histologischen Gruppen gekommen ist.

Es sollen demographische Daten der Patienten wie Alter und Geschlecht miteinander verglichen werden.

Ferner soll ermittelt werden, ob es zu weiteren Änderungen in der Therapie der Magenkarzinome gekommen ist. Dabei wird ein besonderer Fokus auf die Operation gelegt. Neben der Operationstechnik findet die Rekonstruktion und die Lymphadenektomie besondere Beachtung.

Ebenfalls soll die postoperative Komplikationsrate verglichen und die 30- und 90-Tage Mortalität für die jeweilige Gruppe ermittelt werden.

3. Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

In die vorliegende Arbeit werden 737 Patienten eingeschlossen, die zwischen dem 04.03.1996 und dem 22.03.2019 mit der Diagnose eines Adenokarzinoms des Magens oder des ösophagogastralen Übergangs (GEJ) in der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral- und Tumorchirurgie an der Uniklinik Köln mittels einer Magenresektion behandelt wurden.

Ausgeschlossen wurden:

- GEJ-Tumore vom Typen AEG 1
- GEJ-Tumore AEG Typ 2 mit einer primären transthorakalen Ösophagektomie
- Gastrointestinale-Stroma-Tumore
- Neuroendokrine Tumore des Magens
- Lymphome des Magens
- Ösophagustumore mit Ösophagektomie und Magenhochzug

3.2 Datenerhebung

Für die Datenerhebung wurden die Patientendaten retrospektiv aus den Krankenakten entnommen. Als Quelle für die Befunde, wurde das Krankenhaus-Informationssystem Orbis, das Aktenarchiv und das Mikrofilmarchiv der Uniklinik Köln genutzt. Die Datenbank wurde aus sechs wichtigen Bausteinen aufgebaut:

- Endoskopie- und Endosonographiebefunde,
- Berichte des Tumorboards
- Operationsberichte
- Pathologiebefunde
- Entlassungsbriefe
- Briefe der klinikinternen Tumornachsorge

Aus den Endoskopie- und Endosonographiebefunden konnte ein Rückschluss auf die Lokalisation, die klinische T- und N-Kategorie, Voroperationen am Magen sowie die neoadjuvante Behandlung gewonnen werden. Für eine einheitliche Klassifikation des Kollektivs folgte eine Reklassifizierung der uTN-Kategorien vor 2009 anhand der 7. UICC-Klassifikation.

In den Tumorboards wurden ebenfalls Informationen zur neoadjuvante Therapie und Voroperationen gesammelt.

Mit Hilfe der Operationsberichte wurden die Daten zur Lokalisation, zu Voroperationen, dem operativen Vorgehen, zur Rekonstruktion und zur Lymphadenektomie zusammengetragen.

Die Befunde aus der Pathologie wurden zur Gewinnung von Daten zum pT-, pN-, pM- und R-Status genutzt. Daten vor 2009 wurden entsprechend der 7. TNM-Klassifikation von 2009 umkodiert. Zudem erhielten wir durch die Befunde der Pathologie Angaben zur Laurén-Klassifikation und dem Tumoransprechen auf die neoadjuvanten Therapie in Form von vitalen Tumorzellen.

Die Entlassungsbriefe gaben Auskunft über:

- den stationären Aufenthalt postoperativ
- demographische Daten des Patienten
- Voroperationen
- neoadjuvante Vorbehandlung
- Metastasen Status präoperativ
- postoperative Komplikationen
- Krankenhausliegedauer

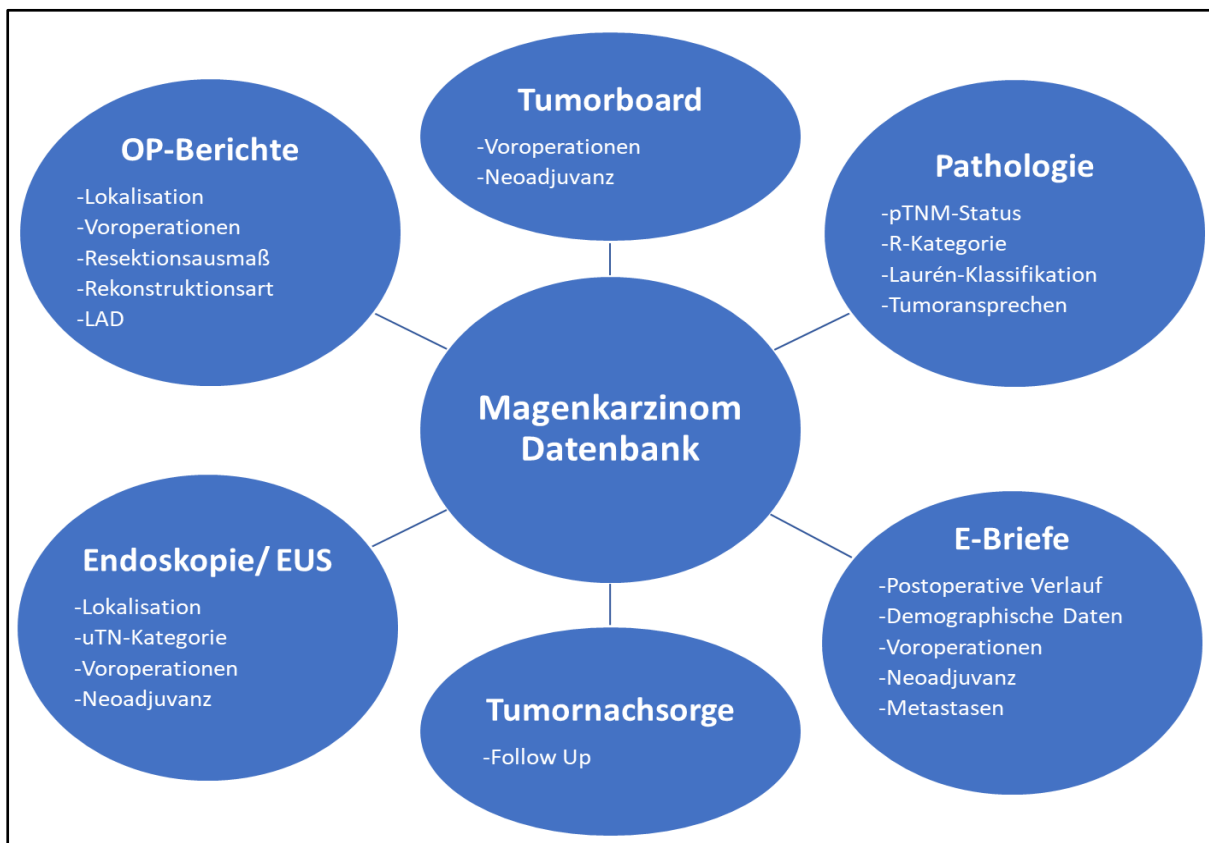
Die Daten aus der Tumornachsorge wurden für das Follow-Up des Patienten verwendet. Durch weitere Arztbriefe über stationäre Aufenthalte postoperativ konnte das Follow-Up vervollständigt werden. Der Beobachtungszeitraum der Patienten beginnt mit dem Operationsdatum und endet mit dem Tod der Patienten. Ist keine Information bezüglich des Todes in der Datenbank vorhanden, wird das Datum des letzten Kontaktes als Ende des Beobachtungszeitraumes genutzt.

Die sechs verschiedenen Bausteine wurden in einer Datenbank, basierend auf Microsoft Excel, zusammengetragen.

Um die bestmögliche Informationsausbeute zu erreichen, wurden bei Parametern wie der Lokalisation, der neoadjuvanten Behandlung und der M-Kategorie, Daten aus den jeweiligen Bausteinen der Datenbank kombiniert. Da die neoadjuvante Behandlung aus verschiedenen chemotherapeutischen Regimen bestehen kann, wurden diese in vier Gruppen zusammengefasst:

- Epirubicin enthaltende Regime (MAGIC-Schema)
- Taxan enthaltende Regime (FLOT-Schema)
- Kombinationsregime aus einem Platinderivat und einem Pyrimidin-Analogon (z.B. 5-FU/Carbecitabin) (PLF-Schema)
- restliche Regime, die nicht in eine dieser drei Gruppen passen

Abbildung M1: Aufbau der Datenbank



3.3 Patientengruppen

Für die Analyse unseres Patientenkollektives wird zunächst jedes Merkmal im Gesamtkollektiv und dann innerhalb von verschiedenen Gruppen untersucht.

So wird für den ersten Gruppenvergleich die MAGIC-Studie als Unterscheidungsmerkmal genommen. Wir haben unsere Patienten basierend auf unserem ersten Patienten, der mit einer Epirubicin- haltigen neoadjuvanten Chemotherapie behandelt wurde, als Cut-off-Patienten genommen. Dieser wurde am 30.10.2006 gastrektomiert. Alle Patienten, die vor dem 30.10.2006 operiert worden sind, wurden der prä-MAGIC-Ära und alle Patienten nach diesem Stichtag wurden der post-MAGIC-Ära zugeschrieben.

Ein weiterer Gruppenvergleich wurde zwischen primär operierten Patienten und den neoadjuvant behandelten Patienten durchgeführt. Auch wurden neoadjuvant therapierte Patienten untereinander verglichen.

3.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wird mit Hilfe von IBM SPSS Statistics Version 25 (Armonk, New York) durchgeführt.

Die Patientencharakteristika, Tumorcharakteristika, Behandlungen und Komplikationen werden mithilfe von Kreuztabellen und des Pearson Chi-Quadrat Test miteinander verglichen. Mit dem Pearson Chi-Quadrat Test wird überprüft, ob zwischen zwei kategorialen Variablen ein Zusammenhang besteht.⁵¹ Ein anderer Name für dieses Testverfahren ist „Kontingenzanalyse“.⁵¹ Ist jedoch in einer Spalte der Kreuztabelle die erwartete Häufigkeit kleiner 5 oder der Stichprobenumfang <20 , so wendet man den exakten Test nach Fischer an.⁵¹ Der Exakte Test nach Fischer ist ebenfalls ein Signifikanztest für Kreuztabellen, stellt aber im Gegensatz zum Chi-Quadrat Test keine Voraussetzung an den Stichprobenumfang.⁵² Bei stetigen Variablen wie Alter und Krankenhausliegedauer kommt der t-Test für unabhängige Stichproben zum Einsatz.⁵³ Durch den t-Test für unabhängige Stichproben wird analysiert, ob die Mittelwerte zweier unabhängiger Stichproben verschieden sind.⁵³ Für die Interpretation des t-Testes muss zunächst ein Test auf Varianzhomogenität (Levene Test) durchgeführt werden. Ist der Levene Test nicht signifikant, sind die Varianzen homogen verteilt und der t-Test kommt zum Einsatz.⁵³ Ist jedoch der Levene Test signifikant, wird von einer heterogen verteilten Varianz ausgegangen und man verwendet den t-Test mit der „Welch Korrektur“.⁵³

Für die Überlebenszeitanalyse werden Kaplan-Meier-Kurven, Überlebenstabellen und Log-Rank Tests erstellt. Das Gesamtüberleben der gastrektomierten Patienten wird in dieser Arbeit mittels Kaplan-Meier-Kurven veranschaulicht. Für das Gesamtüberleben wird die Zeit zwischen Operation und Tod bestimmt. Ist der Tod nicht eingetroffen, wird der Patient nach dem letzten Kontakt zensiert.

So wird zur Erstellung der Kaplan-Meier-Kurve für jeden Zeitpunkt der Prozentsatz der Patienten berechnet, die noch unter dem Risiko eines Ereignisses stehen.⁵⁴ Zum Zeitpunkt null sind noch keine Ergebnisse vorhanden und alle Patienten sind eingeschlossen. Die Kaplan-Meier-Kurve startet mit dem Zeitpunkt 0,1 und macht bei jedem eingetroffenen Ereignis einen Sprung nach unten. Tritt das Ereignis nicht ein, aber das Follow-up des Patienten endet zu diesem Zeitpunkt, wird der Patient ab Hier zensiert. Die Überlebenstabellen werden zur Bestimmung der Drei- und Fünf-Jahresüberlebensrate (3-JÜR und 5-JÜR) genutzt.

Ob sich nun zwei Kaplan-Meier-Kurven signifikant unterscheiden wird mithilfe des Log-Rank Testes bestimmt. Der Log-Rank Test analysiert, ob die ereignisfreien Zeiten zweier Gruppen über den gesamten Beobachtungszeitraum gleich sind.⁵⁴

Um den Log-Rank Test anwenden zu können, müssen proportionale Hazards vorliegen.⁵⁵ Das Hazardverhältnis von einem Fall zum Nächsten darf sich über die Zeit nicht ändern.⁵⁶ Ob dies vorliegt, kann durch den Kurvenverlauf der Kaplan-Meier-Kurven bestimmt werden. Wenn diese sich nicht kreuzen, kann von proportionalen Hazards ausgegangen werden.⁵⁵ Zur Untersuchung proportionaler Hazards können auch zeitabhängige Kovariablen herangezogen werden. Hierfür müssen zunächst mehrere zeitabhängige Kovariaten definiert werden. In SPSS steht hierfür eine Systemvariable ($T_$) zur Verfügung. Aus dieser Systemvariablen $T_$

und der fraglichen Kovariate wird ein Produkt gebildet, welches $T_COV_$ bezeichnet wird. Die neue Variable $T_COV_$ wird nachfolgend als Kovariate in das Regressionsmodell eingeschlossen und durch das Testen der Signifikanz die Annahme eines proportionalen Hazards überprüft.⁵⁷ Bei einem signifikanten Ergebnis ist die proportionale Hazard Annahme verletzt.

Um zu bestimmen, welcher Faktor einen unabhängigen Einfluss auf das Überleben hat, wird eine multivariate Analyse nach dem Cox-Modell genutzt. Dieses ist ein Regressionsverfahren und liefert eine Schätzung des Therapieeffekts auf die Überlebenszeit, adjustiert für die anderen Einflussgrößen.⁵⁵ Als Zielvariable nutzt es die zensierte Überlebenszeit.⁵⁵ Die Statusvariablen müssen hierfür kategorial oder stetig sein. In SPSS ist eine automatische Funktion zur Dummmycodierung von kategorialen Variablen enthalten.⁵⁶ Dabei ist zu beachten, dass nicht beliebig viele Variablen in die MVA eingeschlossen werden können. Pro eingeschlossene Variable sollten mindestens zehn Ereignisse vorliegen.⁵⁸

Eingeschlossen in die Analyse werden nur die Patienten, bei denen für alle Einflussfaktoren die Werte vorliegen.⁵⁵

Als Methode des Variableneinschlusses kann entweder die Option „Einschluss“ in SPSS oder „Vorwärts (LR)“ ausgewählt werden. Bei der Prozedur „Einschluss“ werden alle ausgewählten Variablen in einem einzigen Schritt in die MVA eingeschlossen. Wählt man hingegen die Option „Vorwärts (LR)“ werden in die MVA schrittweise Variablen mit einem signifikanten ($p < 0,05$) Ergebnis in der „Scorestatistik“ hinzugefügt und Variablen aufgrund des Ergebnisses der „Likelihood-Quotienten-Statistik“ ausgeschlossen. Die „Likelihood-Quotienten-Statistik“ basiert hier auf Schätzwerten, die aus dem Maximum einer partiellen Likelihood-Funktion ermittelt werden.⁵⁹

Als Signifikanzniveau wird für alle Test 5% angesetzt.

4. Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

Zwischen März 1996 und März 2019 wurden am Uniklinikum Köln 737 Patienten an einem Adenokarzinom des Magens operiert. Das mediane Alter dieser beträgt 65 Jahre. Der jüngste Patient wurde mit 18 Jahren und der älteste Patient mit 91 Jahren operiert.

Eingeschlossen in dieser Studie sind 499 (67,7%) männliche und 238 (32,3%) weiblich Patienten.

Tabelle 1: Häufigkeitsverteilung der Patienten nach Operationszeitraum

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	vor der MAGIC-Studie	255	34,6	34,6	34,6
	nach der MAGIC-Studie	482	65,4	65,4	100,0
	Gesamt	737	100,0	100,0	

Für den Vergleich des Überlebens abhängig vom Operationszeitraum, wurden zwei Gruppen gebildet. Als Cut-off wurde der 30.10.2006 gewählt. Dies ist das Datum, an dem der erste Patient mit einer neoadjuvanten Therapie nach dem MAGIC-Schema operiert wurde.

Nach der Aufteilung der Patienten liegt eine Gruppe mit 255 (34,6%) Patienten, die vor Veröffentlichung der MAGIC-Studie (prä-MAGIC-Ära), und eine zweite Gruppe mit 482 (65,4%) Patienten, die nach der MAGIC-Studie (post-MAGIC-Ära) operiert wurden, vor.

Folgend wird das Überleben der Patienten in der jeweiligen Gruppe anhand von Kaplan-Meier-Kurven und dem Long-Rank Test verglichen.

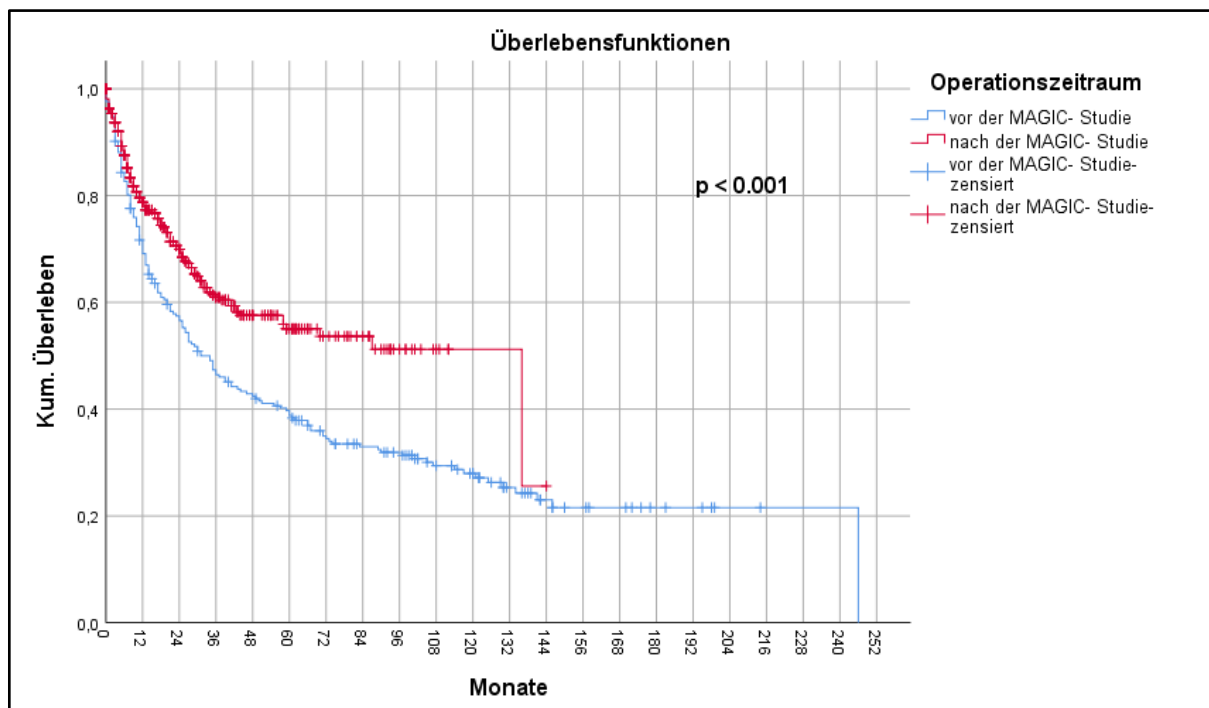


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Überlebenskurven abhängig vom Operationszeitraum

Im direkten Vergleich liegen die drei Jahresüberlebensrate (3-JÜR) und die fünf Jahresüberlebensrate (5-JÜR) in der prä-MAGIC-Ära mit 46,4% und 38,8% signifikant unter den Überlebensraten der Patienten aus der post-MAGIC-Ära mit 60,9% und 55,1% ($p < 0,001$). In den nächsten Schritten werden nun Gründe für das schlechtere Überleben der Patienten in der prä-MAGIC-Ära evaluiert.

Zunächst werden die demographischen Daten der Patienten miteinander verglichen.

4.1.1. Geschlechtsverteilung

Tabelle 2: Häufigkeitsverteilung des Geschlechtes in Abhängigkeit vom Operationszeitraum

			Operationszeitraum		Gesamt
			vor der MAGIC-Studie	nach der MAGIC-Studie	
Geschlecht	männlich	Anzahl	172	327	499
		%innerhalb von Operationszeitraum	67,5%	67,8%	67,7%
	weiblich	Anzahl	83	155	238
		%innerhalb von Operationszeitraum	32,5%	32,2%	32,3%
Gesamt		Anzahl	255	482	737
		%innerhalb von Operationszeitraum	100,0%	100,0%	100,0%

Die Verteilung der Geschlechter in den jeweiligen Operationszeiträumen ist ähnlich. So wurde in den prä-MAGIC-Ära 32,5% weibliche Patienten und in der post-MAGIC-Ära 32,2% weibliche Patienten operiert. Im Chi-Quadrat Test bestätigt sich die Annahme der Gleichverteilung mit einem p-Wert von 0,914.

4.1.2. Altersverteilung

Tabelle 3: Mittelwerte des Alters der Patienten in Abhängigkeit vom Operationszeitraum

Operationszeitraum		N	Mittelwert	Std.-Abweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Alter	vor der MAGIC-Studie	255	64,60	11,867	,743
	nach der MAGIC-Studie	481	63,50	12,470	,569

Tabelle 4: T-Test der Mittelwerte des Alters der Patienten in Abhängigkeit vom Operationszeitraum

		Levene-Test der Varianzgleichheit		T-Test für die Mittelwertgleichheit		
		F	Signifikanz	T	df	Sig. (2-seitig)
Alter	Varianzen sind gleich	,413	,512	1,153	733	,249

In der prä-MAGIC-Ära waren die Patienten im Median 67 Jahre alt und in der post-MAGIC-Ära 65 Jahre alt. Die Mittelwerte lagen mit 64,6 Jahren und 63,5 Jahren ähnlich ($p = 0,249$).

4.2 Tumorcharakteristika

4.2.1. Lokalisation

Tabelle 5: Häufigkeitsverteilung der Lokalisation im Gesamtkollektiv

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	GEJ	267	36,2	36,3	36,3
	proximaler Magen	60	8,1	8,2	44,5
	Korpus	193	26,2	26,3	70,7
	distaler Magen	162	22,0	22,0	92,8
	ganzer Magen	19	2,6	2,6	95,4
	Magenstumpf	34	4,6	4,6	100,0
	Gesamt	735	99,7	100,0	
Fehlend	-1	2	,3		
Gesamt		737	100,0		

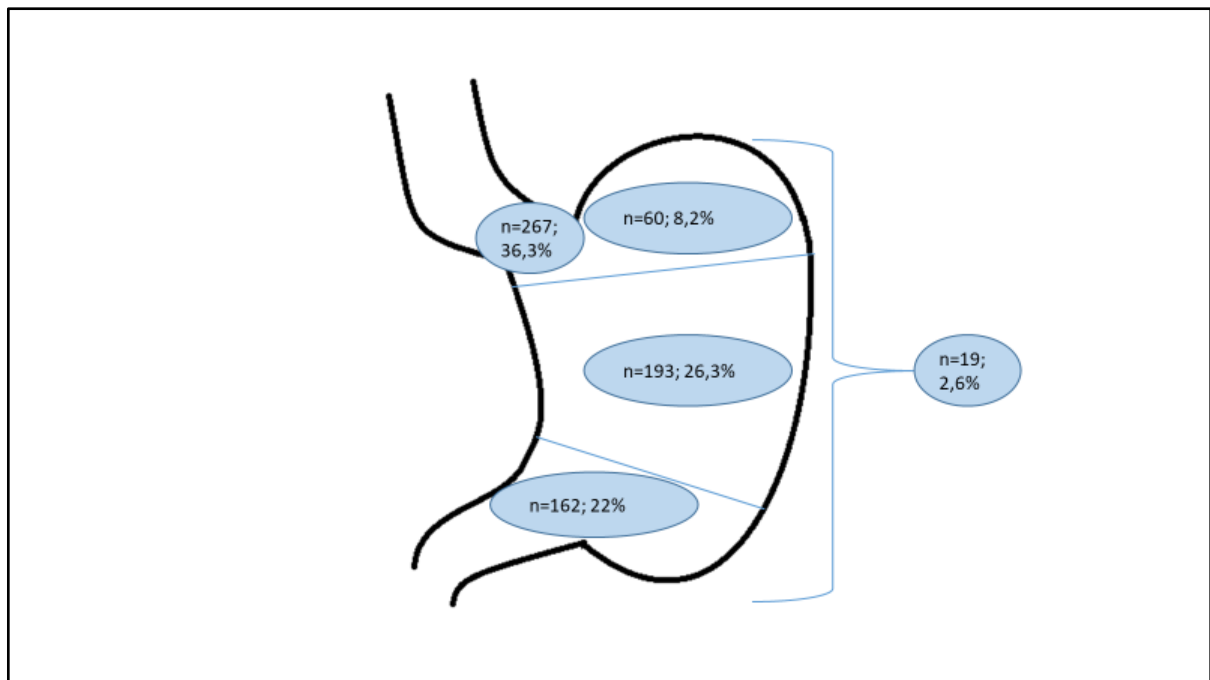


Abbildung 2: Lokalisationsverteilung der Tumore

Von den 737 Patienten im Gesamtkollektiv waren über ein Drittel (n=267; 36,3%) der Karzinome im ösophagogastralen Übergang (GEJ) lokalisiert. 60 (8,2%) der Patienten hatten ein Adenokarzinom des proximalen Magens. Des Weiteren waren 193 (26,2%) der Tumore im Korpus und 162 (22%) im distalen Magen lokalisiert. Bei 19 (2,6%) Patienten war der ganze Magen vom Adenokarzinom befallen. Außerdem entwickelten 34 (4,6%) Patienten nach einer bereits erfolgten Teilresektion des Magens (Ulcus oder Karzinombedingt) einen Tumor des Magenstumpfes.

Folgend soll analysiert werden, ob die Lokalisation der Tumore einen Einfluss auf das Gesamtüberleben der Patienten hat.

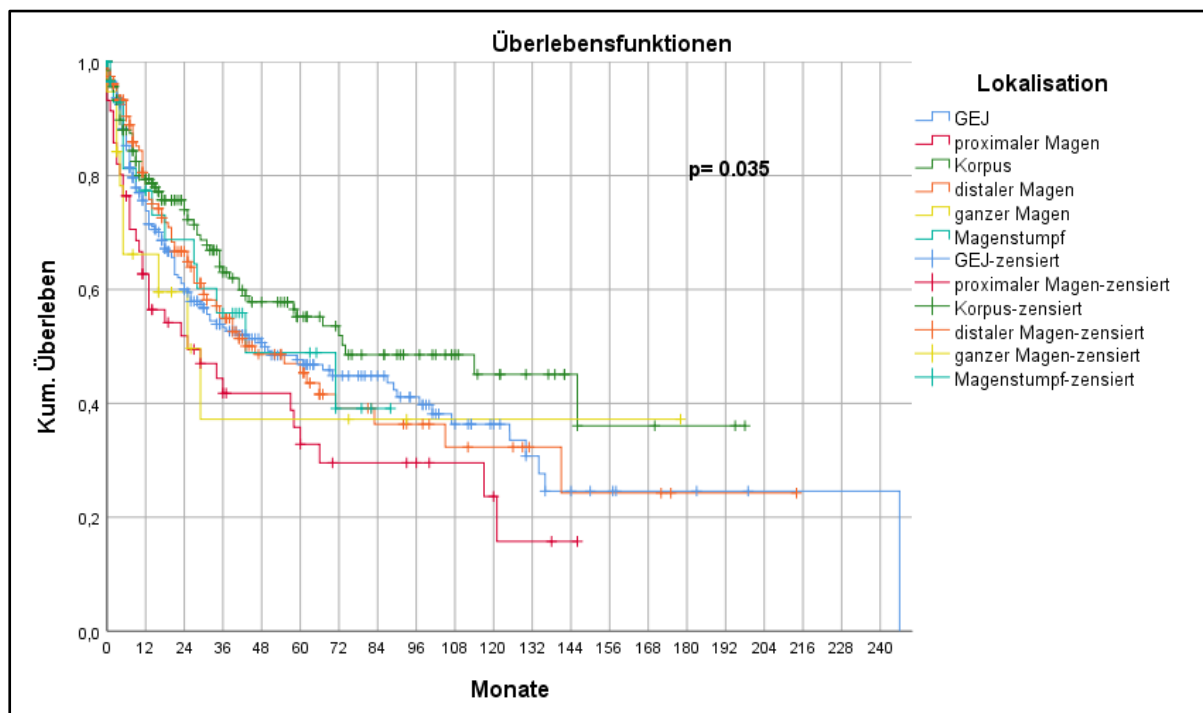


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Überlebenskurven in Abhängigkeit von der Lokalisation des Tumors

Wie aus den Kaplan-Meier-Kurven zu erkennen ist, scheinen Patienten mit Karzinomen im Korpus ein besseres Überleben als Patienten mit anderen Lokalisationen aufzuweisen. So beträgt die 3-JÜR für Korpuskarzinome 63%, für distale Magenkarzinome 54,9%, für die GEJ-Karzinome 53,3%, für Karzinome des proximalen Magens 41,8%, für Karzinome des gesamten Magens 37,2% und für Magenstumpfkarcinome 55,9%.

Mit einem nichtsignifikanten Ergebnis in der Cox-Regression mit zeitabhängigen Kovariaten ist die Annahme eines proportionalen Hazards nicht verletzt ($p=0,962$).

Um nun zu überprüfen, ob die Unterschiede im Überleben signifikant zueinander sind, wird der Log-Rank Test angewandt.

Tabelle 6: Log-Rank Test in Abhängigkeit der Lokalisation des Tumors

Paarweise Vergleiche					
	Lokalisation	GEJ		proximaler Magen	
		Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	GEJ			3,998	,046
	proximaler Magen	3,998	,046		
	Korpus	3,864	,049	10,729	,001
	distaler Magen	,075	,785	4,287	,038
	ganzer Magen	,568	,451	,163	,686
	Magenstumpf	,005	,946	1,671	,196

Paarweise Vergleiche

	Lokalisation	Korpus		distaler Magen	
		Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	GEJ	3,864	,049	,075	,785
	proximaler Magen	10,729	,001	4,287	,038
	Korpus			2,343	,126
	distaler Magen	2,343	,126		
	ganzer Magen	2,294	,130	,855	,355
	Magenstumpf	,526	,468	,013	,909

Paarweise Vergleiche

	Lokalisation	ganzer Magen		Magenstumpf	
		Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	GEJ	,568	,451	,005	,946
	proximaler Magen	,163	,686	1,671	,196
	Korpus	2,294	,130	,526	,468
	distaler Magen	,855	,355	,013	,909
	ganzer Magen			,720	,396
	Magenstumpf	,720	,396		

Im Log rank Test bestätigt sich der Eindruck, dass Patienten mit Korpus Karzinom ein signifikant besseres Überleben als Patienten mit Karzinomen des proximalen Magens ($p=0,001$) und des ösophagogastralen Übergangs ($p=0,046$) aufweisen. Karzinome des proximalen Magens verlaufen signifikant schlechter als Karzinome des ösophagogastralen Übergangs ($p=0,046$) und des distalen Magens ($p=0,038$).

Keine signifikanten Unterschiede hingegen sind im direkten Vergleich mit dem Magenstumpfkarcinomen und Karzinomen des gesamten Magens im Überleben nachzuweisen.

Nachfolgend wird nun analysiert, ob und wie sich die Lokalisation der Karzinome zwischen der prä- und post-MAGIC-Ära geändert hat.

Tabelle 7: Häufigkeitsverteilung der Lokalisation des Tumors in Abhängigkeit vom Operationszeitraum

			Operationszeitraum	
			vor der MAGIC-Studie	nach der MAGIC-Studie
Lokalisation	GEJ	Anzahl	89	178
		% innerhalb von Operationszeitraum	34,9%	37,1%
	proximaler Magen	Anzahl	26	34
		% innerhalb von Operationszeitraum	10,2%	7,1%
	Korpus	Anzahl	56	137
		% innerhalb von Operationszeitraum	22,0%	28,5%
	distaler Magen	Anzahl	64	98
		% innerhalb von Operationszeitraum	25,1%	20,4%
	ganzer Magen	Anzahl	7	12
		% innerhalb von Operationszeitraum	2,7%	2,5%
	Magenstumpf	Anzahl	13	21
		% innerhalb von Operationszeitraum	5,1%	4,4%
Gesamt		Anzahl	255	480
		% innerhalb von Operationszeitraum	100,0%	100,0%

Tabelle 8: Pearson Chi-Quadrat der Lokalisation abhängig vom Operationszeitraum

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	6,824	5	,234

Wie anhand der Kreuztabelle zu erkennen, waren vor der MAGIC-Studie 34,9% der Tumore und nach der MAGIC-Studie 37,1% im GEJ lokalisiert. Die proximalen Magentumore machten vor der MAGIC-Studie 10,7% und nach der Studie 7,1% aller Magentumore aus. Korpus Karzinome waren mit 28,5% in der post-MAGIC-Ära häufiger. Der Anteil an distalen Magenkarzinomen lag vor der MAGIC-Studie bei 25,1% und nach der MAGIC-Studie bei 20,4%.

Durch die Anwendung des Pearson Chi-Quadrat Test wird deutlich, dass es zu keinen signifikanten Veränderungen bezüglich der Lokalisation zwischen beiden Gruppen gekommen ist ($p=0,234$).

4.2.2. Klinische T- und N-Kategorie

Vor der Behandlung des Tumors wird ein Staging durchgeführt. Mithilfe des endoskopischen Ultraschalles (EUS) und anderen radiologischen Verfahren werden die klinische T-Kategorie und N-Kategorie bestimmt (s. Einleitung). Nachfolgend wird die klinische T-Kategorie analysiert, die durch Zuhilfenahme des EUS an der Uniklinik Köln diagnostiziert wurden.

Tabelle 9: Häufigkeitsverteilung der klinischen T-Kategorie im Gesamtkollektiv

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	uT1	45	6,1	11,4	11,4
	uT2	70	9,5	17,8	27,2
	uT3	155	21,0	39,3	68,5
	uT4	124	16,8	31,5	100,0
	Gesamt	394	53,5	100,0	
Fehlend	-1	343	46,5		
Gesamt		737	100,0		

Der größte Anteil der Tumore am Uniklinikum Köln waren klinisch fortgeschrittene uT3/4 Tumore (70,8%). Lediglich 45 (11,4%) Patienten hatten ein Karzinom im frühen Stadium (uT1). Der Einfluss der klinischen T-Kategorie auf das Überleben wird anhand der folgenden Kaplan-Meier-Kurven demonstriert.

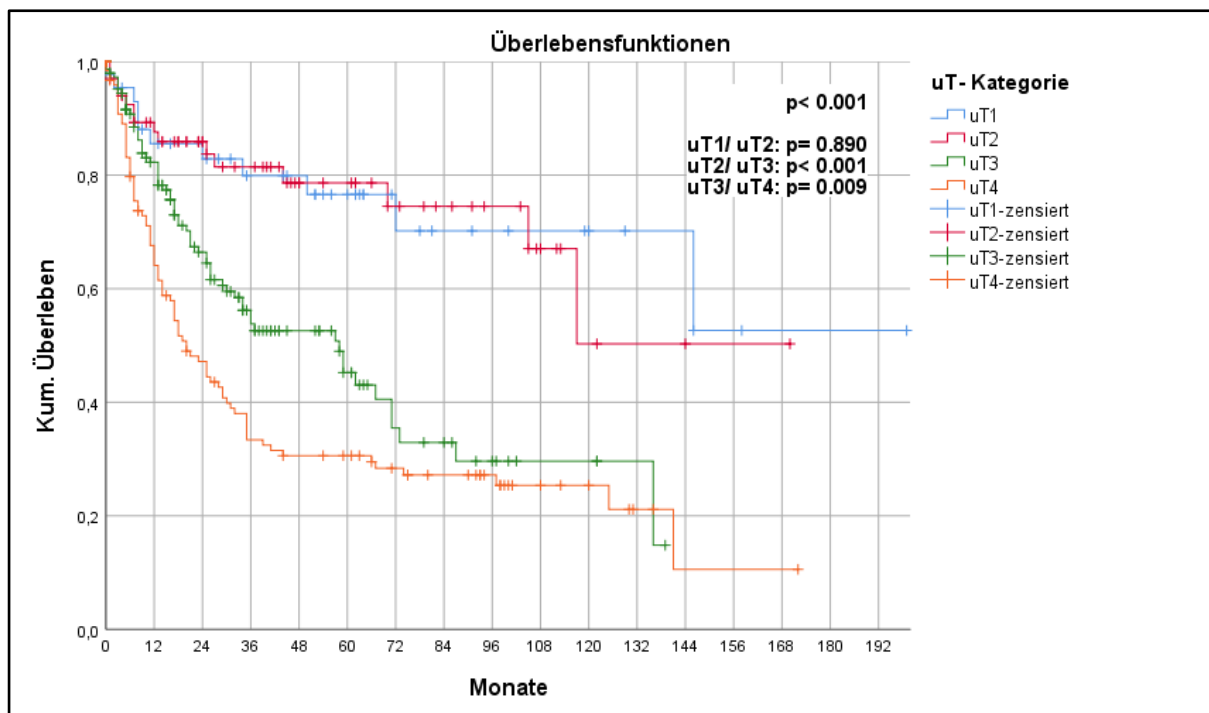


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Überlebenskurven in Abhängigkeit von der klinische T-Kategorie

Die Verläufe der Kurven erwecken den Eindruck, dass es keinen Unterschied im Überleben zwischen den Patienten im uT1- und uT2-Stadium gibt. Der Verlauf der Überlebenskurve von den Patienten mit uT3-Tumoren weist hingegen ein besseres Überleben im Vergleich zu Patienten mit uT4-Tumoren auf. Beide Kurven nähern sich ab dem 6 Jahr an. Die 3-JÜR beträgt bei den uT1-Tumoren 79,9%, für uT2-Tumore 81,4%, für uT3-Tumore 53,8% und für uT4 Tumore 33,4%.

Die zeitabhängigen Kovariaten wurden in einer Cox-Regression überprüft und erwiesen sich als nicht signifikant ($p=0,332$). Mit dem Log-Rank Test bestätigt sich der Eindruck, dass kein

signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit uT1- und uT2-Tumoren vorhanden ist ($p=0,890$).

Zudem wird ein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben der Patienten mit uT3-Tumoren im Vergleich zu den uT2-Tumoren ($p<0,001$) und den uT4-Tumoren ($p=0,009$) aufgezeigt.

Nun soll geklärt werden, wie die Verteilung der klinischen T-Kategorie zwischen den beiden Operationszeiträumen war.

Tabelle 10: Häufigkeitsverteilung der klinischen T-Kategorie in Abhängigkeit vom Operationszeitraum

			Operationszeitraum		Gesamt
			vor der MAGIC-Studie	nach der MAGIC-Studie	
uT	uT1	Anzahl	21	24	45
		% innerhalb von Operationszeitraum	14,5%	9,6%	11,4%
	uT2	Anzahl	11	59	70
		% innerhalb von Operationszeitraum	7,6%	23,7%	17,8%
	uT3	Anzahl	48	117	155
		% innerhalb von Operationszeitraum	26,2%	47,0%	39,3%
	uT4	Anzahl	75	49	124
		% innerhalb von Operationszeitraum	51,7%	19,7%	31,5%
Gesamt		Anzahl	145	249	394
		% innerhalb von Operationszeitraum	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 11: Chi-Quadrat Test der klinischen T-Kategorie in Abhängigkeit vom Operationszeitraum

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	55,227	3	,000

Vor der MAGIC-Studie sind am Uniklinikum Köln 51,7% der Patienten mit einem uT4 Stadium operiert worden. In der post-MAGIC-Ära lag der Anteil mit 19,7% deutlich niedriger. Dafür stieg der prozentuale Anteil an Patienten mit uT3 Tumoren von 26,2% auf 47% an. Auch stieg der Anteil an uT2 Tumoren von 7,6% auf 23,7% an. Der Unterschied in der Verteilung wird mit dem Chi-Quadrat Test bestätigt ($p<0,001$).

Neben der klinischen T-Kategorie wurde auch der klinische Verdacht auf einen Lymphknotenbefall präoperativ untersucht. Nachfolgend wird die mit EUS bestimmte uN-Kategorie analysiert.

Tabelle 12: Häufigkeitsverteilung der klinischen N-Kategorie im Gesamtkollektiv

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	uN-	106	14,4	29,0	29,0
	uN+	259	35,1	71,0	100,0
	Gesamt	365	49,5	100,0	
Fehlend	-1	372	50,5		
Gesamt		737	100,0		

Wie aus der vorliegenden Tabelle zu entnehmen ist, lag bei über 71% der Patienten der Uniklinik Köln klinisch der Verdacht eines Lymphknotenbefalls vor. Wie sich die positive klinische N-Kategorie auf das Überleben auswirkt, wird nachfolgend untersucht.

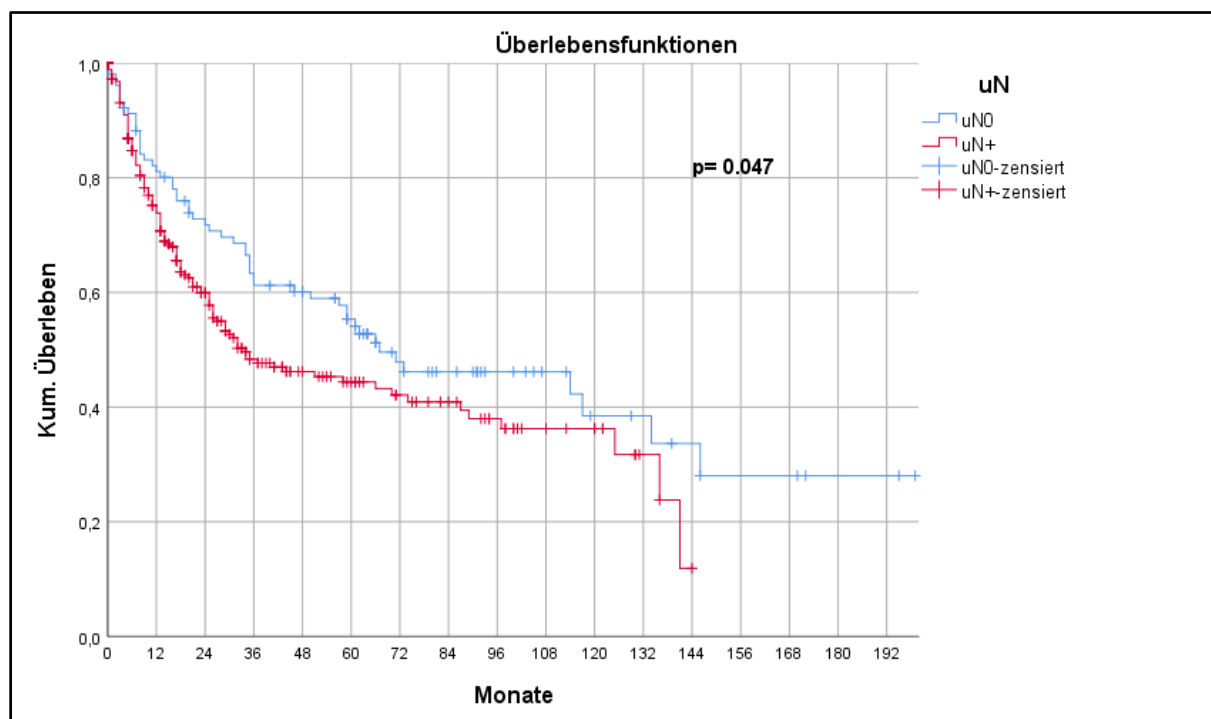


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Überlebenskurven in Abhängigkeit der klinischen N-Kategorie

Wie aus dem Kurvenverlauf interpretierbar, scheint ein Lymphknotenbefall mit einer schlechteren Prognose einherzugehen. Dieser Eindruck wird mit dem Log-Rank Test bestätigt ($p=0,047$).

Ob und wie sich die Verteilung der klinischen N-Kategorie nach dem Operationszeitraum verändert hat, wird nachfolgend untersucht.

Tabelle 13: Häufigkeitsverteilung der klinischen N-Kategorie in Abhängigkeit vom Operationszeitraum

			Operationszeitraum		Gesamt
			vor der MAGIC-Studie	nach der MAGIC-Studie	
uN	uN-	Anzahl	63	43	106
		% innerhalb von Operationszeitraum	42,9%	19,7%	29,0%
	uN+	Anzahl	87	175	259
		% innerhalb von Operationszeitraum	57,1%	80,3%	71,0%
Gesamt		Anzahl	147	218	365
		% innerhalb von Operationszeitraum	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 14: Chi-Quadrat Test der klinischen N-Kategorie in Abhängigkeit vom Operationszeitraum

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	22,798	1	,000

In der prä-MAGIC-Ära waren 57,1% der Lymphknoten im Staging im Vergleich zu 80,3% in der post-MAGIC-Ära verdächtig. Durch den Chi-Quadrat Test wird bei einem $p < 0,001$ gezeigt, dass nach der MAGIC-Studie signifikant mehr Patienten mit dem klinischen Verdacht auf positive Lymphknoten operiert wurden.

4.2.3. pTN-, M-Kategorie und UICC-Stadium

Neben der klinischen T- und N-Kategorie zur Einschätzung der Tumorausdehnung sind die in der pathologischen Untersuchung bestimmten (y)pT- und (y)pN-Kategorien entscheidend.

(y)pT-Kategorie:

Tabelle 15: Häufigkeitsverteilung der pathologischen T-Kategorie im Gesamtkollektiv

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	(y)pT0	17	2,3	2,4	2,4
	(y)pT1	145	19,7	20,2	22,6
	(y)pT2	86	11,7	12,0	34,6
	(y)pT3	290	39,3	40,4	75,0
	(y)pT4	179	24,3	25,0	100,0
	Gesamt	717	95,7	100,0	
Fehlend	-1	20	2,7		
Gesamt		737	100,0		

Betrachtet man die Verteilung der Tumorausdehnung aus der pathologischen Untersuchung, stellt man fest, dass der größte Teil der Patienten im fortgeschrittenen (y)pT-Stadium ((y)pT3/T4) operiert wurden. So hatten 290 (39,9%) der Patienten eine Tumorausdehnung bis in die Subserosa (pT3). Bei 179 (25,4%) Patienten war die Tumorausdehnung noch tiefer (pT4). Welche Auswirkung die Tumorausdehnung in der Pathologie auf das Überleben hat, zeigt sich nachfolgend in der Kaplan-Meier-Kurve und im Log-Rank Test.

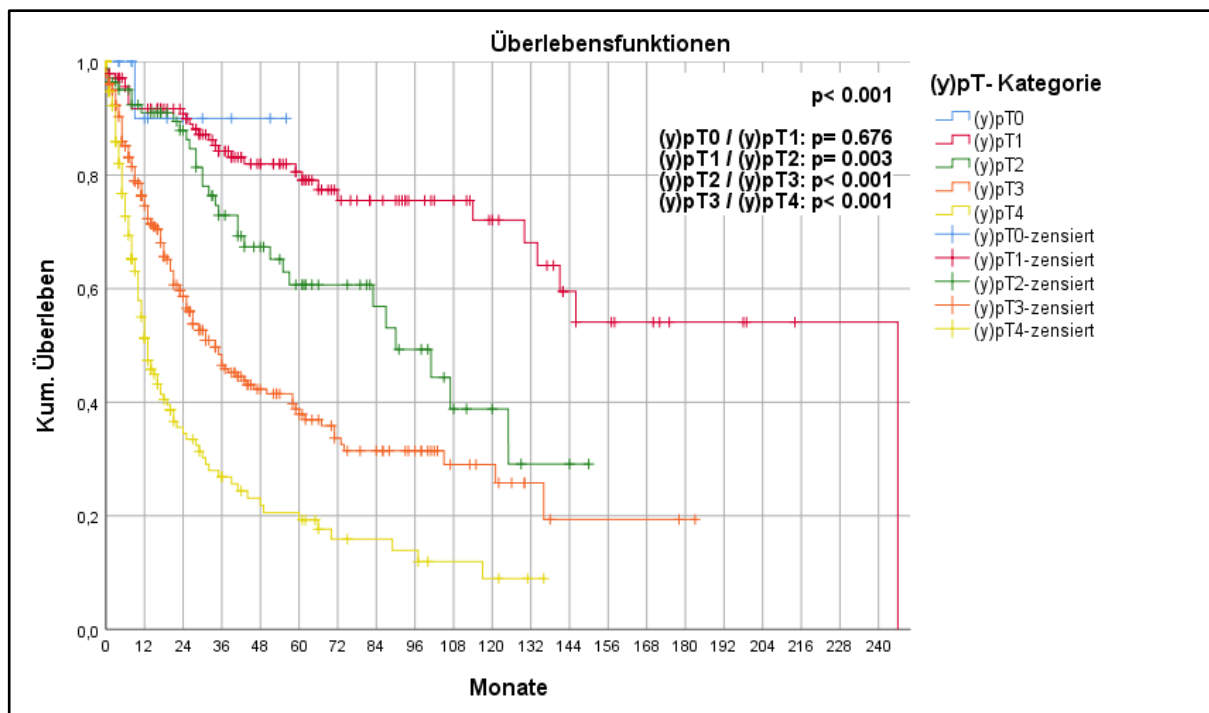


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Überlebenskurven in Abhängigkeit des pathologischen T-Stadiums

Wie aus der Kaplan-Meier-Kurve ersichtlich, scheint das Überleben mit der (y)pT-Kategorie zu korrelieren. So weisen Patienten mit Tumoren im (y)pT1-Stadium eine 5-JÜR von 80,6%, im (y)pT2-Stadium von 60,7%, im (y)pT3-Stadium von 37,9% und im (y)pT4-Stadium von 19,3% auf. Im Log-Rank Test bestätigt sich die Abhängigkeit des Überlebens von der (y)pT-Kategorie. Patienten mit Tumoren einer fortgeschrittenen (y)pT-Kategorie überleben signifikant schlechter als mit niedrigem Stadium ($p > 0,001$).

Nun soll die Frage geklärt werden, ob und wie sich die Verteilung der (y)pT-Kategorie zwischen der prä- und der post-MAGIC-Ära geändert hat.

Tabelle 16: Häufigkeitsverteilung des pathologischen T-Kategorie in Abhängigkeit vom Operationszeitraum

			Operationszeitraum		Gesamt
			vor der MAGIC-Studie	nach der MAGIC-Studie	
(y)pT	(y)pT0	Anzahl	0	17	17
		% innerhalb von Operationszeitraum	0,0%	3,6%	2,4%
	(y)pT1	Anzahl	43	102	142
		% innerhalb von Operationszeitraum	17,6%	21,6%	20,2%
	(y)pT2	Anzahl	28	58	86
		% innerhalb von Operationszeitraum	11,5%	12,6%	12,0%
	(y)pT3	Anzahl	79	211	290
		% innerhalb von Operationszeitraum	32,4%	44,6%	40,4%
	(y)pT4	Anzahl	94	85	179
		% innerhalb von Operationszeitraum	38,5%	18,0%	25,0%
Gesamt		Anzahl	244	473	717
		% innerhalb von Operationszeitraum	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 17: Chi-Quadrat Test der pathologischen T-Kategorie in Abhängigkeit vom Operationszeitraum

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	43,283	4	,000

Im Zeitraum vor der MAGIC-Studie hatten 38,5% der Patienten einen Tumor im (y)pT4-Stadium. Nach der MAGIC-Studie nahm deren Anteil ab (18%). Dafür war ein Anstieg an Patienten mit (y)pT3-Tumoren von 32,4% auf 44,6% zu vernehmen. Der Anteil an Patienten mit (y)pT1- und (y)pT2-Tumoren blieb über den Zeitraum ähnlich. Das (y)pT0-Stadium wurden nur bei Patienten nach der MAGIC-Studie diagnostiziert. Die Veränderungen an der Verteilung in der (y)pT-Kategorie sind mit einem $p < 0,001$ im Chi-Quadrat Test signifikant.

(y)pN-Stadium:

Tabelle 18: Häufigkeitsverteilung der pathologischen N-Kategorie im Gesamtkollektiv

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	(y)pN0	319	43,3	43,8	43,8
	(y)pN1	115	15,6	15,8	59,6
	(y)pN2	101	13,7	13,9	73,5
	(y)pN3	193	26,2	26,5	100,0
	Gesamt	728	98,8	100,0	
Fehlend	-1	9	1,2		
Gesamt		737	100,0		

Im Gesamtkollektiv hatten über die Hälfte der Patienten ($n=409$; 56,1%) in der Pathologie einen Tumorbefall der Lymphknoten. Unter den Patienten mit Lymphknotenbefall hatten knapp unter der Hälfte ($n=193$; 47,2%) einen Lymphknotenbefall von sieben Lymphknoten oder mehr ((y)pN3). Welche Auswirkungen der positive Lymphknotenstatus und die Menge der befallenen Lymphknoten auf das Überleben haben, zeigt sich in der Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier.

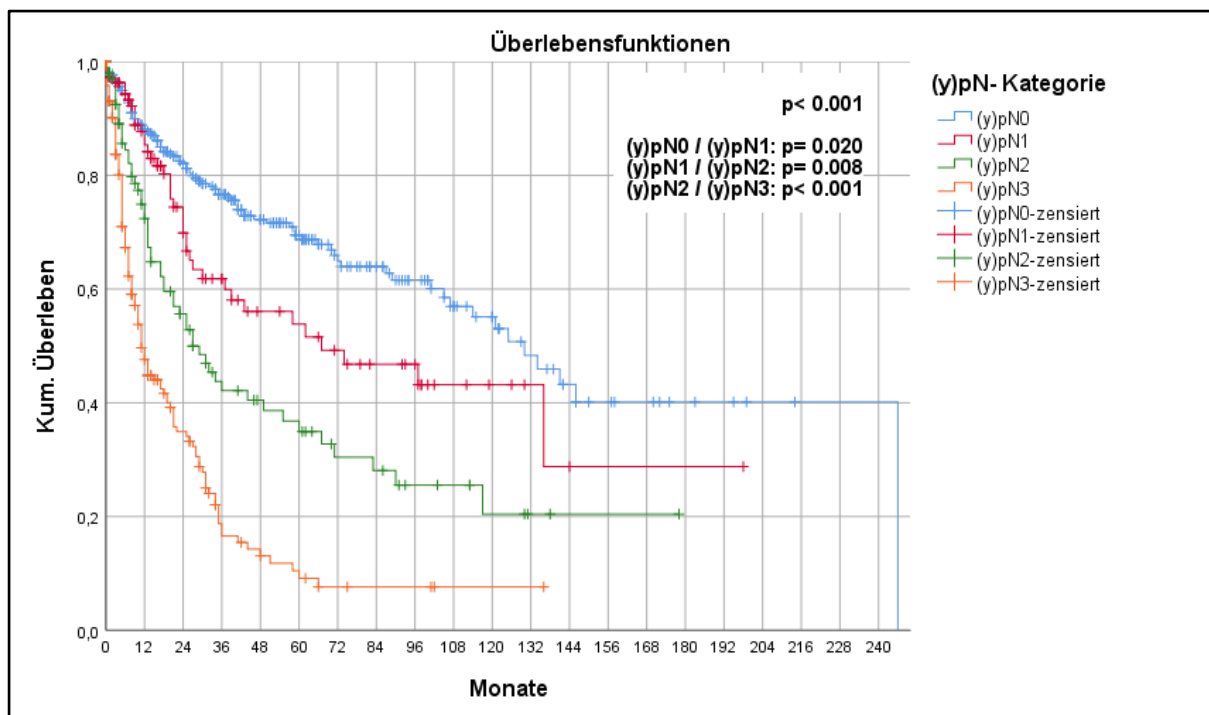


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Überlebenskurven in Abhängigkeit der pathologischen N-Kategorie

Der Verlauf der Kaplan-Meier-Kurven lässt vermuten, dass das Überleben der Patienten abhängig vom Lymphknotenbefall ist. So scheinen die Patienten ohne Lymphknotenbefall bei einer 5-JÜR von 69,5% ein besseres Überleben als Patienten mit einem Lymphknotenbefall aufzuweisen. Ebenfalls ist zu entnehmen, dass das Überleben mit Lymphknotenbefall von der Menge des Befalls abhängig ist. So haben Patienten bei (y)pN1-Stadium eine 5-JÜR von 53,8%, bei einem (y)pN2-Stadium von 34,9% und bei einem (y)pN3-Stadium von 9,1%. Im Log-Rank Test bestätigt sich der Eindruck, dass die Patienten ohne Lymphknotenbefall ein besseres Überleben haben als Patienten mit einem (y)pN1-Stadium ($p=0,02$). Auch wird durch den Test gezeigt, dass Patienten mit einem ausgedehnten Lymphknotenbefall ((y)pN3) ein schlechteres Überleben aufweisen als Patienten mit weniger positiven Lymphknoten ((y)pN1 und (y)pN2; $p<0,001$).

Folglich muss nun geklärt werden ob und wie sich die Verteilung der (y)pN-Kategorie in den Operationszeiträumen geändert hat.

Tabelle 19: Häufigkeitsverteilung der pathologischen N-Kategorie in Abhängigkeit vom Operationszeitraum

			Operationszeitraum		Gesamt
			vor der MAGIC-Studie	nach der MAGIC- Studie	
(y)pN	(y)pN0	Anzahl	100	219	319
		% innerhalb von Operationszeitraum	39,7%	46,0%	43,8%
	(y)pN1	Anzahl	36	79	115
		% innerhalb von Operationszeitraum	14,3%	68,7%	15,8%
	(y)pN2	Anzahl	36	65	101
		% innerhalb von Operationszeitraum	14,3%	13,7%	13,9%
	(y)pN3	Anzahl	80	113	193
		% innerhalb von Operationszeitraum	31,7%	23,7%	26,5%
Gesamt		Anzahl	252	464	716
		% innerhalb von Operationszeitraum	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 20: Chi-Quadrat Test des pathologischen N-Kategorie in Abhängigkeit vom Operationszeitraum

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	6,093	3	,107

Zwar scheint es in der post-MAGIC-Ära einen leichten Anstieg an Patienten mit negativen Lymphknoten gegeben zu haben (39,7% vs. 46,0%), doch ist dieses Ergebnis im Chi-Quadrat Test nicht signifikant ($p=0,107$).

M-Kategorie

Der Metastasen-Status kann klinisch Anhand von radiologischen und nuklearmedizinischen Untersuchungen bestimmt werden. Pathologisch wird der Status anhand einer Biopsie bestätigt.

Tabelle 21: Häufigkeitsverteilung der M-Kategorie im Gesamtkollektiv

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	M0	538	73,0	82,8	82,8
	M1	104	14,1	16,0	98,8
	unklar	8	1,1	1,2	100,0
	Gesamt	650	88,2	100,0	
Fehlend	-1	87	11,8		
Gesamt		737	100,0		

Von den 737 Patienten am Uniklinikum Köln waren 104 (14,1%) während des Zeitpunktes der Operation metastasiert. Bei acht (1,1%) Patienten war der Metastasen Status aufgrund nicht eindeutiger Stagingbefunde unklar und bei 87 (11,8%) Patienten haben Informationen zum Metastasen Status gefehlt.

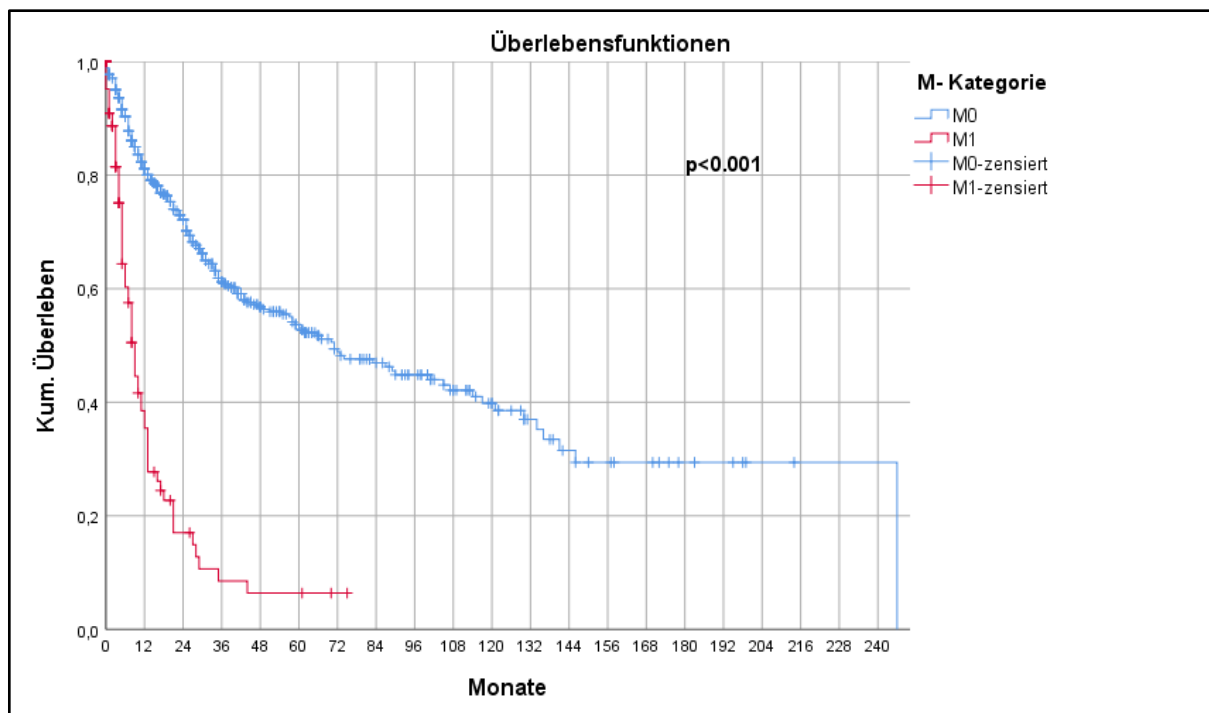


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Überlebenskurven in Abhängigkeit der M-Kategorie

Wie aus der Überlebenskurve hervorgeht, überleben Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom schlechter als nichtmetastasierte Patienten. So beträgt die 3-JÜR der M0-Patienten 61,2 % und die der M1-Patienten 8,5 %. Dieses Ergebnis wird mit einer $p < 0,001$ im Log-Rank Test bestätigt.

Tabelle 22: Häufigkeitsverteilung der M-Kategorie in Abhängigkeit vom Operationszeitraum

			Operationszeitraum		Gesamt
			vor der MAGIC-Studie	nach der MAGIC- Studie	
M-Kategorie	M0	Anzahl	167	371	532
		% innerhalb von Operationszeitraum	80,3%	85,5%	84,0%
	M1	Anzahl	41	63	101
		% innerhalb von Operationszeitraum	19,7%	14,5%	16,0%
Gesamt		Anzahl	208	434	642
		% innerhalb von Operationszeitraum	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 23: Chi-Quadrat Test der M-Kategorie in Abhängigkeit vom Operationszeitraum

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	2,796	1	,095

Der Anteil an metastasierten Patienten zum Zeitpunkt der Operation war in der post-MAGIC-Ära leicht rückläufig. Waren vor 2006 noch 19,7 % der Patienten metastasiert, so sind es nach 2006 nur noch 14,5%. Dieses Ergebnis ist im Chi-Quadrat Test nicht signifikant ($p = 0,095$).

UICC-Stadium:

Aus den Angaben der pTN-Kategorie und der Metastasen Kategorie wurden die UICC-Stadien gebildet. Aufgrund der 87 fehlenden M-Kategorien wurden die Informationen zum UICC-Stadium aus einer bereits bestehenden inkompletten Access Datenbank ergänzt.

Tabelle 24: Häufigkeitsverteilung der UICC-Stadien im Gesamtkollektiv

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	UICC 1a	124	16,8	17,6	17,6
	UICC 1b	68	9,2	9,6	27,2
	UICC 2a	96	13,0	13,6	40,8
	UICC 2b	90	12,2	12,7	53,5
	UICC 3a	66	9,0	9,3	62,9
	UICC 3b	88	11,9	12,5	75,4
	UICC 3c	55	7,5	7,8	83,1
	UICC 4	104	14,1	14,7	97,9
	ypT0	15	2,0	2,1	100,0
	Gesamt	706	95,8	100,0	
Fehlend	-1	31	4,2		
Gesamt		737	100,0		

124 Patienten (16,8%) haben ein UICC-Stadium 1a. In dieser Kategorie sind alle pT1 Tumore ohne Lymphknoten- und Fernmetastasen enthalten. In 104 (14,1%) Fällen wurde ein UICC-Stadium 4 diagnostiziert. In die Kategorie UICC 4 fallen alle Patienten mit Fernmetastasen unabhängig vom pTN-Stadium. 15 Patienten (2%) haben in der Pathologie ein ypT0 Ergebnis. Da die UICC-Klassifikation hierfür keine vorgesehene Kategorie hat, werden diese Patienten separat gelistet.

Nachfolgend wird eine Überlebensanalyse der UICC-Stadien durchgeführt. Dabei werden zwei Varianten genutzt. Zum einen wird das Überleben nach den detaillierten UICC-Stadien analysiert, zum anderen nach Zusammenfassung der Gruppen.

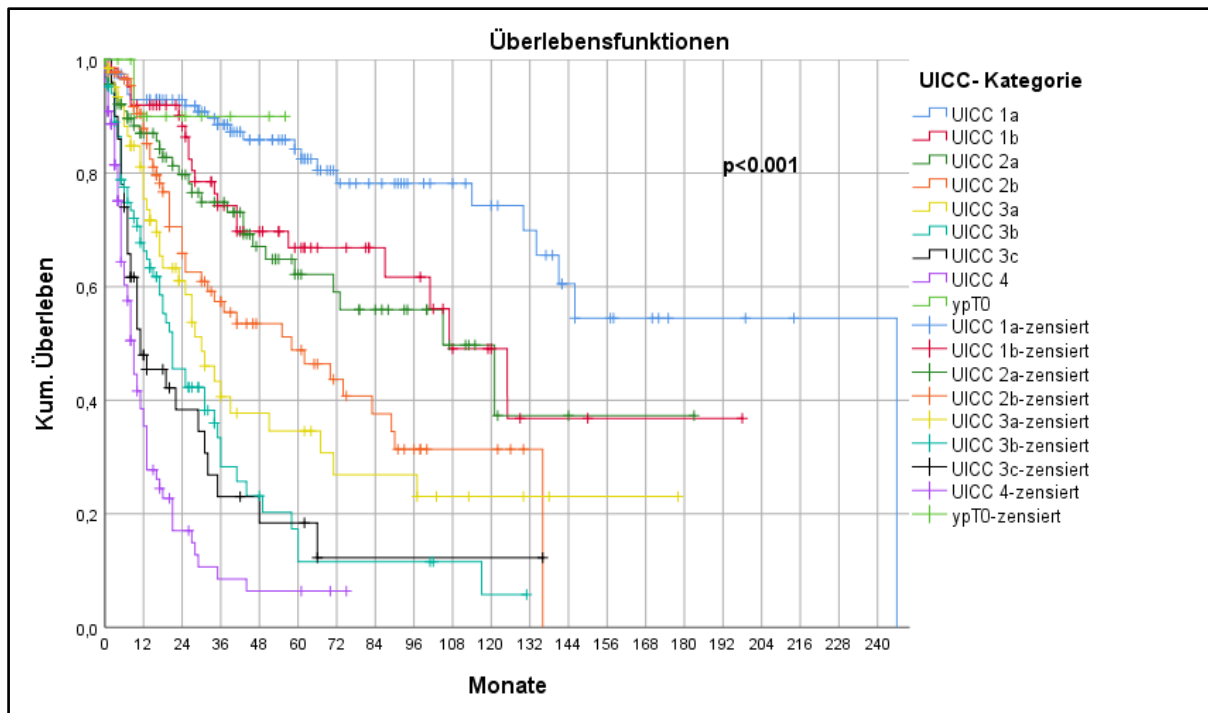


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Überlebenskurven in Abhängigkeit vom detaillierten UICC-Stadium des Gesamtkollektivs

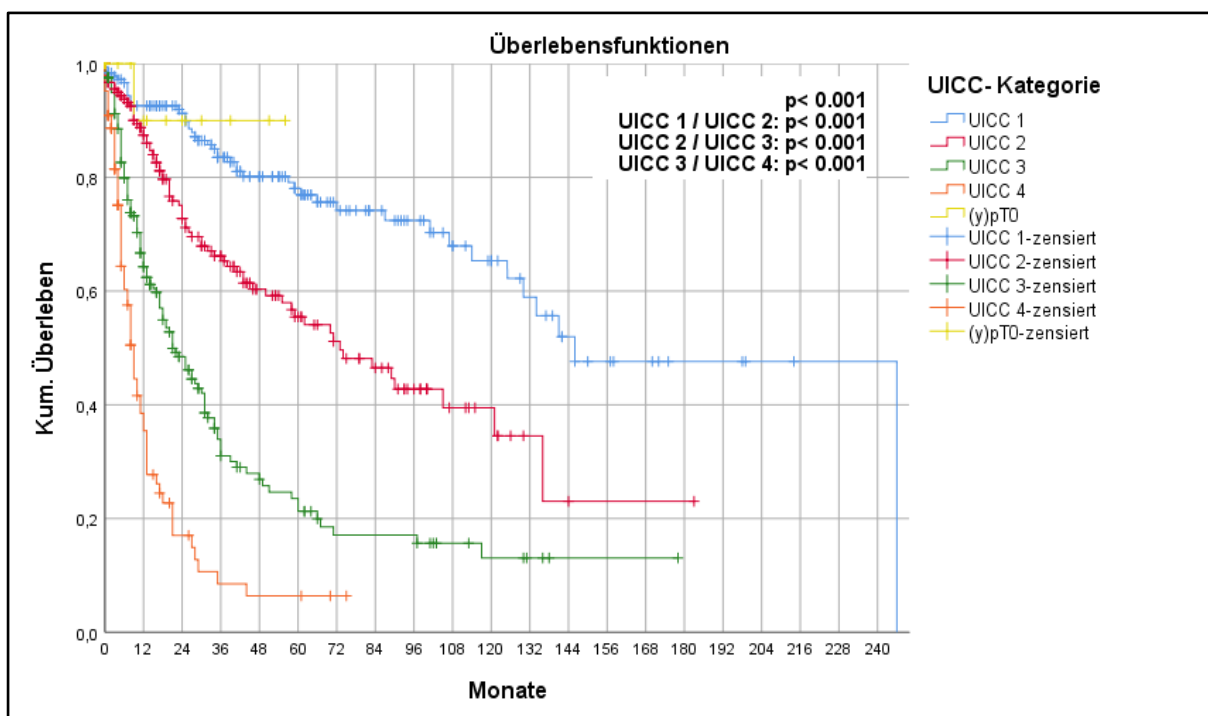


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Überlebenskurven in Abhängigkeit vom zusammengefassten UICC-Stadium des Gesamtkollektivs

Im Log-Rank Test bestätigt sich in beiden Analysen ein signifikanter Unterschied im Überleben ($p < 0.001$). Zudem folgte ein Log-Rank Test mit einem Vergleich der unterschiedlichen UICC-Stadien paarweise in den zusammengefassten Gruppen. Die 5-JÜR liegt im Stadium 1 bei

78%, im Stadium 2 bei 55,5%, im Stadium 3 bei 21,3 % und im Stadium 4 bei unter 6,4 %. Im Log-Rank Test zeigt sich in jeder Schicht ein signifikantes Ergebnis ($p < 0,001$).

Folglich stellt sich die Frage, ob es analog zur pT-Kategorie auch zu einem Shift bei den UICC-Stadien in der post-MAGIC-Ära gekommen ist.

Tabelle 25: Häufigkeitsverteilung der UICC-Stadien in Abhängigkeit vom Operationszeitraum

			Operationszeitraum		Gesamt
			vor der MAGIC-Studie	nach der MAGIC-Studie	
UICC-Kategorie	UICC 1	Anzahl	58	134	192
		% innerhalb von Operationszeitraum	24,3%	28,7%	27,2%
	UICC 2	Anzahl	63	123	186
		% innerhalb von Operationszeitraum	26,4%	26,3%	26,3%
	UICC 3	Anzahl	77	132	209
		% innerhalb von Operationszeitraum	32,2%	28,3%	29,6%
	UICC 4	Anzahl	41	63	104
		% innerhalb von Operationszeitraum	17,2%	13,5%	14,7%
	(y)pT0	Anzahl	0	15	15
		% innerhalb von Operationszeitraum	0,0%	3,2%	2,1%
Gesamt		Anzahl	239	467	706
		% innerhalb von Operationszeitraum	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 26: Chi-Quadrat Test der UICC-Stadien in Abhängigkeit vom Operationszeitraum

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	11,091	4	,026

Aus der Kreuztabelle wird ersichtlich, dass in der prä-MAGIC-Ära 3,7 % mehr Patienten in einem UICC-Stadium 4 operiert wurden. In der post-MAGIC-Ära sind mit 28,7 % mehr Patienten im UICC-Stadium 1 vertreten als in der prä-MAGIC-Ära (24,3%). Ein (y)pT0 Stadium wurde nur in der post-MAGIC-Ära diagnostiziert. Somit wurden signifikant mehr Patienten nach der MAGIC-Studie in einem frühen UICC-Stadium operiert ($p = 0,026$).

4.2.4. Laurén-Klassifikation

Tabelle 27: Häufigkeitsverteilung der Laurén Klassifikation im Gesamtkollektiv

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	intestinaler Typ	175	23,7	39,1	39,1
	diffuser Typ	232	31,5	51,8	90,8
	Mischtyp	41	5,6	9,2	100,0
	Gesamt	448	60,8	100,0	
Fehlend	-1,00	289	39,2		
Gesamt		737	100,0		

Neben den (y)pTN-Stadien wird in der pathologischen Untersuchung auch der histologische Typ des Adenokarzinoms nach Laurén bestimmt.

Im Gesamtkollektiv hatte die Hälfte (51,8%) der Patienten histologisch ein Karzinom vom diffusen Typ. 39,1% der Karzinome wiesen ein Adenokarzinom des intestinalen Typs und 9,2% des Mischtyps auf. Der Einfluss der histologischen Typen auf das Überleben zeigt sich anhand der regenerierten Kaplan-Meier-Kurven.

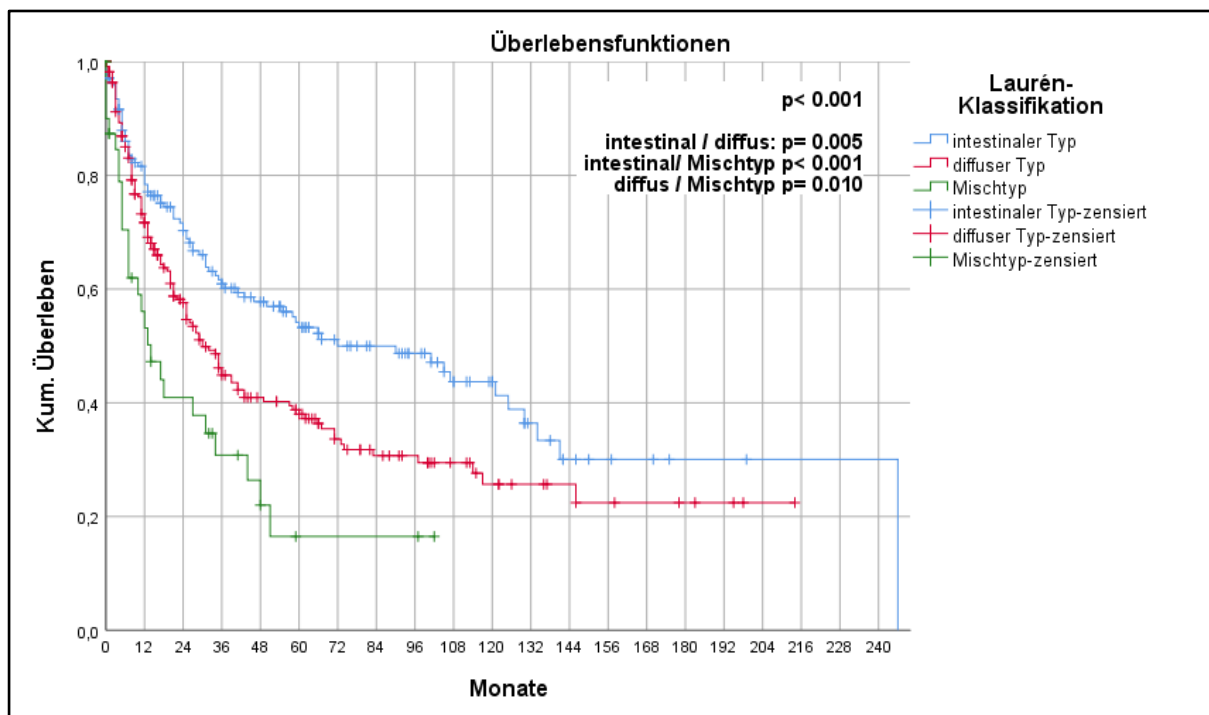


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Überlebenskurven in Abhängigkeit von der Laurén-Klassifikation im Gesamtkollektiv

Aus den Überlebenskurven nach Kaplan-Meier ist zu erkennen, dass Patienten mit Adenokarzinom des intestinalen Typs ein besseres Überleben haben als Patienten mit einem Karzinom des diffusen Typs oder des Mischtyps. So liegt die 5-JÜR bei einem Karzinom mit intestinalem Typ (53,2%) im Vergleich zum diffusen Typ (38%) und Mischtyp (16,5%) höher. Im Log-Rank Test zeigt sich ein statistisch signifikantes Ergebnis.

Nun wird die Verteilung des histologischen Typs nach dem Operationszeitraum bestimmt.

Tabelle 28: Häufigkeitsverteilung der Laurén-Klassifikation in Abhängigkeit vom Operationszeitraum

			Operationszeitraum		Gesamt
			vor der MAGIC-Studie	nach der MAGIC-Studie	
Laurén	Intestinaler Typ	Anzahl	93	82	175
		% innerhalb von Operationszeitraum	39,1%	39,0%	39,1%
	Diffuser Typ	Anzahl	119	113	232
		% innerhalb von Operationszeitraum	50,0%	53,8%	51,8%
	Mischtyp	Anzahl	26	15	41
		% innerhalb von Operationszeitraum	10,9%	7,1%	9,2%
Gesamt		Anzahl	238	210	448
		% innerhalb von Operationszeitraum	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 29: Chi-Quadrat Test der Laurén-Klassifikation in Abhängigkeit vom Operationszeitraum

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	2,056	2	,358

Bei den histologischen Typen nach Laurén scheint die Verteilung zwischen beiden Operationszeiträumen ähnlich geblieben zu sein. Bei gleichgebliebenem Anteil an intestinalen Tumoren, war in der post-MAGIC-Ära der Anteil an diffusen Magenkarzinomen minimal um 3,8% gestiegen. Entsprechend lag der Anteil der Karzinome mit einem Mischtyp um 3,8% niedriger in der post-MAGIC-Ära.

Analysiert man die Häufigkeiten der Laurén-Klassifikation mit dem Chi-Quadrat Test, ergibt sich zwischen den Jahren 1996-2006 und 2006-2019 kein statistisch signifikanter Unterschied in der Verteilung ($p=0,358$).

4.3 Neoadjuvante Therapie

4.3.1. Vorbehandlung vs. primäre Operation

Unter anderem hat sich mit der MAGIC-Studie die perioperative Chemotherapie in der Therapie des Magenkarzinoms etabliert.⁶⁰ Nachfolgend werden die neoadjuvanten Behandlungen der Patienten aus der Uniklinik Köln näher beleuchtet.

Tabelle 30: Häufigkeitsverteilung der Vorbehandlung im Gesamtkollektiv

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	keine Vorbehandlung	433	58,8	58,8	58,8
	neoadjuvante Behandlung	304	41,2	41,2	100,0
	Gesamt	737	100,0	100,0	

Zwischen März 1996 und März 2019 wurden an der Uniklinik Köln 304 (41,2%) Patienten nach einer neoadjuvanten Therapie und 433 (58,8%) Patienten direkt operiert. Nun soll der Einfluss der neoadjuvanten Behandlung auf das Überleben erörtert werden.

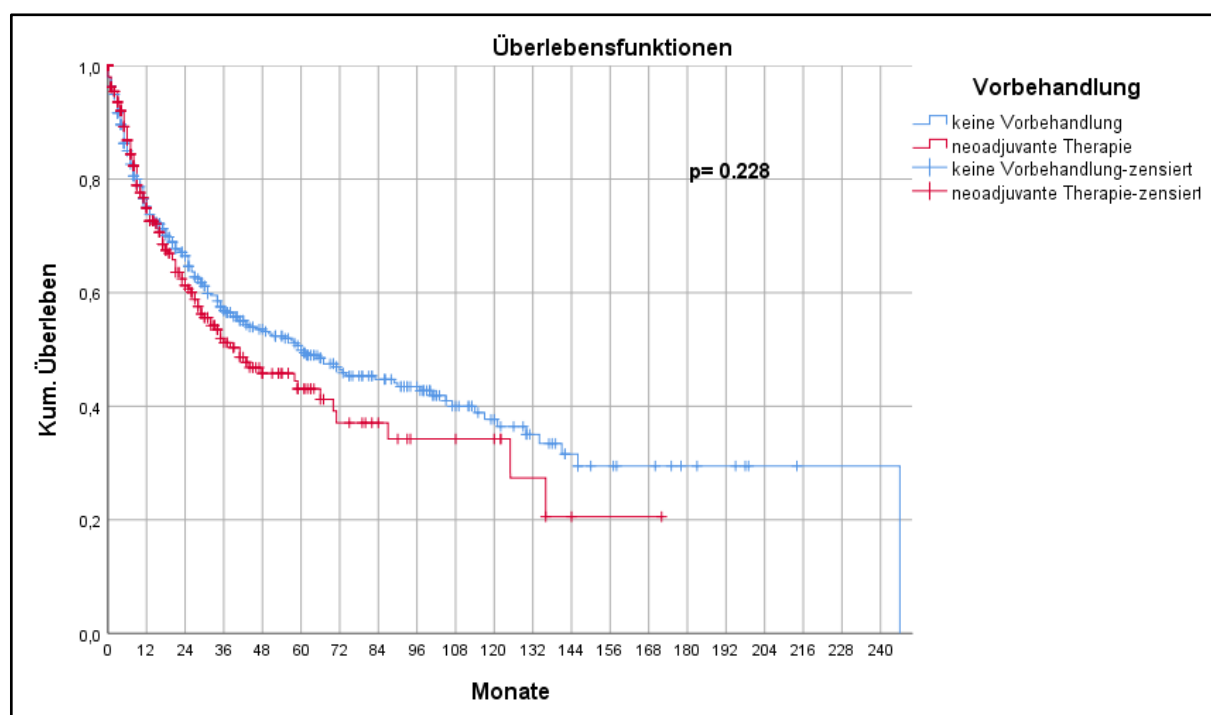


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Überlebenskurven in Abhängigkeit von neoadjuvanter Therapie im Kollektiv ohne Fernmetastasen

Wie anhand dieser Überlebenskurven zu erkennen, scheint die neoadjuvante Therapie mit einem schlechteren Überleben assoziiert zu sein. So liegt die 5-JÜR der vortheraPIerten Patienten bei 43,1% und bei direkt operierten Patienten bei 49,8%. Im Log-Rank Test ist dieser Unterschied nicht signifikant ($p=0,228$).

Nachträglich soll die neoadjuvante Therapie nach der klinische T-Kategorie untersucht werden, da u.a. diese entscheidend für die Gabe der Therapie ist.⁹

Tabelle 31: Häufigkeitsverteilung der Vorbehandlung in Abhängigkeit der klinischen T-Kategorie

			Neoadjuvante Therapie		Gesamt
			nein	Ja	
uT	uT1	Anzahl	45	0	45
		% innerhalb von uT	100,0%	0,0%	100,0%
	uT2	Anzahl	53	17	70
		% innerhalb von uT	75,7%	24,3%	100,0%
	uT3	Anzahl	73	82	155
		% innerhalb von uT	47,1%	52,9%	100,0%
	uT4	Anzahl	76	48	124
		% innerhalb von uT	61,3%	38,7%	100,0%
Gesamt		Anzahl	247	147	394
		% innerhalb von uT	62,7%	37,3%	100,0%

Im gesamten Zeitraum wurde bei den Patienten mit uT1-Tumoren keine neoadjuvante Behandlung angewandt. Bei den Patienten mit uT2-Tumoren erhielten knapp ein Viertel (24,3%) eine neoadjuvante Therapie und der Anteil einer neoadjuvanten Vorbehandlung lag bei den Patienten mit uT3-Tumoren bei 52,9%. Die Patienten mit uT4-Tumoren hingegen wurden zu 38,7% neoadjuvant vorbehandelt. Nachfolgend soll nun die Auswirkung der neoadjuvanten Therapie auf das Überleben der nichtmetastasierten Patienten in den klinischen T-Stadien uT2 und uT3/T4 angeschaut werden.

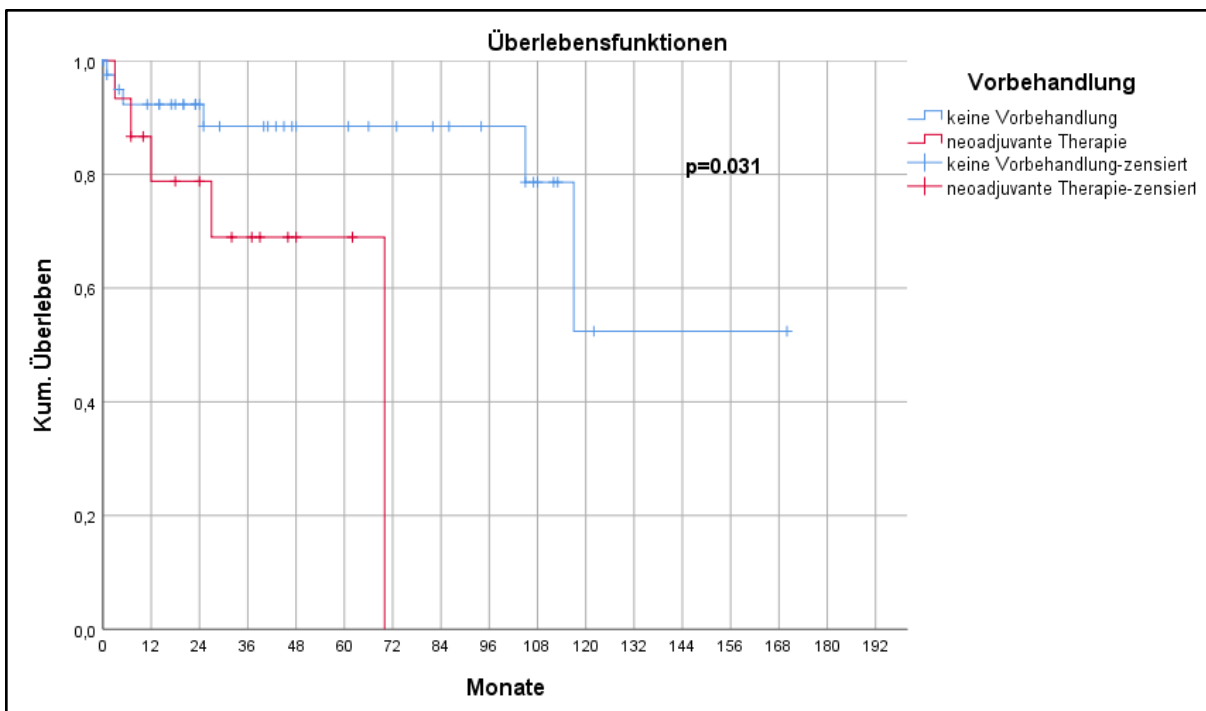


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Überlebenskurven in Abhängigkeit von neoadjuvanter Therapie im uT2-Kollektiv ohne Fernmetastasen

Bei den uT2 Tumoren zeigt sich bei einer 2-JÜR von 88,5% für Patienten ohne neoadjuvante Therapie ein Überlebensvorteil im Vergleich zu den Patienten mit Vorbehandlung (2-JÜR: 68,9%). Dieses Ergebnis ist statistisch signifikant ($p=0,031$)

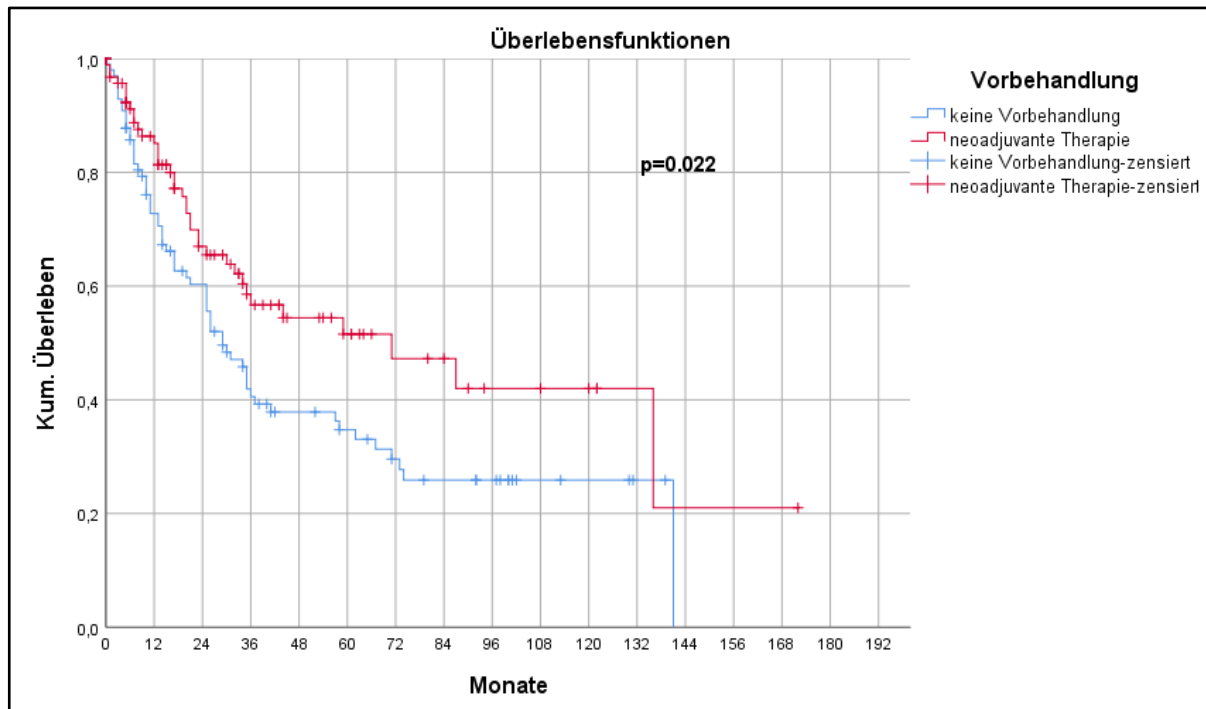


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Überlebenskurven in Abhängigkeit von neoadjuvanter Therapie im cT3/ cT4-Kollektiv ohne Fernmetastasen

Die Kaplan-Meier-Kurve der Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren (uT3/T4) zeigt eine 3-JÜR von 40,6% für Patienten ohne neoadjuvanter Therapie. Patienten mit neoadjuvanter Therapie weisen eine 3-JÜR von 56,7% auf. Somit besteht ein signifikanter Überlebensvorteil der neoadjuvant therapierten Patienten ($p=0,022$).

Nun soll die Fragen geklärt werden, wie häufig die neoadjuvante Therapie prä-MAGIC und post-MAGIC verabreicht wurde.

Tabelle 32: Häufigkeitsverteilung der Vorbehandlung in Abhängigkeit vom Operationszeitraum

			Operationszeitraum		Gesamt
			vor der MAGIC- Studie	nach der MAGIC- Studie	
Vorbehandlung	keine Vorbehandlung	Anzahl	212	221	433
		% innerhalb von Operationszeitraum	83,1%	45,9%	58,8%
	neoadjuvante Therapie	Anzahl	43	261	304
		% innerhalb von Operationszeitraum	16,9%	54,1%	41,2%
Gesamt		Anzahl	255	482	737
		% innerhalb von Operationszeitraum	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 33: Chi-Quadrat Test der Vorbehandlung in Abhängigkeit vom Operationszeitraum

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	95,675	1	,000

Aus der Kreuztabelle wird ersichtlich, dass nach Veröffentlichung der MAGIC-Trial deutlich mehr Patienten vorbehandelt wurden. So erhielten 261 (54,1%) der Patienten nach der MAGIC-Studie und 43 (16,9%) der Patienten vor dem 30.10.2006 eine neoadjuvante Chemotherapie. Im Chi-Quadrat Test bestätigt sich dieser Unterschied ($p < 0,001$).

4.3.2 Neoadjuvante Regime

Unter der Kategorie neoadjuvante Therapie sind mehrere Regime zusammengefasst. Nun werden sie untereinander verglichen.

Tabelle 34: Häufigkeitsverteilung der Vorbehandlung im Gesamtkollektiv

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	CTx (unbekanntes Regime)	49	16,1	16,1	16,1
	RCTx (Radio- + Chemotherapie)	40	13,2	13,2	29,3
	FLOT	118	38,8	38,8	69,1
	ECF	61	20,1	20,1	88,2
	PLF	30	9,9	9,9	98,0
	andere Regime	6	2,0	2,0	100,0
	Gesamt	304	100,0	100,0	

Nach Aufschlüsselung der Vorbehandlung nach den chemotherapeutischen Regimen wird ersichtlich, dass der größte Teil der Patienten eine neoadjuvante Chemotherapie nach dem FLOT-Schema erhalten hat ($n=118$; 38,8%). Bei 61 (20,1%) Patienten wurde eine neoadjuvante Therapie nach dem ECF/ MAGIC-Regime angewandt. Zu beachten ist, dass bei 49 Patienten (16,1%) das genaue Regime der Vorbehandlung nicht identifiziert werden konnte.

Um die drei großen neoadjuvanten chemotherapeutischen Regime näher zu untersuchen, muss zunächst geklärt werden, wann sie verabreicht wurden.

Tabelle 35: Häufigkeitsverteilung der Neoadjuvanz in Abhängigkeit vom Operationsjahr

		Neoadjuvante Chemotherapie			Gesamt
		FLOT	ECF	PLF	
OP-Jahr	1997	0	0	5	5
	1998	0	0	2	2
	1999	0	0	1	1
	2000	0	0	4	4
	2002	0	0	1	1
	2004	0	0	1	1
	2005	0	0	2	2
	2006	0	1	3	4
	2007	0	10	1	11
	2008	0	10	0	10
	2009	1	2	1	4
	2010	2	5	1	8
	2011	3	12	0	15
	2012	3	9	3	15
	2013	8	5	2	15
	2014	12	5	1	18
	2015	24	0	2	26
	2016	16	1	0	17
	2017	17	0	0	17
	2018	30	1	0	31
	2019	2	0	0	2
Gesamt		118	61	30	209

Wie aus der Tabelle ersichtlich, wurde vor 2006 nur eine Kombinationstherapie mit einem Platinderivat und einem Folsäureantagonisten (PLF) genutzt. Ab 2006 wurde dann die neoadjuvante Chemotherapie mit dem ECF-Schema (MAGIC) eingeführt. Der erste Patient mit dem FLOT-Regime wurde 2009 therapiert. Ab 2013 war der Anteil an Patienten mit dem MAGIC-Regime in der neoadjuvanten Chemotherapie bei 33% und wurde nach und nach durch das FLOT-Regime (53,3%) ersetzt.

Ab 2015 wurde das MAGIC-Regime kaum mehr angewandt.

Nachfolgend wird das Überleben der Patienten anhand der neoadjuvanten Regime untersucht.

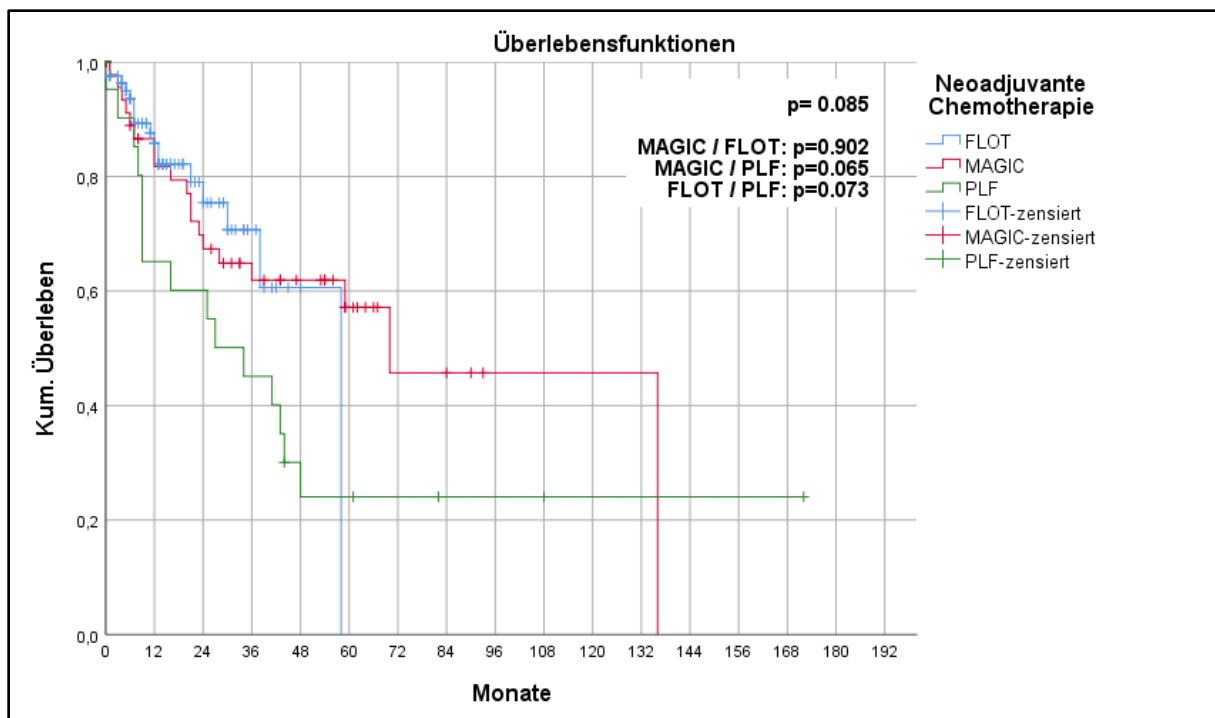


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Überlebenskurven in Abhängigkeit von neoadjuvanten Regime bei Patienten ohne Fernmetastasen

Bei dem Vergleich der Kaplan-Meier-Kurven der nichtmetastasierten Patienten in Abhängigkeit der chemotherapeutischen Regime entsteht der Eindruck, dass die Patienten mit einem PLF-Regime ein schlechteres Überleben aufweisen als Patienten mit einer neoadjuvanten Behandlung mit dem FLOT- oder ECF-Regime. So beträgt die 3-JÜR mit dem PLF-Regime 45,1 %, beim MAGIC-Regime 61,9 % und beim FLOT-Regime 60,6%.

In der Cox-Regression mit zeitabhängigen Kovariaten zeigt sich ein nichtsignifikantes Ergebnis ($p=0,185$).

Im Log-Rank Test ist ein Trend hin zum schlechteren Überleben der Patienten mit einem PLF-Regime im Vergleich zu Patienten mit dem MAGIC- oder FLOT-Regime ($p=0,065$; $p=0,073$) nachweisbar. Zwischen Patienten mit dem MAGIC- und FLOT-Regime zeigt sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,902$).

4.3.3. Ansprechen auf die Vorbehandlung

Das Ansprechen des Tumors auf eine neoadjuvante Therapie kann klinisch im Rahmen des Restagings und pathologisch durch den Anteil an vitalen Tumorzellen beurteilt werden.⁹ Folgend wird der prognostische Faktor „vitale Tumorzellen“ als Korrelat auf das Ansprechen des Tumors untersucht. In der folgenden Tabelle bietet sich zunächst ein Überblick über das Ansprechen der vorbehandelten Tumore an der Uniklinik Köln.

Tabelle 36: Häufigkeitsverteilung des Ansprechens auf eine neoadjuvante Therapie

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	>50% vitale Tumorzellen	93	30,6	51,4	51,4
	<50% vitale Tumorzellen	45	14,8	24,9	76,2
	<10% vitale Tumorzellen	30	9,9	16,6	92,8
	keine vitalen Tumorzellen	13	4,3	7,2	100,0
	Gesamt	213	70,1	100,0	
Fehlend	-1,00	123	40,5		
Gesamt		304	100,0		

51,4% der Patienten mit einer Vorbehandlung wiesen mehr als 50% vitale Tumorzellen in der pathologischen Untersuchung auf. Bei 24,9% der Patienten waren zwischen 10-50% vitale Tumorzellen enthalten. Weniger als 10% vitale Tumorzellen waren bei 16,6% der Patienten zu finden. Eine komplette Remission (keine vitalen Tumorzellen) war bei 7,2% der Patienten eingetroffen.

Nun soll der prognostische Faktor anhand des Überlebens erörtert werden.

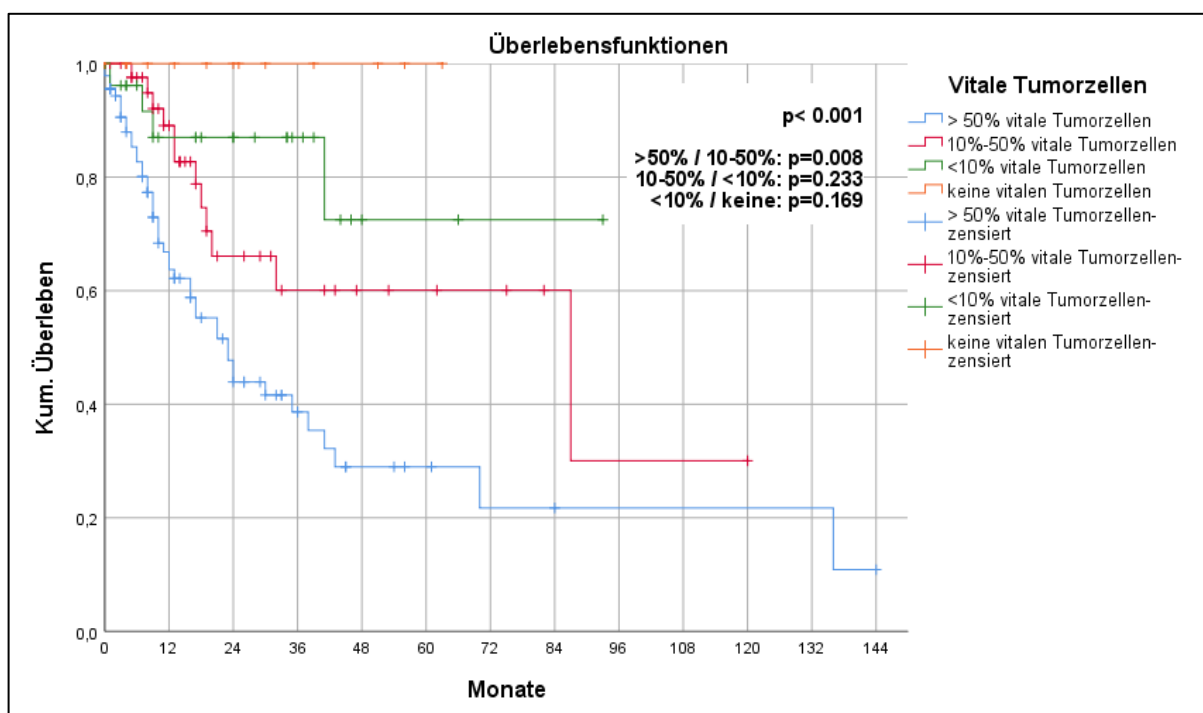


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Überlebenskurven in Abhängigkeit vom Ansprechen auf die neoadjuvante Therapie

Die Kaplan-Meier-Kurven zeigen bei Abnahme der vitalen Tumorzellen eine Zunahme des Überlebens. So liegt die 3-JÜR bei Patienten mit mehr als 50% vitalen Tumorzellen bei 38,6%, mit 10-50% vitalen Tumorzellen bei 60,1% und mit weniger als 10% vitalen Tumorzellen bei über 75,5%. Bei Patienten mit einer „complete Response“ sind keine Todesfälle im Beobachtungszeitraum aufgetreten.

Ob diese Ergebnisse signifikant sind, wird anhand des Log-Rank Testes untersucht. Patienten mit mehr als 50% vitalen Tumorzellen haben ein signifikant schlechteres Überleben als Patienten mit 10%-50% vitalen Tumorzellen ($p=0,008$), weniger als 10% vitalen Tumorzellen ($p=0,002$) und bei Patienten ohne Tumorzellen ($p=0,003$). Zwischen den Patienten in der Gruppe mit 10%-50% vitalen Tumorzellen und den Patienten mit unter 10% vitalen Tumorzellen gibt es keinen signifikanten Unterschied im Überleben ($p=0,233$). Auch weisen Patienten mit einer „complete Response“ keinen Überlebensvorteil zu den Patienten mit weniger als 10% vitalen Tumorzellen auf ($p=0,169$).

Anschließend wird verglichen, wie das Ansprechen des Tumors innerhalb der neoadjuvanten Regime ist.

Tabelle 37: Häufigkeitsverteilung der vitalen Tumorzellen in Abhängigkeit vom neoadjuvanten Regime

			CTX			Gesamt
			PLF	MAGIC	FLOT	
Vitale Tumorzellen	>50% vitale Tumorzellen	Anzahl	11	22	39	72
		% innerhalb von CTX	68,8%	59,5%	45,9%	52,2%
	<50% vitale Tumorzellen	Anzahl	2	10	24	36
		% innerhalb von CTX	12,5%	27,0%	28,2%	26,1%
	<10% vitale Tumorzellen	Anzahl	3	3	13	19
		% innerhalb von CTX	18,8%	8,1%	15,3%	13,8%
	keine vitalen Tumorzellen	Anzahl	0	2	9	11
		% innerhalb von CTX	0,0%	5,4%	10,6%	8,0%
Gesamt		Anzahl	16	37	85	138
		% innerhalb von CTX	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 38: Exakter Test nach Fisher über die Häufigkeitsverteilung der vitalen Tumorzellen in Abhängigkeit vom neoadjuvanten Regime

	Wert	Exakte Signifikanz (2-seitig)
Exakter Test nach Fisher	5,995	,404

Beim Aufteilen der Tumorresponse nach den neoadjuvanten chemotherapeutischen Regimen wird ersichtlich, dass 68,8% der Patienten mit dem PLF-Regime mehr als 50% vitale Tumorzellen aufwiesen. 18,8% der Patienten hatten einen Anteil unter 10% vitale Tumorzellen im untersuchten Gewebe. Eine „complete Response“ wurde mit PLF in keinem Fall erreicht. Auch beim MAGIC-Regime war der Anteil an Patienten mit schlechtem Ansprechen (>50% vitale Tumorzellen) mit 59,5% am größten. In der ECF-Gruppe konnte bei zwei Patienten (5,4%) eine „complete Response“ in der Histologie nachgewiesen werden. Beim FLOT-Regime war der Anteil an Patienten mit schlechtem Ansprechen im Vergleich mit den beiden anderen Regimen mit 45,9% am kleinsten. Mit dem FLOT-Regime hatten neun Patienten (10,6%) eine „complete Response“ erreicht.

Wendet man den exakten Test nach Fisher an dieser Kreuztabelle an, erhält man ein nicht signifikantes Ergebnis ($p=0,404$). Somit ist statistisch kein Unterschied im pathologischen Tumoransprechen zwischen den unterschiedlichen Regimen nachweisbar.

4.4 Chirurgische Therapie

4.4.1. Zugangsweg

Auf eine neoadjuvante Vorbehandlung folgend sollte die chirurgische Therapie des Magenkarzinoms erfolgen. Die Gastrektomie kann sowohl klassisch offen oder auch laparoskopisch/ robotisch erfolgen.⁹ In der folgenden Tabelle sind die Häufigkeiten der Zugangswege dargestellt.

Tabelle 39: Häufigkeitsverteilung des operativen Zugangsweges im Gesamtkollektiv

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Offen	688	93,4	98,7	98,7
	laparoskopisch/ robotisch	9	1,2	1,3	100,0
	Gesamt	697	94,6	100,0	
Fehlend	-1,00	40	5,4		
Gesamt		737	100,0		

Es wurden 98,7% der Patienten durch einen offenen Zugangsweg operiert und 1,3% laparoskopisch/ robotisch gastrektomiert.

4.4.2. Resektionsausmaß

Bei einem Magenkarzinom kann das Resektionsausmaß unterschiedlich sein. Hier werden zunächst die fünf Operationsausmäße im Gesamtkollektiv aufgelistet.

Tabelle 40: Häufigkeitsverteilung des Resektionsausmaß im Gesamtkollektiv

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	transhiatal erweiterte Gastrektomie	300	40,7	40,7	40,7
	totale Gastrektomie	318	43,1	43,1	83,9
	subtotale Gastrektomie	70	9,5	9,5	93,4
	Fundusresektion	2	,3	,3	93,6
	Restgastrektomie	38	5,2	5,2	98,8
	Totale Gastrektomie mit subtotaler Ösophagektomie	9	1,2	1,2	100,0
	Gesamt	737	100,0	100,0	

300 (40,7%) Patienten wurden mit einer transhiatalen Erweiterung gastrektomiert. Eine totale Gastrektomie wurde bei 318 (43,1%) Patienten durchgeführt und bei 70 (9,5%) Patienten genügte eine subtotale Entfernung. Bei zwei Patienten (0,3%) wurde der Fundus reseziert. 38 (5,2%) Patienten waren bereits zuvor am Magen operiert worden, folglich erfolgte an der Uniklinik Köln eine Gastrektomie des Restmagens. Neun Patienten (1,2%) wurden mit einer kombinierten Operation aus totaler Gastrektomie und subtotaler Ösophagektomie behandelt. Bei acht dieser Patienten wurde die ausgedehnte Operation aufgrund einer flächenhaften

Infiltration des Magens und des Ösophagus durchgeführt. Bei einem Patienten erfolgte dies aufgrund einer Ösophagusperforation bei einem Korpuskarzinom.

Der Resektionsausmaß ist u.a. abhängig von der Lokalisation.⁹ Wie diese beiden Faktoren im vorliegenden Patientenkollektiv zusammenhängen wird folgend analysiert.

Tabelle 41: Häufigkeitsverteilung des Resektionsausmaße in Abhängigkeit der Lokalisation

			Lokalisation			
			GEJ	proximaler Magen	Korpus	distaler Magen
Resektionsausmaß	transhiatal erweiterte Gastrektomie	Anzahl	232	40	14	4
		% innerhalb von Resektionsausmaß	77,3%	13,3%	4,7%	1,3%
	totale Gastrektomie	Anzahl	28	15	159	106
		% innerhalb von Resektionsausmaß	8,9%	4,7%	50,3%	33,5%
	subtotale Gastrektomie	Anzahl	0	0	18	52
		% innerhalb von Resektionsausmaß	0,0%	0,0%	25,7%	74,3%
	Fundusresektion	Anzahl	0	2	0	0
		% innerhalb von Resektionsausmaß	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%
	Restgastrektomie	Anzahl	3	0	1	0
		% innerhalb von Resektionsausmaß	7,9%	0,0%	2,6%	0,0%
totale Gastrektomie mit subtotaler Ösophagektomie	Anzahl	4	3	1	0	
	% innerhalb von Resektionsausmaß	44,4%	33,3%	11,1%	0,0%	
Gesamt		Anzahl	267	60	193	162
		% innerhalb von Resektionsausmaß	36,3%	8,2%	26,3%	22,0%

			Lokalisation		
			ganzer Magen	Magenstumpf	Gesamt
Resektionsausmaß	transhiatal erweiterte Gastrektomie	Anzahl	10	0	300
		% innerhalb von Resektionsausmaß	3,3%	0,0%	100,0%
	totale Gastrektomie	Anzahl	8	0	316
		% innerhalb von Resektionsausmaß	2,5%	0,0%	100,0%
	subtotale Gastrektomie	Anzahl	0	0	70
		% innerhalb von Resektionsausmaß	0,0%	0,0%	100,0%
	Fundusresektion	Anzahl	0	0	2
		% innerhalb von Resektionsausmaß	0,0%	0,0%	100,0%
	Restgastrektomie	Anzahl	0	34	38
		% innerhalb von Resektionsausmaß	0,0%	89,5%	100,0%
	totale Gastrektomie mit subtotaler Ösophagektomie	Anzahl	1	0	9
		% innerhalb von Resektionsausmaß	11,1%	0,0%	100,0%
Gesamt		Anzahl	19	34	735
		% innerhalb von Resektionsausmaß	2,6%	4,6%	100,0%

Vergleicht man die Resektionsausmaße, waren 90,6 % der Karzinome mit einer transhiatal erweiterten Gastrektomie proximal des Korpus lokalisiert. 232 Patienten (77,3%) hatten ein Adenokarzinom des GEJs und 40 (13,3%) des proximalen Magens.

Die Verteilung bei den totalen Gastrektomien ist heterogener. Hier war die Hälfte der totalen Gastrektomien mit 159 (50,3%) Karzinome im Korpus und etwa ein Drittel ($n=106$; 33,5%) im distalen Magen lokalisiert. Zusammen deckten sie 83,8% der Tumore mit einer totalen Gastrektomie ab.

Eine subtotale Gastrektomie konnte nur bei Korpus-Karzinomen und distalen Magenkarzinomen durchgeführt werden. So wurden 52 (74,3%) subtotale Resektionen bei einem distalen Magenkarzinom und 18 (25,7%) bei einem Korpus-Karzinom durchgeführt. Von den 38 Restgastrektomien waren 34 (89,5%) Magenstumpfkarcinome.

Bei den Patienten mit ausgedehntem Resektionsausmaß mit totaler Gastrektomie mit subtotaler Ösophagektomie waren bei acht Patienten Tumoranteile im oberen Drittel lokalisiert (88,9%). Bei dem neunten Patienten war der Tumor wie bereits oben erwähnt im Korpus lokalisiert.

Ob nun das Resektionsausmaß einen Einfluss auf das Überleben hat, wird anhand einer Analyse nach Kaplan-Meier erforscht.

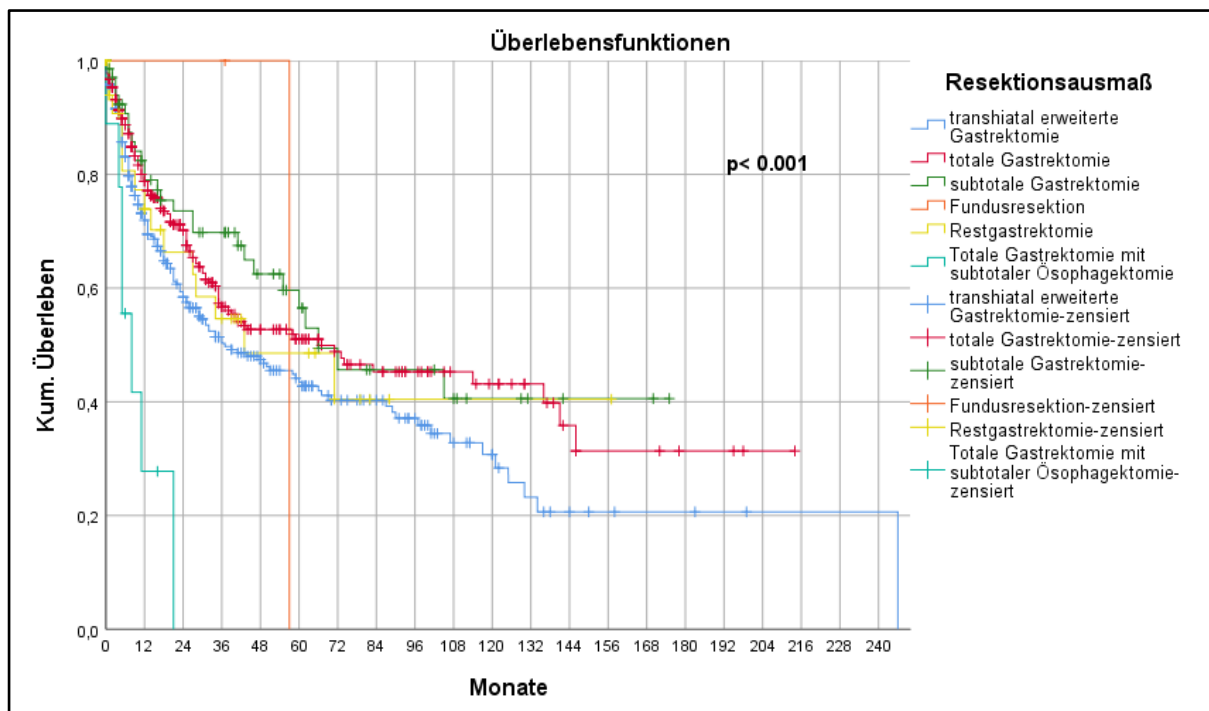


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Überlebenskurven in Abhängigkeit vom Resektionsausmaß im Gesamtkollektiv

Anhand des Verlaufs der Kaplan-Meier-Kurve ist zu vermuten, dass Patienten mit einer transhiatalen Gastrektomie ein schlechteres Überleben aufweisen als Patienten mit einer totalen oder subtotalen Gastrektomie. So liegt die 5-JÜR bei den Patienten mit einer

transhiatalen Gastrektomie bei 43,5%, bei den Patienten mit einer totalen Gastrektomie bei 51%, bei Patienten mit subtotaler Gastrektomie bei 56,5% und bei Patienten mit Gastrektomie des Restmagens bei 48,5%. Patienten mit einer ausgedehnten Resektion des Magens und des subtotalen Ösophagus weisen ein medianes Überleben von 8 Monaten auf. In der Cox-Regression mit zeitabhängigen Kovariaten zeigt sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,986$).

Tabelle 42: Log-Rank Test in Abhängigkeit des Resektionsausmaßes

		Paarweise Vergleiche					
		transhiatal erweiterte Gastrektomie		totale Gastrektomie		subtotale Gastrektomie	
Resektionsausmaß		Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	transhiatal erweiterte Gastrektomie			5,372	,020	4,079	,043
	totale Gastrektomie	5,372	,020			,495	,482
	subtotale Gastrektomie	4,079	,043	,495	,482		
	Fundusresektion	,152	,697	,033	,856	,017	,895
	Restgastrektomie	,236	,627	,137	,711	,698	,404
	totale Gastrektomie mit subtotaler Ösophagektomie	11,498	,001	19,801	,000	17,734	,000

		Paarweise Vergleiche					
		Fundusresektion		Restgastrektomie		totale Gastrektomie mit subtotaler Ösophagektomie	
Resektionsausmaß		Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	transhiatal erweiterte Gastrektomie	,152	,697	,236	,627	11,498	,001
	totale Gastrektomie	,033	,856	,137	,711	19,801	,000
	subtotale Gastrektomie	,017	,895	,698	,404	17,734	,000
	Fundusresektion			,068	,795	3,825	,050
	Restgastrektomie	,068	,795			8,770	,003
	totale Gastrektomie mit subtotaler Ösophagektomie	3,825	,050	8,770	,003		

Um zu bestätigen, dass Patienten, die durch eine transhiatal erweiterte Gastrektomie behandelt wurden, ein schlechteres Überleben aufweisen, wird der Log-Rank Test angewandt. Zu erkennen ist hier, dass das Überleben der Patienten mit transhiataler Erweiterung signifikant schlechter ist als der Patienten mit totaler Gastrektomie ($p=0,02$) und subtotaler Gastrektomie ($p=0,043$). Patienten mit einer ausgedehnten Operation (totalen Gastrektomie und subtotale Ösophagektomie) haben das schlechteste Überleben. So verlaufen diese signifikant schlechter als Patienten mit einer transhiatal erweiterten Gastrektomie ($p=0,001$). Die restlichen Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant im Überleben. Ob und wie die Verteilung des Resektionsausmaßes sich in zwischen der prä- und post-MAGIC-Ära unterscheidet wird anhand der folgenden Tabelle geklärt.

Tabelle 43: Häufigkeitsverteilung des Resektionsausmaßes in Abhängigkeit vom Operationszeitraum

			Operationszeitraum		Gesamt
			vor der MAGIC-Studie	nach der MAGIC-Studie	
Resektionsausmaß	transhiatal erweiterte Gastrektomie	Anzahl	111	189	300
		% innerhalb von Operationszeitraum	43,5%	39,2%	40,7%
	totale Gastrektomie	Anzahl	95	223	318
		% innerhalb von Operationszeitraum	37,3%	46,3%	43,1%
	subtotale Gastrektomie	Anzahl	31	39	70
		% innerhalb von Operationszeitraum	12,2%	8,1%	9,5%
	Fundusresektion	Anzahl	1	1	2
		% innerhalb von Operationszeitraum	0,4%	0,2%	0,3%
	Restgastrektomie	Anzahl	15	23	38
		% innerhalb von Operationszeitraum	5,9%	4,8%	5,2%
Gesamt		Anzahl	255	482	737
		% innerhalb von Operationszeitraum	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 44: Exakter Test nach Fisher über die Häufigkeitsverteilung des Resektionsausmaßes in Abhängigkeit vom Operationsjahrzehnt

	Wert	Exakte Signifikanz (2-seitig)
Exakter Test nach Fisher	8,022	,121

Der Anteil an totalen Gastrektomien lag vor der MAGIC-Studie bei 37,3% und nach der MAGIC-Studie bei 46,3%. Zu einer Abnahme kam es bei den subtotalen Gastrektomien. Hier lag die Rate im Zeitraum vor der MAGIC-Studie bei 12,2% und nach der Studie bei 8,1%. In dem exakten Test nach Fisher zeigt diese Veränderung keine statistische Signifikanz ($p=0,121$).

4.4.3. Rekonstruktionsart

Nach der Resektion des Tumors wird eine Rekonstruktion der Magen-Darm Passage durchgeführt.

Nachfolgend ist die Häufigkeitsverteilung der Rekonstruktionsarten an der Uniklinik Köln zwischen 1996 und 2019 dargestellt.

Tabelle 45: Häufigkeitsverteilung der Rekonstruktionsarten im Gesamtkollektiv

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Roux-y + Pouch	100	13,6	13,8	13,8
	Roux-y - Pouch	600	81,4	83,0	96,8
	B2	9	1,2	1,2	98,1
	Koloninterponat	10	1,4	1,4	99,4
	Sonstige	4	,5	,6	100,0
	Gesamt	723	98,1	100,0	
Fehlend	-1	14	1,9		
Gesamt		737	100,0		

Bei 700 (96,8%) von 723 Patienten wurde zur Rekonstruktion die Roux-y Technik genutzt. Von diesen erhielten 100 (13,8%) Patienten eine Rekonstruktion nach Roux-y mit Pouch und 600 (83%) Patienten ohne einen Pouch. Bei neun Patienten (1,2%) wurde eine Rekonstruktion nach Billroth 2 durchgeführt und bei zehn (1,4%) ein Koloninterponat eingesetzt. Vier Patienten wurden in die Gruppe der „sonstigen Rekonstruktionen“ zusammengefasst. Zwei von diesen waren Fundusresektionen, ein Patient erhielt ein Ösophagostoma mit einem Blindverschluss des Duodenums nach Notfallgastroösophagektomie und bei einem Patienten mit einem GEJ-Tumor wurde eine Double-Track Rekonstruktion angewandt. Die Gruppe der „sonstigen Rekonstruktionen“ wird nachfolgend ausgeschlossen.

Ob die Rekonstruktionsart eine bestimmte Rekonstruktionsart mit einem besseren Überleben assoziiert ist, soll anhand der Kaplan-Meier-Kurve analysiert werden.

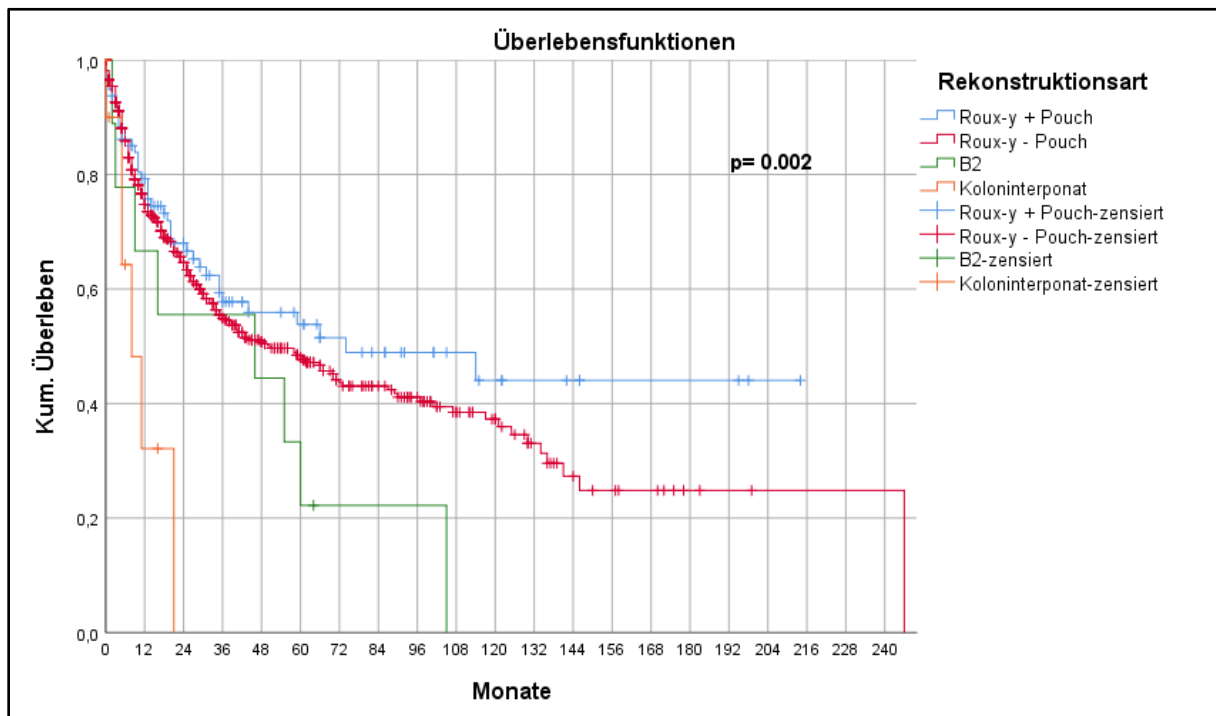


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Überlebenskurven in Abhängigkeit von der Rekonstruktion im Gesamtkollektiv

Wie anhand der Überlebenskurven zu erkennen, scheinen die Patienten mit einer Rekonstruktion nach Roux-y mit Pouch mit einer 5-JÜR von 53,8% das beste Überleben aufzuweisen. Patienten mit einer Roux-y Rekonstruktion ohne Pouch haben eine 5-JÜR von 48,1%. Die 5-JÜR mit 22,2% scheint bei den Karzinomen, die mit B2 rekonstruiert wurden, schlechter zu sein. Bei der Rekonstruktion mit Koloninterponat ist der letzte Patient 21 Monaten nach der Operation verstorben.

Ob die Überlebensunterschiede statistisch signifikant sind, zeigt sich anhand des Log-Rank Tests.

Tabelle 46: Log-Rank-Test in Abhängigkeit des Rekonstruktionsart

Paarweise Vergleiche					
Rekonstruktionsart		Roux-y + Pouch		Roux-y - Pouch	
		Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	Roux-y + Pouch			1,352	,245
	Roux-y - Pouch	1,352	,245		
	B2	3,937	,047	2,757	,097
	Koloninterponat	10,065	,002	10,978	,001

Paarweise Vergleiche					
Rekonstruktionsart		B2		Koloninterponat	
		Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	Roux-y + Pouch	3,937	,047	10,065	,002
	Roux-y - Pouch	2,757	,097	10,978	,001
	B2			2,117	,146
	Koloninterponat	2,117	,146		

Beim Betrachten des Log-Rank Tests wird deutlich, dass es keinen signifikanten Unterschied im Überleben zwischen der Roux-y Technik mit Pouch und der ohne Pouch gibt. Beide sind signifikant besser im Vergleich zu der Rekonstruktion mit einem Koloninterponat ($p=0,002$ und $p=0,001$). Die Rekonstruktion mit Pouch weist zudem ein signifikanten Überlebensvorteil im Vergleich zu der Rekonstruktion nach Billroth 2 auf ($p=0,047$). Dieser Überlebensvorteil konnte bei der Roux-y Konstruktion ohne Pouch hingegen nicht bestätigt werden ($p=0,097$).

Wie sich die Rekonstruktionen am Uniklinikum Köln geändert haben, zeigt sich anhand der nachfolgenden Tabelle.

Tabelle 47: Häufigkeitsverteilung der Rekonstruktionsart in Abhängigkeit vom Operationszeitraum

			Operationszeitraum		Gesamt t
			vor der MAGIC- Studie	nach der MAGIC- Studie	
Rekonstruktions- art	Roux-y + Pouch	Anzahl	31	69	100
		% innerhalb von Operationszeitraum	12,4%	14,7%	13,9%
	Roux-y - Pouch	Anzahl	206	394	600
		% innerhalb von Operationszeitraum	82,7%	83,8%	83,4%
	B2	Anzahl	9	0	9
		% innerhalb von Operationszeitraum	3,6%	0,0%	1,3%
	Koloninterponat	Anzahl	3	7	10
		% innerhalb von Operationszeitraum	1,2%	1,5%	1,4%
Gesamt		Anzahl	249	470	719
		% innerhalb von Operationszeitraum	100,0%	100,0%	100,0%

Anhand dieser Kreuztabelle ist zu erkennen, dass alle B2-Rekonstruktionen (n=9) vor der MAGIC-Studie durchgeführt wurden. Bei den anderen Rekonstruktionstechniken ist die Verteilung in etwa gleich.

Tabelle 48: Exakter Test nach Fisher über die Häufigkeitsverteilung der Rekonstruktion in Abhängigkeit vom Operationsjahrzehnt

	Wert	Exakte Signifikanz (2-seitig)
Exakter Test nach Fisher	17,184	,000

Die Verteilung der Rekonstruktionsarten unterscheidet sich signifikant ($p < 0,001$).

4.4.4. Lymphadenektomie

Die D2 Lymphadenektomie (LAD) ist ein fester Bestandteil der operativen Therapie des Magenkarzinoms. Nachfolgend soll geklärt werden, ob das Ausmaß der LAD einen Einfluss auf das Überleben der Patienten hat. Zunächst wird ein Überblick über die durchgeführte LAD der Patienten an der Uniklinik Köln verschaffen.

Tabelle 49: Häufigkeitsverteilung der LAD im Gesamtkollektiv

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	weniger als D2	20	2,7	2,8	2,8
	D2	458	62,1	65,2	68,1
	D2+	224	30,4	31,9	100,0
	Gesamt	702	95,3	100,0	
Fehlend	-1,00	35	4,7		
Gesamt		737	100,0		

Bei 458 (65,2%) der Patienten ist eine Lymphadenektomie (LAD) nach D2 durchgeführt. In 224 (31,9%) der Fälle ist eine Resektion über das Maß der D2 LAD erfolgt. 20 (2,7%) haben eine LAD nach D1 oder keine LAD erhalten. Diese werden in der Gruppe „weniger als D2“ zusammengefasst.

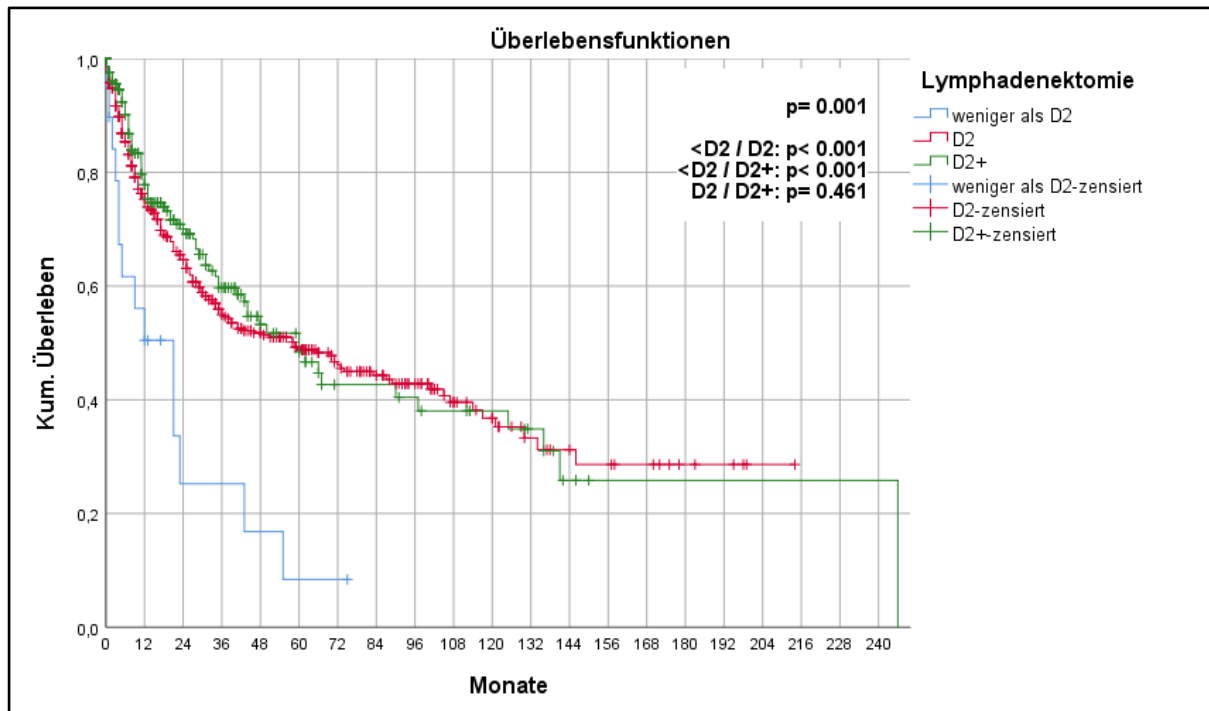


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Überlebenskurven in Abhängigkeit von der Lymphadenektomie im Gesamtkollektiv

An der Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier ist zu erkennen, dass die Überlebenskurven von Patienten, die eine D2 LAD erhielten und von denen, die eine LAD mehr als D2 erhielten, sehr ähnlich verlaufen. So beträgt die 5-JÜR bei den Patienten mit D2 LAD 49,3% und bei D2+ LAD Patienten 48,4%. Patienten mit einer LAD unter D2 haben eine 5-JÜR von 8,4%.

In einer Cox-Regressionsanalyse mit zeitabhängiger Kovariate konnte gezeigt werden, dass die Annahme eines proportionalen Hazards nicht verletzt ist ($p=0,319$).

Der Log-Rank bestätigt, dass die D2 und die D2+ LAD keinen signifikanten Unterschied aufzeigen ($p=0,497$). Sie sind beide signifikant besser als eine reduzierte LAD ($p<0,001$).

Nun wird die Verteilung der LADs nach dem Operationszeitraum untersucht.

Tabelle 50: Häufigkeitsverteilung der LAD in Abhängigkeit vom Operationszeitraum

			Operationszeitraum		Gesamt
			vor der MAGIC-Studie	nach der MAGIC-Studie	
Lymphadenektomie	weniger als D2	Anzahl	12	8	20
		% innerhalb von Operationszeitraum	5,1%	1,7%	2,8%
	D2	Anzahl	160	298	458
		% innerhalb von Operationszeitraum	67,8%	63,9%	65,2%
	D2+	Anzahl	64	160	224
		% innerhalb von Operationszeitraum	27,1%	34,3%	31,9%
Gesamt		Anzahl	236	466	702
		% innerhalb von Operationszeitraum	100,0%	100,0%	100,0%

Wie anhand der Kreuztabelle zu erkennen, wurden vor der MAGIC-Studie bei 12 (5,1%) Patienten eine LAD unter dem D2 Ausmaß durchgeführt. Nach der MAGIC-Studie waren es acht Patienten (1,7%). Die LAD nach D2+ nahm in der post-MAGIC-Ära um 7,2% zu. Nachfolgend wird ein Chi-Quadrat Test durchgeführt, der die Verteilung in den Operationszeiträumen vergleicht.

Tabelle 51: Chi-Quadrat Test der Häufigkeitsverteilung der LAD in Abhängigkeit des Operationszeitraums

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	9,150	2	,010

Am p-Wert des Chi-Quadrat Testes ist zu erkennen, dass es einen signifikanten Unterschied in der Verteilung der LAD zwischen den zwei Operationszeiträumen gibt ($p=0,010$).

4.4.5. R-Kategorie

Ziel einer operativen Therapie des Magenkarzinoms ist es, den Tumor komplett aus dem Körper zu entfernen. Ob dies gelungen ist, wird in der pathologischen Untersuchung anhand der R-Kategorie bestimmt.⁹

Tabelle 52: Häufigkeitsverteilung des R-Status im Gesamtkollektiv

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	R0	652	88,5	90,6	90,6
	R1	65	8,8	9,0	99,6
	R2	3	,4	,4	100,0
	Gesamt	720	97,7	100,0	
Fehlend	-1,00	17	2,3		
Gesamt		737	100,0		

652 (88,5%) Patienten erhielten zwischen 1996 und 2016 eine R0-Gastrektomie. Bei 65 (8,8%) Patienten waren mikroskopisch noch Tumorzellen am Resektionsrand erkennbar. Bei drei (0,4%) Patienten war noch Tumorgewebe am Resektionsrand makroskopisch erkennbar. Nachfolgend wird untersucht, ob die R-Kategorie Einfluss auf das Überleben der Patienten hat und ob es zu einer Verschiebung in der R-Kategorie zwischen der prä- und der post-MAGIC-Ära gekommen ist.

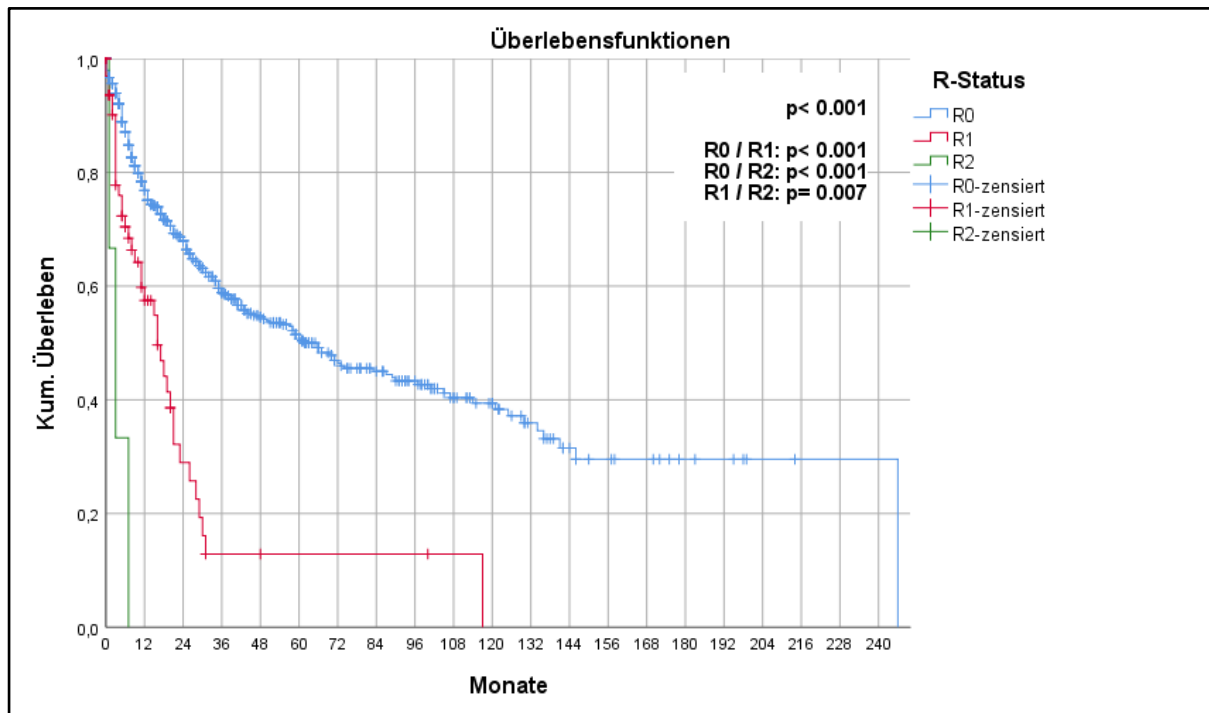


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Überlebenskurven in Abhängigkeit vom R-Status im Gesamtkollektiv

Wie anhand der Kurven zu erkennen, haben die Patienten mit einer R0-Resektion ein besseres Überleben als Patienten mit einer R1- und R2-Resektion. Die 3-JÜR beträgt bei den R0-Patienten 58,8%, bei den R1-Patienten 12,9% und bei den R2 Patienten waren alle nach 7 Monaten verstorben. Im Log-Rank Test bestätigt sich, dass R0 Patienten ein signifikant besseres Überleben als die R1- und R2-resezierten Patienten haben ($p < 0,001$).

Nun wird analysiert, ob sich eine Änderung des R-Status zwischen 1996-2006 und 2006-2019 ergeben hat.

Tabelle 53: Häufigkeitsverteilung des R-Status in Abhängigkeit vom Operationszeitraum

			Operationszeitraum		Gesamt
			vor der MAGIC-Studie	nach der MAGIC-Studie	
R-Status	R0	Anzahl	227	425	652
		% innerhalb von Operationszeitraum	90,4%	90,6%	90,6%
	R1	Anzahl	23	42	65
		% innerhalb von Operationszeitraum	9,2%	9,0%	9,0%
	R2	Anzahl	1	2	3
		% innerhalb von Operationszeitraum	0,4%	0,4%	0,4%
Gesamt		Anzahl	251	469	720
		% innerhalb von Operationszeitraum	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 54: Exakter Test nach Fisher über die Häufigkeitsverteilung des R-Status in Abhängigkeit vom Operationsjahrzehnt

	Wert	Exakte Signifikanz (2-seitig)
Exakter Test nach Fisher	,194	1,000

Aus dem Exakten Test nach Fisher wird deutlich, dass es keinen Unterschied in der R-Kategorie zwischen der prä-MAGIC und post-MAGIC Gruppe gibt ($p=1,0$).

4.5. Postoperative Komplikationen

4.5.1. Dindo-Clavien-Klassifikation

Komplikationen im postoperativen Verlauf werden am Uniklinikum Köln nach Dindo-Clavien unterteilt. Nachfolgend wird die Häufigkeit der Komplikationen im Gesamtkollektiv angezeigt.

Tabelle 55: Häufigkeitsverteilung der Dindo-Clavien-Klassifikation im Gesamtkollektiv

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	keine Komplikation	353	47,9	50,8	50,8
	Dindo-Clavien 1	80	10,9	11,5	62,3
	Dindo-Clavien 2	100	13,6	14,4	76,7
	Dindo-Clavien 3a	66	9,0	9,5	86,2
	Dindo-Clavien 3b	65	8,8	9,4	95,5
	Dindo-Clavien 4a	9	1,2	1,3	96,8
	Dindo-Clavien 4b	4	,5	,6	97,4
	Dindo-Clavien 5	18	2,4	2,6	100,0
	Gesamt	695	94,3	100,0	
Fehlend	-1	42	5,7		
Gesamt		737	100,0		

353 (50,8%) der Patienten hatten postoperativ keine Komplikation. Leichte Komplikationen des ersten Typs nach Dindo-Clavien waren bei 80 (11,5%) und des Typs 2 bei 100 (14,4%) Patienten aufgetreten.

131 (18,9%) hatten eine Komplikation des Typ 3, wobei 66 (9,5%) eine Typ 3a Komplikation und 65 (9,4%) eine Typ 3b Komplikation auswiesen. Schwere Komplikationen traten bei 13 Patienten (1,9%) auf. Bei neun (1,3%) von ihnen kam es zum Versagen eines Organs, bei vier (0,6%) Patienten zu einem Multiorganversagen. 18 (2,6%) Patienten sind postoperativ im Krankenhaus verstorben (Dindo-Clavien 5).

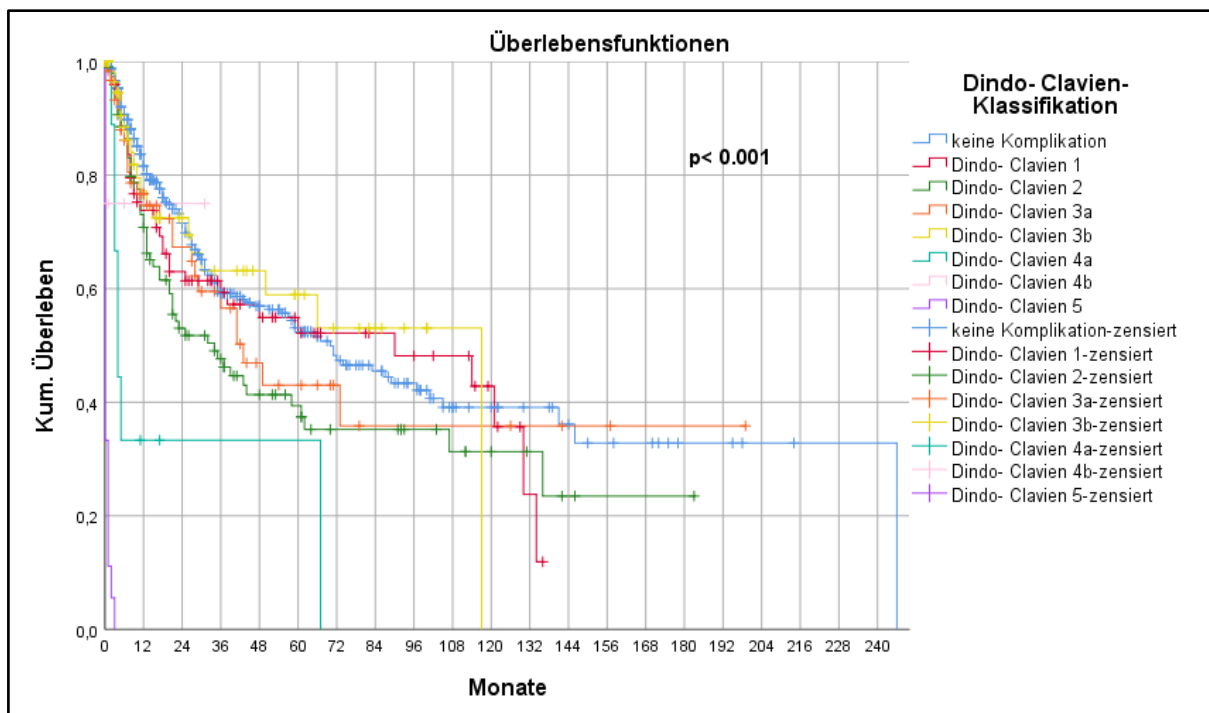


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Überlebenskurven in Abhängigkeit von der Dindo-Clavien-Klassifikation im Gesamtkollektiv

Bei Patienten ohne Komplikationen postoperativ beträgt die 3-JÜR 59,1%. Patienten mit Komplikationen vom Typ 1 haben eine 3-JÜR von 59,3%, mit einem Typ 2 von 47,6%, mit einem Typ 3a von 56,6% und einem Typ 3b von 63,2%. Bei dem Typ 4a kann das Überleben nicht beurteilt werden, da im postoperativen Zeitraum von 17-67 Monaten nur ein Patient zur Beobachtung eingeschlossen ist. Bei Komplikationen vom Typ 4b nach Dindo-Clavien endet das Follow-Up bei 31 Monaten ohne eingetroffenes Ergebnis und bei dem Typ 5 sind definitionsgemäß alle Patienten während des stationären Aufenthaltes verstorben.

In der Cox-Regression mit zeitabhängigen Kovariaten zeigt sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,243$). Somit kann, bei einer Annahme von proportionalen Hazards, das Überleben nach postoperativen Komplikationen nach Dindo-Clavien mit dem Log-Rank Test analysiert werden.

Tabelle 56: Log-Rank Test in Abhängigkeit der Dindo-Clavien-Klassifikation

Paarweise Vergleiche							
		keine Komplikation		Dindo-Clavien 1		Dindo-Clavien 2	
	Dindo-Clavien-Klassifikation	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	keine Komplikation			,572	,450	6,365	,012
	Dindo-Clavien 1	,572	,450			1,136	,287
	Dindo-Clavien 2	6,365	,012	1,136	,287		
	Dindo-Clavien 3a	,899	,343	,011	,918	,815	,367
	Dindo-Clavien 3b	,016	,899	,078	,780	2,606	,106
	Dindo-Clavien 4a	21,094	,000	12,536	,000	7,869	,005
	Dindo-Clavien 4b	,334	,563	,171	,679	,053	,818
	Dindo-Clavien 5	407,825	,000	116,907	,000	141,657	,000

Paarweise Vergleiche							
		Dindo-Clavien 3a		Dindo-Clavien 3b		Dindo-Clavien 4a	
	Dindo-Clavien-Klassifikation	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	keine Komplikation	,899	,343	,016	,899	21,094	,000
	Dindo-Clavien 1	,011	,918	,078	,780	12,536	,000
	Dindo-Clavien 2	,815	,367	2,606	,106	7,869	,005
	Dindo-Clavien 3a			,634	,426	9,260	,002
	Dindo-Clavien 3b	,634	,426			12,327	,000
	Dindo-Clavien 4a	9,260	,002	12,327	,000		
	Dindo-Clavien 4b	,128	,721	,258	,612	,439	,508
	Dindo-Clavien 5	97,343	,000	101,409	,000	21,323	,000

Paarweise Vergleiche					
		Dindo-Clavien 4b		Dindo-Clavien 5	
	Dindo-Clavien-Klassifikation	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	keine Komplikation	,334	,563	407,825	,000
	Dindo-Clavien 1	,171	,679	116,907	,000
	Dindo-Clavien 2	,053	,818	141,657	,000
	Dindo-Clavien 3a	,128	,721	97,343	,000
	Dindo-Clavien 3b	,258	,612	101,409	,000
	Dindo-Clavien 4a	,439	,508	21,323	,000
	Dindo-Clavien 4b			8,040	,005
	Dindo-Clavien 5	8,040	,005		

Nach dem Log-Rank Test wird deutlich, dass komplikationsfreie Patienten und Patienten mit Komplikationen des Typs 1, 2, 3a und 3b ein signifikant besseres Überleben aufweisen als Patienten mit Komplikationen vom Typ 4a ($p < 0,001$; $p < 0,001$; $p = 0,005$; $p = 0,002$; $p < 0,001$). Wie zu erwarten ist das Überleben der Patienten mit einer Dindo-Clavien-Klassifikation 5 schlechter als in den restlichen Gruppen, da alle Patienten in dieser Gruppe gemäß Definition postoperativ verstorben sind.

Die Patienten in der Gruppe ohne Komplikationen zeigen einen signifikant besseren Verlauf als die Patienten mit Komplikationen des Typs 2 ($p = 0,012$). Die restlichen Gruppen nach Dindo-Clavien unterscheiden sich nicht signifikant.

Nachfolgend soll analysiert werden, ob sich die Komplikationsrate nach Dindo-Clavien zwischen den Operationszeiträumen geändert hat.

Tabelle 57: Häufigkeitsverteilung der Dindo-Clavien-Klassifikation in Abhängigkeit vom Operationszeitraum

			Operationszeitraum		Gesamt
			vor der MAGIC-Studie	nach der MAGIC-Studie	
Dindo-Clavien-Klassifikation	keine Komplikation	Anzahl	117	236	353
		% innerhalb von Operationszeitraum	50,2%	51,1%	50,8%
	Dindo-Clavien 1	Anzahl	32	48	80
		% innerhalb von Operationszeitraum	13,7%	10,4%	11,5%
	Dindo-Clavien 2	Anzahl	41	59	100
		% innerhalb von Operationszeitraum	17,6%	12,8%	14,4%
	Dindo-Clavien 3a	Anzahl	18	48	66
		% innerhalb von Operationszeitraum	7,7%	10,4%	9,5%
	Dindo-Clavien 3b	Anzahl	15	50	65
		% innerhalb von Operationszeitraum	6,4%	10,8%	9,4%
	Dindo-Clavien 4a	Anzahl	2	7	9
		% innerhalb von Operationszeitraum	0,9%	1,5%	1,3%
	Dindo-Clavien 4b	Anzahl	0	4	4
		% innerhalb von Operationszeitraum	0,0%	0,9%	0,6%
	Dindo-Clavien 5	Anzahl	8	10	18
		% innerhalb von Operationszeitraum	3,4%	2,2%	2,6%
Gesamt		Anzahl	233	462	695
		% innerhalb von Operationszeitraum	100,0%	100,0%	100,0 %

Die Verteilung der Komplikationen zwischen den beiden Operationszeiträumen wirkt homogen. Nachfolgend wird zur Bestätigung der homogenen Verteilung ein exakter Test nach Fisher angewandt in die Patienten mit einer Komplikation nach der Dindo-Clavien-Klassifikation eingeschlossen werden.

Tabelle 58: Exakter Test nach Fisher über die Häufigkeitsverteilung der Dindo-Clavien-Klassifikation Gruppe 1-5 in Abhängigkeit vom Operationsjahrzehnt

	Wert	Exakte Signifikanz (2-seitig)
Exakter Test nach Fisher	11,250	,070

Die Verteilung der Komplikationen nach Dindo-Clavien ist statistisch gleich ($p=0,070$).

4.5.2. Insuffizienzen

Nach einer Gastrektomie kann es zu postoperativen Insuffizienzen kommen. Folgend sind die häufigsten zwei Insuffizienzen im Gesamtkollektiv aufgezeigt.

Tabelle 59: Häufigkeitsverteilung der postoperativen Insuffizienzen im Gesamtkollektiv

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	keine	643	87,2	93,5	93,5
	Anastomoseninsuffizienz	36	4,9	5,2	98,7
	Duodenalstumpfsuffizienz	9	1,2	1,3	100,0
	Gesamt	688	93,4	100,0	
Fehlend	-1	49	6,6		
Gesamt		737	100,0		

Insgesamt waren postoperativ zwischen 1996 und 2019 36 (5,2%) Anastomoseninsuffizienzen und neun (1,3%) Duodenalstumpfsuffizienzen beschrieben worden.

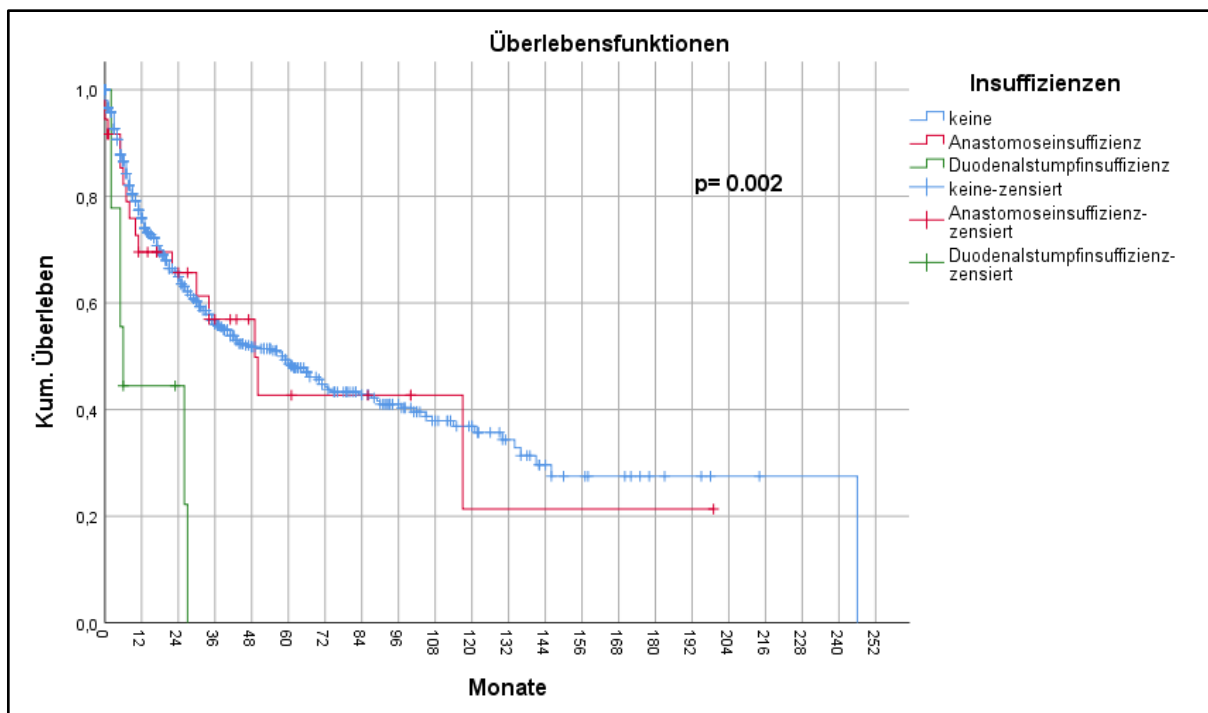


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Überlebenskurven in Abhängigkeit von postoperativen Insuffizienzen im Gesamtkollektiv

Patienten mit einer Duodenalstumpfsuffizienz haben ein signifikant schlechteres Überleben als die Patienten ohne eine Insuffizienz oder mit Anastomoseninsuffizienz ($p < 0,001$; $p = 0,007$). So ist der letzte Patient mit einer Duodenalstumpfsuffizienz nach 27 Monaten postoperativ verstorben. Das mediane Überleben wurde bereits nach fünf Monaten erreicht. Patienten mit einer Anastomoseninsuffizienz weisen mit einer 3-JÜR von 56,9% ein ähnliches Überleben wie Patienten ohne postoperative Insuffizienz (3-JÜR: 56%) auf. In der Cox-

Regressionsanalyse mit zeitabhängigen Kovariaten konnte mit einem nichtsignifikanten Ergebnis ($p=0,824$) die Annahme eines proportionalen Hazards bestätigt werden.

Nun wird die Häufigkeitsverteilung der postoperativen Insuffizienzen in Abhängigkeit vom Operationszeitraum bestimmt.

Tabelle 60: Häufigkeitsverteilung der postoperativen Insuffizienzen in Abhängigkeit vom Operationszeitraum

			Operationszeitraum		Gesamt
			vor der MAGIC-Studie	nach der MAGIC-Studie	
Insuffizienzen	keine	Anzahl	224	419	643
		% innerhalb von Operationszeitraum	94,9%	92,7%	93,5%
	Anastomoseninsuffizienz	Anzahl	9	27	36
		% innerhalb von Operationszeitraum	3,8%	6,0%	5,2%
	Duodenalstumpfsuffizienz	Anzahl	3	6	9
		% innerhalb von Operationszeitraum	1,3%	1,3%	1,3%
Gesamt		Anzahl	236	452	688
		% innerhalb von Operationszeitraum	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 61: Exakter Test nach Fisher über die Häufigkeitsverteilung der postoperativen Insuffizienzen in Abhängigkeit vom Operationsjahrzehnt

	Wert	Exakte Signifikanz (2-seitig)
Exakter Test nach Fisher	1,436	,505

Die Verteilung der Insuffizienzen zwischen den Patienten vor und nach der MAGIC-Studie scheint ähnlich zu sein. Dies bestätigt sich auch im exakten Test nach Fisher ($p=0,505$).

4.5.3. Krankenhausliegedauer

Die mediane Krankenhausliegedauer zwischen 1996 und 2019 lag bei 14 Tagen. Der Mittelwert beträgt 18,95 Tage. Vergleicht man die Krankenhausliegedauer in den zwei Operationsjahrzehnten beträgt die mediane Krankenhausliegedauer 16 Tage in der prä-MAGIC- und 14 Tage in der post-MAGIC-Ära.

Tabelle 62: Mittelwerte der Krankenhausliegedauer in Abhängigkeit vom Operationszeitraum

Operationszeitraum		N	Mittelwert	Std.-Abweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Krankenhausliegedauer	vor der MAGIC-Studie	241	21,23	16,780	1,081
	nach der MAGIC-Studie	479	17,81	11,527	,527

Im Mittelwert lagen die Patienten vor der MAGIC-Studie bei 21,23 Tage und nach der Studie bei 17,81 Tage. Vergleicht man diese Mittelwerte im T-Test, erhält man folgendes Ergebnis.

Tabelle 63: T-Test der Mittelwerte der Krankenhausliegedauer in Abhängigkeit vom Operationszeitraum

		Levene-Test der Varianzgleichheit		T-Test für die Mittelwertgleichheit		
		F	Signifikanz	T	df	Sig. (2-seitig)
Krankenhaus- liegedauer	Varianzen sind gleich	9,889	,002	3,209	718	,001
	Varianzen sind nicht gleich			2,848	357,377	,005

Die Mittelwerte sind signifikant unterschiedlich ($p=0,005$). Somit lagen Patienten vor der MAGIC-Studie durchschnittlich 3,4 Tage länger stationär als nach der MAGIC-Studie.

4.5.4. Postoperative Mortalität

Tabelle 64: Häufigkeitsverteilung der 30 Tage Mortalität im Gesamtkollektiv

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Leben	671	91,0	97,8	97,8
	verstorben	15	2,0	2,2	100,0
	Gesamt	686	93,1	100,0	
Fehlend	-1	51	6,9		
Gesamt		737	100,0		

Tabelle 65: Häufigkeitsverteilung der 90 Tage Mortalität im Gesamtkollektiv

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Leben	633	85,9	94,9	94,9
	verstorben	34	4,6	5,1	100,0
	Gesamt	667	90,4	100,0	
Fehlend	-1	70	9,5		
Gesamt		737	100,0		

Wie an den zwei Tabellen zu erkennen, liegt die 30-Tage Mortalität bei 2,0% und die 90-Tage Mortalität bei 4,6% im Gesamtkollektiv. Vergleicht man beide Operationszeiträume erhält man folgende Werte:

Tabelle 66: Häufigkeitsverteilung der 30 Tage Mortalität in Abhängigkeit vom Operationszeitraum

			Operationszeitraum		Gesamt
			vor der MAGIC-Studie	nach der MAGIC-Studie	
30 Tage Mortalität	leben	Anzahl	237	434	671
		% innerhalb von Operationszeitraum	97,5%	98,0%	97,8%
	verstorben	Anzahl	6	9	15
		% innerhalb von Operationszeitraum	2,5%	2,0%	2,2%
Gesamt		Anzahl	243	443	686
		% innerhalb von Operationszeitraum	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 67: Häufigkeitsverteilung des 90 Tage Mortalität in Abhängigkeit vom Operationszeitraum

			Operationszeitraum		Gesamt
			vor der MAGIC-Studie	nach der MAGIC-Studie	
90 Tage Mortalität	leben	Anzahl	228	405	633
		% innerhalb von Operationszeitraum	94,6%	95,1%	94,9%
	verstorben	Anzahl	13	21	34
		% innerhalb von Operationszeitraum	5,4%	4,9%	5,1%
Gesamt		Anzahl	241	426	667
		% innerhalb von Operationszeitraum	100,0%	100,0%	100,0%

Vor der MAGIC-Studie lag die 30-Tage Mortalität bei 2,5% und die 90-Tage Mortalität bei 5,4% im Vergleich zu 2% und 4,9% nach der MAGIC-Studie.

Diese Ergebnisse sind im Chi-Quadrat Test nicht signifikant ($p=0,708$ und $p=0,793$).

4.6. Multivariate Analyse

4.6.1. Multivariate Analyse des Gesamtkollektives

Nun werden für die Klärung des prognostischen Stellenwertes von allen klinisch interessanten Kategorien univariate Cox-Überlebensanalysen durchgeführt.

Tabelle 68: Cox-Regressionsanalyse der Variablen (univariate Analyse)

		n=	HR	95% KI. für HR		p-value
				Untere	Obere	
(y)pT-Kategorie	Overall	717				0,000
	(y)pT0	17	0,087	0,012	0,624	0,015
	(y)pT1	145	0,135	0,089	0,204	0,000
	(y)pT2	86	0,272	0,181	0,409	0,000
	(y)pT3	290	0,532	0,414	0,685	0,000
	(y)pT4	179				Ref.
(y)pN-Kategorie	Overall	728				0,000
	(y)pN0	319	0,184	0,139	0,244	0,000
	(y)pN1	115	0,284	0,198	0,408	0,000
	(y)pN2	101	0,488	0,354	0,672	0,000
	(y)pN3	193				Ref.
M-Kategorie	M0	538	0,216	0,161	0,289	0,000
	M1	104				Ref.
R-Kategorie	R0	652	0,341	0,245	0,475	0,000
	R1 + R2	68				Ref.
Laurén	Overall	448				0,000
	intestinaler Typ	175				Ref.
	diffuser Typ	232	1,485	1,123	1,964	0,005
	Mischtyp	41	2,555	1,646	3,966	0,000
Vorbehandlung	primäre Operation	433	0,869	0,689	1,094	0,232
	Vorbehandlung	304				Ref.
Lokalisation	Overall	735				0,041
	GEJ	267				Ref.
	proximal	60	1,469	1,009	2,139	0,045
	Korpus	193	0,743	0,552	1,001	0,051
	distal	162	0,959	0,714	1,289	0,783
	ganzer Magen	19	1,286	0,653	2,533	0,466
	Magenstumpf	34	0,949	0,536	1,683	0,859
Resektionsausmaß	Overall	737				0,001
	Transhiatal erweiterte Gastrektomie	300				Ref.
	totale Gastrektomie	318	0,756	0,593	0,963	0,024
	subtotale Gastrektomie	70	0,655	0,435	0,988	0,044
	Fundusresektion	2	0,666	0,093	4,76	0,685
	Restgastrektomie	38	0,859	0,505	1,461	0,575
	totale Gastrektomie + subtotale Ösophagektomie	9	3,533	1,645	7,589	0,001
Rekonstruktionsart	Overall	719				0,004
	Roux-y mit pouch	100				Ref.
	Roux-y ohne pouch	600	1,219	0,873	1,702	0,244
	B2-Rekonstruktion	9	2,186	1,022	4,674	0,044
	Koloninterponat	10	4,297	1,809	10,208	0,001
LAD	Overall	702				0,001
	weniger als D2	20	2,886	1,631	5,105	0,000
	D2	458	1,092	0,841	1,419	0,507
	D2+	224				Ref.
Operationszeitraum	prä-MAGIC-Ära	255	1,590	1,267	1,995	0,000
	post-MAGIC-Ära	482				Ref.

In diesen Analysen wird ein signifikanter Unterschied in der pT-Kategorie ($p < 0,001$), in der pN-Kategorie ($p < 0,001$), in der M-Kategorie ($p < 0,001$) und in der R-Kategorie ($p < 0,001$) gezeigt. Auch sind signifikante Überlebensunterschiede in der Tumorlokalisation ($p = 0,041$) und in der Laurén-Klassifikation ($p < 0,001$) identifiziert worden. Die neoadjuvante Vorbehandlung war, wie in dem vorherigen Log-Rank Test ($p = 0,228$), nicht mit einem besseren Überleben vergesellschaftet ($p = 0,232$).

Operative Techniken wie das Resektionsausmaß ($p = 0,001$), die Rekonstruktionsart ($p = 0,004$) und die LAD ($p = 0,001$) haben in der univariaten Analyse einen Einfluss auf das Gesamtüberleben. Auch gibt es einen Unterschied im Gesamtüberleben abhängig vom Operationszeitraum. So scheinen Patienten bei einer Hazard Ratio von 1,590 (95% KI: 1,267-1,995) vor der MAGIC-Studie ein höheres Sterberisiko aufzuweisen ($p < 0,001$).

Nachfolgend wurden alle signifikanten Kategorien in der multivariaten Analyse (MVA) miteinander verglichen. Dabei wurde darauf geachtet, dass nur eine Variable pro 10 eingetroffenen Ereignissen eingeschlossen wurden. Im vorliegenden Patientenkollektiv sind 317 Ereignisse eingetroffen. Eingeschlossen in die MVA werden zunächst 29 Variablen aus den signifikanten Kategorien. Bewusst wurden nur die Kategorien gewählt, die entweder Tumor- oder Behandlungseigenschaften beschreiben. Verzichtet wurde hier auf die postoperativen Komplikationen, da der Einschluss dieser einerseits den Rahmen der erlaubten 31 Variablen überschreiten würde und andererseits die Komplikationen eine Folge der Behandlung des Patienten darstellt und somit nicht die Behandlung per se beschreiben. Aufgrund der hohen Rate an fehlenden Variablen in der Kategorie „Laurén-Klassifikation“, wird ein Cox-Regressionsmodell gewählt, dass eine Vorwärtsauswahl nutzt. Damit soll die Anzahl an eingeschlossenen Variablen bei reduzierter Patientenkollektivgröße begrenzt werden.

Tabelle 70: Multivariate Analyse mit Vorwärtsauswahl der Variablen (Likelihood-Quotient)

		HR	95.0% KI für HR		Signifikanz (p-Wert)
			Untere	Obere	
Schritt 6	(y)pT-Kategorie				0,000
	(y)pT0	0,000	0,000	3,220E+171	0,964
	(y)pT1	0,319	0,176	0,577	0,000
	(y)pT2	0,377	0,203	0,701	0,002
	(y)pT3	0,494	0,345	0,708	0,000
	(y)pT4				Ref.
	(y)pN-Kategorie				0,000
	(y)pN0	0,314	0,200	0,495	0,000
	(y)pN1	0,385	0,221	0,670	0,001
	(y)pN2	0,497	0,318	0,777	0,002
	(y)pN3				Ref.
	M0	0,451	0,289	0,702	0,000
	M1				Ref.
	R0	0,640	0,416	0,984	0,042
	R1 + R2				Ref.
	Rekonstruktionsart				0,020
	Roux-y + Pouch				Ref.
	Roux-y -Pouch	1,502	0,964	2,338	0,072
	B2	2,920	1,053	8,092	0,039
	Koloninterponat	5,640	1,559	20,409	0,008
	Lymphadenektomie				0,004
	kleiner D2	0,893	0,409	1,948	0,776
	D2	1,848	1,261	2,708	0,002
	D2+				Ref.

Eingeschlossenen in die MVA wurden 343 Patienten mit 180 eingetroffenen Ereignissen. Die Vorwärtsauswahl der Variablen endet im 6. Schritt bei 14 Variablen.

Zu erkennen in der multivariaten Analyse ist, dass die pT-Kategorie ($p < 0,001$), pN-Kategorie ($p < 0,001$), M-Kategorie ($p < 0,001$) und R-Kategorie ($p = 0,042$) ein signifikantes Ergebnis aufweisen. So liegt das Risiko mit einem pT3-Tumor zu versterben mit einer HR von 0,494 (95% KI: 0,345-0,708) niedriger als mit einem pT4-Stadium ($p < 0,001$). Auch die pT1- (HR: 0,319; 95% KI: 0,176-0,577; $p < 0,001$) und pT2-Tumore (HR: 0,377; 95% KI: 0,203-0,701; $p = 0,002$) weisen im Vergleich zu den pT4-Tumoren ein niedrigeres Risiko auf. In der Variablen der pT0-Tumore ist nach Erstellen der MVA nur noch ein Patient enthalten. Dies erklärt das breite Konfidenzintervall und das nicht signifikante Ergebnis.

In der N-Kategorie ist ein Lymphknotenbefall von 7 oder mehr LK (pN3) mit einem höheren Risiko zu versterben vergesellschaftet als mit einem pN0- (HR: 0,314; 95% KI: 0,200-0,495; $p < 0,001$), pN1- (HR: 0,385; 95% KI: 0,221-0,670; $p = 0,001$) oder pN2-Status (HR: 0,497; 95% KI: 0,318-0,777; $p = 0,002$).

Patienten ohne Fernmetastasen (M0) (HR: 0,451; 95% KI: 0,289-0,702; $p < 0,001$) und ohne Residualtumor nach Resektion (R0) (HR: 0,640; 95% KI: 0,416-0,984; $p = 0,042$) weisen ein besseres Überleben als Patienten mit Fernmetastasen (M1) oder mit Residualtumoren (R1 oder R2) auf.

Die Kategorie Rekonstruktionsart bleibt ebenfalls signifikant in der MVA ($p=0,020$). Wie bereits in der univariaten Cox-Regressionsanalyse gezeigt, ist das Überleben mit einer Rekonstruktion nach Billroth 2 (HR: 2,920; 95% KI: 1,053-8,092; $p=0,039$) und Koloninterponat (HR: 5,640; 95% KI: 1,559-20,409; $p=0,008$) signifikant schlechter als mit einer Rekonstruktion nach Roux-y mit Pouch. Ursächlich für die breiten Konfidenzintervalle ist ebenfalls die kleine Anzahl an eingeschlossenen Patienten. So wurden nur fünf Patienten mit einer B2-Rekonstruktion und vier Patienten mit einem Koloninterponat eingeschlossen.

Als ein unabhängiger prognostischer Faktor wurde die Lymphadenektomie ($p=0,004$) identifiziert. Patienten mit einer Lymphadenektomie nach D2 haben ein 1,848 Fach höheres Risiko zu versterben als Patienten mit einer D2+ LAD (95%KI: 1,261-2,708; $p=0,002$). Zu beachten hier ist, dass es zwischen diesen beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied in der univariaten Analyse gab ($p=0,507$).

Die Kategorien Lokalisation, Resektionsausmaß, histologische Klassifikation nach Laurén und der Operationszeitraum wurden nicht durch die Vorwärtsauswahl in die MVA eingeschlossen, da bei diesen in der MVA keine Signifikanz gezeigt werden konnte.

Nun folgt eine Zusammenfassung der Ergebnisse aus der MVA und den Verteilungsanalysen der Variablen nach Operationsjahrzehnt, um die entscheidenden Faktoren für den Überlebensunterschied zwischen der prä- und der post-MAGIC-Studie zu identifizieren.

Tabelle 71: Vergleich Verteilung der Variablen nach Operationsjahrzehnt und Signifikanz im Überleben

Kategorie	Signifikanter Unterschied in der Operationsjahrzehnten	Signifikanter Unterschied in der univariaten Analyse	Signifikanter Unterschied in der MVA
(y)pT-Kategorie	✓	✓	✓
(y)pN-Kategorie	x	✓	✓
M-Kategorie	x	✓	✓
R-Kategorie	x	✓	✓
Lokalisation	x	✓	x
Laurén-Klassifikation	x	✓	x
Vorbehandlung	✓	x	nicht durchgeführt
Resektionsausmaß	x	✓	x
Rekonstruktionsart	✓	✓	✓
Lymphadenektomie	✓	✓	✓
Operationszeitraum	–	✓	x

Wie bereits oben erwähnt, sind die (y)pT-, die (y)pN-, die M- und die R-Kategorie sowie die Rekonstruktionsart und die LAD Einflussfaktoren auf das Überleben der Patienten. Jedoch gab es lediglich in der (y)pT-Kategorie, der Rekonstruktionsart und der LAD Unterschiede zwischen beiden Operationszeiträumen. Nun sollen in einem weiteren Vergleich die entscheidenden Unterschiede verglichen und die Ursache für das schlechte Überleben in der prä-MAGIC-Studie identifiziert werden.

Tabelle 72: Untersuchung der signifikanten Variablen in der MVA und der Verteilung prä- und post-MAGIC

Kategorie	prä-MAGIC (%)	post-MAGIC (%)	HR	p-Wert in der MVA
(y)pT-Kategorie				<0,001
(y)pT0	0,000	3,6%	0,000	0,964
(y)pT1	17,6%	21,6%	0,319	<0,001
(y)pT2	11,5%	12,6%	0,377	0,002
(y)pT3	32,4%	44,6%	0,494	<0,001
(y)pT4	38,5%	18%		Ref.
Rekonstruktionsart				0,020
Roux-y + Pouch	12,4%	14,7%		Ref.
Roux-y - Pouch	82,7%	83,8%	1,502	0,072
B2	3,6%	0,000	2,920	0,039
Koloninterponat	1,2%	1,5%	5,640	0,008
Lymphadenektomie				0,004
kleiner D2	5,1%	1,7%	0,893	0,776
D2	67,8%	63,9%	1,848	0,002
D2+	27,1%	34,3%		Ref.

Wie zu erkennen und bereits oben erwähnt, ist es zu einen Shift der (y)pT-Kategorie in der post-MAGIC-Ära gekommen. In der MVA ist das (y)pT3 Stadium mit einem 0,494-fach kleinerem Risiko assoziiert zu versterben als das (y)pT4-Stadium ($p<0,001$). Auch liegt die prozentuale Verteilung der frühen (y)pT-Stadien ((y)pT0-2) minimal zugunsten der post-MAGIC-Ära.

In der Rekonstruktionsart sind in der MVA zwei Variablen, die Rekonstruktion nach Billroth 2 ($p=0,039$) und die Rekonstruktion mit einem Koloninterponat ($p=0,008$), mit einem schlechteren Überleben als die Roux-y Schlinge mit Pouch assoziiert. Alle B2-Rekonstruktionen wurden in der prä-MAGIC-Ära durchgeführt. Bei den Koloninterponaten scheint jedoch kein Unterschied in der Verteilung zwischen beiden Operationszeiträumen vorzuliegen.

Die D2 LAD ist mit einem 1,85-fach höherem Risiko zu versterben assoziiert als die D2+ LAD. In der post-MAGIC-Ära wurden 7,2% mehr Patienten mit einer D2+ LAD therapiert.

4.6.2. Multivariate Analyse der Patientengruppe uT3/ 4

Nachfolgend wird eine zweite MVA-Analyse für die Subgruppe der uT3/4-Stadien durchgeführt. Wie bereits oben analysiert, profitiert diese Gruppe von einer neoadjuvanten Vorbehandlung ($p=0,022$). Für diese MVA wird ebenfalls zunächst eine univariate Cox-Analyse angewandt.

Tabelle 73: Cox-Regressionsanalyse der Variablen (univariat)

		HR	95% KI. für HR		p-value
			Untere	Obere	
(y)pT-Kategorie	Overall				0,000
	(y)pT0	0,000	0,000	6,772E+17 6	0,956
	(y)pT1	0,193	0,091	0,407	0,000
	(y)pT2	0,265	0,126	0,559	0,000
	(y)pT3	0,573	0,403	0,816	0,002
	(y)pT4				Ref.
(y)pN-Kategorie	Overall				0,000
	(y)pN0	0,226	0,148	0,344	0,000
	(y)pN1	0,299	0,180	0,499	0,000
	(y)pN2	0,672	0,436	1,037	0,073
	(y)pN3				Ref.
M-Kategorie	M0	0,276	0,178	0,427	0,000
	M1				Ref.
R-Kategorie	R0	0,321	0,197	0,521	0,000
	R1 + R2				Ref.
Laurén	Overall				0,130
	intestinaler Typ				Ref.
	diffuser Typ	0,786	0,373	1,654	0,525
	Mischtyp	1,210	0,606	2,417	0,589
Vorbehandlung	primäre Operation	1,427	1,028	1,983	0,034
	Vorbehandlung				Ref.
Lokalisation	Overall				0,298
	GEJ				Ref.
	Proximal	1,117	0,653	1,912	0,686
	Korpus	0,769	0,510	1,160	0,211
	Distal	0,617	0,390	0,977	0,039
	ganzer Magen	0,683	0,248	1,879	0,460
	Magenstumpf	0,815	0,327	2,030	0,661
Resektionsausmaß	Overall				0,000
	Transhiatal erweiterte Gastrektomie				Ref.
	totale Gastrektomie	0,636	0,450	0,898	0,010
	subtotale Gastrektomie	0,635	0,292	1,380	0,251
	Fundusresektion	0,468	0,065	3,372	0,451
	Restgastrektomie	0,935	0,406	2,151	0,874
	totale Gastrektomie + subtotale Ösophagektomie	6,255	2,234	17,518	0,000
Rekonstruktionsart	Overall				0,001
	Roux-y mit pouch				Ref.
	Roux-y ohne pouch	1,053	0,625	1,773	0,847
	B2-Rekonstruktion	2,855	0,376	21,688	0,311
	Koloninterponat	8,148	2,652	25,040	0,000
LAD	Overall				0,339
	weniger als D2	1,884	,671	5,289	0,229
	D2	1,243	,854	1,810	0,257
	D2+				Ref.
Operationszeitraum	prä-MAGIC-Ära	1,409	1,019	1,950	0,038
	post-MAGIC-Ära				Ref.

In der Patientengruppe sind bei einer Stichprobengröße von 279 Patienten 151 Ereignisse eingetroffen. Nachfolgend wird eine MVA mit den Kategorien (y)pT, (y)pN, M, R, der Vorbehandlung, der Rekonstruktionsart und des Operationszeitraumes erstellt (14 Variablen). Auf die Kategorie des Resektionsausmaßes muss aufgrund der Anzahl an erlaubten 15 Variablen verzichtet werden. Auch hier wird eine Vorwärtsauswahl genutzt.

Tabelle 74: Multivariate Analyse mit Vorwärtsauswahl der Variablen (Likelihood-Quotient)

		HR	95% KI. für HR		Signifikanz
			Untere	Obere	
Schritt 3	(y)pN-Kategorie				,000
	(y)pN0	,273	,165	,451	,000
	(y)pN1	,417	,226	,769	,005
	(y)pN2	,744	,455	1,217	,238
	(y)pN3				Ref.
	M0	,481	,296	,782	,003
	M1				Ref.
	R0	,468	,268	,816	,007
	R1 + R2				Ref.

In der MVA der Patientengruppe uT3/4 blieben die pN-Kategorie ($p < 0,000$), die M-Kategorie ($p = 0,001$) und die R-Kategorie ($p = 0,004$) unabhängige Faktoren.

Die Kategorien (y)pT, Rekonstruktion, Vorbehandlung und der Operationszeitraum wurde nicht durch die Vorwärtsauswahl in der MVA eingeschlossen, da sie nicht signifikant waren.

5. Diskussion

Für die vorliegende Datenbank wurden retrospektiv Daten von 941 Patienten analysiert. Eingeschlossen wurden 737 Patienten nach dem Ausschluss von Patienten mit einem neuroendokrinen Tumor oder einem Lymphom des Magens, einem Plattenepithelkarzinomen des GEJ, sowie dem Ausschluss von einem Adenokarzinom des GEJ vom Typ AEG 1. Zudem wurden Patienten mit einem GEJ vom Typ AEG 2, die mit einer Ösophagektomie und Magenhochzug therapiert wurden und inoperablen Patienten ausgeschlossen. Mit dieser Fallzahl ist diese Datenbank einer der Größten zum Magenkarzinom in Europa.

Aufgrund des großzügigen Ausschlusses von Patienten ohne Gastrektomie entsteht ein Selektionsbias in der Datenbank, welcher ein großer Limitationsfaktor ist. Patienten mit einem Adenokarzinom des Magens ohne Operation, beispielsweise aufgrund eines fortgeschrittenen Tumorstadiums, hohem Patientenalters und oder Patientenwunsch sind nicht in dieser Datenbank enthalten.

Ebenfalls zu beachten ist, dass es sich hier um eine unizentrische Datenbank handelt, weshalb weitere Selektionsbias in dieser Datenbank entstehen. Die Patienten kommen größtenteils aus dem Ballungsraum Köln/ Bonn und wurden alle nach der etablierten Operationstechnik am Uniklinikum Köln behandelt.

Der größte Limitationsfaktor dieser Datenbank ist jedoch, dass sie retrospektiv observierend ist. Aufgrund des retrospektiven Charakters gibt es diverse Lücken in dieser Datenbank. Es konnten nicht in jeder Kategorie der passende Wert zu jedem Patienten detektiert werden.

Dennoch kann sie zur Beschreibung der Veränderungen in der Therapie über die letzten 23 Jahren des operablen Magenkarzinoms herangezogen werden.

Trotz rückläufiger Inzidenz ist das Magenkarzinom weltweit eins der häufigsten Karzinome mit einer Sterblichkeitsrate von 75%². Des Weiteren weist in Deutschland das Magenkarzinom mit einer 5-JÜR von 33% für Frauen und 31 % für Männer die achthöchste Mortalitätsrate bei einer Krebserkrankungen auf.³

Mit einer 5-JÜR von 47,6% (52,7% bei Frauen und 45,4% bei Männern) liegt die Sterblichkeit Im Kollektiv des Uniklinikum Köln unter den Werten des Robert Koch Instituts von 2016 (s.o.). Ursächlich hierfür ist die bereits erwähnte Vorselektionierung des vorliegenden Kollektivs, da nur operierte Patienten eingeschlossen worden sind. Palliative Patienten ohne operative Therapie wurden in die Analyse nicht eingeschlossen.

Ein Anstieg im Gesamtüberleben der Patienten mit Magenkarzinomen in den letzten Jahrzehnten wurde bereits in mehreren Studien beschrieben.⁶¹ Dieser Effekt konnte auch in unserem Kollektiv durch den direkten Vergleich des Überlebens vor und nach der MAGIC-Studie gezeigt werden. Nach Aufsplittung das Kollektivs in zwei Gruppen, in Abhängigkeit

des Operationszeitraumes, haben wir mit einer 5-JÜR von 38,8% zwischen 1996 und 2006 und einer 5-JÜR von 55,1% zwischen 2006 und 2019 ($p < 0,001$) ermittelt.

Wie die Sterblichkeit liegt auch das mittlere Erkrankungsalter im Gesamtkollektiv mit 65 Jahren (64 Jahre bei Frauen und 66 Jahre bei Männern) unter den Werten von 73,3 Jahren bei Frauen und 70,5 Jahren bei den Männern vom Robert-Koch Institut.³ Auch hierfür kann die Vorselektionierung des Kollektivs ursächlich sein. Eine operative Therapie des Magenkarzinoms bei älteren Patienten ist eine individuelle Entscheidung und ist abhängig vom „Performance Status“ und den Vorerkrankungen. Somit wird eine operative Therapie bei älteren Patienten seltener durchgeführt.⁶²

In dem Geschlechtervergleich sind Frauen mit ca. 32% im vorliegenden Kollektiv im Vergleich zu den 40%³ im Kollektiv des Robert-Koch Institutes am Uniklinikum Köln unterrepräsentiert.

Tumorcharakteristika:

Die Lokalisationen der Tumore am Uniklinikum sind sehr heterogen. So befinden sich 267 (36,3%) der Tumore im ösophagogastralen Übergang und 60 (8,1%) der Tumore im proximalen Magen. In der Literatur wird für Tumore dieser Lokalisation ein schlechteres Überleben beschrieben als für Karzinome des distalen Magens.⁶³ Teilweise können wir dieses mit unseren Daten bestätigen. So überleben Patienten mit einem Karzinom des GEJs oder proximalen Magen signifikant schlechter als Patienten mit Karzinomen des Korpus ($p = 0,049$ und $p = 0,001$). Das Korpus Karzinome eine bessere Prognose als die anderen Lokalisationen haben, wurde bereits von Sheen-Chen 1997 erklärt.⁶⁴

Neben der Lokalisation des Tumors wird auch die Laurén Klassifikation in der Literatur als prognostischer Faktor für das Überleben der Patienten genutzt. Beispielsweise zeigt Chen Y-C in seiner Publikation, die 2017 erschienen ist, ein signifikant besseres Überleben für Patienten mit einem Adenokarzinom des intestinalen Typs nach Laurén ($p < 0,001$).⁶⁵ Auch in unserer Kohorte ist ein besseres Überleben der Patienten mit Tumoren des intestinalen Typs nach Laurén festzustellen. So ist das Überleben in den Fällen der Patienten mit intestinalen Karzinomen signifikant besser als die der diffusen Karzinome ($p = 0,005$) und den Karzinomen des Mischtyps ($p < 0,001$).

Vorbehandlung:

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Bedeutung der veränderten Therapie nach der „Medical Research Council adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy (MAGIC)“-Studie bei Patienten mit einem Magenkarzinom am Uniklinikum Köln zu analysieren. Im Jahre 2006 wurde mit der MAGIC-Studie eine neue Ära in der Therapie des Magenkarzinoms begonnen.

In der MAGIC-Trial wurden 503 Patienten mit einem Karzinom des Magens, des GEJ und des distalen Ösophagus in zwei Studienarme, bestehend aus entweder prä- und postoperativ

jeweils 3 Zyklen Epirubicin, Cisplatin und 5-FU oder primärer Operation, randomisiert. Untersucht wurden das Gesamtüberleben, das progressionfreie Überleben, das Ansprechen des Tumors auf die Therapie und die Lebensqualität der Patienten. Ausgeschlossen wurden Patienten mit Metastasen, mit inoperablen Tumoren, mit einer bereits erfolgten Vorbehandlung und mit unkontrollierter Herzerkrankung oder Niereninsuffizienz.³⁰

Begonnen wurde die präoperative Chemotherapie bei 237 der 250 (94,8%) Patienten und die postoperative Chemotherapie bei 137 von 209 (65,6%) operierten Patienten. Insgesamt erhielten 104 Patienten (41,6% aller Patienten im Studienarm) die vollen 6 Zyklen der perioperativen Chemotherapie.³⁰

In der MAGIC-Studie konnte für die vorthapierten Patienten mit einer HR von 0,66 ein höheres tumorfreies Überleben ($p<0,001$) und mit einer HR von 0,75 ein höheres Gesamtüberleben ($p=0,009$) nachgewiesen werden. In den pathologischen Untersuchungen wurden für die Tumore der vorthapierten Patienten signifikant kleinere Durchmesser (3 cm vs. 5 cm; $p<0,001$) gefunden, häufiger (y)pT1- und (y)pT2-Kategorien (51,7% vs. 36,8%; $p=0,002$) klassifiziert und weniger Lymphknotenbefälle (30,1% vs. 26,9%; $p=0,01$) diagnostiziert. Die Rate an postoperativen Komplikationen und die 30 Tage Mortalität war in beiden Gruppen gleich.³⁰

Eine wichtige Limitation der MAGIC-Trial ist die hohe Anzahl an Patienten mit reduzierter Lymphadenektomie (41% D2 LAD). Durch Studien wie der „Dutch D1D2-Trial“ aus dem Jahre 2010, konnte gezeigt werden, dass die D2 LAD im Vergleich zu der D1-LAD mit weniger lokoregionalen Rezidiven und weniger Tumor assoziierten Toden vergesellschaftet ist.⁴⁵ Somit wurde in den aktuellen Leitlinien vom August 2019 die D2 LAD bei einer Operation in kurativer Absicht empfohlen.⁹ Auch im Kollektiv der Uniklinikum Kölns ist eine D2 LAD im Vergleich zu einer reduzierten LAD mit einem signifikant besserem Überleben einhergehend ($p<0,001$).

Fünf Jahre nach der MAGIC-Trial wurden im Mai 2011 der FNCLCC/ FFCD-Trial (French-Trial) veröffentlicht. Darin wurde eine perioperative Chemotherapie mit Cisplatin und Fluorouracil (PLF; CS-Gruppe) gegen die direkte Operation (S-Gruppe) verglichen. Das eingeschlossene Patientenkollektiv umfasste 224 Patienten. Als primäre Endpunkt wurde das Gesamtüberleben und als sekundäre Endpunkte das krankheitsfreie Überleben und die R0-Resektionsrate verglichen. Eingeschlossen wurden Adenokarzinome des unteren Ösophagus, des GEJ und des Magens und Patienten ohne neoadjuvante Vorbehandlung.³²

In der Studie erhielten 109 (96,5%) von 113 Patienten eine präoperative Chemotherapie und 54 (50%) der vorbehandelten Patienten eine postoperative Chemotherapie. Einer operativen Resektion wurden 109 (96,5%) Patienten (84% R0) aus der CS-Gruppe und 110 (99%) Patienten (74% R0; $p=0,04$) aus der S-Gruppe unterzogen. In der pathologischen Untersuchung konnte für die (y)pN-Kategorie ein statistischer Trend (67% vs. 80% positive LK; $p=0,054$) nachgewiesen werden.³²

Die postoperativen Komplikationen und die 30 Tage Mortalitätsrate waren für beide Studienarme gleich hoch. Ein Patient ist wegen eines akuten Nierenversagens, welches auf die Studienmedikamente zurückzuführen war, verstorben.³²

Die 5-JÜR und das krankheitsfreie 5-Jahresüberleben (5-JÜR) war signifikant besser in der CS-Gruppe (38% vs. 24 %; $p=0,02$ und 34% vs. 19%; $p=0,003$). In der multivariaten Analyse wurde die neoadjuvante Chemotherapie als unabhängiger Prognosefaktor für Tumore des GEJ identifiziert.³²

Im direkten Vergleich der MAGIC-Trial mit der French-Trial stellt man fest, dass die 5-JÜR mit 36% mit dem ECF-Regime und 38 % mit dem PLF-Regime ähnlich sind. Nun muss man beachten, dass 75 % der Karzinome in der French-Trial im GEJ oder im distalen Ösophagus lokalisiert waren. Im Vergleich lag der Anteil bei 26 % in der MAGIC-Trial. Aus diesen Lokalisationen resultierend erhielten 23% der Patienten in der MAGIC-Trial und lediglich 1% in der French-Trial eine subtotale Gastrektomie. In der French-Trial erhielten 40% der Patienten eine Ösophagogastrektomie, wobei hier der genaue Zugangsweg nicht dokumentiert wurde. In der MAGIC-Trial wurde kein Patient transthorakal operiert.

Wie bereits oben erwähnt, wurde in verschiedenen Studien gezeigt, dass eine Tumorlokalisation im GEJ mit einer schlechteren Prognose vergesellschaftet ist.⁶³ Bei Patienten mit transthorakalen Eingriffen ist zudem eine höhere postoperativen Morbidität mit mehr Bluttransfusionen wiederzufinden.⁶⁶

Weitere Unterschiede beider Studien betreffen die (y)pT-Kategorien. 48% der Patienten mit dem MAGIC-Regime wiesen (y)pT3/ T4 Stadien verglichen mit 58% beim PLF-Regime auf. Als mögliche Erklärung für diesen Unterschied könnte die 7. UICC-Klassifikation der Magenkarzinome aus dem Jahre 2009 dienen. Nach dieser wurden Tumore die, die die Subserosa infiltrieren nicht mehr als pT2 sondern als pT3 klassifiziert.⁶⁷ In der (y)pN-Kategorie bestand trotz Änderung der Klassifikation kein Unterschied zwischen beiden Studien. Mit einem schlechteren Überleben sind höhere (y)pT und (y)pN-Kategorien assoziiert.⁶⁸

Die R-Kategorie und das Ausmaß der Lymphadenektomie kann zwischen den beiden Studien, aufgrund fehlender Daten, nicht verglichen werden.

Insgesamt kann gesagt werden, dass ein direkter Vergleich beider Studien nur eingeschränkt möglich ist, da Unterschiede in Tumorcharakteristika und Klassifikation vorliegen, sowie Angaben fehlen.

Im Oktober 2016 und im April 2019 wurden, als weitere Meilensteine der perioperativen Chemotherapie beim Magenkarzinom, die Phase 2 und Phase 3 der FLOT4-Studie im Lancet veröffentlicht. In dieser Studie wurden in 716 Fällen zwei perioperative chemotherapeutische Regime miteinander verglichen ($n=360$; 3 Zyklen ECF/ ECX; Kontrollarm vs. $n=356$ Patienten; 4 Zyklen FLOT; experimenteller Arm). Eingeschlossen wurden Patienten mit einem nicht

metastasierten Adenokarzinom des Magens oder GEJs mit einem cT2-Status oder höher und/oder dem klinischen Nachweis von positiven Lymphknoten.

Als primäre Endpunkte waren die „complete Regression“ und das Gesamtüberleben angesetzt. Als sekundäre Endpunkte wurden die Rate an R0-Resektionen, das tumorfreie Überleben, postoperative Morbidität, sowie Mortalität und unerwünschte Ereignisse während der Studie definiert.^{33,34}

Bei 98% der Patienten im Kontrollarm und 99% der Patienten im experimentellen Arm wurde eine neoadjuvante Chemotherapie und bei 52% der Patienten mit dem MAGIC-Regime und bei 60% der Patienten mit dem FLOT-Regime eine postoperative Chemotherapie begonnen. Letztendlich erhielten 132 (37%) Patienten alle 6 Zyklen des ECF/ ECX-Regimes und 162 (46%) Patienten die geplanten 8 Zyklen FLOT-Regimes.³³

Das mediane Gesamtüberleben in der FLOT-Gruppe lag mit 50 Monaten (95% KI: 38,33 - nicht erreicht) höher als in der ECF/ ECX-Gruppe mit 35 Monaten (95% KI: 27,35-46,26; $p=0,012$). Auch konnte im krankheitsfreien Überleben mit 30 Monaten in der FLOT-Gruppe ein signifikant höheres Ergebnis als in der ECF-Gruppe mit 18 Monate dokumentiert werden ($p=0,0093$).³³

In der pathologischen Untersuchung wurde bei den Patienten mit FLOT-Behandlung eine signifikant höhere Anzahl an (y)pT1-Tumoren ($p=0,0008$), an (y)pN0-Tumoren ($p=0,025$) und an R0-Resektionen ($p=0,0162$) festgestellt.³³ Eine signifikant höhere Rate an PcR konnte in dem FLOT-Arm erreicht werden (16% vs. 6%; $p=0,02$).³⁴

In den sekundären Endpunkten wie die Krankenhausliegezeit, den Krankenhausaufenthalte aufgrund unerwünschter Ereignisse, den toxisch bedingten Toden, den Reoperationen, sowie die 30 Tage Mortalität zeigten keine signifikanten Unterschieden in beiden Gruppen.³³

Vergleicht man nun die 5-JÜR aus der MAGIC und der FLOT-Studie stellt man fest, dass die 36,3% beim ECF-Regime in der MAGIC-Studie vergleichbar mit den 36% im ECF-Arm aus der FLOT-Studie sind. Die 5-JÜR des FLOT-Arms liegt mit 45% über dem Überleben der Patienten in beiden ECF-Armen (experimenteller Arm der MAGIC-Trial und Kontrollarm der FLOT4-Trial).^{30,33}

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass mit der MAGIC-Trial und in der French-Trial bewiesen wurde, dass die perioperative Chemotherapie im fortgeschrittenen Tumorstadium der primären Operation überlegen ist. Mit den Ergebnissen der FLOT-Studie konnte die epirubicinhaltige perioperative Chemotherapie durch ein taxanhaltiges Konzept ersetzt werden.

Durch den direkten Vergleich der beiden Operationszeiträume, vor und nach der MAGIC-Studie, konnte wie bereits erwähnt, ein signifikanter Überlebensvorteil in der post-MAGIC-Ära verzeichnet werden (5-JÜR von 38,8% vs. 55,1%; $p<0,001$).

Um zu überprüfen, ob dieser Überlebensvorteil an der Vorbehandlung lag, wurden die neoadjuvant vorbehandelten Patienten mit den primär operierten Patienten verglichen. Hierbei zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben. Da in dieser Analyse ein Selektionsbias in der Verteilung der frühen Magenkarzinome zugunsten der primären Operation (100% der uT1 Tumore und 75,7% der uT2 Tumore) vorlag, wurde daraufhin eine Analyse der Vorbehandlung aufgeteilt nach der uT-Kategorie durchgeführt. Bewusst wurde der Vergleich mit dem pT-Stadium ausgelassen, da die Entscheidung zur neoadjuvanten Chemotherapie anhand des klinisch bestimmten Stadiums fällt.

Wegen limitierter Beurteilbarkeit wurde die uN-Kategorie nicht in diese Analyse einbezogen.⁶⁹ Leider konnte beim Primärstaging die uT-Kategorie bei 343 (46,5%) nicht bestimmt werden, da EUS-Befunde fehlten, sodass die folgenden Analysen nur mit der Hälfte (53,5%) der Patienten durchgeführt wurden.

Aus der Überlebensanalyse der neoadjuvant therapierten Patienten ohne Metastasen mit einer fortgeschrittenen uT-Kategorie (uT3/4) wird ersichtlich, dass diese ein besseres Überleben mit einer präoperativen Therapie haben ($p=0,022$). So liegt die 3-JÜR mit 56,7% mit Vorbehandlung um 16,1% höher als die 3-JÜR von 40,6% in der primär operierten Gruppe.

In den S3-Leitlinien des Adenokarzinoms des Magens und des ösophagogastralen Übergangs, ist der Empfehlungsgrad für eine perioperative Chemo(-radio-)-Therapie „A“. Mit diesem Grad liegt somit eine starke Empfehlung vor. Somit soll „bei lokalisierten Magenkarzinom[en] der Kategorien cT3 und resektablen cT4 Tumoren [...] eine perioperative Chemotherapie durchgeführt, d.h. präoperativ begonnen und postoperativ fortgesetzt werden.“⁹

In der Leitlinie wurde für Karzinome im cT2-Stadium kein Empfehlungsgrad für eine perioperative Chemotherapie ausgesprochen. In der Empfehlung heißt es: „Bei lokalisierten Adenokarzinomen des Magens oder ösophagogastralen Übergangs mit Kategorie cT2 kann eine perioperative Chemotherapie durchgeführt werden“⁹. Dies ist eine „kann“ Empfehlung.

In unserem Patientenkollektiv konnte ein schlechteres Überleben für Patienten mit cT2-Tumore nach einer neoadjuvanten Vorbehandlung gezeigt werden. Es erhielten 17 (24,3%) der 70 cT2-Patienten eine neoadjuvante Behandlung. Nach dem Ausschluss der Patienten ohne M0-Status wurden in diese Analyse 57 der 70 Patienten eingeschlossen. 15 (26,3%) von diesen erhielten eine neoadjuvante Therapie, 42 (73,7%) nicht. Das mediane Follow-Up der noch lebenden Patienten mit einem cT2-Stadium liegt bei 38 Monaten. Mit einer 2-JÜR von 68,9% weisen neoadjuvant vorbehandelte Patienten ein signifikant schlechteres Überleben als primär operierte Patienten auf (2-JÜR: 88,5%; $p=0,031$).

Betrachtet man das signifikant bessere Überleben der primär operierten Patienten, wäre eine Empfehlung zur direkten Operation nach der Diagnosestellung der cT2-Tumoren bei Patienten ohne Metastasierung denkbar. Aufgrund des retrospektiven Charakters unserer Analyse

empfiehlt sich jedoch eine prospektive randomisierte Studie zur Klärung der Frage, ob Patienten, die einen uT2-Tumor ohne Fernmetastasen haben, von einer neoadjuvanten Therapie profitieren.

In der weiteren Analyse wurden die verschiedenen neoadjuvanten Therapieregime miteinander verglichen. Von den 737 Patienten, die am Uniklinikum operiert wurden, erhielten 304 (41,2%) Patienten eine neoadjuvante Therapie. Leider konnte in der Datenakquisition das chemotherapeutische Regime von 49 Patienten nicht identifiziert werden. 30 Patienten erhielten eine Chemotherapie bestehend aus einem Platinderivat und 5-FU (PLF), 61 Patienten ein epirubicinhaltiges-Regime (MAGIC), und 118 Patienten ein taxanhaltiges-Regime (FLOT). Bei sechs Patienten wurden chemotherapeutische Regime angewandt, welche nicht in die drei großen Gruppen zugeordnet werden konnten. 40 Patienten erhielten zusätzlich zu einer Chemotherapie eine Radiotherapie (RCTx). Folgend wurden die Analyse der Patienten aus den drei großen chemotherapeutischen Gruppen (n=209) eingeschlossen. Das PLF-Regime ist das älteste der drei Regime, die angewandt wurden. Bereits 1997 erhielten fünf Patienten dies als neoadjuvante Therapie. Mit der MAGIC-Trial wurde 2006 das ECF/ ECX-Regime an der Uniklinik Köln eingeführt. Im Oktober 2009 wurde der erste Patient, der neoadjuvant mit dem FLOT-Regime therapiert wurde, operiert.

Metastasenfreie Patienten dieser drei Gruppen wurden im Gesamtüberleben miteinander verglichen.

Einen Trend hin zum schlechteren Überleben wiesen Patienten mit neoadjuvanter Therapie nach dem PLF-Schema verglichen mit der MAGIC- und FLOT-Gruppe ($p=0,065$; $p=0,073$) auf. Das PLF-Regime hat in der vorliegenden Datenbank eine 4-JÜR von 24,1%, welche unter der 5-JÜR von 38% aus der French-Trial liegt.³²

Zudem ist in dem Patientenkollektiv des Uniklinikums in der Überlebensanalyse festzustellen, dass Patienten im direkten Vergleich des FLOT-Regimes mit dem MAGIC-Regime keinen signifikanten Unterschied im Überleben aufweisen ($p=0,902$). Dieses Ergebnis ist widersprüchlich zu denen aus der Phase 3 der FLOT4-Studie. Dort wurde ein signifikanter Überlebensvorteil für Patienten mit einer perioperativen Therapie mit FLOT festgestellt ($p=0,012$).³³

Unser Ergebnis hinsichtlich der Tumorresponse unterscheidet sich ebenfalls von der Phase 2 der FLOT4-Studie aus den Jahre 2016. In der vorliegenden Datenbank wurde die Tumorresponse der Patienten analog zur FLOT4-Studie anhand des Anteiles der vitalen Tumorzellen bestimmt und basierend darauf vier Gruppen gebildet. In unseren Ergebnissen war zwischen den drei Therapieregimen kein statistisch signifikanter Unterschied in der Verteilung der Regressionsstadien ($p=0,404$) zu erkennen. Der Anteil an Patienten mit einer „complete Response“ lag mit 5,4% der Patienten mit dem ECF-Schema nahe am Ergebnis der FLOT4-Trial (6%). Der Anteil von Patienten mit kompletten Ansprechen in der FLOT-Gruppe

ist in unserer Studie mit 10,6% im Vergleich zu den 16% aus der FLOT4-Trial unterpräsentiert.³⁴

Aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie konnte der Anteil der vitalen Tumorzellen bei 123 Patienten nicht bestimmt werden. Bei 33 (28%) der Patienten mit dem FLOT-Regime, sowie bei 24 (39,3%) Patienten mit dem ECF-Regime, hat das Ansprechen auf die Therapie gefehlt. Beachtet man all diese Faktoren sollte unser Ergebnis nicht dem der prospektiv randomisierte FLOT4-Trial vorgezogen werden.

Wie erwähnt ist einer der größten Schwachstellen der vorliegenden retrospektiven Datenbank die Unvollständigkeit der Informationen. Angaben zum chemotherapeutischen Regime fehlen bei 49 Patienten (16,1%). Informationen zu der Verabreichungsdosis und den Zyklen fehlen gänzlich in der Datenbank. Auch konnten Informationen zu der adjuvanten Behandlung der Patienten nicht gesammelt werden, da die postoperative Therapie, der an der Uniklinik Köln operierten Patienten, in externen Praxen durchgeführt wird. So waren zwar Empfehlungen zur adjuvanten Therapie in Tumorboardbefunden und in Entlassungsbriefen vorhanden, jedoch konnte die Verabreichung der Empfehlung nicht nachgewiesen werden.

Operative Therapie:

In der operativen Therapie des Magenkarzinoms hat sich am Resektionsausmaß kein signifikanter Unterschied zwischen der prä- und post-MAGIC-Ära gezeigt ($p=0,106$). In der aktuellen S3 Klassifikation wird zum Resektionsausmaß erklärt, dass der Resektionsausmaß durch die Tumorlokalisierung, die TNM-Kategorien und den histologischen Typ (intestinaler versus diffuser Typ nach Laurén-Klassifikation) bestimmt wird.⁹ Da sich weder in der Lokalisation ($p=0,234$) noch in der Laurén-Klassifikation ($p=0,358$) zwischen beiden Operationszeiträumen sich etwas verändert hat, ist dieses Ergebnis am Uniklinikum Köln zu erwarten gewesen.

Prä-MAGIC wurde die Magen-Darm-Passage bei neun Patienten nach Billroth 2 rekonstruiert (3,6%). In der post-MAGIC-Ära hingegen wurden keine B2-Rekonstruktionen mehr durchgeführt ($p<0,001$). In der aktuellen Leitlinie heißt es: „Es gibt keinen allgemein anerkannten Standard zur Rekonstruktion nach Gastrektomie oder subtotal distaler Magenresektion. Weltweit wird die ausgeschaltete ROUX-Schlinge bevorzugt verwendet“⁹, welches auch an der Uniklinik Köln der Fall ist. 96,8% der Patienten erhielten eine Rekonstruktion nach Roux-y.

Nach der MAGIC-Studie wurden signifikant weniger LAD <D2 durchgeführt ($p=0,010$). Wie bereits erwähnt, konnte im Mai 2010 in der „DutchD1D2“-Studie ein Vorteil der D2 LAD nachgewiesen werden.⁴⁴ Ob der Überlebensunterschied in der prä- und post-MAGIC-Ära am Uniklinikum Köln an der Abnahme der <D2 LAD liegt, ist diskutabel, da bereits vor 2006 in 94,4% der Fälle eine D2 oder D2+ LAD durchgeführt wurde.

In der Häufigkeit der inkompletten Resektionen hat sich zwischen beiden Operationszeiträumen nichts verändert. Am Uniklinikum Köln wurden vor und auch nach der MAGIC-Studie ca. 9,5 % der Adenokarzinome R1 oder R2 reseziert ($p=1,0$).

Postoperatives Setting:

Es wurde kein signifikanter Unterschied in unserer Studie hinsichtlich der postoperativen Komplikation nach Dindo-Clavien, bei den postoperativen Insuffizienzen und in der 30- und 90-Tage Mortalität gezeigt. Dies unterstützt die Aussagen, dass die Unterschiede im operativen Setting marginal waren.

Lediglich kam es in der post-MAGIC-Ära zu einer Abnahme der durchschnittlichen Krankenhausliegedauer.

Multivariate Analyse (MVA):

Zur Analyse von unabhängigen prognostischen Faktoren wurden zwei MVA durchgeführt. In der ersten MVA wurde das Gesamtkollektiv eingeschlossen. Zunächst wurden alle prätherapeutischen und therapeutischen Faktoren univariat analysiert. Unterschiede im Überleben wurden in der (y)pT-, (y)pN-, R-, M-Kategorie, in der Laurén-Klassifikation, Lokalisation, Resektionsausmaß, Rekonstruktionsart und LAD nachgewiesen. Ebenfalls wurde ein Unterschied im Überleben, welches abhängig vom Operationszeitraum war, in der univariaten Analyse festgestellt. Die Vorbehandlung war -wie bereits oben diskutiert- im Gesamtkollektiv nicht signifikant.

Aufgrund diverser Lücken in der Datenbank, wie sie beispielsweise in der Laurén-Klassifikation zu finden sind ($n=289$; 39,2%), konnte von einer reduzierten Anzahl an Patienten in der MVA ausgegangen werden. Um dabei die Regel: „eine Variable pro 10 Ereignisse“⁵⁸ nicht zu verletzen, wurden die signifikanten Faktoren in der univariaten Analyse in eine multivariaten Analyse mit Vorwärtsauswahl eingefügt. So wurden in Schritt 6 nur 14 Variablen bei 180 Ereignissen eingeschlossen. Würde man die Variante „Einschluss“ für die MVA auswählen, könnte bei 29 Variablen bei 180 Ereignissen die Regel (s.o.) nicht eingehalten werden.

Als Resultat der MVA wurden die Kategorien (y)pT ($p<0,001$), (y)pN ($p<0,001$), R ($p=0,042$) und M ($p<0,001$) als unabhängige prognostische Faktoren detektiert. Diese Faktoren waren auch zuvor in Studien anderer Patientenkollektiven mit einem Magenkarzinomen als unabhängige prognostische Faktoren identifiziert worden.^{70–74}

Ebenfalls war bei der MVA die Kategorie der Lymphadenektomie ($p=0,004$) und der Rekonstruktionsart ($p=0,02$) als unabhängiger prognostischer Faktor identifiziert worden. Bei der Analyse der Variablen, dieser zwei Kategorien, konnte die D2+ LAD als prognostisch günstige und die Billroth 2- und Koloninterponat-Rekonstruktion als prognostisch ungünstige Faktoren definiert werden.

In den deutschen S3-Leitlinien wird „aufgrund der Ergebnisse von zwei randomisierten Studien [...] eine D2+, D3 oder D4 LAD beim Magenkarzinom nicht empfohlen.“⁹ Da eine erweiterte LAD (D2+) in unserem Kollektiv in der univariaten Analyse keinen Überlebensvorteil gegenüber einer D2 LAD aufweist ($p=0,507$), muss das Ergebnis der MVA als ein Benefit einer Subgruppe interpretiert werden.

In der Literatur wurden Subgruppen identifiziert, wie distale Magenkarzinome im fortgeschrittenen Stadium die von einer D2+ LAD profitieren.^{75–78}

Wird ein Überlebensvergleich in Abhängigkeit der LAD in einem Kollektiv, bestehend aus distalen Magenkarzinomen^{75,76,78} mit Infiltration der Serosa oder tiefer ((y)pT4)⁷⁵, durchgeführt, zeigt sich in unserer Datenbank ein signifikanter Vorteil bei den D2+ LAD Patienten im Vergleich zu den Patienten mit D2 LAD ($p=0,018$) (ergänzende Analyse).

In der deutschen S3-Leitlinie wird die Empfehlung zur Rekonstruktion als Expertenkonsens (EK) angegeben (s.o).⁹ Auch konnten wir in der Literatur keine Arbeit zur Fragestellung des Überlebensvergleich verschiedener Rekonstruktionsarten finden. Entdeckt wurde während der Recherche jedoch eine Arbeit aus dem Jahre 2017, in der eine längere Krankenhausliegedauer ($p=0,022$) und eine höhere Krankenhaus Wiederaufnahmerate ($p<0,0001$) für die Patienten mit B2-Rekonstruktion verglichen mit der Roux-y Rekonstruktion beschrieben wurde.⁷⁹ Im vorliegenden Patientenkollektiv der Uniklinik Köln wurde auch eine längere Krankenhausliegedauer für Patienten mit B2-Rekonstruktion (Mittelwert 34,7 Tage) im Vergleich zur Roux-y Rekonstruktion mit Pouch (Mittelwert 16,7 Tage; $p=0,003$) und ohne Pouch (Mittelwert 18,9 Tage; $p=0,003$) beschrieben (ergänzende Analyse).

Ähnliches wurde in unserer Datenbank auch für die Koloninterponat Rekonstruktion festgestellt. Auch diese weist eine längere Krankenhausliegendauer von durchschnittlich 35,3 Tagen verglichen mit Roux-y mit Pouch auf ($p<0,001$). Bei den Koloninterponaten könnte das schlechte Outcome der Patienten zusätzlich mit der erweiterten Operation erklärt werden. Zur Rekonstruktion mit einem Koloninterponat muss abdominell eine Teilresektion des Dickdarmes, eine Resektion des gesamten Magens und von transthorakal eine subtotale Ösophagektomie erfolgen. Somit handelt es sich hierbei um einen Zweihöhlen-Eingriff. In der JCOG9502-Trial waren die transthorakalen Eingriffe mit einer höheren postoperativen Morbidität und mit mehr Bluttransfusionen vergesellschaftet als Operationen mit einem transhiatalen Eingriff.⁶⁶

Um den Überlebensnachteil der Patienten mit einem Koloninterponat bestätigen zu können, müssten diese ebenfalls mit einer Patientengruppe, die einen Magenhochzug erhielten, verglichen werden. Beide dieser Rekonstruktionen sind zwei Höhleneingriffe. Hier zeigt sich ein weiterer Nachteil dieser Datenbank. Patienten mit einem transthorakalen Eingriff und Rekonstruktion mit einem MHZ wurden ausgeschlossen, damit kann in dieser Arbeit einen solcher Vergleich nicht durchgeführt werden.

Als weiterer Schritt wurden die Faktoren identifiziert, die sowohl ein unabhängiger prognostischer Faktor sind als auch einen Unterschied zwischen den beiden Operationszeiträumen aufweisen. Dies betrifft die (y)pT-Kategorie, die Lymphadenektomie und die Rekonstruktion nach Billroth 2. Da die B2-Rekonstruktion mit neun Patienten (3,4%) nur eine kleine Patientengruppe in der prä-MAGIC-Ära ausmacht, könnte u.a. für den Überlebensunterschied zwischen prä- und post-MAGIC die (y)pT-Stadien und die Lymphadenektomie herangezogen werden.

Der größte Unterschied zwischen der prä- und post-MAGIC-Ära lag jedoch in der Vorbehandlung (17% vs. 54%, $p < 0,001$). Da jedoch die Vorbehandlung aufgrund fehlender Signifikanz nicht in der ersten MVA eingeschlossen werden konnte, folgte eine zweite MVA. In diese wurden die Patienten, die ein klinisch fortgeschrittenes Stadium (uT3/4) aufzeigen, eingeschlossen. Zunächst wurde analog zum Gesamtkollektiv eine univariate Analyse der Einflussfaktoren durchgeführt. In dieser wurden, wie im Gesamtkollektiv, in den Kategorien (y)pT ($p < 0,001$), (y)pN ($p < 0,001$), M ($p < 0,001$), R ($p < 0,001$), Resektionsausmaß ($p < 0,001$), Rekonstruktionsart ($p = 0,001$) und Operationszeitraum ($p = 0,038$) ein signifikanter Überlebensunterschied festgestellt. Zusätzlich war in der univariaten Cox-Analyse das Überleben der vorbehandelten Patienten signifikant besser ($p = 0,034$). Die Gesamtgröße des Patientenkollektivs der uT3/4 Patienten beträgt 279 Patienten mit 151 Ereignissen. Aufgrund der erlaubten 15 Variablen in der MVA wurde die Kategorie „Resektionsausmaß“ nicht eingeschlossen. Da auch hier von einer Reduktion des Patientenkollektivs ausgegangen werden konnte (retrospektiver Charakter), wurde erneut in dieser die Vorwärtsauswahl gewählt. Bei 219 Patienten mit 117 Ereignissen werden fünf Variablen in der MVA untersucht. Die Analyse identifizierte die (y)pN-Kategorie, den Metastasen Status und den tumorfreien Resektionsrand (R-Kategorie) als unabhängigen prognostischen Faktor. Die Rekonstruktionsart, der Operationszeitraum und die Vorbehandlung wurden nicht in die MVA eingeschlossen, da sie in der Vorwärtsauswahl an Signifikanz verloren haben.

Auch war die (y)pT-Kategorie nicht signifikant. Ursächlich hierfür kann die Multikollinearität mit dem Auswahlkriterium uT3/4 sein (Chi-Quadrat Test $p < 0,001$; Ergänzende Analyse). Aber auch die Interaktion der (y)pT-Kategorie mit der M-Kategorie und (y)pN-Kategorie könnte dies erklären. So sind Patienten mit einem (y)pT4-Stadium im vorliegenden Kollektiv zu 29,2% fernmetastasiert und haben zu 46,1% einen (y)pN3-Stadium. Sie sind somit mit fortgeschrittenen Stadien in der (y)pN-Kategorie und in der M-Kategorie assoziiert (ergänzende Analyse).

Trotz fehlendem Beweis in der multivariaten Analyse kann die Vorbehandlung weiterhin in der post-MAGIC-Ära als einer der Ursachen für das bessere Überleben der Patienten gesehen werden. In Studien wurde die perioperative Chemotherapie als ein prognostischer Faktor

identifiziert und als Empfehlung in die Magenkarzinomleitlinie vom August 2019 aufgenommen.^{9,32}

Ursächlich für unser nichtsignifikantes Ergebnis in der MVA kann die kleine Patientenzahl mit uT3/4-Tumoren herangezogen werden, die bereits als eine der Schwächen der Datenbank erwähnt wurde. Zusätzlich zu der reduzierten Anzahl an uT-Stadien könnten Selektionsbias in diesen Angaben vorliegen.

Die klinische T-Kategorie wird im Primärstaging, das heißt vor der neoadjuvanten Therapie eruiert. Am Uniklinikum Köln operierte Patienten haben nicht immer ein Primärstaging im Hause erhalten. Teilweise wurde nach extern erfolgtem Primärstaging eine neoadjuvante Therapie verabreicht. Erst das Restaging erfolgte präoperativ an der Uniklinik Köln. Aufgrund des extern erfolgten Primärstagings fehlt die uT-Kategorie bei 51,6 % der vorthapierten Patienten, was im Vergleich zu 43% der primär operierten Patienten steht. Da 88,4% der vorbehandelten Patienten in unserer Datenbank einen uT3/4-Tumor aufweisen, besteht eine gewisse Wahrscheinlichkeit, dass der größte Teil, der nicht bekannten uT-Stadien im Kollektiv der vorbehandelten Patienten, fortgeschrittene Tumore ausmacht. Betrachtet man das Kollektiv der nichtvorbehandelten Patienten, sind nur 60% der Tumore im fortgeschrittenen uT3/4-Stadium. Als Rückschluss könnte von einer Unterrepräsentation von uT3/4 Patienten mit Vorbehandlung im Vergleich zu Patienten mit uT3/4- Tumoren ohne Vorbehandlung in der Analyse ausgegangen werden.

Ob nun die Verbesserung des Überlebens in der post-MAGIC-Ära aufgrund der Einführung der perioperativen Chemotherapie, der Abnahme der fortgeschrittenen (y)pT-Stadien oder Zunahme der erweiterten Lymphadenektomie liegt kann zweifelsfrei nicht gesagt werden.

Sicherlich ist es ein Zusammenspiel mehrerer Faktoren, aber die Verabreichung der neoadjuvanten Chemotherapie kann als der größte Unterschied in beiden Operationszeiträumen gesehen werden. Gezeigt wurde, dass vor der MAGIC-Studie unter 17% der Patienten vorbehandelt waren und über 54% nach der MAGIC-Studie ($p < 0,001$).

Zudem wurde in der univariaten Analyse nachgewiesen, dass im Kollektiv des Uniklinikum Kölns die nicht metastasierten Patienten mit klinischen T3/4-Stadien von einer neoadjuvanten Therapie profitieren ($p = 0,022$).

6. Literaturverzeichnis

- 1 Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; **68**: 394–424.
- 2 Fock KM. Review article: the epidemiology and prevention of gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; **40**: 250–60.
- 3 Barnes B, Kraywinkel K, Nowossadeck E, et al. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. DOI:10.17886/rkipubl-2016-014.
- 4 Robert Koch-Institut. Zentrum für Krebsregisterdaten. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/krebsarten_node.html (accessed Aug 16, 2019).
- 5 Luo G, Zhang Y, Guo P, Wang L, Huang Y, Li K. Global patterns and trends in stomach cancer incidence: Age, period and birth cohort analysis. *Int J Cancer* 2017; **141**: 1333–44.
- 6 Arnold M, Karim-Kos HE, Coebergh JW, et al. Recent trends in incidence of five common cancers in 26 European countries since 1988: Analysis of the European Cancer Observatory. *Eur J Cancer* 2015; **51**: 1164–87.
- 7 Hartgrink HH, Jansen EPM, van Grieken NCT, van de Velde CJH. Gastric cancer. *Lancet* 2009; **374**: 477–90.
- 8 Robin Warren J, Marshall B. UNIDENTIFIED CURVED BACILLI ON GASTRIC EPITHELIUM IN ACTIVE CHRONIC GASTRITIS. *The Lancet* 1983; **321**: 1273–5.
- 9 Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie Magenkarzinom, Langversion 2.01, 2019 AWMF Registernummer: 032/009OL. 2019; : 236.
- 10 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**: 700–13.
- 11 Kato M, Asaka M. Recent Knowledge of the Relationship Between *Helicobacter pylori* and Gastric Cancer and Recent Progress of Gastroendoscopic Diagnosis and Treatment for Gastric Cancer. *Japanese Journal of Clinical Oncology* 2010; **40**: 828–37.
- 12 Alakus H. Molekulare, histomorphologische und metabolische Marker für Prognose und Therapieansprechen beim Adenokarzinom des Magens. 2013.
- 13 Roberts SE, Morrison-Rees S, Samuel DG, Thorne K, Akbari A, Williams JG. Review article: the prevalence of *Helicobacter pylori* and the incidence of gastric cancer across Europe. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; **43**: 334–45.
- 14 Lochhead P, El-Omar EM. *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007; **21**: 281–97.
- 15 Dong J, Thrift AP. Alcohol, smoking and risk of oesophago-gastric cancer. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2017; **31**: 509–17.

- 16 Duell EJ, Travier N, Lujan-Barroso L, *et al.* Alcohol consumption and gastric cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort. *Am J Clin Nutr* 2011; **94**: 1266–75.
- 17 Rota M, Alicandro G, Pelucchi C, *et al.* Education and gastric cancer risk-An individual participant data meta-analysis in the StoP project consortium. *Int J Cancer* 2019; published online March 28. DOI:10.1002/ijc.32298.
- 18 Steffen A, Huerta J-M, Weiderpass E, *et al.* General and abdominal obesity and risk of esophageal and gastric adenocarcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer* 2015; **137**: 646–57.
- 19 Gonzalez CA, Lujan-Barroso L, Bueno-de-Mesquita HB, *et al.* Fruit and vegetable intake and the risk of gastric adenocarcinoma: a reanalysis of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-EURGAST) study after a longer follow-up. *Int J Cancer* 2012; **131**: 2910–9.
- 20 Chintalacheruvu LM, Shaw T, Buddam A, *et al.* Major hereditary gastrointestinal cancer syndromes: a narrative review. *J Gastrointest Liver Dis* 2017; **26**: 157–63.
- 21 Lynch HT, Nustas R, Kassim T, Snyder C, Shaw T, Diab O. The benefits of a model of interval comprehensive assessments (MICA) in hereditary cancer Syndromes: Hereditary diffuse gastric cancer (HDGC) as an example. *Cancer Genet* 2019; **233–234**: 43–7.
- 22 Liotta L, Quante M. Pathophysiologie des Adenokarzinoms am ösophagogastralen Übergang (AEG). springermedizin.de. <https://www.springermedizin.de/pathophysiologie-des-adenokarzinoms-am-oesophagogastralen-uebergang/17302976> (accessed Jan 6, 2020).
- 23 Wang Z, Shaheen NJ, Whiteman DC, *et al.* Helicobacter pylori Infection Is Associated With Reduced Risk of Barrett's Esophagus: An Analysis of the Barrett's and Esophageal Adenocarcinoma Consortium. *Am J Gastroenterol* 2018; **113**: 1148–55.
- 24 Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL. Harrisons Innere Medizin. ABW Wissenschaftsverl., 2016.
- 25 Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. WHO Classification of Tumours of the Digestive System, 4th Edition. .
- 26 Chan WL, Lam KO, Lee VHF, *et al.* Gastric Cancer – From Aetiology to Management: Differences Between the East and the West. *Clinical Oncology* 2019; **31**: 570–7.
- 27 The Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature* 2014; **513**: 202–9.
- 28 Chon S-H, Berlth F, Plum PS, *et al.* Gastric cancer treatment in the world: Germany. *Transl Gastroenterol Hepatol* 2017; **2**: 53.
- 29 Mönig SP. Adenokarzinome des ösophagogastralen Übergangs: primäres Staging. springermedizin.de. <https://www.springermedizin.de/adenokarzinome-des-oesophagogastralen-uebergangs-primaeres-stagi/17351456> (accessed Jan 6, 2020).
- 30 Cunningham D. Perioperative Chemotherapy versus Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Cancer. *n engl j med* 2006; : 10.
- 31 Schuhmacher C, Gretschel S, Lordick F, *et al.* Neoadjuvant Chemotherapy Compared With Surgery Alone for Locally Advanced Cancer of the Stomach and Cardia: European

Organisation for Research and Treatment of Cancer Randomized Trial 40954. *J Clin Oncol* 2010; **28**: 5210–8.

- 32 Ychou M, Boige V, Pignon J-P, *et al.* Perioperative Chemotherapy Compared With Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Adenocarcinoma: An FNCLCC and FFCD Multicenter Phase III Trial. *JCO* 2011; **29**: 1715–21.
- 33 Al-Batran S-E, Homann N, Pauligk C, *et al.* Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *The Lancet* 2019; **393**: 1948–57.
- 34 Al-Batran S-E, Hofheinz RD, Pauligk C, *et al.* Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4-AIO): results from the phase 2 part of a multicentre, open-label, randomised phase 2/3 trial. *The Lancet Oncology* 2016; **17**: 1697–708.
- 35 Petrillo A, Pompella L, Tirino G, *et al.* Perioperative Treatment in Resectable Gastric Cancer: Current Perspectives and Future Directions. *Cancers (Basel)* 2019; **11**. DOI:10.3390/cancers11030399.
- 36 Stahl M, Walz MK, Stuschke M, *et al.* Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol* 2009; **27**: 851–6.
- 37 Stahl M, Walz MK, Riera-Knorrenschild J, *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.
- 38 van Hagen P, Hulshof MCCM, van Lanschot JJB, *et al.* Preoperative Chemoradiotherapy for Esophageal or Junctional Cancer. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1112088>. 2012; published online May 30. DOI:10.1056/NEJMoa1112088.
- 39 Bang Y-J, Van Cutsem E, Feyereislova 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. *The Lancet* 2010; **376**: 687–97.
- 40 Baldus SE, Mönig SP, Schröder W, *et al.* Regression von Ösophaguskarzinomen nach neoadjuvanter Radiochemotherapie. *Pathologe* 2004; **25**: 421–7.
- 41 Chon S-H. Endoskopische Therapieoptionen beim Adenokarzinom am ösophagogastralen Übergang. springermedizin.de. <https://www.springermedizin.de/endoskopische-therapieoptionen-beim-adenokarzinom-am-oesophagoga/17366646> (accessed Jan 6, 2020).
- 42 Postlewait LM, Squires MH, Kooby DA, *et al.* The importance of the proximal resection margin distance for proximal gastric adenocarcinoma: A multi-institutional study of the US Gastric Cancer Collaborative. *Journal of Surgical Oncology* 2015; **112**: 203–7.
- 43 Squires III MH, Kooby DA, Poultsides GA, *et al.* Is It Time to Abandon the 5-cm Margin Rule During Resection of Distal Gastric Adenocarcinoma? A Multi-Institution Study of the U.S. Gastric Cancer Collaborative. *Ann Surg Oncol* 2015; **22**: 1243–51.

- 44 Songun I, Putter H, Kranenbarg EM-K, Sasako M, van de Velde CJH. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol* 2010; **11**: 439–49.
- 45 Zhang Y, Tian S. Does D2 plus para-aortic nodal dissection surgery offer a better survival outcome compared to D2 surgery only for gastric cancer consistently? A definite result based on a hospital population of nearly two decades. *Scand J Surg* 2013; **102**: 251–7.
- 46 Dindo D, Demartines N, Clavien P-A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004; **240**: 205–13.
- 47 Zhou J, Yu P, Shi Y, et al. Evaluation of Clavien-Dindo classification in patients undergoing total gastrectomy for gastric cancer. *Med Oncol* 2015; **32**: 120.
- 48 Climent M, Hidalgo N, Vidal Ó, et al. Postoperative complications do not impact on recurrence and survival after curative resection of gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2016; **42**: 132–9.
- 49 Clavien–Dindo classification of surgical complications. ResearchGate. https://www.researchgate.net/figure/Clavien-Dindo-classification-of-surgical-complications_fig1_274782049 (accessed Nov 7, 2019).
- 50 Nothacker DM, Rütters D, Weikert B, Weinbrenner S. Evidenzbericht zur S3-Leitlinie Magenkarzinom. 2011; : 114.
- 51 Pearson Chi-Quadrat-Test (Kontingenzanalyse). https://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse_spss/zusammenhaenge/pearson_zush.html (accessed Nov 23, 2019).
- 52 Exakter Test nach Fisher. Wikipedia. 2018; published online Aug 30. https://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Exakter_Test_nach_Fisher&oldid=180474939 (accessed Nov 23, 2019).
- 53 t-Test für unabhängige Stichproben. https://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse_spss/unterschiede/zentral/ttestunabh.html (accessed Nov 23, 2019).
- 54 Kaplan-Meier und der Log-Rank-Test | NOVUSTAT. Statistik Service. 2019; published online May 6. <https://novustat.com/statistik-blog/kaplan-meier-log-rank-test.html> (accessed Nov 23, 2019).
- 55 Ziegler A, Lange S, Bender R. Überlebenszeitanalyse: Die Cox-Regression. *Dtsch med Wochenschr* 2004; **129**: T1–3.
- 56 Cox-Regressionsanalyse. 2014; published online Oct 24. www.ibm.com/support/knowledgecenter/de/sslvmb_sub/statistics_mainhelp_ddita/spss/advanced/idh_coxc.html (accessed Jan 6, 2020).
- 57 Berechnen von zeitabhängigen Kovariaten. 2014; published online Oct 24. www.ibm.com/support/knowledgecenter/de/sslvmb_sub/statistics_mainhelp_ddita/spss/advanced/idh_coxt.html (accessed Jan 6, 2020).
- 58 Ärzteblatt DÄG Redaktion Deutsches. Überlebenszeitanalyse. Deutsches Ärzteblatt. 2011; published online March 11. <https://www.aerzteblatt.de/archiv/81171/Ueberlebenszeitanalyse> (accessed Jan 6, 2020).

- 59 Logistische Regressionsanalyse.
https://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse_spss/zusammenhaenge/lreg.html
(accessed Jan 8, 2020).
- 60 Schulte N, Ebert M. [Standards for diagnostics and therapy of gastric cancer]. *Internist (Berl)* 2014; **55**: 925–41.
- 61 Leiting JL, Grotz TE. Advancements and challenges in treating advanced gastric cancer in the West. *World Journal of Gastrointestinal Oncology* 2019; **11**: 652–64.
- 62 Wang X, Zhao J, Fairweather M, Yang T, Sun Y, Wang J. Optimal treatment for elderly patients with resectable proximal gastric carcinoma: a real world study based on National Cancer Database. *BMC Cancer* 2019; **19**: 1079.
- 63 Petrelli F, Ghidini M, Barni S, et al. Prognostic Role of Primary Tumor Location in Non-Metastatic Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of 50 Studies. *Ann Surg Oncol* 2017; **24**: 2655–68.
- 64 Sheen-Chen SM, Chou CW, Chen MC, Chen FC, Chen YS, Chen JJ. Adenocarcinoma in the middle third of the stomach--an evaluation for the prognostic significance of clinicopathological features. *Hepatogastroenterology* 1997; **44**: 1488–94.
- 65 Chen Y-C, Fang W-L, Wang R-F, et al. Clinicopathological Variation of Lauren Classification in Gastric Cancer. *Pathol Oncol Res* 2016; **22**: 197–202.
- 66 Kurokawa Y, Sasako M, Sano T, et al. Ten-year follow-up results of a randomized clinical trial comparing left thoracoabdominal and abdominal transhiatal approaches to total gastrectomy for adenocarcinoma of the oesophagogastric junction or gastric cardia. *BJS (British Journal of Surgery)* 2015; **102**: 341–8.
- 67 Yilmaz E. UICC Klassifikationen 2002 und 2009. Köln, 2018
<https://www.livivo.de/doc/1045622>.
- 68 Coimbra FJF, de Jesus VHF, Ribeiro HSC, et al. Impact of ypT, ypN, and Adjuvant Therapy on Survival in Gastric Cancer Patients Treated with Perioperative Chemotherapy and Radical Surgery. *Ann Surg Oncol* 2019; published online June 20.
DOI:10.1245/s10434-019-07454-0.
- 69 Berth F, Chon S-H, Chevallay M, Jung MK, Mönig SP. Preoperative staging of nodal status in gastric cancer. *Translational Gastroenterology and Hepatology* 2017; **2**.
<http://tgh.amegroups.com/article/view/3678> (accessed Dec 11, 2019).
- 70 Ghidini M, Donida BM, Totaro L, et al. Prognostic factors associated with survival in a large cohort of gastric cancer patients resected over a decade at a single Italian center: the Cremona experience. *Clin Transl Oncol* 2019; published online Oct 10.
DOI:10.1007/s12094-019-02220-w.
- 71 Koumariou A, Krivan S, Machairas N, et al. Ten-year survival outcomes of patients with potentially resectable gastric cancer: impact of clinicopathologic and treatment-related risk factors. *Ann Gastroenterol* 2019; **32**: 99–106.
- 72 Ramos MFKP, Pereira MA, Yagi OK, et al. Surgical treatment of gastric cancer: a 10-year experience in a high-volume university hospital. *Clinics* 2018; **73**.
DOI:10.6061/clinics/2018/e543s.

- 73 Zhao B, Lu H, Bao S, *et al.* Impact of proximal resection margin involvement on survival outcome in patients with proximal gastric cancer. *Journal of Clinical Pathology* 2019; published online Dec 26. DOI:10.1136/jclinpath-2019-206305.
- 74 Zhao L, Huang H, Zhao D, *et al.* Clinicopathological Characteristics and Prognosis of Proximal and Distal Gastric Cancer during 1997-2017 in China National Cancer Center. *J Oncol* 2019; **2019**: 9784039.
- 75 Liang Y, Cui J, Cai Y, *et al.* “D2 plus” lymphadenectomy is associated with improved survival in distal gastric cancer with clinical serosa invasion: a propensity score analysis. *Sci Rep* 2019; **9**. DOI:10.1038/s41598-019-55535-7.
- 76 Yu P, Du Y, Xu Z, Huang L, Cheng X. Comparison of D2 and D2 plus radical surgery for advanced distal gastric cancer: a randomized controlled study. *World Journal of Surgical Oncology* 2019; **17**: 28.
- 77 Bencivenga M, Verlato G, Mengardo V, *et al.* Is There Any Role for Super-Extended Lymphadenectomy in Advanced Gastric Cancer? Results of an Observational Study from a Western High Volume Center. *Journal of Clinical Medicine* 2019; **8**: 1799.
- 78 Zheng C, Gao Z-M, Sun A-Q, *et al.* Prognostic significance of 14v-lymph node dissection to D2 dissection for lower-third gastric cancer. *World Journal of Clinical Cases* 2019; **7**: 2712–21.
- 79 Virgilio E, Balducci G, Mercantini P, *et al.* Reconstruction After Distal Gastrectomy for Gastric Cancer: Billroth 2 or Roux-En-Y Procedure? *Anticancer Res* 2017; **37**: 5595–602.

7. Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung E1: TNM-Klassifikation des Magenkarzinoms und Karzinom des ösophagogastralen Übergangs. (S3-Leitlinie Magenkarzinom)	14
Abbildung E2: Siewert-Klassifikation des Adenokarzinoms des ösophagogastralen Übergangs (Der Onkologe)	14
Abbildung E3: Einteilung des Regressionsgrad nach der Japanischen Gesellschaft für Magenkarzinome (JRS GC). (S3-Leitlinie für Magenkarzinome)	18
Abbildung E4: Einteilung des Regressionsgrad nach Becker. (S3-Leitlinie für Magenkarzinome)	18
Abbildung E5: Einteilung der postoperativen Komplikationen nach Dindo-Clavien (ResearchGate)	20
Abbildung M1: Aufbau der Datenbank	24
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Überlebenskurven abhängig vom Operationszeitraum	27
Abbildung 2: Lokalisationsverteilung der Tumore	29
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Überlebenskurven in Abhängigkeit von der Lokalisation des Tumors	30
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Überlebenskurven in Abhängigkeit von der klinische T-Kategorie	33
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Überlebenskurven in Abhängigkeit der klinischen N-Kategorie	35
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Überlebenskurven in Abhängigkeit des pathologischen T-Stadiums	37
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Überlebenskurven in Abhängigkeit der pathologischen N-Kategorie	39
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Überlebenskurven in Abhängigkeit der M-Kategorie	41
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Überlebenskurven in Abhängigkeit vom detaillierten UICC-Stadium des Gesamtkollektivs	43
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Überlebenskurven in Abhängigkeit vom zusammengefassten UICC-Stadium des Gesamtkollektivs	43
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Überlebenskurven in Abhängigkeit von der Laurén-Klassifikation im Gesamtkollektiv	45
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Überlebenskurven in Abhängigkeit von neoadjuvanter Therapie im Kollektiv ohne Fernmetastasen	47
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Überlebenskurven in Abhängigkeit von neoadjuvanter Therapie im uT2-Kollektiv ohne Fernmetastasen	48
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Überlebenskurven in Abhängigkeit von neoadjuvanter Therapie im cT3/ cT4-Kollektiv ohne Fernmetastasen	49
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Überlebenskurven in Abhängigkeit von neoadjuvanter Regime bei Patienten ohne Fernmetastasen	52
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Überlebenskurven in Abhängigkeit vom Ansprechen auf die neoadjuvante Therapie	53
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Überlebenskurven in Abhängigkeit vom Resektionsausmaß im Gesamtkollektiv	58
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Überlebenskurven in Abhängigkeit von der Rekonstruktion im Gesamtkollektiv	61
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Überlebenskurven in Abhängigkeit von der Lymphadenektomie im Gesamtkollektiv	64
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Überlebenskurven in Abhängigkeit vom R-Status im Gesamtkollektiv	66

Abbildung 21: Kaplan-Meier-Überlebenskurven in Abhängigkeit von der Dindo-Clavien-Klassifikation im Gesamtkollektiv	69
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Überlebenskurven in Abhängigkeit von postoperativen Insuffizienzen im Gesamtkollektiv	72

8. Vorabveröffentlichungen von Ergebnissen

[Gesamtzahl der web of science-gelisteten bzw. eingereichten Arbeiten n=11; Erstautorenschaften n=6]

a) publizierte Arbeiten

1. H. Alakus, **A. Pamuk**, F. Kütting, C. J. Bruns
Perioperative Chemotherapie beim lokal fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder ösophagogastralen Übergangs.
August 2019Die Onkologie 25(suppl 15) DOI:10.1007/s00761-019-0637-7
2. **A. Pamuk**, H. Alakus, S. Eming, C. Mauch, C.J. Bruns
Fünffjahresüberleben beim metastasierten Melanom unter Therapie mit Dabrafenib plus Trametinib.
October 2019Die Onkologie 25(20) DOI:10.1007/s00761-019-00668-7
3. **A. Pamuk**, T. Zander; H. Alakus, C.J. Bruns
Therapie des BRAF-V600E-mutierten kolorektalen Karzinoms im metastasierten Stadium.
January 2020Die Onkologie 26(34) DOI:10.1007/s00761-019-00703-7
4. J. Rehkaemper, M. Korenkov, A. Quaas, J. Rueschoff, **A. Pamuk**, T. Zander, A.M. Hillmer, R. Buettner, A. H. Hoelscher, C. J. Bruns, H. Loeser, H. Alakus, B. Schoemig-Markiefka.
Amplification of KRAS and its heterogeneity in non-Asian gastric adenocarcinomas.
June 2020BMC Cancer 20(1) DOI:10.1186/s12885-020-06996-x
5. **A. Pamuk**, F. Kütting, H. Alakus, C. J. Bruns
Trastuzumab Deruxtecan beim vortherapierten fortgeschrittenen HER2-positiven Magenkarzinom.
October 2020Die Onkologie 27(9742) DOI:10.1007/s00761-020-00851-1
6. A. Quaas*, **A. Pamuk***, S. Klein, J. Quantius, J. Rehkaemper, A. G. Barutcu, J. Rueschoff, T. Zander, A. Hillmer, R. Buettner, W. Schroeder, C. J. Bruns, H. Löser, B. Schoemig-Markiefka, H. Alakus. (*equally contributing)
Gender specific prognostic effect of CD66b-positive Tumor-infiltrating neutrophils (TANs) in gastric and esophageal adenocarcinoma
May 2021Gastric Cancer 24(5) DOI:10.1007/s10120-021-01197-2
7. B. Schoemig-Markiefka; J. Eschbach; A. H. Scheel; **A. Pamuk**; J. Rueschoff; T. Zander; R. Buettner; W. Schroeder; C. J. Bruns; H. Loeser; H. Alakus; A. Quaas.
Optimized PD-L1 scoring of gastric cancer,
May 2021Gastric Cancer 24(5):1-8 DOI:10.1007/s10120-021-01195-4
8. A. Quaas, J. Rehkämper, J. Rüschoff, **A. Pamuk**, T. Zander, A. Hillmer, J. Siemanowski, J. Wittig, R. Buettner, P. Plum, F. Popp, F. Gebauer, C. J. Bruns, H. Löser, H. Alakus, B. Schoemig-Markiefka.
Occurrence of High Microsatellite-Instability/Mismatch Repair Deficiency in Nearly 2,000 Human Adenocarcinomas of the Gastrointestinal Tract, Pancreas, and Bile Ducts: A Study from a Large German Comprehensive Cancer Center,
July 2021Frontiers in Oncology 11:569475 DOI:10.3389/fonc.2021.569475

9. A. Quaas, H. D. Biesma, A. D. Wagner, M. Verheij, M. I. van Berge Henegouwen, B. Schoemig-Markiefka, **A. Pamuk**, T. Zander, J. Siemanowski, K. Sikorska, J. M. P. Egthuijsen, E. Meershoek-Klein Kranenbarg, C. J. H. van de Velde, R. Buettner, H. Alakus, A. Cats, B. Ylstra, H. W. M. van Laarhoven, N. C. T. van Grieken.
Microsatellite instability and sex differences in resectable gastric cancer – A pooled analysis of three European cohorts.
September 2022 European journal of cancer (Oxford, England: 1990) 173(10250):95-104 DOI:10.1016/j.ejca.2022.06.025

b) Eingereichte/ im Review befindliche Arbeiten

1. **A. Pamuk**, A. G. Barutcu, C. Mallmann, E. Niesen, T. Zander, F. Kütting, M. Pamuk, S. H. Chon, M. Bludau, P. S. Plum, S. P. Moenig, A. Quaas, A. H. Hoelscher, C. J. Bruns, H. Alakus.
Two decades of gastric cancer surgery: pre- and post-MAGIC era,
eingereicht bei *World Journal of Surgery*
2. **A. Pamuk**, A. G. Barutcu, C. Mallmann, P. S. Plum, S. H. Chon, S. P. Moenig, A. Quaas, A. H. Hoelscher, C. J. Bruns, H. Alakus.
Extension of surgery after positive intraoperative pathology during resection of gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma,
eingereicht bei *World Journal of Surgery*

c) Vorträge

1. A. Pamuk, M. Korenkov, A. Barutcu, A. Quaas, T. Zander, E. Niesen, S. P. Mönig A. H. Hölscher, P. Plum, Y. Zhao, S.-H. Chon, C. Bruns H. Alakus. Impact of further resection after intraoperativ consultation on surgical Margin. - 23. Chirurgische Forschungstage, Aachen, 12-14.09.2019

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Aylin Pamuk
Anschrift: Auf dem Heidenberg 24
50735 Köln
Geburtsdatum: 26.07.1993
Geburtsort: Köln
Staatsangehörigkeit: Deutsch, Türkisch

Schul Ausbildung

1999-2003 Katholische Grundschule Baadenberger Straße in Köln
2003-2009 Geschwister-Scholl-Realschule in Köln
2009-2012 Leonardo-da-Vinci-Gymnasium Köln

Hochschulausbildung

2012-2018 Medizinstudium an der Universität Duisburg-Essen
18.11.2018 Ärztliche Prüfung
06.05.2019 Approbation
2019- dato Promotionsstudium an der Universität zu Köln

Praktisches Jahr

11/2017- 03/2018 Uniklinik Köln, Innere Medizin
03/2018- 07/2018 Kliniken der Stadt Köln, Pädiatrie
07/2019- 10/2018 Uniklinik Köln, Chirurgie

Ärztliche Tätigkeit

03/2020-09/2022 Assistenzärztin der Inneren Medizin im Heilig Geist-Krankenhaus in Köln (Dr. med. Jürgen Tudyka; Prof. Dr. med. Valentin Fuhrmann)
10/2022- dato Assistenzärztin im Institut für Transfusionsmedizin Uniklinik Köln (Prof. Dr. med. Birgit Gathof)

Köln, den 09.10.2022