

Aus dem Zentrum für Operative Medizin der Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral- und Tumorchirurgie und
Transplantationschirurgie
Direktorin: Universitätsprofessorin Dr. med. C. Bruns

Der histologische Tumorregressionsgrad als prognostischer Parameter beim Adenokarzinom des Magens

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

vorgelegt von
Marie Theresia Scherer
aus Lohr am Main

promoviert am 13. März 2023

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln
2023

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter: Professor Dr. med. H. Alakus
2. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. A. Quaas

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 Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Herr Prof. Dr. Hakan Alakus, Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral- und Tumorchirurgie der Universität zu Köln

Frau Katharina Moos und Herr Till Baar, Institut für Medizinische Statistik und Bioinformatik der Universität zu Köln

Weitere Personen waren an der Erstellung 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.

Der dieser Arbeit zugrunde liegenden Datensatz wurde zum Teil von mir persönlich aus den Krankenakten der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral- und Tumorchirurgie der Universität zu Köln erhoben (OP-Datum im Jahr 2019) sowie zum Teil wurden mir Daten durch Herrn Prof. Dr. Hakan Alakus aus der vorbestehenden „Datenbank Magenkarzinom“ zur Verfügung gestellt (OP-Datum vor 2019). Der Follow-Up wurde durch mich selbst erhoben beziehungsweise ergänzt. Die Auswertung der Daten mit Hilfe des Statistikprogramms IBM SPSS Statistics for Macintosh, Version 28.0.1.0 habe ich persönlich durchgeführt. Eine statistische Beratung erfolgte durch die beiden oben genannten Mitarbeiter des Instituts für Medizinische Statistik und Bioinformatik der Universität zu Köln.

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 3.10.2022

Unterschrift:


Danksagung

Danken möchte ich Frau Univ.-Prof. Dr. Christiane J. Bruns, Direktorin der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Tumor- und Transplantationschirurgie der Universität zu Köln dafür, dass ich an ihrer Klinik diese Dissertation erstellen konnte.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Hakan Alakus für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und die stets motivierende Betreuung und Unterstützung.

Weiterhin möchte ich mich bei den Technischen Assistentinnen des chirurgischen Forschungslabors Frau S. Neiß, Frau M. Heitmann, Frau A. Wienand-Dorweiler und Frau L. Raatz für ihren herzlichen und hilfreichen Beistand bedanken.

Frau Katharina Moos und Herrn Till Baar vom Institut für Medizinische Statistik und Bioinformatik der Universität zu Köln danke ich für ihre Anregungen bei der statistischen Auswertung.

Zuletzt gilt mein Dank meiner Familie, insbesondere meinen Eltern Mechthild und Anton Scherer und meiner Schwester Eva Scherer, die immer für mich da sind und mich in allen meinen Vorhaben bedingungslos unterstützen.

Meiner Familie gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	7
1. Zusammenfassung	8
2. Einleitung	10
2.1 Epidemiologie	10
2.2 Ätiologische Einteilung nach Lokalisation	11
2.3 Risikofaktoren	12
2.3.1 Helicobacter pylori	12
2.3.2 Epstein-Barr-Virus	13
2.3.3 Ernährungsbedingte und weitere Risikofaktoren	13
2.3.4 Reflux und GERD	14
2.4 Risikogruppen	14
2.5 Screening	15
2.6 Prävention	16
2.7 Diagnostik und Staging	17
2.8 Therapie	17
2.8.1 Perioperative bzw. neoadjuvante Chemotherapie	17
2.8.2 Chirurgische Therapie	19
2.8.3 Adjuvante Therapie	20
2.9 Pathologische Untersuchungen	21
2.9.1 Klassifikationen nach Borrmann, Laurén und WHO	21
2.9.2 Tumorregressionsgrad	22
2.9.3 TNM-Klassifikation	24
2.10 Fragestellung und Ziele der Arbeit	26
3. Material und Methoden	27
3.1 Patientenkollektiv	27
3.2 Methodik/Datenerhebung	27
3.3 Statistische Methoden	29
4. Ergebnisse	31
4.1 Patientenkollektiv	31

4.1.1	Alters- und Geschlechterverteilung	31
4.1.2	Lokalisation	32
4.1.3	Neoadjuvante Therapie	33
4.1.4	Operationsmethoden	34
4.1.5	TNM-Klassifikation	36
4.1.6	Histologische Klassifikation nach Laurén	37
4.1.7	Histologische Klassifikation nach WHO	38
4.1.8	Tumorregressionsgrad nach Becker	38
4.2	Überleben	53
4.2.1	Univariate Analyse	53
4.2.2	Multivariate Analyse	72
5.	Diskussion	79
5.1	Bedeutung der histologischen Tumorregression	79
5.2	Beurteilung der Ergebnisse	80
5.3	Vergleich mit anderen Studien	85
5.4	Klinische Relevanz der Ergebnisse	90
5.5	Schlussfolgerung	91
6.	Literaturverzeichnis	93
7.	Anhang	108
7.1	Abbildungsverzeichnis	108
7.2	Tabellenverzeichnis	110

Abkürzungsverzeichnis

AEG	Adenocarcinoma of the esophagogastric junction (dt. Karzinom des gastroösophagealen Übergangs)
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ASS	Acetylsalicylsäure
CI	Confidence interval (dt. Konfidenzintervall)
COX-2	Cyclooxygenase 2
CT	Computertomographie
ECF-Schema	Chemotherapie-Schema bestehend aus Epirubicin, Cisplatin und 5-Fluorouracil (auch bekannt als MAGIC-Schema)
ECX-Schema	Chemotherapie-Schema bestehend aus Epirubicin, Cisplatin und Capecitabin
EOX-Schema	Chemotherapie-Schema bestehend aus Epirubicin, Oxaliplatin und Capecitabin
ESMO	European Society for Medical Oncology
FIGC	Familial intestinal gastric cancer (dt. Familiäres Intestinales Magenkarzinom)
FLOT-Schema	Chemotherapie-Schema bestehend aus 5-Fluorouracil, Folinsäure (Leucovorin), Oxaliplatin und Docetaxel (Taxan)
GAPPS	Gastrales Adenokarzinom mit proximaler Polypose des Magens
GEJ	Gastroesophageal junction (dt. Gastroösophagealer Übergang)
GERD	Gastroesophageal reflux disease (dt. Gastroösophageale Refluxerkrankung)
GIST	Gastrointestinale Stromatumoren
HDGC	Hereditäres Diffuses Magenkarzinom
HNPCC	Hereditäres Nicht-Polypöses Colorektales Carcinom (Lynch-Syndrom)
H. pylori	Helicobacter pylori
JRSGC	Japanese Research Society for Gastric Cancer
MALT	Mucosa-associated lymphoid tissue
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
OR	Odds Ratio
ÖGD	Ösophagogastroduodenoskopie
PLF-Schema	Chemotherapie-Schema aus Folinsäure, 5-Fluorouracil und Cisplatin
RCT	Randomized controlled trial (dt. Randomisierte kontrollierte Studie)
UICC	Union for International Cancer Control
WHO	World Health Organization (dt. Weltgesundheitsorganisation)

1. Zusammenfassung

Das Magenkarzinom stellt eine der häufigsten Krebserkrankungen sowie tumorbedingten Todesursachen weltweit dar. In Deutschland ist das Magenkarzinom unter den zehn häufigsten Krebserkrankungen vertreten. Trotz zahlreicher Fortschritte in Diagnostik und Therapie wird ein hoher Prozentsatz der Magenkarzinome bis heute in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert. Die Letalität ist damit nach wie vor hoch. Um eine Verbesserung der Prognose zu erzielen, ist es erforderlich, relevante Einflussfaktoren auf die Überlebensrate zu identifizieren. Als etablierte Einflussfaktoren auf das Überleben gelten die Tumorlokalisation, eine perioperative Chemotherapie, histologische Merkmale wie der histologische Typ nach Laurén und die TNM-Kategorien. Auch die R-Kategorie (Vorhandensein von Residualtumor nach Resektion) gilt als bedeutsamer Prognosefaktor.

Zentraler Untersuchungsgegenstand dieser Arbeit ist der Tumorregressionsgrad nach Becker und dessen prognostische Relevanz, da dieser derzeit zunehmend in den Fokus wissenschaftlicher Untersuchungen gerät. Die Klassifikation basiert auf dem Prozentanteil residueller Tumorzellen in Bezug auf das makroskopisch identifizierbare Tumorbett und wird nach neoadjuvanter Therapie am OP-Präparat bestimmt. Der Tumorregressionsgrad nach Becker ist in vier Kategorien eingeteilt von vollständiger bis hin zu geringer beziehungsweise keiner Tumorregression. Grad 1a beschreibt die vollständige Tumorregression, Grad 1b weniger als 10% Residualtumor. Bei Grad 2 ist 10-50% Residualtumor vorhanden und bei Grad 3 mehr als 50%. Gemäß der S3-Leitlinie Magenkarzinom soll der Tumorregressionsgrad nach Becker stets im Rahmen der pathologischen Befundung bestimmt werden.

Das in dieser Arbeit untersuchte Kollektiv umfasst 224 Patienten, die sich einer Operation aufgrund eines Adenokarzinoms des Magens oder gastroösophagealen Übergangs unterzogen hatten. 47,3% der Patienten wiesen mit Grad 3 eine geringe Tumorregression auf. Bei 28,6% fand sich Grad 2 und 16,5% wiesen Grad 1b auf. Lediglich bei 7,6% der Patienten war es zu einer vollständigen Tumorregression (Grad 1a) gekommen. Damit fand sich im Gesamtkollektiv ein Überwiegen der höheren Regressionsgrade und somit einer geringen Tumorregression.

Die Überlebensanalyse mittels Kaplan-Meier-Methode erfolgte unter Einschluss von 213 Patienten nach Ausschluss von 11 Patienten, bei denen eine R1-Resektion erfolgt war. Der mediane Beobachtungszeitraum betrug 17,04 Monate. Die 3-Jahres-Überlebensrate lag bei 56,1% und die 5-Jahres-Überlebensrate bei 49,8%. Die mediane Überlebenszeit belief sich auf 4,00 Jahre. Im Rahmen der univariaten Überlebensanalyse zeigte sich der Regressionsgrad nach Becker hinsichtlich des Einflusses auf die Überlebenszeit als hochsignifikanter Einflussfaktor ($p < 0,001$). Der Regressionsgrad nach Becker korrelierte reziprok mit dem Überleben. Ebenso konnten die ypT- ($p < 0,001$), ypN- ($p < 0,001$) und M-

Kategorie ($p < 0,001$) und die histologische Klassifikation nach Laurén (diffuser vs. intestinaler Typ, $p = 0,004$) als signifikante Prognosefaktoren bei R0-resezierten Patienten hinsichtlich des Gesamtüberlebens im Rahmen der univariaten Überlebensanalyse identifiziert werden. Bei Einschluss der R1-resezierten Patienten, zeigte sich auch die R-Kategorie ($p < 0,001$) als signifikanter Prognosefaktor in der univariaten Analyse. Es zeigte sich eine sukzessive Abnahme der Überlebenszeit mit zunehmendem ypT- und ypN-Stadium sowie bei Vorliegen einer M1- und R1-Situation. Der diffuse Typ war im Vergleich mit dem intestinalen Typ mit einer deutlich kürzeren Überlebenszeit verbunden.

In den multivariaten Analysen mittels Cox-Regression konnten der Tumorregressionsgrad nach Becker ($p = 0,035$) sowie die ypT- ($p = 0,001$), ypN- ($p = 0,003$) und M-Kategorien ($p < 0,001$) als unabhängige Prognosefaktoren hinsichtlich der Überlebensrate bei R0-resezierten Patienten bestätigt werden. Auch der histologische Typ nach Laurén stellte einen unabhängigen prognostischen Faktor (diffuser vs. intestinaler Typ, $p = 0,007$) dar.

Zusammenfassend konnte der Tumorregressionsgrad nach Becker als unabhängiger prognostischer Parameter hinsichtlich der Überlebenszeit bei Patienten mit neoadjuvant behandeltem Magenkarzinom validiert werden. Er bietet das Potenzial, Patienten eine individuelle Tumorthherapie anzubieten und risikoadaptierte Therapieentscheidungen zu treffen. Diese Aspekte gilt es im Rahmen von prospektiven Studien weiter zu untersuchen.

2. Einleitung

2.1 Epidemiologie

2018 wurden weltweit eine Million Neuerkrankungen des Magenkarzinoms verzeichnet. Das Magenkarzinom war im selben Jahr ursächlich für 783.000 Todesfälle auf globaler Ebene. Dies entsprach einem von zwölf Todesfällen. Damit war es die fünfthäufigste diagnostizierte Krebsentität und die dritthäufigste tumorbedingte Todesursache weltweit. Männer erkranken etwa doppelt so häufig im Vergleich zu Frauen. Die Inzidenz des Magenkarzinoms ist deutlich höher in ostasiatischen Ländern wie Japan und Südkorea. In Nordamerika und Nordeuropa hingegen ist die Inzidenz niedriger. Dies trifft ebenfalls auf den afrikanischen Kontinent zu.¹³ In Deutschland wurden im Jahr 2018 9.200 Neuerkrankungen eines Magenkarzinoms bei Männern und 5.560 Neuerkrankungen bei Frauen verzeichnet. Dies sind 14,3 Fälle pro 100.000 Personen bei Männern bzw. 6,8 Fälle pro 100.000 Personen bei Frauen.⁸⁸ Bei Männern stand das Magenkarzinom an zehnter Stelle der häufigsten Krebserkrankungen, bei Frauen an neunter Stelle.⁸⁹ Das mittlere Erkrankungsalter lag bei Männern bei 71 Jahren und bei Frauen bei 76 Jahren. Die 5-Jahres-Überlebensraten betrug im Jahr 2018 bei Frauen 37% und bei Männern 34%. Damit ist die Prognose ungünstig.⁸⁸

Die meisten Magenkarzinome in der westlichen Welt werden zu einem späten Zeitpunkt diagnostiziert, sodass die Behandlung zu großen Teilen ineffektiv ist.⁷⁹ Dies liegt daran, dass 80% der Patienten bei Erkrankungsbeginn über einen langen Zeitraum keine Symptome zeigen. Somit erfolgt die Diagnosestellung häufig erst, wenn bereits ein fortgeschrittenes oder inoperables Tumorstadium vorliegt.⁶⁸ Fortgeschrittene Karzinome sind mit einer schlechten Prognose und einem 5-Jahres-Überleben von unter 5% verbunden.¹⁸ In Deutschland ist bei etwa 40% der Erkrankungen bei Diagnosestellung bereits eine Metastasierung eingetreten (Stadium IV nach UICC).⁸⁸

Die Standardtherapie des lokal fortgeschrittenen Adenokarzinoms des Magens besteht seit der 2000er Jahre nicht mehr allein aus der chirurgischen Resektion, sondern zusätzlich aus perioperativer Chemotherapie oder Radiochemotherapie. Dieser Ansatz bringt Vorteile hinsichtlich der Rate kurativer Resektionen, des rezidivfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens.^{8,67,102,131}

Inzidenz und Mortalität des Magenkarzinoms verlaufen seit Jahrzehnten in Deutschland rückläufig, was für Industrienationen allgemein zutrifft. Obgleich diese Parameter auch weltweit insgesamt abnehmen, ist es möglich, dass die absolute Anzahl an Erkrankungen in den nächsten Jahren gleich bleiben oder sogar zunehmen wird aufgrund des Wachstums der Weltbevölkerung und der allgemein steigenden Lebenserwartung.⁷⁸ Diese Faktoren in Verbindung mit der hohen Mortalität im Vergleich zu anderen Krebserkrankungen machen das

Magenkarzinom zu einem globalen Gesundheitsproblem.¹⁸ Auch die Weltgesundheitsorganisation (WHO) hat das Magenkarzinom als solches benannt.³²

2.2 Ätiologische Einteilung nach Lokalisation

Grundsätzlich kann das Adenokarzinom des Magens in zwei topographische Kategorien unterteilt werden; innerhalb der Kardia beziehungsweise im Bereich des gastroösophagealen Übergangs gelegene Karzinome und solche, die distal der Kardia im restlichen Magen gelegen sind. Karzinome im Bereich des gastroösophagealen Übergangs und der Kardia (sog. GEJ-Karzinome oder AEG-Karzinome) nehmen eine Sonderstellung ein.

Karzinome im Bereich des gastroösophagealen Übergangs können nach Siewert in Barrett-Karzinome (AEG Typ I), echte Übergangskarzinome (AEG Typ II) und proximale Magenkarzinome (AEG Typ III) klassifiziert werden.¹⁰¹ Das Zentrum der Tumoren vom Typ AEG I liegt 1 bis 5 cm oberhalb der Z-Linie, während AEG II Karzinome 1 cm proximal bis 2 cm distal der Z-Linie liegen und das klassische Kardiakarzinom darstellen. AEG III Karzinome liegen hingegen 2 bis 5 cm distal der Z-Linie.¹²⁴ Gemäß der AJCC-TNM-Klassifikation für Tumoren des gastroösophagealen Übergangs und des Magens von 2016 sowie der UICC-TNM-Klassifikation von 2017 werden Karzinome, deren Haupttumormaße bis zu 2 cm um den gastroösophagealen Übergang gelegen sind als Ösophaguskarzinome klassifiziert. Tumoren der Kategorien AEG I und II nach Siewert werden somit nach dem UICC-TNM-Schema für Ösophaguskarzinome klassifiziert. Tumoren mit Zentrum, welches mehr als 2 cm distal der Z-Linie gelegen ist, werden als Magenkarzinome beurteilt (auch wenn die GEJ ebenfalls betroffen ist).^{29,124}

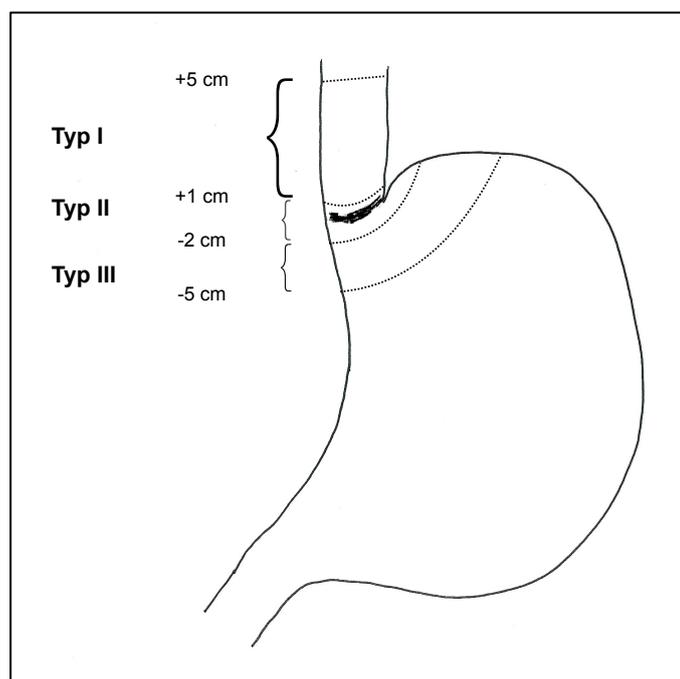


Abb. 1: Einteilung der GEJ-Karzinome in Anlehnung an Siewert (1998)

Grundsätzlich verhalten sich Karzinome im gastroösophagealen Übergang aggressiver und sind mit einem geringeren Überleben verbunden, verglichen etwa mit intestinalen Magenkarzinomen, die weiter distal gelegen sind. Beide Entitäten unterscheiden sich zudem von diffusen bzw. siegelringzelligen Karzinomen.¹⁰⁹ Es ist daher sinnvoll, Risikofaktoren und Ätiologie verschiedener Subtypen des Magenkarzinoms nach Lokalisation bzw. histologischer Entität zu betrachten.

2.3 Risikofaktoren

2.3.1 Helicobacter pylori

Helicobacter pylori ist der bedeutendste Risikofaktor für die Entstehung des außerhalb der Kardia gelegenen Magenkarzinoms. In den 1980er Jahren wurde das Bakterium als Verursacher von Magenulzera identifiziert, welche zu Magenkarzinomen fortschreiten können.¹⁰⁹ Bereits 1994 klassifizierte die WHO *H. pylori* als Karzinogen der Klasse 1.⁹⁶ Belegt wurde *H. pylori* als Risikofaktor durch epidemiologische, histologische und molekularbiologische Untersuchungen neben Tiermodellen, Therapiestudien und Meta-Analysen. Das Magenkarzinom entwickelt sich aus präkanzerösen Läsionen in Form einer chronisch-aktiven Gastritis, welche durch eine *H. pylori*-Infektion induziert wird. Diese kann zu einer atrophischen Gastritis fortschreiten und weiter über eine intestinale Metaplasie und nachfolgend Dysplasie der Mukosa zu einem Magenkarzinom voranschreiten.²² Eine Dysplasie lässt sich weiter in Low-Grade- und High-Grade-Dysplasie unterteilen. Beide werden als prä maligne Läsionen betrachtet, wobei die High-Grade-Dysplasie mit höherer Wahrscheinlichkeit in ein Magenkarzinom übergeht.⁹³ Diese Sequenz der Entstehung eines Magenkarzinoms wird nach dem Beschreiber auch als Correa-Hypothese bezeichnet.²³

Die meisten Magenkarzinome, sowohl des intestinalen als auch diffusen Typs nach Laurén, entstehen aus einer mit *H. pylori* infizierten Mukosa, wobei das Risiko für beide Typen vergleichbar ist.^{30,57} Aus Magenmukosa, welche keine chronische Entzündung aufweist, entstehen Magenkarzinome hingegen äußerst selten.⁵¹ Nahezu 90% der Karzinome, die außerhalb der Kardia gelegen sind, können auf das Bakterium zurückverfolgt werden.^{68,82} Internationale Unterschiede in der Prävalenz der *H. pylori*-Besiedelung korrelieren mit der Inzidenz des Magenkarzinoms.⁸²

Für Karzinome am gastroösophagealen Übergang ist *H. pylori* ebenfalls als Karzinogen relevant. Auch wenn aktuell eine geringere Anzahl an Belegen vorliegt im Vergleich zu weiter distal gelegenen Magenkarzinomen, wird *H. pylori* als Karzinogen auch für AEG III-Karzinome als ursächlich betrachtet.¹⁰ Für die Entstehung von AEG II-Karzinomen, welche als „klassische Kardial-Karzinome“⁶⁸ bezeichnet werden können, werden zwei Faktoren, *H. pylori* sowie

Reflux, als ursächlich betrachtet.^{16,26,40} Weiter proximal gelegene Karzinome werden auf andere Ursachen zurückgeführt.^{111,128}

Die Eradikation einer H. pylori-Besiedelung kann ein Magenkarzinom verhindern. Je früher eine Eradikation erfolgt, d.h. im Idealfall wenn noch keine atrophischen Veränderungen bzw. intestinale Metaplasie eingetreten sind, desto effektiver kann sie das Karzinomrisiko senken.¹²⁵ Sie kann das Risiko jedoch auch bei erfolgreicher Behandlung nicht komplett eliminieren.⁹⁹ Da die Inzidenz des Magenkarzinoms im globalen Vergleich relativ gering ist sowie aufgrund mangelnder Kosteneffektivität, sind aktuell keine Massen-Screeningprogramme einer H. pylori Besiedelung in Deutschland etabliert.³³ Bei Vorliegen bestimmter Risikofaktoren sollte jedoch eine Eradikation durchgeführt werden. Gemäß S3-Leitlinie empfiehlt sich dies bei Pan-Gastritis oder Korpus-dominanter Gastritis (zusammengefasst als Risikogastritis), erstgradigen Verwandten von Magenkarzinompatienten, früheren Magenepithelneoplasien und eventuell bei Atrophie bzw. intestinaler Metaplasie.⁶⁸

2.3.2 Epstein-Barr-Virus

Ein weiterer Risikofaktor für Magenkarzinome ist eine Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus, das für etwa 5 bis 10 Prozent aller Magenkarzinome als ursächlich betrachtet wird.⁸⁸ In bis zu 9% der Tumoren lässt sich das Virus in Gewebeproben nachweisen. Es gibt aktuell keine klinischen Empfehlungen für die gesonderte Behandlung dieser Tumoren, auch ein Screening wird nicht empfohlen.⁷¹

2.3.3 Ernährungsbedingte und weitere Risikofaktoren

Neben H. pylori und dem Epstein-Barr-Virus gibt es weitere Risikofaktoren. Hier ist zum einen die Ernährung zu nennen. Nahrungsmittel, welche durch Salz haltbargemacht wurden (sog. Pökeln) sowie die geringe Aufnahme von Früchten erhöhen das Risiko, ein Magenkarzinom zu entwickeln.²⁰ Der regelmäßige Konsum von frischen Früchten und Gemüse reduziert hingegen signifikant das Magenkarzinomrisiko, was in zahlreichen prospektiven Studien gezeigt werden konnte.⁷⁹ Erklärungsansätze für diesen Zusammenhang sind in Früchten erhaltene Ascorbinsäure, Carotenoide und Beta-Carotin. Diese Substanzen sind Antioxidantien und könnten das Tumorstadium inhibieren. Ascorbinsäure reduziert die mitotischen Aktivität in Tumorzellen, behindert dabei jedoch nicht das Wachstum gesunder Zellen.⁸⁵ Carotenoide schützen vor Schäden, welche durch freie Radikale induziert wurden.⁷⁷ Beta-Carotin, eine Vorstufe des Vitamin A (Retinol), behindert ebenfalls das Wachstum von Krebszellen und kann so mutmaßlich die Entstehung von Magenkarzinomen verhindern.⁹²

Weitere Faktoren, die das Risiko für Magenkarzinome erhöhen können, sind Nikotinkonsum, ein allgemein hoher Salzkonsum sowie der Verzehr von Fleischprodukten.⁸⁸ Auch steigendes Alter, ein niedriger sozioökonomischer Status, perniziöse Anämie⁷⁰ sowie vorangegangene

Magenoperationen (Magenteilresektionen)⁶⁹ führen zu einer individuellen Risikozunahme. Dies trifft auch für die Zugehörigkeit zu einer Hochrisikopopulation neben allgemeinen Ernährungs- und Umweltfaktoren zu.⁶⁸ Hinsichtlich des Alkoholkonsums als Risikofaktor kamen Studien zu widersprüchlichen Ergebnissen.^{27,28}

Übergewicht und Adipositas sind wichtige Risikofaktoren für Ösophaguskarzinome und Karzinome im gastroösophagealen Übergang.^{117,123} Ob dies für Nicht-Kardiakarzinome ebenfalls zutrifft, ist aufgrund widersprüchlicher Literaturdaten nicht eindeutig zu beantworten.^{31,108}

Die Inzidenz von Karzinomen, die außerhalb der Kardia und somit im weiter distalen Magen gelegen sind, nahm in den vergangenen 50 Jahren fortlaufend ab. Als wesentliche Faktoren für diese Entwicklung sind die Abnahme der *H. pylori*-Prävalenz sowie die verbesserte Haltbarmachung und Lagerung von Speisen, der reduzierte Verzehr von Speisen, die durch Salz haltbargemacht wurden, sowie der umfangreichere Konsum von frischen Früchten und Gemüse in westlichen Ländern zu nennen.^{109,112} Weitere Faktoren, welche zu einer Abnahme der Inzidenz des Magenkarzinoms beigetragen haben, sind verbesserte hygienische Bedingungen, der Rückgang des Nikotinkonsums und der zunehmende Einsatz von Antibiotika.³⁷ In Entwicklungsländern stellt *H. pylori* nach wie vor die häufigste Ursache von Magenkarzinomen dar.¹⁰⁹

2.3.4 Reflux und GERD

Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs beziehungsweise Kardia-Karzinome ähneln ätiologisch dem Adenokarzinom des Ösophagus. Vor allem in einkommensstarken Ländern nimmt die Inzidenz dieser Karzinome zu. Der wesentliche Risikofaktor ist die Gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD) und die Barrett-Metaplasie, welche aus dieser entstehen kann.¹¹² Refluxbeschwerden lassen sich durch das Rückfließen von Magensäure oder Gallensäure (abhängig von der Pylorusfunktion) in den Ösophagus erklären. Dadurch kommt es zu einer chemischen Reizung, woraus eine lokale Entzündungsreaktion entstehen kann. Ursächlich ist ein dysfunktionaler unterer Ösophagussphinkter. Gallensalze können die DNA schädigen und dazu führen, dass vermehrt intrazelluläre Sauerstoff-Radikale anfallen, was die Karzinogenese beschleunigen kann.⁸⁶ Zahlreiche Studien haben einen signifikanten Zusammenhang zwischen Refluxsymptomen, dem Vorliegen einer Hiatushernie und dem distalen Ösophaguskarzinom einschließlich der GEJ-Karzinome gezeigt.^{17,53,118,127}

2.4 Risikogruppen

Es besteht für Verwandte ersten Grades von Erkrankten ein um etwa Faktor zwei bis drei erhöhtes Risiko im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung an Magenkrebs zu erkranken. Es ist jedoch nicht geklärt, ob hierfür die genetische Veranlagung, ein ähnlicher Lebensstil oder eine Kombination aus beidem ursächlich ist. Weiterhin gibt es bestimmte erbliche Syndrome,

welche das Risiko erhöhen.⁸⁸ Hinweise für eine erbliche Form des Magenkarzinoms liegen vor, wenn Patienten im jungen Alter erkranken und Erkrankungen in der Familie gehäuft auftreten.⁶⁸ Im Falle von mehr als einem Verwandten, welcher am Magenkarzinom erkrankt ist, liegt eine 10-fache Risikoerhöhung vor.³⁴ Da es aktuell keine wissenschaftliche Evidenz für spezielle Screenings von Risikogruppen gibt, sind diese nicht üblich. Eine Ausnahme stellen Patienten mit Erkrankungen dar, welche die Kriterien für ein HDGC-Syndrom (Hereditäres diffuses Magenkarzinom) erfüllen.⁶⁸

Es gibt drei Gruppen von Erkrankungen, denen ein hereditäres Magenkarzinom zugeordnet werden kann. Damit ist bei ca. 1 bis 3% der Patienten, welche an einem Magenkarzinom erkranken, eine Keimbahnmutation ursächlich. Zu nennen sind hier das Hereditäre diffuse Magenkarzinom (HDGC), das Familiäre intestinale Magenkarzinom (FIGC) und das Gastrale Adenokarzinom mit proximaler Polypose des Magens (GAPPS). Bei allen drei Erkrankungen liegt eine autosomal dominante Vererbung vor.^{21,75,126} Das Hereditäre diffuse Magenkarzinom (HDGC) wird für 1% aller Magenkarzinome verantwortlich gemacht. Es lassen sich bei etwa 40% der Patienten Keimbahnmutationen im sogenannten CDH1-Gen nachweisen, welche zu einer heterozygoten Inaktivierung führen. Diese werden als ursächlich für die Erkrankung betrachtet, da CDH1 als Tumorsuppressorgen fungiert. Wird das zweite Wildtyp-Allel inaktiviert, z.B. durch eine somatische Mutation, Promotormethylierung oder Verlust der Heterozygotie, entsteht ein Karzinom.^{41,84} Das Lynch-Syndrom, das Hereditäre nicht-Polyposis-assoziierte kolorektale Karzinom (HNPCC), ist ein weiteres autosomal-dominant vererbbares Syndrom, welches das Risiko, u.a. ein Magenkarzinom zu entwickeln, erhöht. Ursache dieser Erkrankung sind Keimbahnmutationen in einem Mismatch-Repair-Gen. Das Lebenszeitrisiko kann von 2 bis 30% betragen, abhängig von der Patientenpopulation.⁵² In der histologischen Untersuchung zeigt sich meist ein intestinaler Typ mit Mikrosatelliteninstabilität.³⁸

2.5 Screening

Es sind derzeit keine Biomarker zur Früherkennung von Magenkarzinomen etabliert. Der intestinale Typ des Magenkarzinoms entsteht aus einer atrophischen Gastritis, wobei das Ausmaß der Atrophie mit dem Risiko ein Karzinom zu entwickeln korreliert. Pepsinogen I und II sowie Gastrin können daher als serologische Surrogatparameter dienen, um Hochrisikopatienten zu identifizieren, da sie Hinweise auf das Ausmaß der Atrophie geben.¹⁵ Während in zahlreichen asiatischen Ländern mit hoher Magenkarzinominzidenz serologische Screenings hinsichtlich Pepsinogenen und/oder H. pylori-Antikörpertests durchgeführt werden, ist dies in Deutschland aufgrund mangelnder Kosteneffektivität bei vergleichsweise niedriger Inzidenz nicht der Fall.^{68,132} Auf das H. pylori-Screening wurde bereits in Kapitel 2.3.1 eingegangen. Wurden bereits atrophische Veränderungen bzw. eine intestinale Metaplasie

festgestellt, empfiehlt sich gemäß Leitlinie eine endoskopische Überwachung etwa alle drei Jahre.⁶⁸

Länder, die keine Screening-Programme einsetzen, weisen im Allgemeinen eine niedrigere Magenkarzinom-Überlebensrate auf im Vergleich zu Ländern mit umfassenden staatlichen Screening-Programmen. Dies liegt daran, dass Erkrankungen durch derartige Programme im Allgemeinen früher detektiert werden. Die Entscheidung für oder gegen die Einführung eines Screening-Programms basiert üblicherweise auf der Inzidenz einer Erkrankung in einer Population. In Japan, Taiwan und Südkorea etwa, wo die Inzidenz des Magenkarzinoms unter den höchsten weltweit ist, haben umfassende Screening-Programme der asymptomatischen Bevölkerung erfolgreich die Rate an früh diagnostizierten Karzinomen sowie das Überleben allgemein erhöht.¹⁰⁹ Aufgrund der heterogenen Studienlage für europäische Länder und der bereits aufgeführten Kosteneffektivität, wird in Deutschland kein endoskopisches Screening bzw. Screening durch serologische Tests bei der asymptomatischen Bevölkerung durchgeführt. Migranten aus Hochprävalenzländern wird jedoch auch in Deutschland ein Screening empfohlen.⁶⁸

2.6 Prävention

Basierend auf der Erkenntnis, dass der Konsum frischer Früchte das Magenkarzinomrisiko senkt, ist der Ansatz der Supplementierung mit Nahrungsergänzungsmitteln entstanden. Studien, welche die Supplementierung mit Antioxidanten in Form von Nahrungsergänzungsmitteln in Bezug auf die Entstehung von Magenkarzinomen untersuchten, kamen jedoch zu widersprüchlichen Ergebnissen.^{24,83,133} Eine Supplementierung mittels bestimmter Nahrungsergänzungsmittel wird daher zum aktuellen Zeitpunkt nicht empfohlen.⁹³

Weiterhin wurde der Einsatz von Nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) als Chemoprävention des Magenkarzinoms in zahlreichen Studien untersucht. Dies basiert auf der Detektion einer Überexpression der Cyclooxygenase 2 (COX-2) in Magenkarzinomen, weshalb eine Inhibierung dieser die Krebsentstehung verhindern könnte. Eine COX-2-Überexpression konnte in Nicht-Kardia-Magenkarzinomen sowie in gut differenzierten Magenkarzinomen gefunden werden.¹⁰⁵ Metaanalysen von Beobachtungsstudien kamen zum dem Ergebnis, dass die langdauernde Inhibierung der COX-2 mittels NSAR einen wirksamen chemopräventiven Ansatz in Bezug auf die Karzinogenese von Magenkrebs darstellt.^{113,120} In klinischen Studien zeigten sich jedoch widersprüchliche Ergebnisse.⁷⁹ Aktuell ist keine Form der Chemoprävention in Bezug auf das Magenkarzinom im Routineeinsatz üblich.⁹³ Auch die Leitlinie sieht keinen Einsatz von NSAR oder Acetylsalicylsäure (ASS) zur Prophylaxe des Magenkarzinoms vor.⁶⁸

2.7 Diagnostik und Staging

Zu den Symptomen des Magenkarzinoms zählen Appetitverlust, Dysphagie, rezidivierende Erbrechen und daraus resultierend Gewichtsverlust unklarer Genese. Weitere Hinweise können Blutungen im Gastrointestinaltrakt und eine daraus entstandene Eisenmangelanämie sein.⁶⁸ Symptome treten typischerweise jedoch erst in einem fortgeschrittenen Stadium auf.²⁵

Mittel der Wahl zur Diagnostik des Magenkarzinoms ist die Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD). Bei der Untersuchung werden Biopsien aus allen suspekten Arealen entnommen. Laut Leitlinie sollten mindestens 8 Biopsien bzw. 10 Biopsien bei Vorhandensein großer Läsionen entnommen werden. Das Staging erfolgt gemäß TNM-Klassifikation und umfasst Sonographie, CT-Thorax und CT-Abdomen inklusive Becken zum Ausschluss von Fernmetastasen. Die B-Bild-Sonographie empfiehlt sich als erste bildgebende Methode zur Detektion von Lebermetastasen. Ein wichtiger Vorteil ist deren breite Verfügbarkeit und nahezu identische Spezifität im Vergleich zur CT.⁶⁸ Die sensitivste Methode zur Detektion von Lebermetastasen von Karzinomen des Magens und gastroösophagealen Übergangs stellte in einer Meta-Analyse aus dem Jahr 2011 die Computertomographie dar. Die Sensitivität betrug 74% (95% CI: 0.59-0.85), die Spezifität 99% (95% CI: 0.97-1.00). Die Sensitivität der Sonographie betrug hingegen 54% (95% CI: 0.34-0.73), die Spezifität 98% (95% CI: 0.90-0.99). Die sensitivste Methode zum Nachweis einer Peritonealkarzinose stellte ebenfalls die CT dar, mit 33% im Vergleich zu 9% bei der B-Bild-Sonographie.¹²¹ Die Verwendung der Endosonographie im Rahmen des Stagings beruht auf ihrer Bedeutung bei der Ermittlung der Infiltrationstiefe des Karzinoms und damit vor allem der Bestimmung des T-Stadiums.⁴⁹

2.8 Therapie

2.8.1 Perioperative bzw. neoadjuvante Chemotherapie

Die Mehrzahl der diagnostizierten Magenkarzinome sind einem fortgeschrittenen Tumorstadium zuzuordnen. Das Langzeitüberleben von Patienten mit lokal fortgeschrittenen Tumoren nach alleiniger chirurgischer Resektion ist kurz. Aus diesen Gründen wird ab dem klinischen Stadium T2 bzw. bei Lymphknotenbefall eine perioperative Chemotherapie empfohlen. Mögliche Vorteile einer neoadjuvanten Therapie sind die Mitbehandlung eines möglichen okkulten systemischen Befalls. Außerdem kann sie zu einem Tumor-Downstaging führen, was die Rate an R0-Resektionen erhöht. Weiterhin kann der zytotoxische Effekt der neoadjuvanten Therapie als prognostisches Kriterium Hinweise für die Auswahl adjuvanter Therapiestrategien liefern.⁹ Gemäß Leitlinie kann bei Tumoren des Stadiums cT2 eine perioperative Chemotherapie durchgeführt werden. Dies trifft jeweils auf lokalisierte Adenokarzinome sowohl des Magens als auch des gastroösophagealen Übergangs zu. Bei Tumoren des Magens der Stadien cT3 und cT4 soll präoperativ mit der Chemotherapie begonnen werden und diese nach der Resektion komplettiert werden. Bei Tumoren des

gastroösophagealen Übergangs dieser Stadien kann alternativ eine neoadjuvante Radiochemotherapie durchgeführt werden.⁶⁸

Eine bedeutsame Studie in Bezug auf die perioperative Chemotherapie des Magenkarzinoms ist die MAGIC-Studie aus dem Jahr 2006. In der Studie wurde eine Chemotherapie mit 5-Fluoruracil, Cisplatin und Epirubicin (ECF-Regime), die jeweils 3 Zyklen prä- sowie postoperativ umfasste, mit alleiniger chirurgischer Resektion verglichen. In der MAGIC-Studie kam es zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens von 7,4% nach vier Jahren in der Interventionsgruppe.²⁵ Eine weitere randomisierte Studie bestätigte die in der MAGIC-Studie festgestellte Effektivität der perioperativen Chemotherapie auch bei Patienten mit Adenokarzinomen des gastroösophagealen Übergangs.¹³¹

Die randomisierte FLOT4-Studie festigte im Jahr 2016 (Phase II) und 2019 (Phase III) die Rolle der perioperativen Chemotherapie als Bestandteil der Behandlung des lokalisierten Magenkarzinoms. In der Studie wurden 3 + 3 Zyklen des ECF-Regimes mit 4 + 4 Zyklen des FLOT-Regimes bestehend aus 5-Fluorouracil, Folsäure, Oxaliplatin und Docetaxel bei Patienten mit Tumorstadium ab cT2 (und/oder cN+) verglichen. Der FLOT-Arm zeigte einen Vorteil im Gesamtüberleben im Median von 50 Monaten im Vergleich zu 35 Monaten bei Anwendung des ECF-Schemas (HR 0,77 (0,63-0,94); p=0,012). Das progressionsfreie Überleben verlängerte sich auf 30 Monate (FLOT) von 18 Monaten (ECF) (HR 0,75 (0,62–0,91); p=0,004). Auch die R0-Resektionsrate der Patienten, die das FLOT-Schema erhalten hatten, war signifikant höher. Die postoperativen Tumorstadien der Patienten unter FLOT waren ebenfalls niedriger als die der Patienten, die das ECF-Regime erhalten hatten.^{2,3} Seitdem stellt das FLOT-Regime den Standard der perioperativen Chemotherapie des Magenkarzinoms dar.⁶⁸

Bei Adenokarzinomen, welche im Bereich des gastroösophagealen Übergangs lokalisiert sind, wird zunehmend eine neoadjuvante Radiochemotherapie empfohlen, um die Überlebensrate und Prognose weiter zu verbessern. Es ist jedoch umstritten, inwieweit eine Radiochemotherapie bei Tumoren der Kategorien AEG I oder sogar II und III genutzt werden sollte. Die 5-Jahres-Überlebensrate der CROSS-Studie, in der diese angewandt wurde, war mit der in der MAGIC-Studie beobachteten vergleichbar.²⁵

Nach Abschluss der neoadjuvanten Chemotherapie, ist ein Restaging mittels ÖGD inklusive Endosonographie und CT indiziert. Wird dabei ein lokaler Tumorprogress festgestellt, empfiehlt sich gemäß Leitlinie die neoadjuvante Therapie abubrechen und direkt die Operation durchzuführen. Weiterhin sollen während der neoadjuvanten Therapie regelmäßige klinische Reevaluationen mit Befragung der Patienten erfolgen hinsichtlich relevanter Symptome, die auf einen Progress hinweisen könnten. In Falle von Hinweisen auf einen Progress sollten Endoskopie und Bildgebung bereits vor Abschluss der neoadjuvanten Therapie erfolgen.⁶⁸

2.8.2 Chirurgische Therapie

Die kurative Therapie des Magenkarzinoms, welches nicht in einem frühen Stadium detektiert wurde (d.h. > Stadium Ia) beinhaltet als festen Bestandteil die chirurgische Resektion, sofern ein resektabler Zustand vorliegt.¹ Ziel der chirurgischen Therapie ist die R0-Resektion mit tumorfreien Resektionsrändern in der histologischen Untersuchung. Bei proximalen Magenkarzinomen ist in der Regel eine Gastrektomie notwendig, bei distalen kann je nach Tumorausdehnung der proximale Magen erhalten werden. Bei Tumoren im oberen Drittel des Magens oder im gastroösophagealen Übergang (AEG Typ II und III) wird je nach Ausdehnung zusätzlich eine subtotale Ösophagektomie oder distale Ösophagusresektion durchgeführt. Der proximale Sicherheitsabstand sollte gemäß Leitlinie 5 cm (intestinaler Typ nach Laurén) beziehungsweise 8 cm (diffuser Typ nach Laurén) betragen.⁶⁸ Diese Angaben beruhen auf Arbeiten, welche bei diffusen Magenkarzinomen, jedoch nicht bei intestinalen, nach proximal eine diskontinuierliche Ausbreitung in der Magenwand beschreiben. Dies macht einen größeren Abstand notwendig. Werden diese Abstände unterschritten, wird üblicherweise ein intraoperativer Schnellschnitt des proximalen Absetzungsrandes durchgeführt.^{43,45}

Seit der frühen 2010er Jahren ist die D2-Lymphadenektomie als Standardprozedur in den Leitlinien der ESMO (European Society for Medical Oncology) aufgenommen.¹¹⁹ Diese Entscheidung basierte auf der sogenannten Dutch Trial. Im Rahmen dieser Studie kam es 15 Jahre nach einer durchgeführten D2-Lymphadenektomie zu einer geringeren lokoregionären Rezidivrate und Mortalitätsrate durch das Magenkarzinom im Vergleich zur D1-Lymphadenektomie.¹⁰⁶ Bei einer D1-Lymphadenektomie werden die regionären Lymphknoten im direkten Bereich des Magens entfernt. Das Kompartiment I umfasst die Lymphknotenstationen 1 bis 6. Bei einer D2-Lymphadenektomie werden zusätzlich die Lymphknoten des Kompartimentes II mit den Stationen 7 bis 11 entfernt (siehe Abb. 2).¹⁰⁰

Sind verdächtige Lymphknoten im Milzhilus vorhanden, besteht die Indikation der Entfernung dieser sowie ggf. die Durchführung einer Splenektomie unter Erhalt des Pankreas. Gemäß Leitlinie sollten bei der D2-Lymphadenektomie mindestens 25 regionäre Lymphknoten entfernt werden und mindestens 16 pathologisch untersucht werden zwecks Bestimmung des pN-Status. Das Kompartiment III umfasst zudem Lymphknoten im Bereich der Mesenterialwurzel sowie paraaortal, retropankreatisch, retroduodenal und retroösophageal gelegene.⁶⁸

In östlichen Ländern, vor allem Japan, wird die radikale D2-Lymphadenektomie bereits seit 1961 als fester Bestandteil der Therapie des Magenkarzinoms durchgeführt.^{48,72} Eine >D2-Lymphadenektomie wird kontrovers diskutiert und es ist derzeit unklar ob ein Überlebensvorteil besteht. Eine Japanische RCT, die im Jahr 2008 veröffentlicht wurde, zeigte eine vergleichbare Mortalität und äquivalentes Überleben der beiden Studienarme.⁹⁵ Aufgrund dieser Ergebnisse stellt die D2-Lymphadenektomie nach wie vor die Standardtherapie in östlichen und westlichen Ländern dar.¹ In bestimmten Fällen kann jedoch eine Lymphadenektomie >D2 sinnvoll sein,

etwa bei Erkrankung im Stadium IV, welche eine Metastasierung der extraregionalen bzw. drittgradigen Lymphknotenstationen umfasst.²⁹ Hier wird eine >D2-Lymphadenektomie jedoch nur im Falle einer Konversions-OP, im experimentellem Setting oder nach neoadjuvanter Therapie vorgeschlagen.^{4,48,104}

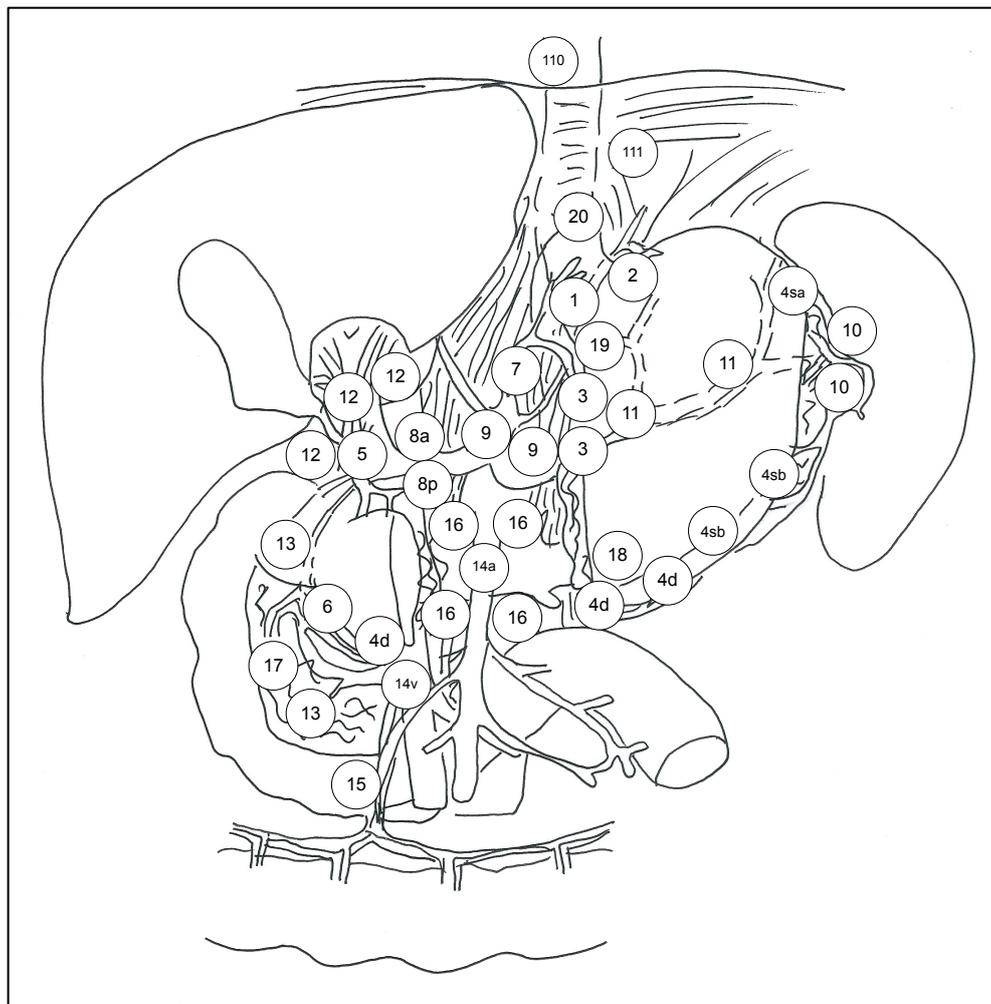


Abb. 2: Perigastrale Lymphknotenstationen entsprechend der JGCS. Die D1-Lymphadenektomie schließt die Stationen 1-6 ein, die D2-Lymphadenektomie die Lymphknotenstationen 7-11.

Die Roux-Y-Schlinge stellt die bevorzugte Rekonstruktionsart dar. Eine Ergänzung mittels Pouch stellt eine Erweiterungsmöglichkeit dar, um die Langzeitfunktion zu verbessern und eine bessere Ernährung zu ermöglichen.⁶⁸

2.8.3 Adjuvante Therapie

Bei Patienten, welche unter neoadjuvanter Chemotherapie keinen Progress gezeigt haben, erfolgt üblicherweise eine Fortsetzung der Chemotherapie nach der Operation. Aufgrund unzureichender Ergebnisse aus Studien, ist die Rolle der postoperativen Chemotherapie bezüglich einer Prognoseverbesserung unklar. Lag jedoch ein gutes Ansprechen auf die neoadjuvante Chemotherapie vor und sind keine Komplikationen im Verlauf aufgetreten, empfiehlt sich eine adjuvante Chemotherapie. Ist keine neoadjuvante Chemotherapie oder nur

eine limitierte Lymphadenektomie (<D2) durchgeführt worden, besteht hingegen die Indikation zur postoperativen Therapie. Immuntherapien werden derzeit noch nicht außerhalb von Studien eingesetzt.⁶⁸

2.9 Pathologische Untersuchungen

2.9.1 Klassifikationen nach Borrmann, Laurén und WHO

Magenkarzinome stellen eine heterogene Tumorerkrankung dar und weisen eine Vielzahl an verschiedenen Phänotypen auf. Es existieren zahlreiche morphologische Klassifikationssysteme. Sie basieren auf den makroskopischen und mikroskopischen Charakteristika der Magentumoren. Als bedeutendste sind die Borrmann-Klassifikation, die Laurén-Klassifikation und die WHO-Klassifikation zu nennen.¹

Die Borrmann-Klassifikation ist eine makroskopische Klassifikation (Borrmann I bis IV). Sie basiert auf dem Infiltrationsmuster und wird zumeist in östlichen Ländern verwendet.¹¹ Die Klassifikation nach Laurén ist eine mikroskopische Klassifikation. Sie basiert auf der Zellarchitektur und der Ausbreitungstendenz. Sie unterscheidet den diffusen und den intestinalen Typ sowie den Mischtyp.⁵⁶ Die Klassifikation nach WHO ist ebenfalls mikroskopischer Natur. Sie definiert vier Haupttypen des Adenokarzinoms des Magens, den tubulär wachsenden, den papillär wachsenden, den muzinös wachsenden Typ und das Siegelringzellkarzinom. Neben den Adenokarzinomen unterscheidet die WHO adenosquamöse Karzinome, squamöse Karzinome (Plattenepithelkarzinome) sowie undifferenzierte Karzinome.¹² Die verschiedenen Phänotypen der Klassifikationen überschneiden sich zum Teil. Diffuse Karzinome nach Laurén entsprechen häufig Siegelringzellkarzinomen nach WHO-Klassifikation. Intestinale Tumoren nach Laurén lassen sich üblicherweise als tubulär oder papillär nach WHO klassifizieren.³⁹

In den vergangenen Jahren wurde die Anwendung der WHO-Klassifikation kontrovers diskutiert. Viele Autoren folgen der Standarddefinition der WHO, die ein Siegelringzellkarzinom definiert, wenn mehr als 50% Siegelringzellen enthalten sind. Andere Autoren hingegen gehen bereits bei einem kleineren siegelringzelligen Anteil (weit unter 50%) von einer prognostischen Relevanz aus und definieren auch solche Karzinome als Siegelringzellkarzinome.^{19,110} Die Inzidenz diffuser und siegelringzelliger Karzinome nimmt in westlichen Ländern zu. Die Rolle von Siegelringzellkarzinomen als möglicher prädiktiver und prognostischer Faktor wird gegenwärtig weiter untersucht.⁸¹ Charalampakis et al. fanden im Jahr 2016 Hinweise darauf, dass Siegelringzellen-enhaltende lokalisierte Magenkarzinome relativ resistent gegenüber präoperativer Radiochemotherapie sind im Vergleich zu nicht-siegelringzelligen Phänotypen. Die Autoren der Studie schlussfolgerten, dass ein höherer Anteil an Siegelringzellen mit einer höheren Resistenz gegenüber Radiochemotherapie vergesellschaftet ist.¹⁹

2.9.2 Tumorregressionsgrad

Der histopathologische Tumorregressionsgrad nach neoadjuvanter Behandlung gastrointestinaler Tumoren wurde erstmals von Mandard et al. im Jahr 1994 vorgeschlagen bei der histopathologischen Untersuchung von Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus nach perioperativer Radiochemotherapie. Diese Studie zeigte eine Korrelation des Tumorregressionsgrades mit dem Überleben.⁶⁵ Rödel et al. zeigten 2005 ebenfalls eine Korrelation beim rektalen Adenokarzinom, wobei hier die Tumorregression mittels einer fünfstufigen histologischen Klassifikation in einer multizentrischen Studie in Deutschland untersucht wurde.⁹⁰

Ebenfalls in Deutschland untersuchten Becker et al. 2003 36 Patienten mit lokal fortgeschrittenem Magenkarzinom, welche eine perioperative Chemotherapie mit Etoposid, Doxorubicin und Cisplatin erhalten hatten. Die Autoren beobachteten, dass es zu histologischen Veränderungen des Resektionspräparates bei denjenigen Patienten gekommen war, welche mittels neoadjuvanter Chemotherapie behandelt worden waren. Daraus resultierend schlugen sie eine Klassifizierung der Tumorregression basierend auf dem Prozentanteil residueller Tumoranteile in Bezug auf das makroskopisch identifizierbare Tumorbett vor. Die Präparate von neoadjuvant vorbehandelten Patienten zeigten transmurale, dicht gedrängte Fibrose mit abgeflachter Mukosa im Zentrum des Tumors, während Inseln residueller Tumorzellen in der Peripherie sichtbar waren. Sie schlugen eine Einteilung der histopathologischen Regression in die Grade 1a, 1b, 2 und 3 vor mit aufsteigendem Resttumoranteil. Während Grad 1a die vollständige Tumorregression beschreibt, ist in Grad 3 noch mehr als 50% Residualtumor vorhanden. Die Abstufungen korrelierten signifikant mit dem Überleben.⁷ 2011 wurde die Klassifikation durch dieselbe Autorengruppe an einer Kohorte von 480 Patienten validiert. Die Autoren empfahlen die Anwendung einer standardisierten Klassifikation des Tumorregressionsgrades in der pathologischen Befundung von Magenkarzinomen.⁶ Gemäß Leitlinie soll der Tumorregressionsgrad nach Becker bei allen neoadjuvant behandelten Karzinomen nach Resektion bestimmt werden.⁶⁸ Tabelle 1 zeigt eine Aufstellung des Tumorregressionsgrades nach Becker. Es konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass der Tumorregressionsgrad nach Becker besser als andere Systeme geeignet ist, die Tumorregression bei Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom zu beurteilen.⁶⁰

Tab. 1: Histopathologisches Regressionsgrading in Anlehnung an Becker et. al. (2003)

Regressionsgrad nach Becker	
Grad	Beschreibung
1a	Kein Residualtumor
1b	<10% Residualtumor
2	10-50% Residualtumor
3	>50% Residualtumor

Eine weitere in Deutschland gängige Klassifikation ist das Regressionsgrading der Japanese Research Society for Gastric Cancer (JRSGC). Diese ist ebenfalls in der Leitlinie aufgeführt.⁶⁸ Weitere teilweise verwendete Klassifikationen sind der Regressionsgrad nach Junker und Müller, der Kölner Regressionsgrad und der Regressionsgrad nach Mandard. Der Kölner Regressionsgrad nach Schneider entspricht der Klassifikation nach Becker in umgekehrter Reihenfolge.^{54,98} Der Regressionsgrad nach Junker und Müller wurde zur Beurteilung von nichtkleinzelligen Lungenkarzinomen entwickelt.⁵⁰ Die Klassifikation der JRSGC wurde 1995 durch die gleichnamige Organisation entworfen.⁴⁴ Die Klassifikation nach Mandard wurde 1994 zur Anwendung beim Plattenepithelkarzinom des Ösophagus entwickelt und stellt neben dem Regressionsgrad nach Becker eine der am häufigsten verwendeten Klassifikationen dar.^{54,65} Tab. 2 zeigt eine Gegenüberstellung der verschiedenen Klassifikationen im Vergleich mit der Klassifikation nach Becker.

Tab. 2: Gegenüberstellung verschiedener Regressionsgrad-Klassifikationen in Anlehnung an Becker et. al. (2003), Schneider et. al (2005), Junker et. al. (1997), Hiddemann et. al. (2009) und Mandard et. al. (1994)

Regressionsgrad nach Becker		Kölner Regressionsgrad	Regressionsgrad nach Junker und Müller	Regressionsgrad der JRSGC		Regressionsgrad nach Mandard	
Grad	Beschreibung	Grad	Grad	Grad	Beschreibung	Grad	Beschreibung
1a	Kein Residualtumor	IV	3	3	Ausgeprägte Regression (keine vitalen Tumorzellen)	1	Komplette Regression
1b	<10% Residualtumor	III	2b	2	Mäßiggradige Regression (Nekrose in >2/3 des Tumors)	2	Wenige residuelle Tumorzellen
2	10-50% Residualtumor	II	2a	1	Geringe Regression (Nekrose in <2/3 des Tumors)	3	Fibrose dominierend
3	>50% Residualtumor	I	1	0	Keine Regression	4	Mehr residuelle Tumorzellen als Fibrose
						5	Keine Regression

2.9.3 TNM-Klassifikation

Ein zentraler Bestandteil der pathologischen Befundung der Operationspräparate nach Resektion ist die Einstufung in TNM-Stadien. Mittels dieser Klassifikation können die Tumoren in ein prognostisches Tumorstadium nach der Union for International Cancer Control (UICC) eingestuft werden. Die aktuell gültige TNM-Klassifikation der UICC wurde 2017 veröffentlicht. Die T-Kategorie beschreibt die Größe des Primärtumors, während die N-Kategorie einen Lymphknotenbefall einstuft. Die M-Kategorie gibt Hinweise auf eine stattgehabte Fernmetastasierung. Nach neoadjuvanter Therapie wird das Stadium mit vorangestelltem „y“ gekennzeichnet und das „p“ definiert die postoperative histopathologische Einstufung.⁶⁸

Tab. 3: Klassifikation der T- und N-Kategorie beim Magenkarzinom in Anlehnung an die Klassifikation der UICC nach Wittekind (2017)

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) o. infiltriert benachbarte Strukturen
T4a	Tumor perforiert Serosa (viszerales Peritoneum)
T4b	Tumor infiltriert benachbarte Strukturen
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	Metastasen in 7-15 Lymphknoten
N3b	Metastasen in ≥ 16 Lymphknoten

Tab. 4: M-Kategorie in Anlehnung an die Klassifikation der UICC nach Wittekind (2017)

M-Kategorie	
M0	Keine Metastasen
M1	Fernmetastasen

Karzinome des gastroösophagealen Übergangs, welche den Typen I und II nach Siewert zugeordnet werden können, werden in der aktuell gültigen TNM-Klassifikation der UICC unter den Ösophaguskarzinomen aufgeführt. Karzinome vom Typ III nach Siewert, d.h. solche, die mehr als 2 cm distal der Z-Linie gelegen sind, werden nach der Magenkarzinom-Klassifikation beurteilt. Die Klassifikationen von Magen- und Ösophaguskarzinomen sind in der derzeit gültigen Fassung aus 2017 nahezu identisch. Es bestehen lediglich minimale Unterschiede aufgrund des unterschiedlichen Wandaufbaus der Organe. Der Wortlaut der Stadien T1 und T2 ist identisch. Stadium T3 wird beim Magenkarzinom als Infiltration der Subserosa definiert, beim Ösophaguskarzinom als Infiltration der in diesem Organ vorhandenen Adventitia. Stadium T4 wird beim Magenkarzinom als Perforation der Serosa (T4a) oder Infiltration benachbarter

Strukturen (T4b) durch den Tumor beschrieben. Stadium T4 des Ösophaguskarzinoms ist als Infiltration von Nachbarstrukturen definiert. Werden Pleura, Perikard, Vena azygos, Zwerchfell oder Peritoneum infiltriert, liegt Stadium T4a vor, bei Beteiligung anderer Strukturen wie Aorta, Wirbelkörper oder Trachea, liegt definitionsgemäß Stadium T4b vor. Die Klassifikation der N- und M-Stadien ist bei Magen- und Ösophaguskarzinom identisch, mit dem einzigen Unterschied, dass beim Ösophaguskarzinom nicht in Stadium N3a und N3b unterschieden wird.¹²⁴

2.10 Fragestellung und Ziele der Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Rolle des Tumorregressionsgrades als prognostischer Parameter beim Adenokarzinom des Magens zu untersuchen. Die Mehrzahl der Magen- und GEJ-Karzinome werden in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert. In diesen Stadien ist die neoadjuvante Chemotherapie als fester Bestandteil der Behandlung etabliert. Es ist daher sinnvoll, das Ansprechen auf die Chemotherapie nach der chirurgischen Resektion im Rahmen der pathologischen Befundung zu evaluieren. Eine der gebräuchlichsten Klassifikationen zur Einstufung der Regression des Primärtumors ist der Tumorregressionsgrad nach Becker. Dabei werden die residuellen Tumorzellen in Bezug auf das Tumorbett betrachtet.

Es ist wichtig, Einflussfaktoren auf den Krankheitsverlauf von Patienten mit Magenkarzinom zu kennen, um Ansätze zur Verbesserung der Prognose zu entwickeln. Kenntnisse über die Tumorregression nach neoadjuvanter Therapie könnten im klinischen Alltag beispielsweise zur Entscheidungsfindung hinsichtlich der adjuvanten Therapie und Nachsorge genutzt werden. Die Kategorien der TNM-Klassifikation, die R-Kategorie und der histologische Typ nach Laurén gelten als etablierte Einflussfaktoren auf die Überlebensrate. Die Rolle des Tumorregressionsgrades nach Becker als unabhängiger Prognoseparameter ist hingegen umstritten. Zahlreiche Studien sind diesbezüglich zu divergierenden Ergebnissen gekommen.

Ziele dieser Arbeit sind

- die Evaluation des Tumorregressionsgrades als prognostischer Parameter für das Magenkarzinom hinsichtlich des Gesamtüberlebens.
- die Untersuchung weiterer Parameter hinsichtlich ihrer prognostischen Bedeutung, darunter die (yp)TNM-Klassifikation, R-Klassifikation, Laurén-Klassifikation, histologische Klassifikation nach WHO sowie die Variablen Alter, Geschlecht, Tumorlokalisierung, neoadjuvantes Therapieregime, Ausmaß der Lymphadenektomie, Operationsverfahren und Rekonstruktionsverfahren.
- die Analyse hinsichtlich der Korrelation dieser Parameter mit dem Tumorregressionsgrad.

3. Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

In die vorliegende Arbeit wurden 224 Patienten einbezogen, bei denen ein Magenkarzinom (einschließlich GEJ-Karzinome der Typen II und III nach Siewert) diagnostiziert wurde, welches chemotherapeutisch vorbehandelt und anschließend operativ reseziert wurde. Die Patienten wurden im Zeitraum 13.11.1997 bis 16.12.2019 an der Uniklinik Köln mittels Magenresektion behandelt. Die Daten entstammen einer Datenbank, in die alle Patienten aufgenommen wurden, welche an einem Magenkarzinom litten und in der Uniklinik Köln von 1996 bis 2019 operiert wurden. Die Datenbank wurde fortlaufend von Doktoranden (einschließlich der Autorin dieser Arbeit) ergänzt.

Es wurden ausschließlich als Adenokarzinome identifizierte Magenkarzinome berücksichtigt. Plattenepithelkarzinome (squamöses Karzinom), adenosquamöse Karzinome, undifferenzierte Karzinome sowie andere Magentumoren wie MALT-Lymphome oder Gastrointestinale Stromatumoren (GIST) wurden nicht einbezogen. Einschlusskriterium ist eine durchgeführte neoadjuvante bzw. perioperative Chemotherapie und die postoperativ erfolgte Bestimmung des Tumorregressionsgrades beziehungsweise eine Angabe über die Tumorregression in Prozent im Pathologiebefund.

Die chirurgische Resektion wurde in Form einer radikalen Gastrektomie, transhiatal erweiterten Gastrektomie oder einer anderen, selten durchgeführten Operationsmethode vorgenommen. Ausgeschlossen wurden Patienten, bei denen eine Ösophagektomie mit Magenhochzug erfolgt war.

3.2 Methodik/Datenerhebung

Zur Datenerhebung wurden Endoskopie- und Endosonographiebefunde, OP-Berichte bzw. -Protokolle, Tumorboard-Befunde, Entlassungsbriefe, Klinische Verlaufsdokumentationen, Pathologiebefunde und Briefe der klinikinternen Tumornachsorge verwendet. Diese konnten über das Patientenverwaltungssystem der Uniklinik Köln, Orbis, abgerufen werden. Weiterhin waren Befunde im Aktenarchiv und Mikrofilmarchiv der Uniklinik Köln zu finden. Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv.

Die Daten wurden in eine Datenbank eingespeist. Bei Aufnahme in die Datenbank erfolgte eine Pseudonymisierung. Die Datenbank ist aus den folgenden sechs Bausteinen aufgebaut (s.h. Abbildung 3):

- Endoskopie- und Endosonographiebefunde
- Berichte des Tumorboards
- Operationsberichte
- Pathologiebefunde
- Entlassungsbriefe

- Briefe der klinikinternen Tumornachsorge

Den Endoskopie- und Endosonographiebefunden konnten die Lokalisation des Tumors sowie die klinische T- und N-Kategorien, Voroperationen am Magen sowie die neoadjuvante Behandlung entnommen werden. In den Tumorboard-Berichten waren ebenfalls Informationen zur neoadjuvanten Therapie und Voroperationen enthalten. Die Operationsberichte dienen der Ermittlung der Tumorlokalisierung, Voroperationen, operativem Verfahren, Rekonstruktionsverfahren und Ausmaß der Lymphadenektomie.

Die neoadjuvanten Regime wurden in fünf Kategorien eingeteilt. Diese umfassten das FLOT-Schema, bestehend aus 5-Fluorouracil, Folinsäure (Leucovorin), Oxaliplatin und Docetaxel (Taxan). Eine weitere Kategorie, das ECF-Regime besteht aus Epirubicin, Cisplatin und 5-Fluorouracil und ist aufgrund der MAGIC-Studie auch als MAGIC-Schema bekannt. Verwandte Schemata sind die ebenfalls Epirubicin-enthaltenden EOX- und ECX-Schemata, welche ebenfalls unter der ECF-Kategorie zusammengefasst wurden. Das EOX-Schema beinhaltet Epirubicin, Oxaliplatin und Capecitabin. Das ECX-Schema besteht aus Epirubicin, Cisplatin und Capecitabin.

Eine weitere Kategorie umfasst das PLF-Schema, welches Kombinationsregime aus einem Platinderivat und einem Pyrimidin-Analogon einschließt. Das PLF-Schema besteht im Detail aus Folinsäure, 5-Fluorouracil und Cisplatin. Weitere Kategorien waren eine nicht näher definierte Chemotherapie und eine Radiochemotherapie.

Pathologiebefunde dienen schließlich der Ermittlung der ypT-, ypN-, und M-Kategorien und der R-Kategorie. Die T und N-Kategorien vor 2009 wurden entsprechend der 7. TNM-Klassifikation der UICC von 2009 nachträglich umkodiert, sodass die TNM-Klassifikation für alle Patienten einheitlich vorlag. Dadurch wurde eine Vergleichbarkeit und damit gemeinsame Auswertung der TNM-Kategorien aller Patienten im Kollektiv ermöglicht. Nach 2009 erfolgte keine wesentliche Änderung der TNM-Stadien. Unterkategorien wie beispielsweise T1a und T1b wurden unter dem übergeordneten Stadium (z.B. T1) zusammengefasst, um eine statistisch hochwertigere Auswertung mit einem größerem Stichprobenumfang pro Kategorie zu ermöglichen.

Ebenso wurde der Regressionsgrad den Pathologiebefunden entnommen. In Köln wird der Regressionsgrad nach Becker meist in einem veränderten Schema angewendet. Er wird als Kölner Regressionsgrad bezeichnet, ist jedoch identisch zur Klassifikation nach Becker in umgekehrter Reihenfolge. Zur Auswertung wurden alle Angaben der Tumorregression gemäß des Regressionsgrades nach Becker umklassifiziert. Dies erfolgte, da die Klassifikation nach Becker gemäß Leitlinie den aktuellen Standard für das Magenkarzinom darstellt. Datensätze, die nicht eindeutig eingestuft werden konnten bzw. wenn kein Regressionsgrad bestimmt worden war, wurden nicht in die Arbeit einbezogen.

Die Entlassungsbriefe enthielten Informationen zu postoperativen Komplikationen, demographischen Daten der Patienten, einer neoadjuvanten Vorbehandlung, einer bekannten Metastasierung, der Krankenhausliegedauer und dem postoperativen stationären Aufenthalt. Das Follow-Up wurde aus Berichten der Tumornachsorge-Sprechstunde, Nachsorgeuntersuchungen sowie externen Arztberichten erhoben, welche im Patientenverwaltungssystem der Uniklinik Köln hinterlegt waren.

Der Beobachtungszeitraum begann mit dem Datum der Operation und endete mit dem Tod oder letztmaligen Kontakt des Patienten beispielsweise im Rahmen der Nachsorge. Um möglichst viele Informationen zu erhalten, wurden Parameter wie Lokalisation, neoadjuvante Behandlung und M-Kategorie aus allen Bausteinen der Datenbank ergänzt.

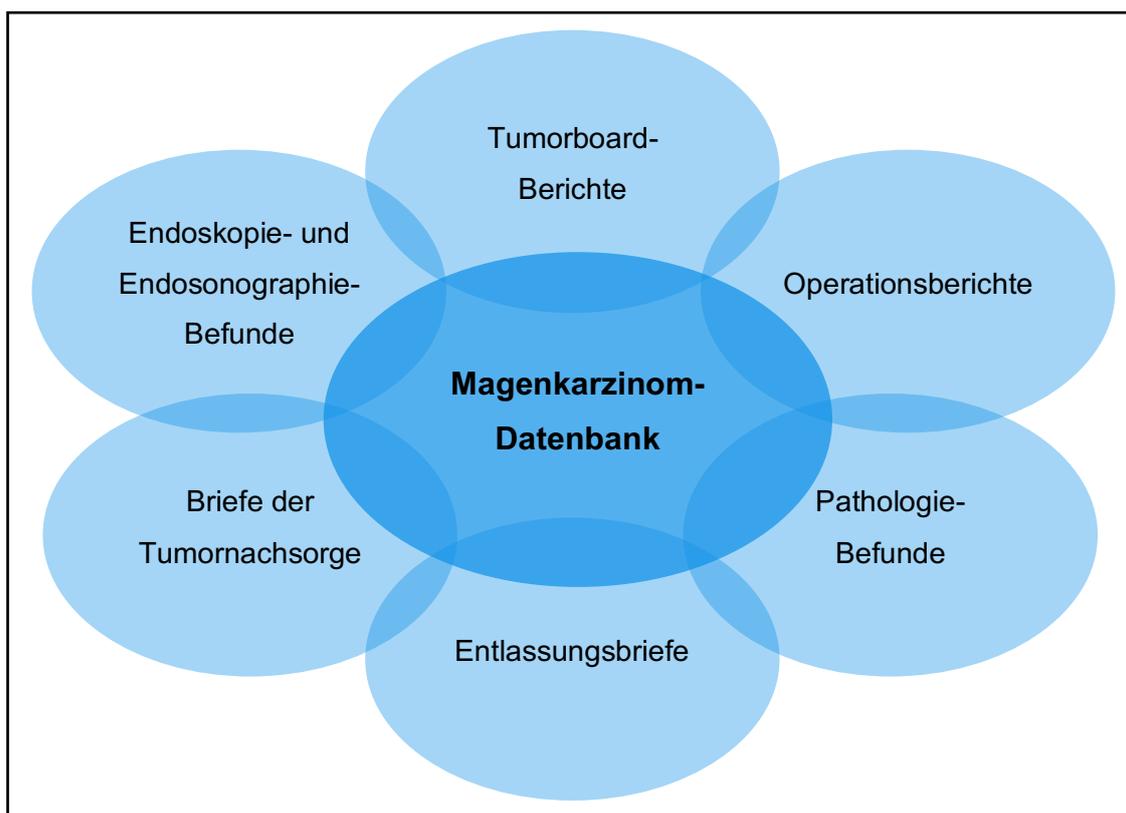


Abb. 3: Aufbau und Herkunft der Daten der Magenkarzinom-Datenbank

3.3 Statistische Methoden

Die statistische Analyse wurde mit Hilfe des Statistikprogramms IBM SPSS Statistics for Macintosh, Version 28.0.1.0, Armonk, NY, USA, erstellt. Im Rahmen der deskriptiven Analysen wurden Häufigkeiten, Mittelwerte und Median in Bezug auf die Variablen Geschlecht, Alter, Regressionsgrad, Tumorlokalisierung, neoadjuvante Therapie, TNM-Klassifikation, Histologie und OP-Verfahren ermittelt. Nicht-parametrische Tests (Chi-Quadrat-Test) dienen der Berechnung von signifikanten Unterschieden zwischen den einzelnen Gruppen. Ein Testergebnis mit $p < 0,05$ wurde als signifikant betrachtet.

Anschließend wurden Kaplan-Meier-Kurven im Rahmen der univariaten Überlebensanalyse erstellt. Hierbei wurde unterschieden zwischen den Variablen Geschlecht, Alter, TNM-Kategorien, R-Kategorie, Tumorlokalisation, Regressionsgrad, neoadjuvante Therapie, Operationsverfahren, Rekonstruktionsverfahren, Ausmaß der Lymphadenektomie und den histologischen Klassifikationen nach WHO sowie nach Laurén. Mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode konnten Überlebenszeiten unter Nutzung zensierter Daten geschätzt werden. Bei zensierten Daten handelt es sich um Daten vorläufiger Art von Patienten, wenn diese zum Ende des Beobachtungszeitraums noch am Leben waren oder kein Follow-Up erhoben werden konnte („Lost-to-follow-up“). Kaplan-Meier-Kurven und Überlebenstabellen wurden zur Ermittlung der 3- und 5-Jahres-Überlebensraten genutzt. Lag kein exakter Kaplan-Meier-Schätzer nach 3 bzw. 5 Jahren vor, so wurde der jeweils früher zurückliegende Kaplan-Meier-Schätzer zur Ermittlung der Überlebensraten abgelesen (z.B. 2,X-Jahre für die 3-Jahres-Überlebensrate oder 4,X Jahre für die 5-Jahres-Überlebensrate). Zur Testung signifikanter Unterschiede zwischen verschiedenen Gruppen wurde der Log-Rank-Test durchgeführt. Schließlich wurden multivariate Analysen mittels Cox-Regression zur Darstellung der Hazard Ratios durchgeführt. Zunächst wurden univariate Cox-Regressionsanalysen für jede Kategorie durchgeführt. Im Anschluss wurden alle in der univariaten Analyse signifikanten Variablen in multivariate Cox-Regressionsanalysen einbezogen.

4. Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

Es wurden die Daten von 224 Patienten untersucht. Diese unterzogen sich im Zeitraum vom 13.11.1997 bis 16.12.2019 einer Operation aufgrund eines Adenokarzinoms des Magens. Bei allen Patienten wurde postoperativ ein Tumorregressionsgrad bestimmt.

4.1.1 Alters- und Geschlechterverteilung

Es fanden sich unter den 224 Patienten 144 Männer (64,3%) und 80 Frauen (35,7%). Die jüngste Patientin war zum Zeitpunkt der Operation 18 Jahre alt, die ältesten Patienten waren 82 Jahre alt. Der Mittelwert lag bei 59 Jahren mit einer Standardabweichung von 11,82. Der Median lag bei 60 Jahren. Es gab keine wesentlichen Unterschiede in der Altersstruktur zwischen den Geschlechtern. Der Mittelwert bei Frauen lag bei 57,9 Jahren und bei Männern bei 59,6 Jahren. Der Median bei Frauen lag bei 59,0 Jahren und bei Männern bei 60,5 Jahren. 79,5% der Patienten (n=178) waren im Alter von 50 bis 79 Jahren.

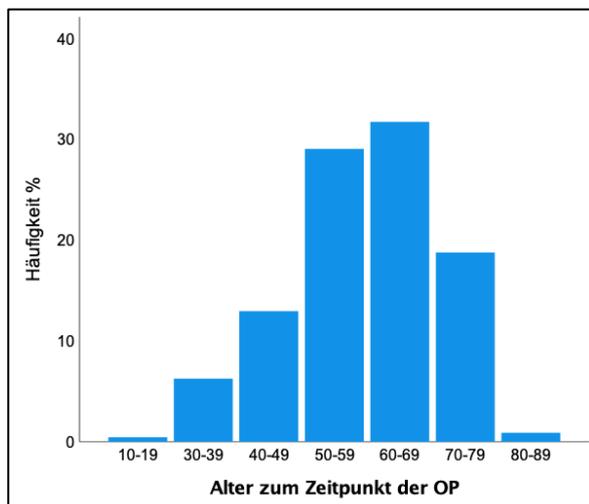


Abb. 4: Altersverteilung zum Zeitpunkt der Operation

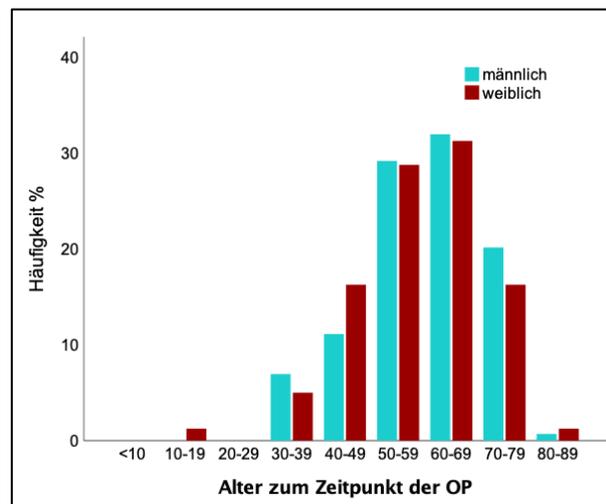


Abb. 5: Altersverteilung zum Zeitpunkt der Operation, Unterschiede zwischen den Geschlechtern

Es wurden zwei Tests auf Normalverteilung durchgeführt. Der Kolmogorov-Smirnov-Test zeigte ein signifikantes Ergebnis ($p=0,004$), ebenso der Shapiro-Wilk-Test ($p<0,001$). Gemäß dieser Tests ist somit keine Normalverteilung anzunehmen. Im Q-Q-Diagramm lässt sich jedoch erkennen, dass sich die Daten annähernd auf der Geraden befinden und somit die Verteilung der Variable Alter einer Normalverteilung nahekommt.

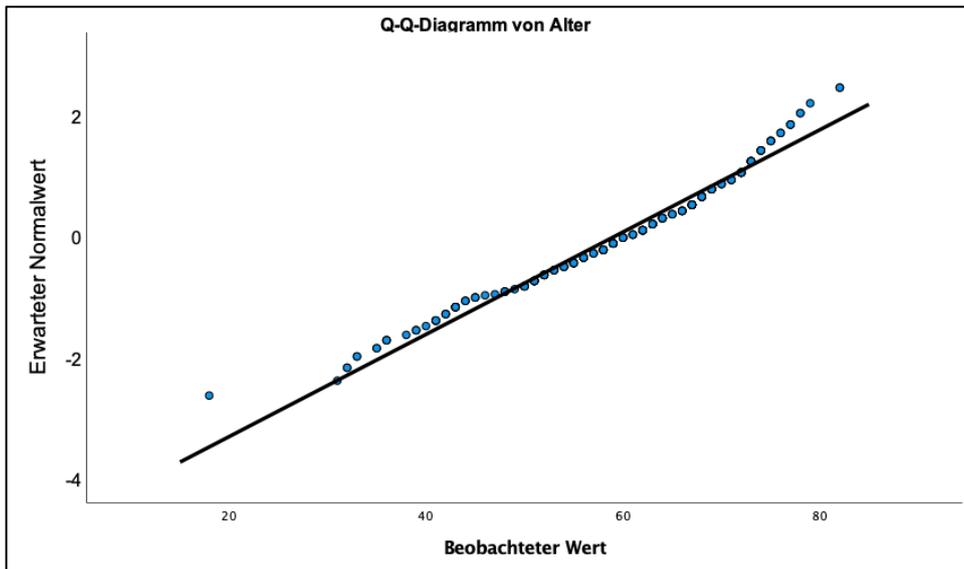


Abb. 6: Q-Q-Diagramm mit Test auf Normalverteilung

4.1.2 Lokalisation

Im Bereich des gastroösophagealen Übergangs (einschließlich AEG II und III Tumoren) waren 109 Tumoren gelegen (48,7%). Im Bereich des Fundus fanden sich 3 Tumoren (1,3%) und 72 fanden sich im Bereich des Korpus (32,1%). 33 Tumoren waren im Antrum beziehungsweise Pylorus und damit im distalen Magen gelegen (14,7%). Tumoren, welche am Übergang von zwei Magenregionen gelegen waren oder zwei Magenabschnitte betrafen, wurden dem proximalen Abschnitt hinzugerechnet, um eine Einteilung in eine Kategorie zu ermöglichen. 4 Tumoren (1,8%) umfassten den ganzen Magen oder mehr als zwei Magenabschnitte. In einem Fall lag der Tumor in einem Mageninterponat (0,4%). Bei 2 Tumoren fand sich keine Angabe (0,9%).

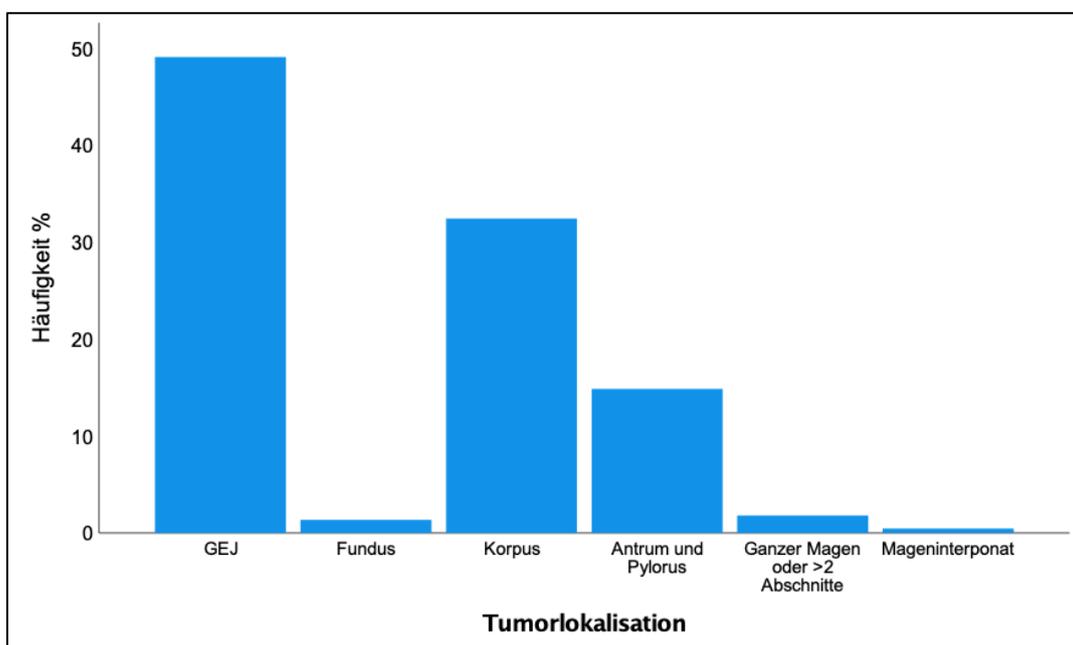


Abb. 7: Verteilung der Tumorlokalisationen

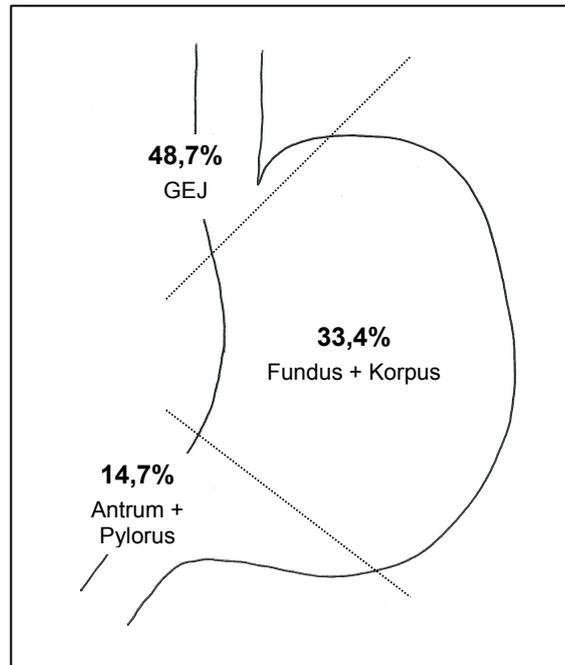


Abb. 8: Anatomische Verteilung der Tumoren

4.1.3 Neoadjuvante Therapie

Mit 117 Patienten erhielt rund die Hälfte des Kollektivs (52,2%) eine Chemotherapie nach dem FLOT-Regime. 43 Patienten (19,2%) erhielten eine Chemotherapie gemäß ECF-Regime oder ähnlichen Schemata. Das PLF-Regime wurde bei 15 Patienten (6,7%) angewandt. Eine nicht näher definierte Chemotherapie erhielten 32 Patienten (14,3%), eine nicht näher definierte Radiochemotherapie 16 Patienten (7,1%). Bei einem Patienten fehlte die Angabe der neoadjuvanten Therapie (0,4%).

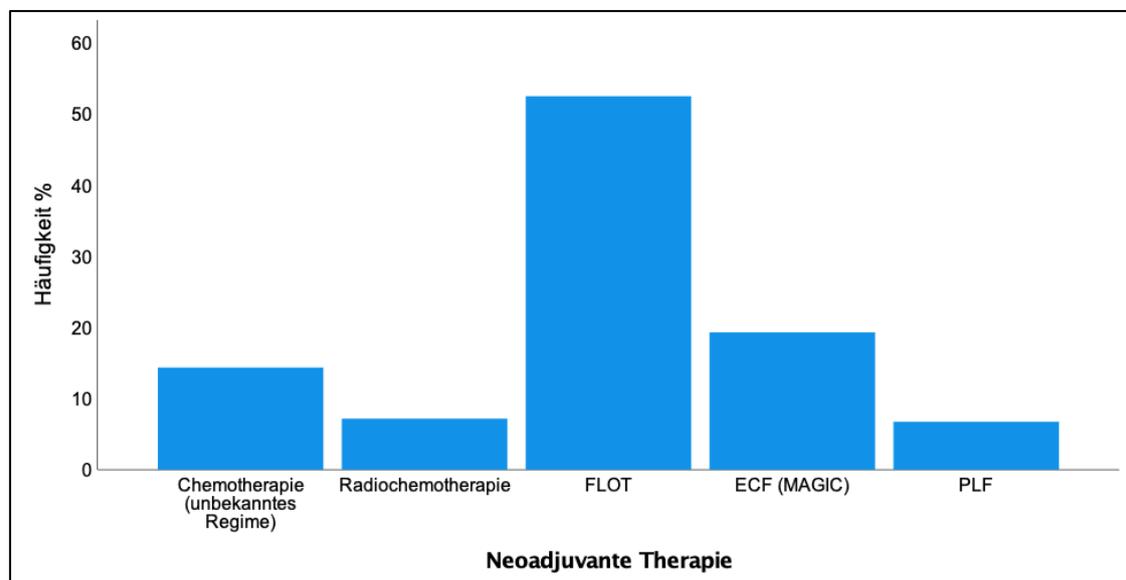


Abb. 9: Verteilung der neoadjuvanten Therapieregime

4.1.4 Operationsmethoden

Bei 108 Patienten (48,2%) wurde eine transhiatal erweiterte Gastrektomie durchgeführt. 107 Patienten (47,8%) unterzogen sich einer totalen Gastrektomie. Die übrigen 9 Patienten erhielten eine Subtotale Gastrektomie (n=4), eine Restgastrektomie (n=2) oder ein kombiniertes erweitertes Verfahren.

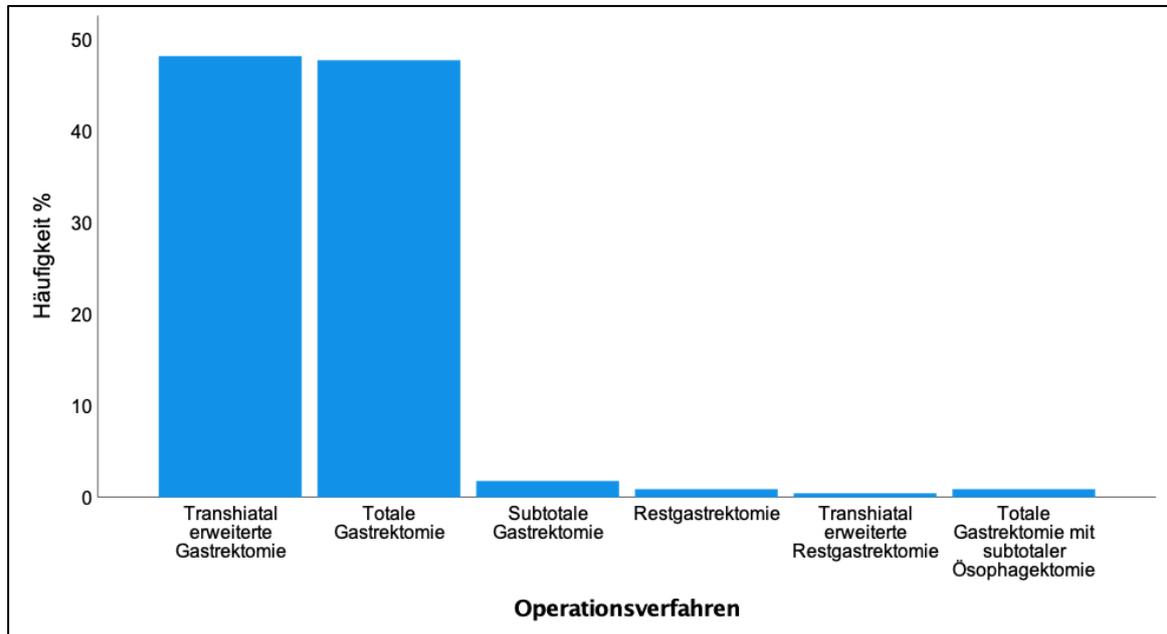


Abb. 10: Verteilung der verschiedenen Operationsverfahren

Eine kurative Resektion (R0) erfolgte bei 200 Patienten (89,3%), d.h. mit mikroskopisch tumorfreiem Resektionsrand. Bei 11 Patienten (4,9%) verblieb ein Resttumor (R1-Resektion). Bei 13 Patienten fehlte die Angabe der R-Klassifikation (5,8%).

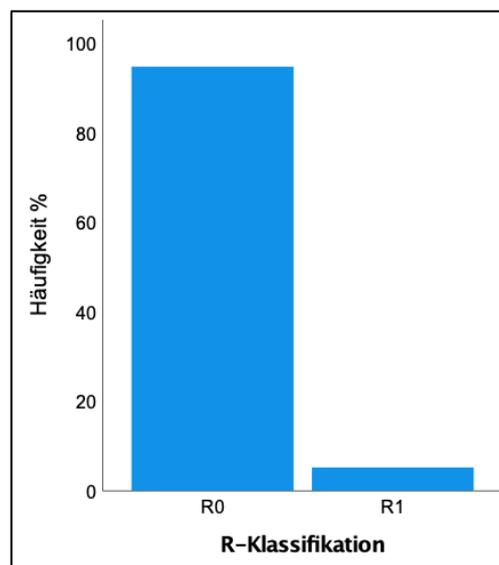


Abb. 11: Verteilung der R-Kategorien

Die operative Rekonstruktion erfolgte bei 204 Patienten (91,1%) gemäß dem Roux-Y-Verfahren ohne Pouch. Bei 14 Patienten (6,3%) wurde eine Roux-Y-Resektion mit Pouch durchgeführt. Ein Koloninterponat wurde bei einem Patienten genutzt (0,4%), ein Dünndarminterponat bei 2 Patienten (0,9%). Bei einem Patienten (0,4%) erfolgte eine Roux-Y-Resektion ohne Pouch kombiniert mit einem Dünndarminterponat. Bei 2 Patienten fand sich keine Angabe über das operative Rekonstruktionsverfahren.

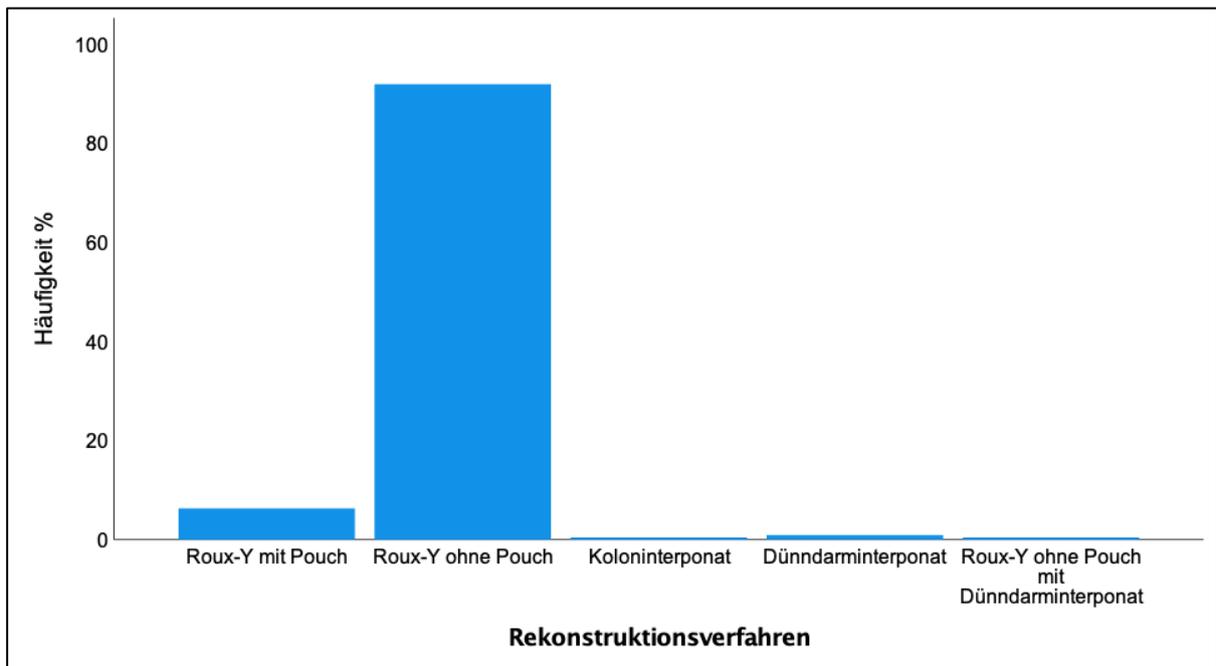


Abb. 12: Verteilung der Rekonstruktionsverfahren

110 Patienten erhielten eine D2-Lymphadenektomie (49,1%). Bei 108 Patienten wurde eine Lymphadenektomie durchgeführt, welche über eine D2-Lymphadenektomie hinausging (48,2%). Bei sechs Patienten fand sich diesbezüglich keine Angabe (2,7%).

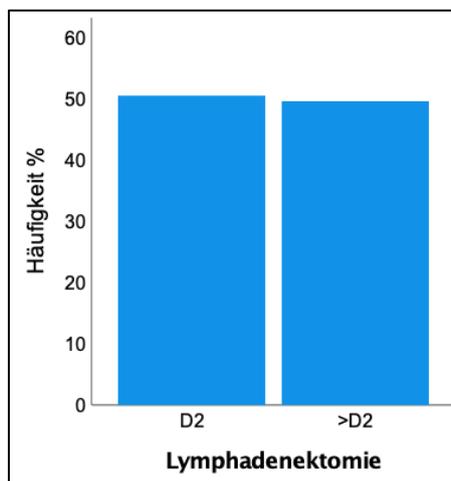


Abb. 13: Verteilung des Ausmaßes der Lymphadenektomie

4.1.5 TNM-Klassifikation

Bei 16 Patienten (7,1%) konnte nach der neoadjuvanten Vorbehandlung kein Primärtumor im Resektat mehr gefunden werden (ypT0). 25 Patienten (11,2%) wiesen ein Karzinom im Stadium ypT1 auf. Bei 29 Patienten (12,9%) lag ein ypT2-Stadium vor. Bei 110 Patienten fand sich ein Tumor im Stadium ypT3 (49,1%). Weitere 44 Patienten wiesen ein Karzinom im ypT4-Stadium auf (19,6%). Bei 92 Patienten (41,1%) fand sich keine Lymphknotenmetastasierung (ypN0). Bei insgesamt 132 Patienten (58,9%) wurde eine Lymphknotenmetastasierung diagnostiziert. Im Detail wiesen 46 Patienten (20,5%) ein ypN1-Stadium auf und 31 Patienten (13,8%) ein ypN2-Stadium. Bei 55 Patienten zeigte sich ein ypN3-Stadium (24,6%).

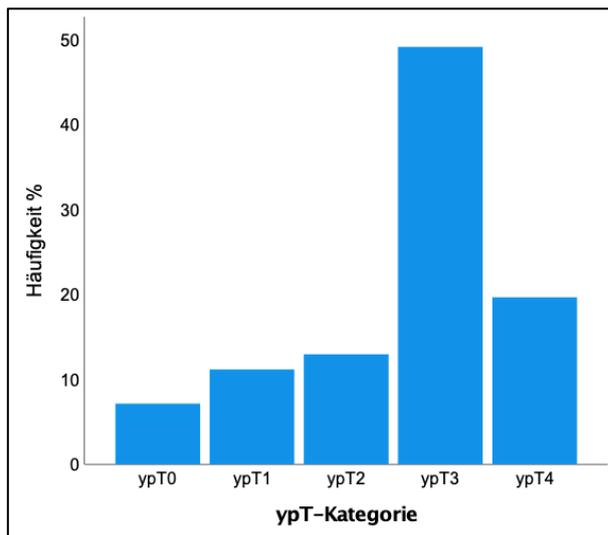


Abb. 15: Verteilung der ypT-Kategorien

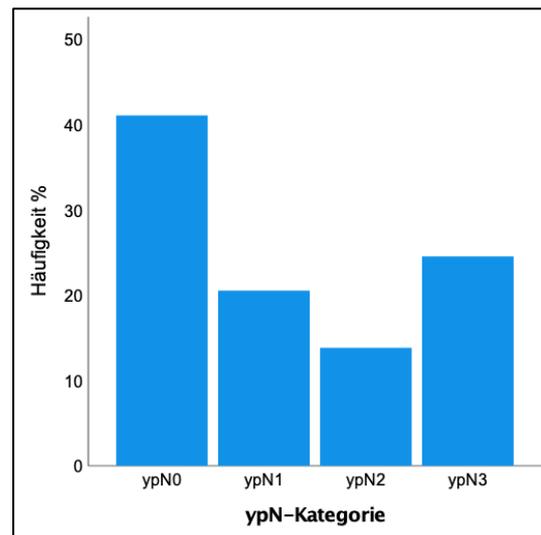


Abb. 14: Verteilung der ypN-Kategorien

Bei 28 Patienten (12,5%) war ein M0-Stadium dokumentiert. Bei 32 Patienten (14,3%) fand sich eine Metastasierung (M1-Stadium). Bei 164 Patienten (73,2%) war keine Angabe einer Metastasierung dokumentiert, was annehmen lässt, dass zum Zeitpunkt der Operation keine Metastasierung bekannt war. Fasst man unter dieser Annahme die M0-Kategorie und die Kategorie mit unbekanntem Metastasierungsstatus zusammen, so umfasst diese zusammengefasste Kategorie 192 Patienten (85,7%), bei denen keine Metastasierung bekannt war.

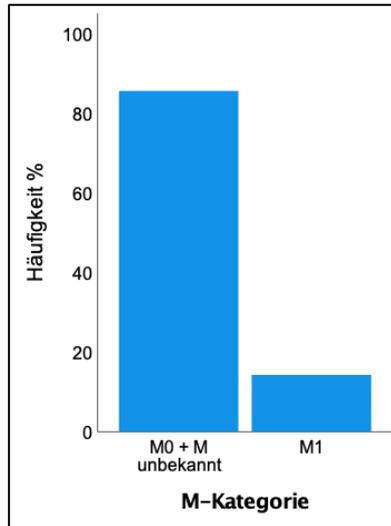


Abb. 16: Verteilung der M-Kategorien

4.1.6 Histologische Klassifikation nach Laurén

Ein weiterer Bestandteil der pathologischen Befundung ist die Bestimmung des histologischen Typs nach Laurén. Hier zeigte sich ein intestinaler Typ bei 30 Patienten (13,4%), ein diffuser Typ bei 43 Patienten (19,2%) und ein Mischtyp bei 8 Patienten (3,6%). Bei 143 Patienten (63,8%) wurde der histologische Typ nach Laurén nicht bestimmt.

Betrachtet man lediglich die Aufteilung, sofern der histologische Typ nach Laurén angegeben wurde, so wiesen 53,1% der Patienten einen diffusen Typ auf, 37,0% einen intestinalen Typ und 9,9% einen Mischtyp.

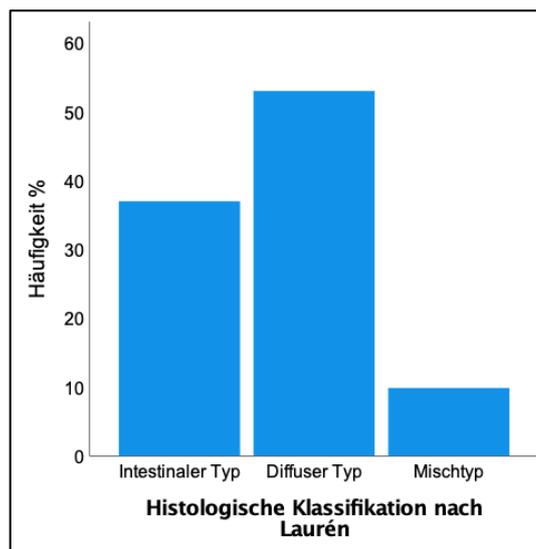


Abb. 17: Verteilung der histologischen Typen nach Laurén

4.1.7 Histologische Klassifikation nach WHO

Die WHO-Klassifikation ist eine weitere histologische Einteilung, welche beim Magenkarzinom angewendet wird. Bei etwa knapp der Hälfte der Patienten wurde der histologische Typ nach dieser Klassifikation im pathologischen Befund bestimmt, bei 55,8% der Patienten fehlte die Angabe. Ein Siegelringzellkarzinom konnte bei 49 Patienten (21,9%) diagnostiziert werden. 24 Patienten (10,7%) wiesen einen tubulären Tumortyp auf. Ein papillärer Typ fand sich bei 18 Patienten (8,0%) und ein muzinöser bei 8 Patienten (3,6%). Betrachtet man lediglich die klassifizierten Typen, so fielen 49,5% in die Kategorie Siegelringzellkarzinom, 24,2% wiesen einen tubulären Typ auf, 18,2% einen papillären und 8,1% einen muzinösen Tumortyp.

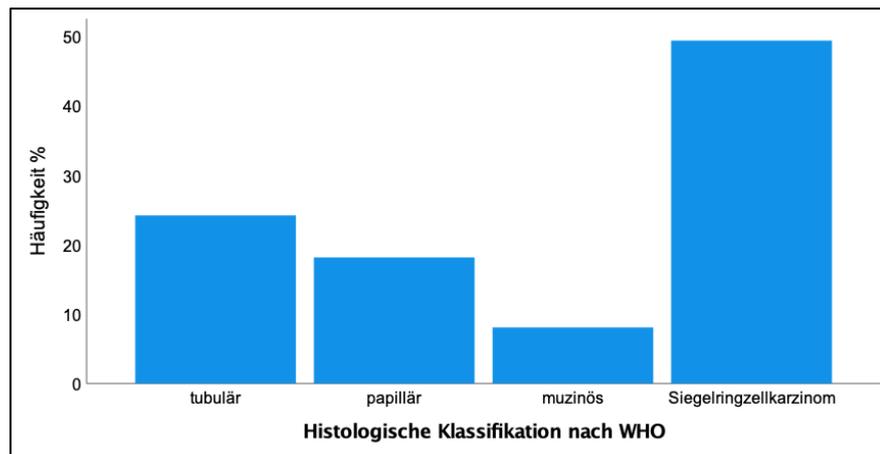


Abb. 18: Verteilung der histologischen Typen nach WHO-Klassifikation

4.1.8 Tumorregressionsgrad nach Becker

Bei 17 Patienten (7,6%) fand sich ein Grad 1a in der Klassifikation des Regressionsgrades nach Becker und damit eine vollständige Tumorregression. Bei 37 Patienten (16,5%) wurde der Regressionsgrad 1b nach Becker diagnostiziert und damit ein Resttumor von unter 10%. Grad 2 fand sich bei 64 Patienten (28,6%), d.h. 10 bis 50% Resttumor. Keine oder eine sehr geringe Tumorregression mit mehr als 50% Resttumor (Grad 3) zeigte sich bei 106 Patienten (47,3%). Die nachfolgende Abbildung zeigt die Verteilung der Regressionsgrade.

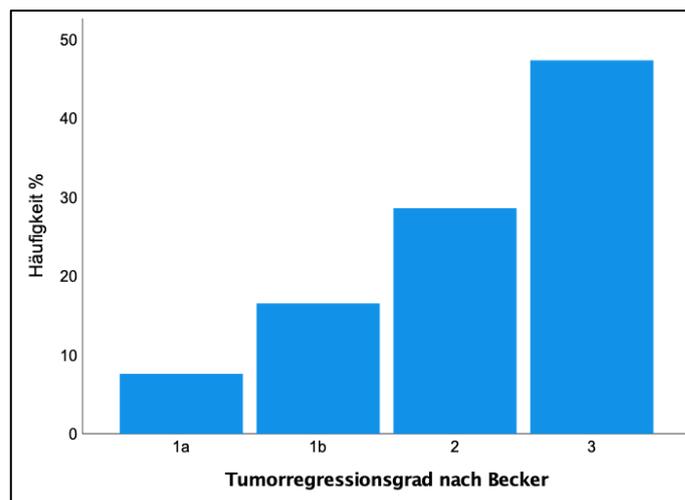


Abb. 19: Verteilung des Tumorregressionsgrades nach Becker

Die nachfolgende Tabelle und Abbildung zeigen die Verteilung der Regressionsgrade aufgeteilt nach Altersgruppen. Im Wesentlichen ist die Verteilung der Regressionsgrade in den Altersgruppen vergleichbar. Ein Pearson-Chi-Quadrat-Test wurde durchgeführt, welcher keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Alter und Regressionsgrad zeigte ($p=0,541$).

Tab. 5: Verteilung des Tumorregressionsgrades innerhalb der Altersgruppen

			Tumorregressionsgrad nach Becker				Gesamt
			1a	1b	2	3	
Alter	10-19	n	0	0	0	1	1
		%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%	100,0%
30-39	n	0	4	5	5	14	
	%	0,0%	28,6%	35,7%	35,7%	100,0%	
40-49	n	2	4	11	12	29	
	%	6,9%	13,8%	37,9%	41,4%	100,0%	
50-59	n	5	13	18	29	65	
	%	7,7%	20,0%	27,7%	44,6%	100,0%	
60-69	n	9	10	17	35	71	
	%	12,7%	14,1%	23,9%	49,3%	100,0%	
70-79	n	1	6	11	24	42	
	%	2,4%	14,3%	26,2%	57,1%	100,0%	
80-89	n	0	0	2	0	2	
	%	0,0%	0,0%	100,0%	0,0%	100,0%	
Gesamt	n	17	37	64	106	224	
	%	7,6%	16,5%	28,6%	47,3%	100,0%	

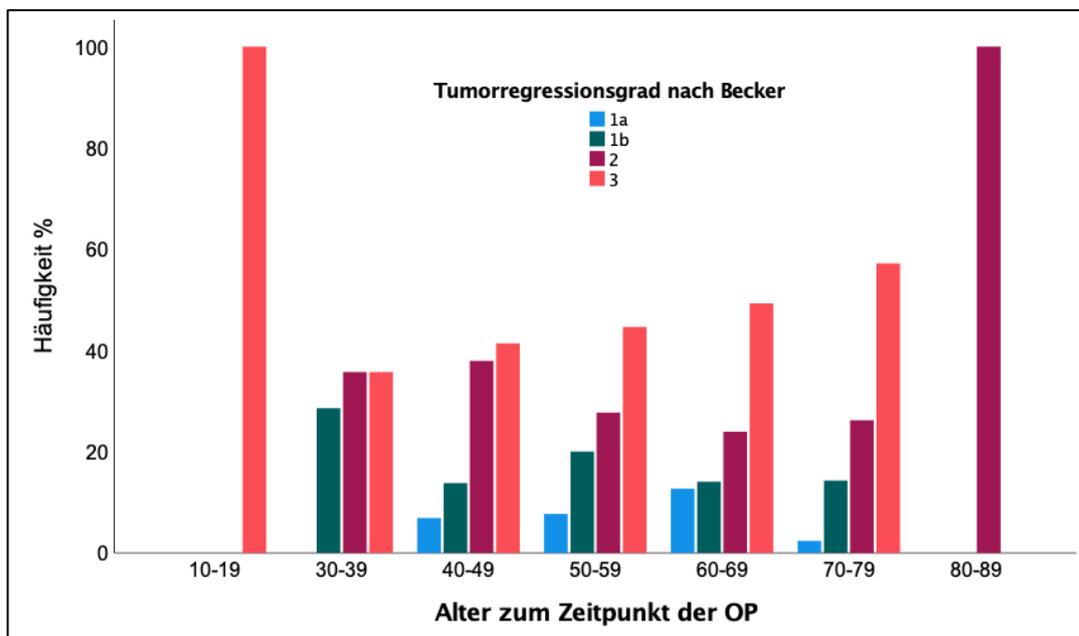


Abb. 20: Verteilung des Regressionsgrades innerhalb der Altersgruppen

Bei beiden Geschlechtern stieg mit zunehmendem Regressionsgrad (und damit geringerer Tumorregression) die Anzahl an Patienten an. Es zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Geschlechtern. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Regressionsgrad und Geschlecht war unter Verwendung des Chi-Quadrat-Tests nicht zu finden ($p=0,844$).

Tab. 6: Verteilung des Tumorregressionsgrades innerhalb der Geschlechtergruppen

			Tumorregressionsgrad nach Becker				Gesamt
			1a	1b	2	3	
Geschlecht	männlich	n	12	23	39	70	144
		%	8,3%	16,0%	27,1%	48,6%	100,0%
	weiblich	n	5	14	25	36	80
		%	6,3%	17,5%	31,3%	45,0%	100,0%
Gesamt		n	17	37	64	106	224
		%	7,6%	16,5%	28,6%	47,3%	100,0%

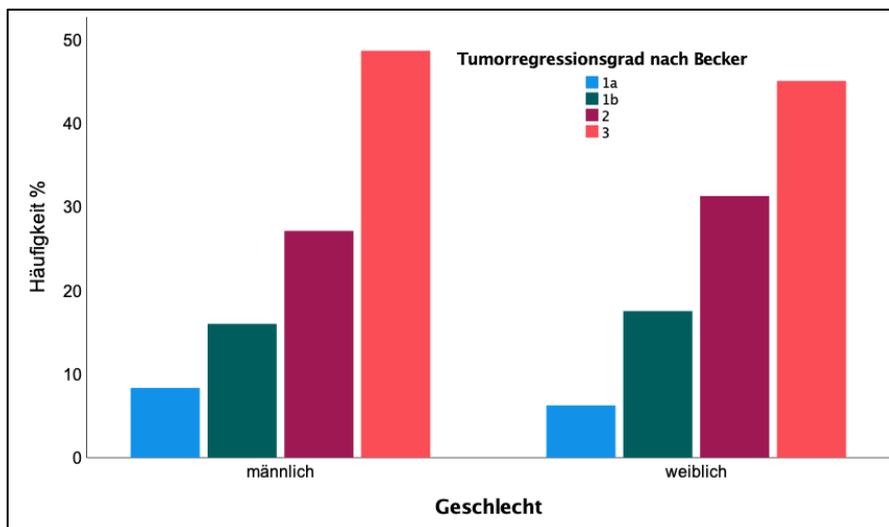


Abb. 21: Verteilung des Tumorregressionsgrades nach Geschlecht

Die Tumoren waren im Gesamtkollektiv am häufigsten im Bereich des gastroösophagealen Übergangs lokalisiert. In Korpus, Antrum und Pylorus waren ebenfalls eine große Anzahl an Tumoren zu finden. In den verschiedenen Regressionsgraden war die Verteilung der Tumorlokalisationen vergleichbar. Bei 2 Patienten fehlte eine Angabe über die Tumorlokalisation. Es zeigt sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen Regressionsgrad und Tumorlokalisation im Chi-Quadrat-Test ($p=0,320$).

Tab. 7: Verteilung des Tumorregressionsgrades bei den verschiedenen Tumorlokalisationen

			Tumorregressionsgrad nach Becker				Gesamt
			1a	1b	2	3	
Tumor- lokalisation	GEJ	n	11	16	30	52	109
		%	10,1%	14,7%	27,5%	47,7%	100,0%
	Fundus	n	0	0	0	3	3
		%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%	100,0%
	Korpus	n	2	11	24	35	72
		%	2,8%	15,3%	33,3%	48,6%	100,0%
	Antrum und Pylorus	n	4	8	7	14	33
		%	12,1%	24,2%	21,2%	42,4%	100,0%
	Ganzer Magen oder >2 Abschnitte	n	0	0	2	2	4
		%	0,0%	0,0%	50,0%	50,0%	100,0%
	Mageninterponat	n	0	1	0	0	1
		%	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
	Gesamt	n	17	36	63	106	222
		%	7,7%	16,2%	28,4%	47,7%	100,0%

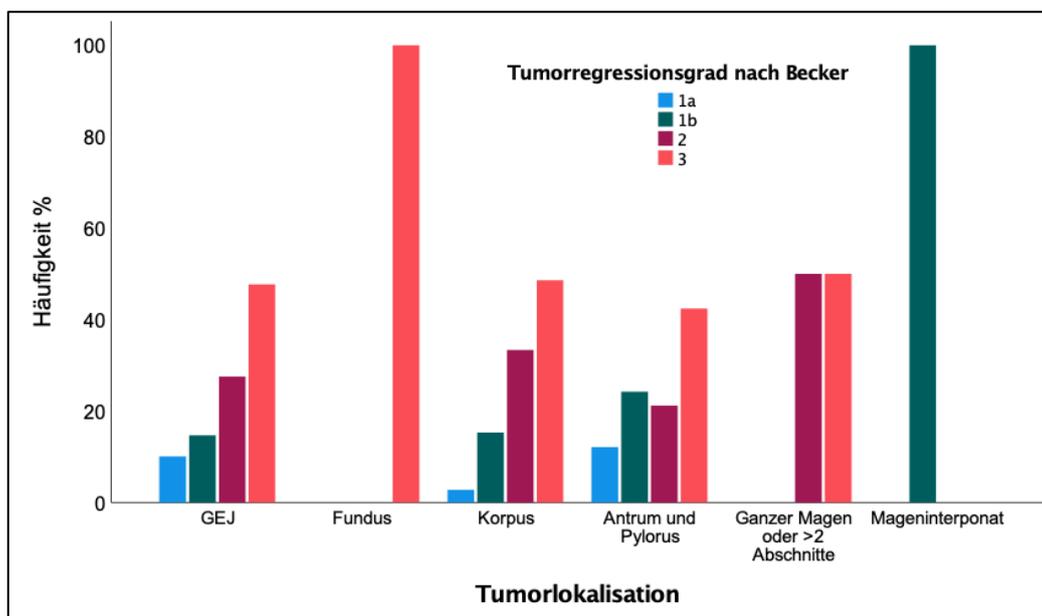


Abb. 22: Verteilung des Tumorregressionsgrades bei den verschiedenen Tumorlokalisationen

Alle Patienten erhielten eine neoadjuvante Therapie. Über die Hälfte der Patienten erhielt eine Chemotherapie nach dem FLOT-Schema. Bei knapp der Hälfte der Patienten kam es zu einer geringen beziehungsweise keiner Tumorregression (Regressionsgrad 3). Insgesamt knapp jeder vierte Patient zeigte eine sehr gute Tumorregression (Regressionsgrad 1a und 1b). Bei einem Patienten fehlte eine entsprechende Information über das Regime.

Bei den ECF- und PLF-Schemata zeigten sich prozentual etwas mehr Patienten mit Tumorregressionsgrad 3 und weniger in Grad 1a als bei dem FLOT-Regime. Zwischen dem Regressionsgrad nach Becker und der Art der neoadjuvanten Therapie fand sich im Chi-Quadrat-Test jedoch kein signifikanter Zusammenhang ($p=0,556$).

Tab. 8: Verteilung des Tumorregressionsgrades bei den verschiedenen neoadjuvanten Therapien

			Tumorregressionsgrad nach Becker				Gesamt
			1a	1b	2	3	
Neoadjuvante Therapie	Chemotherapie (unbekanntes Regime)	n	0	6	11	15	32
		%	0,0%	18,8%	34,4%	46,9%	100,0%
	Radiochemotherapie	n	1	2	7	6	16
		%	6,3%	12,5%	43,8%	37,5%	100,0%
	FLOT	n	13	20	33	51	117
		%	11,1%	17,1%	28,2%	43,6%	100,0%
	ECF (MAGIC)	n	2	5	10	26	43
		%	4,7%	11,6%	23,3%	60,5%	100,0%
	PLF	n	1	3	3	8	15
		%	6,7%	20,0%	20,0%	53,3%	100,0%
	Gesamt	n	17	36	64	106	223
		%	7,6%	16,1%	28,7%	47,5%	100,0%

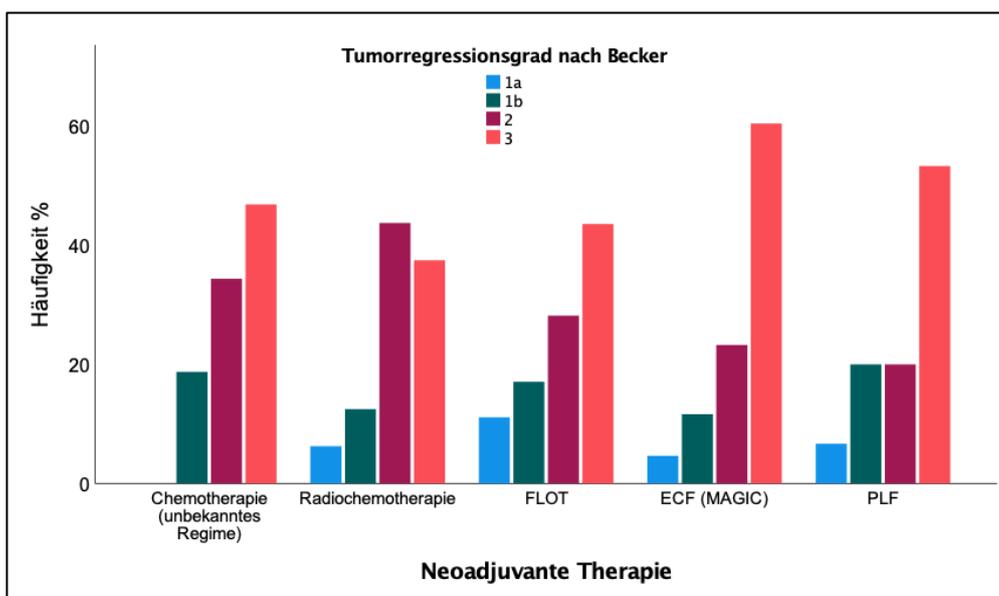


Abb. 23: Verteilung des Tumorregressionsgrades bei den verschiedenen neoadjuvanten Therapien

Die Mehrzahl der Patienten unterzog sich entweder einer transhiatal erweiterter Gastrektomie bzw. einer totalen Gastrektomie. In beiden Gruppen wurden alle Regressionsgrade ähnlich häufig dokumentiert. Hinsichtlich des OP-Verfahrens und des Tumorregressionsgrades zeigte sich unter Anwendung des Chi-Quadrat-Tests kein signifikanter Zusammenhang ($p=0,836$).

Tab. 9: Verteilung des Tumorregressionsgrades bei den verschiedenen Operationsverfahren

		Tumorregressionsgrad nach Becker				Gesamt	
		1a	1b	2	3		
Operations- verfahren	Transhiatal erweiterte Gastrektomie	n	9	17	29	53	108
		%	8,3%	15,7%	26,9%	49,1%	100,0%
	Totaler Gastrektomie	n	8	17	34	48	107
		%	7,5%	15,9%	31,8%	44,9%	100,0%
	Subtotale Gastrektomie	n	0	2	1	1	4
		%	0,0%	50,0%	25,0%	25,0%	100,0%
	Restgastrektomie	n	0	1	0	1	2
		%	0,0%	50,0%	0,0%	50,0%	100,0%
	Transhiatal erweiterte Restgastrektomie	n	0	0	0	1	1
		%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%	100,0%
	Totale Gastrektomie mit subtotaler Ösophagektomie	n	0	0	0	2	2
		%	0,0%	00%	100,0%	100,0%	100,0%
Gesamt	n	17	37	64	106	224	
	%	7,6%	16,5%	28,6%	47,3%	100,0%	

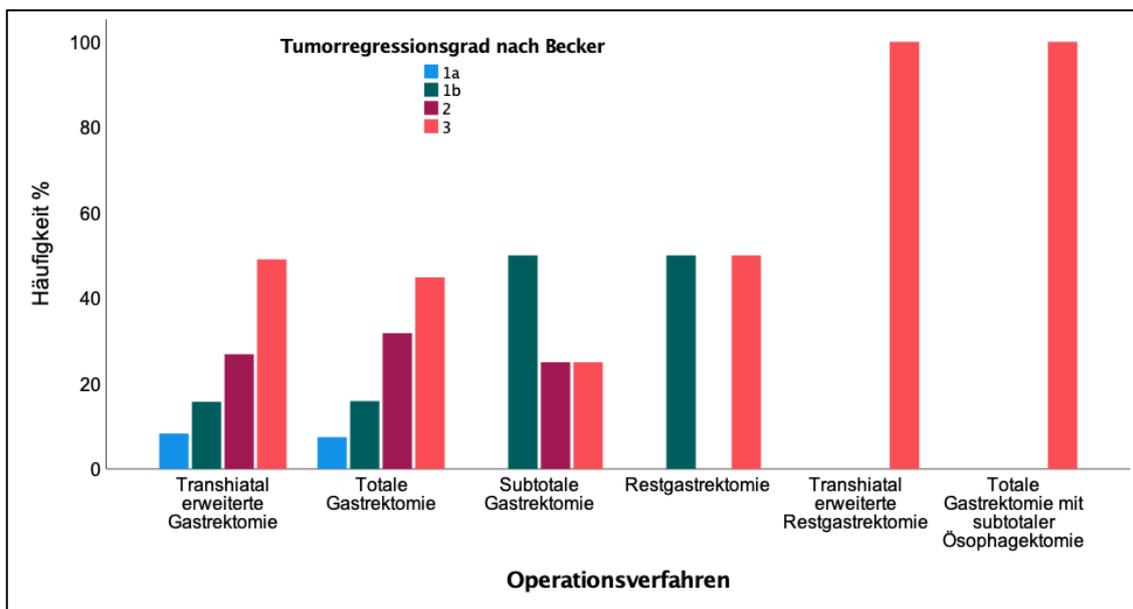


Abb. 24: Verteilung des Tumorregressionsgrades bei den verschiedenen Operationsverfahren

Bei nahezu allen Patienten wurde die Rekonstruktion mittels Roux-Y-Verfahren ohne Pouch gewählt. Wenige Patienten erhielten die Operation mit Pouch-Versorgung. Andere Verfahren wurden nur in Einzelfällen angewandt. Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem operativen Rekonstruktionsverfahren und dem Tumorregressionsgrad im Chi-Quadrat-Test ($p=0,698$).

Tab. 10: Verteilung des Tumorregressionsgrades bei den verschiedenen Rekonstruktionsverfahren

			Tumorregressionsgrad nach Becker				Gesamt
			1a	1b	2	3	
Rekonstruktionsverfahren	Roux-Y mit Pouch	n	1	1	5	7	14
		%	7,1%	7,1%	35,7%	50,0%	100,0%
	Roux-Y ohne Pouch	n	15	36	59	94	204
		%	7,4%	17,6%	28,9%	46,1%	100,0%
	Koloninterponat	n	0	0	0	1	1
		%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%	100,0%
	Dünndarminterponat	n	1	0	0	1	2
		%	50,0%	0,0%	0,0%	50,0%	100,0%
Roux-Y ohne Pouch mit Dünndarminterponat	n	0	0	0	1	1	
	%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%	100,0%	
Gesamt	n	17	37	64	104	222	
	%	7,7%	16,7%	28,8%	46,8%	100,0%	

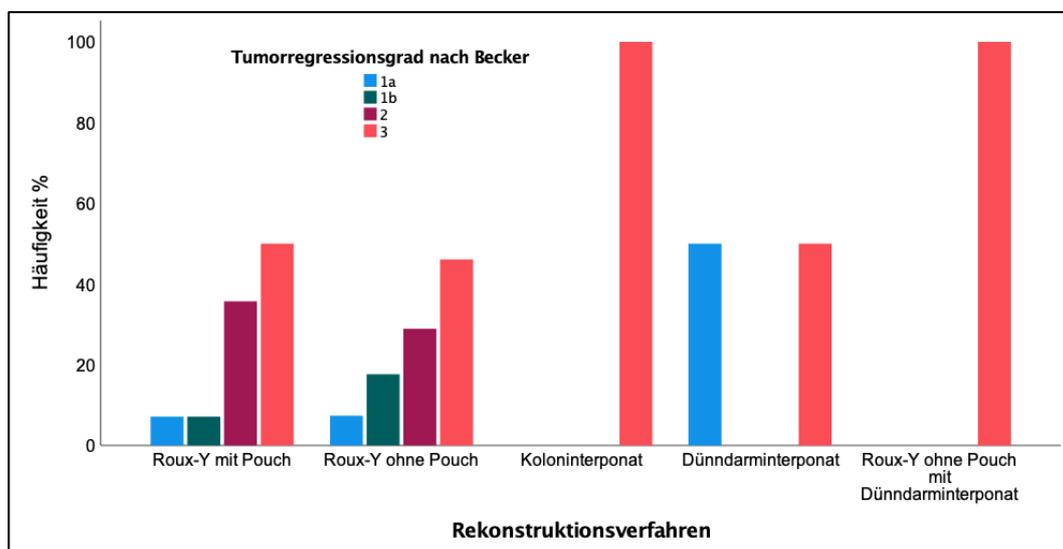


Abb. 25: Verteilung des Tumorregressionsgrades bei den verschiedenen Rekonstruktionsverfahren

Bei etwa der Hälfte der Patienten wurde eine D2-Lymphadenektomie durchgeführt, während bei etwa der anderen Hälfte eine umfassendere Lymphadenektomie erfolgte. Bei sechs Patienten fehlte die Angabe über das Ausmaß der Lymphadenektomie. Bei beiden Verfahren war die Aufteilung der Regressionsgrade vergleichbar. Mittels Chi-Quadrat-Test konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen Regressionsgrad und Ausmaß der Lymphadenektomie festgestellt werden ($p=0,701$).

Tab. 11: Verteilung des Tumorregressionsgrades bei unterschiedlichem Ausmaß der Lymphadenektomie

			Tumorregressionsgrad nach Becker				Gesamt
			1a	1b	2	3	
Lymphadenektomie	D2	n	9	20	28	53	110
		%	8,2%	18,2%	25,5%	48,2%	100,0%
	>D2	n	8	16	35	49	108
		%	7,4%	14,8%	32,4%	45,4%	100,0%
Gesamt	n	17	36	63	102	218	
	%	7,8%	16,5%	28,9%	46,8%	100,0%	

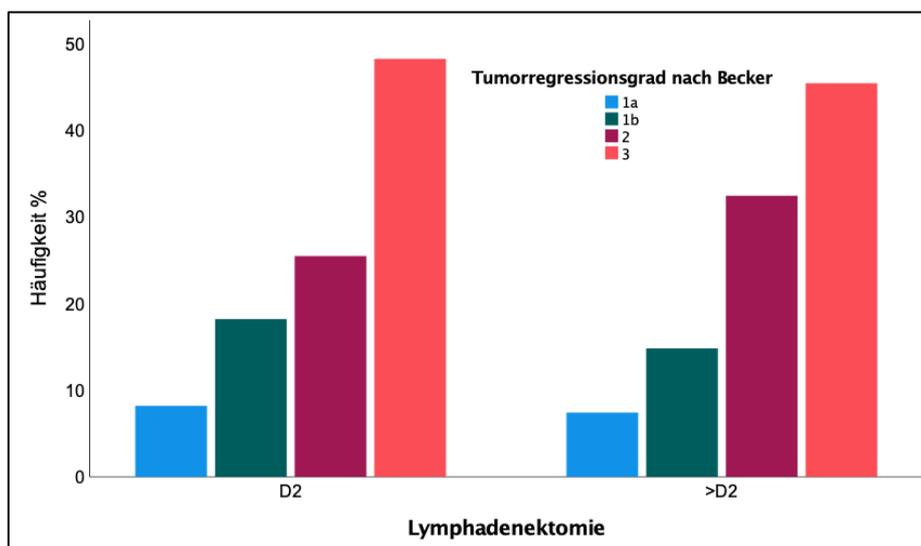


Abb. 26: Verteilung des Tumorregressionsgrades nach Ausmaß der Lymphadenektomie

Bei den meisten Patienten erfolgte eine R0-Resektion, d.h. ohne verbleibenden Tumorrest. Bei 13 Patienten ließ sich keine Angabe über das Ausmaß der Resektion finden. Bei den Patienten, bei denen eine R1-Resektion erfolgt war, fanden sich ausschließlich Regressionsgrade 2 und 3. Der Chi-Quadrat-Test zeigte einen signifikanten Zusammenhang zwischen Regressionsgrad und R0- bzw. R1-Resektion ($p=0,020$).

Tab. 12: Verteilung des Tumorregressionsgrades bei unterschiedlicher R-Klassifikation

			Tumorregressionsgrad nach Becker				Gesamt
			1a	1b	2	3	
R-Klassifikation	R0	n	17	35	62	86	200
		%	8,5%	17,5%	31,0%	43,0%	100,0%
	R1	n	0	0	1	10	11
		%	0,0%	0,0%	9,1%	90,9%	100,0%
Gesamt	n	17	35	63	96	211	
	%	8,1%	16,6%	29,9%	45,5%	100,0%	

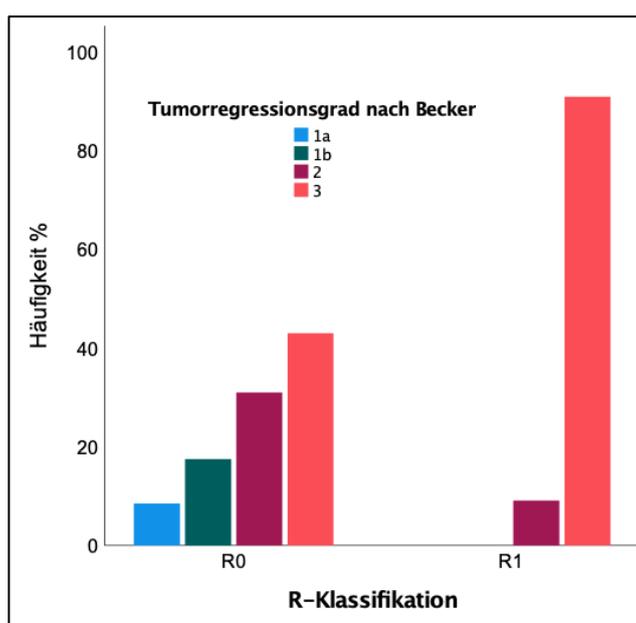


Abb. 27: Verteilung des Tumorregressionsgrades bei unterschiedlicher R-Klassifikation

Bei etwa der Hälfte der Patienten wurde ein Tumor im ypT3-Stadium diagnostiziert. Jeder fünfte Patient wies zudem einen Tumor im Stadium ypT4 auf. Bei weniger als 10% der Patienten kam es zu einem vollständigen Ansprechen auf die neoadjuvante Therapie ohne histologischen Nachweis eines Resttumors. Unter den ypT0-Tumoren fanden sich ausschließlich die Regressionsgrade 1a und 1b und damit eine ausgeprägte Tumorregression. Im Gegensatz dazu fand sich im ypT4-Stadium in nahezu drei Viertel der Fälle der Regressionsgrad 3. Ein hochsignifikanter Zusammenhang zwischen ypT-Kategorie und Tumorregressionsgrad konnte mittels Chi-Quadrat-Test gezeigt werden ($p < 0,001$).

Tab. 13: Verteilung des Tumorregressionsgrades im Hinblick auf die ypT-Kategorie

			Tumorregressionsgrad nach Becker				Gesamt
			1a	1b	2	3	
ypT-Kategorie	ypT0	n	15	1	0	0	16
		%	93,8%	6,3%	0,0%	0,0%	100,0%
	ypT1	n	2	12	8	3	25
		%	8,0%	48,0%	32,0%	12,0%	100,0%
	ypT2	n	0	10	10	9	29
		%	0,0%	34,5%	34,5%	31,0%	100,0%
	ypT3	n	0	13	35	62	110
		%	0,0%	11,8%	31,8%	56,4%	100,0%
	ypT4	n	0	1	11	32	44
		%	0,0%	2,3%	25,0%	72,7%	100,0%
	Gesamt	n	17	37	64	106	224
		%	7,6%	16,5%	28,6%	47,3%	100,0%

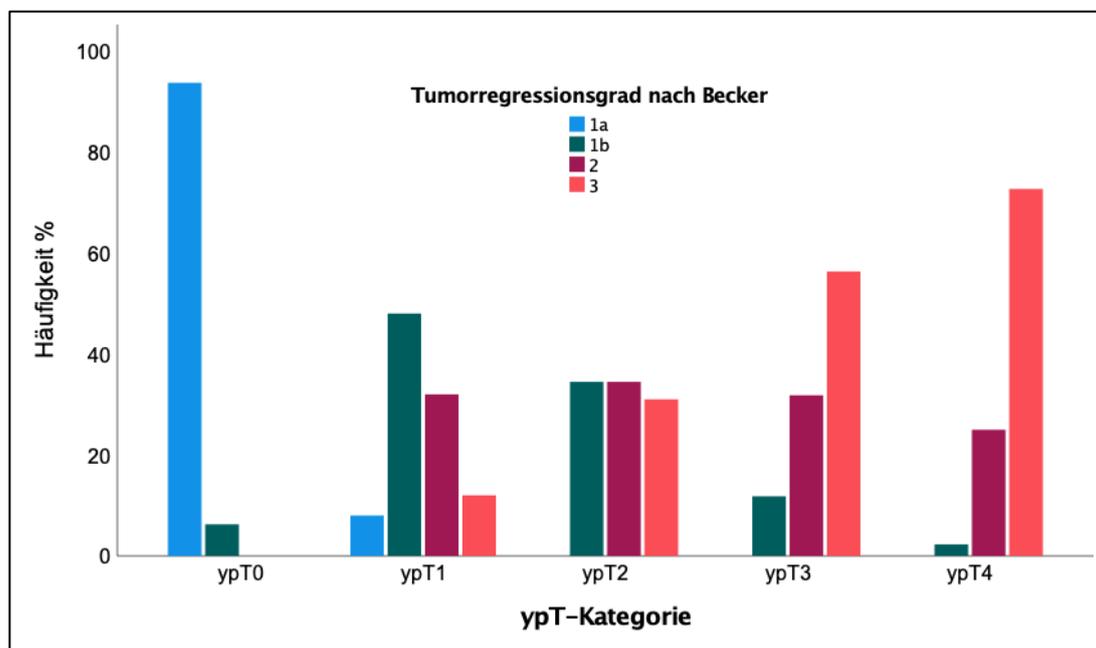


Abb. 28: Verteilung des Tumorregressionsgrades im Hinblick auf die ypT-Kategorie

Bei etwas weniger als der Hälfte der Patienten ließ sich keine Lymphknotenmetastasierung finden. Während sich in der Kategorie ypN0 eine hohe Anzahl an Regressionsgraden 1a und 1b fand, war bei rund 70% der Fälle der ypN3-Kategorie Regressionsgrad 3 dokumentiert. Mit steigendem ypN-Stadium fand sich ein größerer Residualtumor. Der Chi-Quadrat-Test zeigte eine hochsignifikante Korrelation zwischen dem Regressionsgrad und dem pN-Stadium ($p < 0,001$).

Tab. 14: Verteilung des Tumorregressionsgrades im Hinblick auf die ypN-Kategorie

			Tumorregressionsgrad nach Becker				Gesamt
			1a	1b	2	3	
ypN-Kategorie	ypN0	n	14	19	28	31	92
		%	15,2%	20,7%	30,4%	33,7%	100,0%
	ypN1	n	2	8	18	18	46
		%	4,3%	17,4%	39,1%	39,1%	100,0%
	ypN2	n	1	7	5	18	31
		%	3,2%	22,6%	16,1%	58,1%	100,0%
	ypN3	n	0	3	13	39	55
		%	0,0%	5,5%	23,6%	70,9%	100,0%
Gesamt		n	17	37	64	106	224
		%	7,6%	16,5%	28,6%	47,3%	100,0%

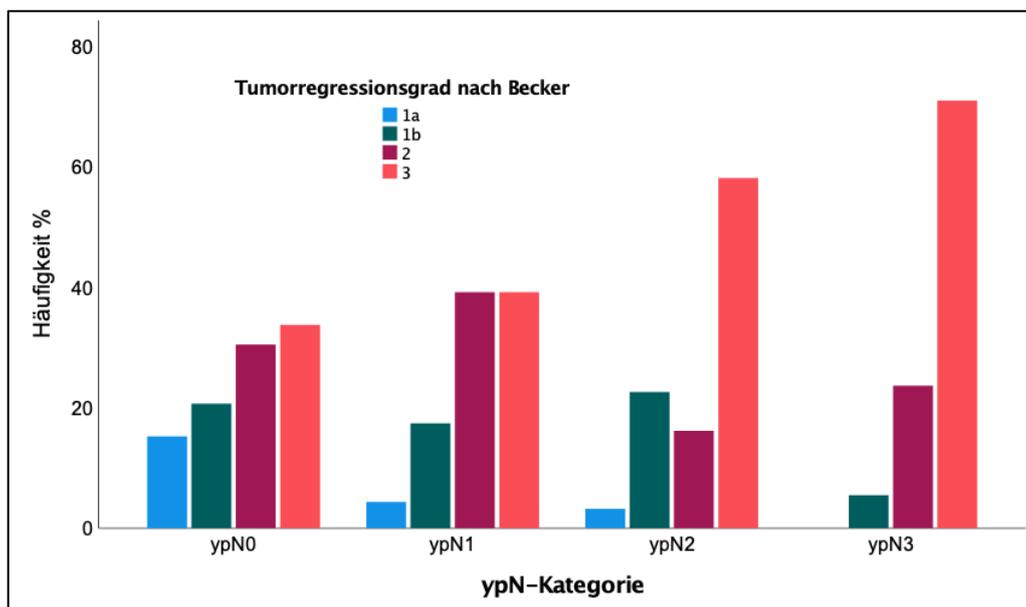


Abb. 29: Verteilung des Tumorregressionsgrades im Hinblick auf die ypN-Kategorie

Insgesamt fand sich lediglich bei 60 Patienten eine Angabe über das M-Stadium. Bei den restlichen Patienten war keine Angabe über eine Metastasierung dokumentiert. Es konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen M-Kategorie und Regressionsgrad mittels Chi-Quadrat-Test gezeigt werden ($p=0,046$).

Tab. 15: Verteilung des Tumorregressionsgrades im Hinblick auf die M-Kategorie

			Tumorregressionsgrad nach Becker				Gesamt
			1a	1b	2	3	
M-Kategorie	M0	n	0	7	8	13	28
		%	0,0%	25,0%	28,6%	46,4%	100,0%
	M1	n	2	2	5	23	32
		%	6,3%	6,3%	15,6%	71,9%	100,0%
Gesamt	n	2	9	13	36	60	
	%	3,3%	15,0%	21,7%	60,0%	100,0%	

Geht man davon aus, dass bei denjenigen Patienten, bei denen keine Metastasierung dokumentiert war, ein M0-Stadium vorlag und fasst man diese ebenfalls unter die M0-Kategorie, so zeigt sich statistisch ein stärkerer signifikanter Zusammenhang zwischen M-Kategorie und Tumorregressionsgrad im Chi-Quadrat-Test ($p=0,024$).

Tab. 16: Verteilung des Tumorregressionsgrades im Hinblick auf die M-Kategorie bei zusammengefasstem M0 und M unbekannt

			Tumorregressionsgrad nach Becker				Gesamt
			1a	1b	2	3	
M-Kategorie (zusammengefasst)	M0 + M unbekannt	n	15	35	59	83	192
		%	7,8%	18,2%	30,7%	43,2%	100,0%
	M1	n	2	2	5	23	32
		%	6,3%	6,3%	15,6%	71,9%	100,0%
Gesamt	n	17	37	64	106	224	
	%	7,6%	16,5%	28,6%	47,3%	100,0%	

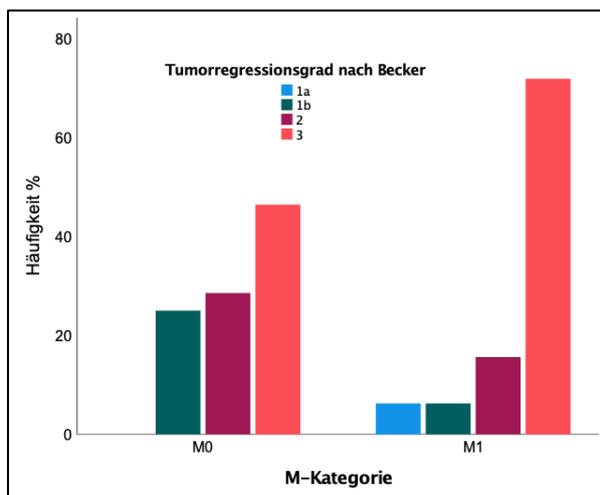


Abb. 31: Verteilung des Tumorregressionsgrades im Hinblick auf die M-Kategorie

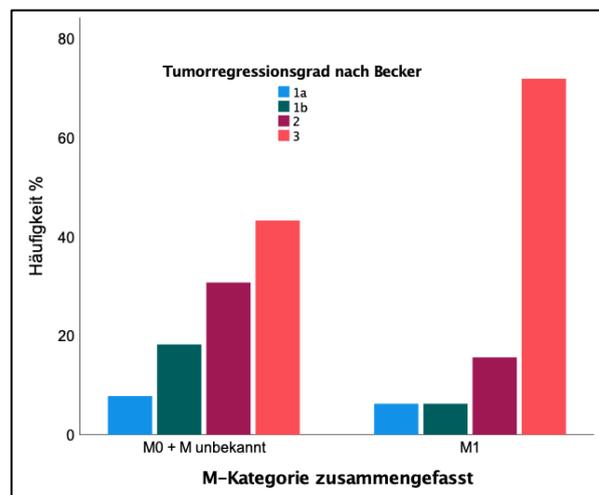


Abb. 30: Verteilung des Tumorregressionsgrades im Hinblick auf die M-Kategorie bei zusammengefasstem M0 und M unbekannt

Bei 99 Patienten war ein histologischer Typ nach WHO-Klassifikation dokumentiert. Bei etwa der Hälfte dieser Patienten fand sich ein Siegelringzellkarzinom (n=49). Bei 125 Patienten war kein histologischer Typ nach WHO-Klassifikation dokumentiert. Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen Tumorregressionsgrad und histologischem Typ nach WHO-Klassifikation im Chi-Quadrat-Test ($p=0,176$).

Tab. 17: Verteilung des Tumorregressionsgrades im Hinblick auf die histologischen Typen nach WHO-Klassifikation

			Tumorregressionsgrad nach Becker				Gesamt
			1a	1b	2	3	
Klassifikation nach WHO	tubulär	n	1	1	5	17	24
		%	4,2%	4,2%	20,8%	70,8%	100,0%
	papillär	n	0	1	6	11	18
		%	0,0%	5,6%	33,3%	61,1%	100,0%
	muzinös	n	0	3	0	5	8
		%	0,0%	37,5%	0,0%	62,5%	100,0%
	Siegelringzellkarzinom	n	1	8	17	23	49
		%	2,0%	16,3%	34,7%	46,9%	100,0%
Gesamt	n	2	13	28	56	99	
	%	2,0%	13,1%	28,3%	56,6%	100,0%	

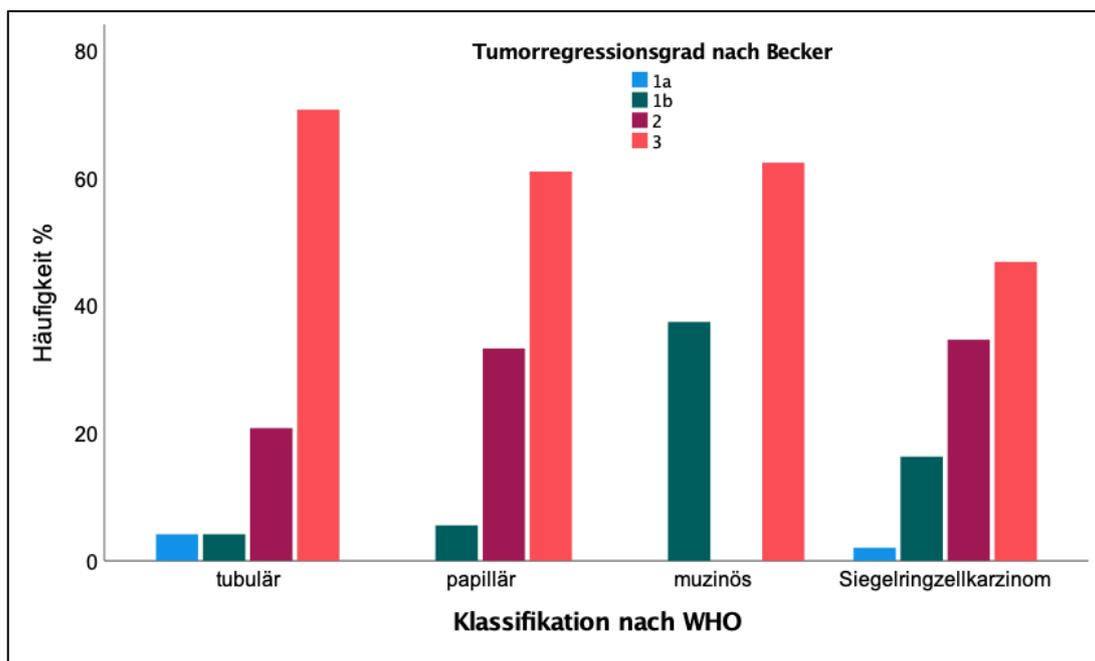


Abb. 32: Verteilung des Tumorregressionsgrades im Hinblick auf die histologischen Typen nach WHO-Klassifikation

Es fand sich ein dokumentierter histologischer Typ nach Laurén-Klassifikation bei 81 Patienten. Bei etwa der Hälfte lag ein diffuser Typ vor (n=43). Bei 143 Patienten fehlte eine Angabe bezüglich des histologischen Typs nach Laurén. Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen Tumorregressionsgrad und histologischem Typ nach Laurén unter Verwendung des Chi-Quadrat-Tests ($p=0,792$).

Tab. 18: Verteilung des Tumorregressionsgrades im Hinblick auf die histologischen Typen nach Laurén-Klassifikation

			Tumorregressionsgrad nach Becker				Gesamt
			1a	1b	2	3	
Klassifikation nach Laurén	Intestinaler Typ	n	2	2	11	15	30
		%	6,7%	6,7%	36,7%	50,0%	100,0%
	Diffuser Typ	n	2	5	12	24	43
		%	4,7%	11,6%	27,9%	55,8%	100,0%
	Mischtyp	n	0	0	4	4	8
		%	0,0%	0,0%	50,0%	50,0%	100,0%
Gesamt		n	4	7	27	43	81
		%	4,9%	8,6%	33,3%	53,1%	100,0%

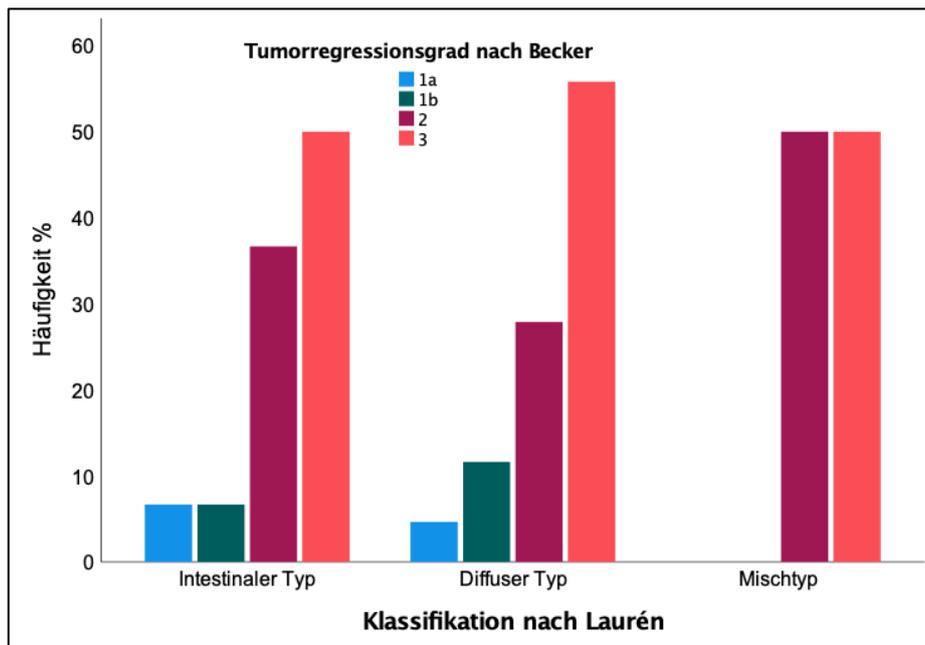


Abb. 33: Verteilung des Tumorregressionsgrades im Hinblick auf die histologischen Typen nach Laurén-Klassifikation

Tab. 19: Übersicht über die signifikanten/nicht-signifikanten Variablen im Chi-Quadrat-Test

Korrelation mit Tumorregressionsgrad	
signifikant	
R-Klassifikation	p=0,020
ypT-Kategorie	p<0,001
ypN-Kategorie	p<0,001
M-Kategorie	p=0,046
M-Kategorie (M0 + M unbekannt zusammengefasst)	p=0,024
nicht signifikant	
Alter	p=0,541
Geschlecht	p=0,844
Tumorlokalisation	p=0,320
Neoadjuvante Therapie	p=0,556
Operationsverfahren	p=0,836
Rekonstruktionsverfahren	p=0,698
Ausmaß der Lymphadenektomie	p=0,701
Histologischer Typ nach WHO-Klassifikation	p=0,176
Histologischer Typ nach Laurén-Klassifikation	p=0,792

4.2 Überleben

4.2.1 Univariate Analyse

In die Überlebensanalyse wurden diejenigen Patienten nicht einbezogen, bei denen eine R1-Resektion dokumentiert war (n=11). Von den 213 einbezogenen Patienten war bei 200 eine R0-Resektion durchgeführt worden. Bei 13 Patienten war kein R-Status dokumentiert. Von den 213 Patienten waren 86 (40,4%) bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes verstorben. Der Nachbeobachtungszeitraum betrug zwischen 0,00 Monaten (etwa aufgrund von perioperativem Versterben) und 13,50 Jahren. Der mittlere Beobachtungszeitraum betrug 29,43 Monate, der mediane Beobachtungszeitraum 17,00 Monate. Auf das Gesamtkollektiv mit 213 Patienten bezogen betrug die 3-Jahres-Überlebensrate 56,1%, die 5-Jahres-Überlebensrate 49,8%. Die mediane Überlebenszeit betrug 4,00 Jahre.

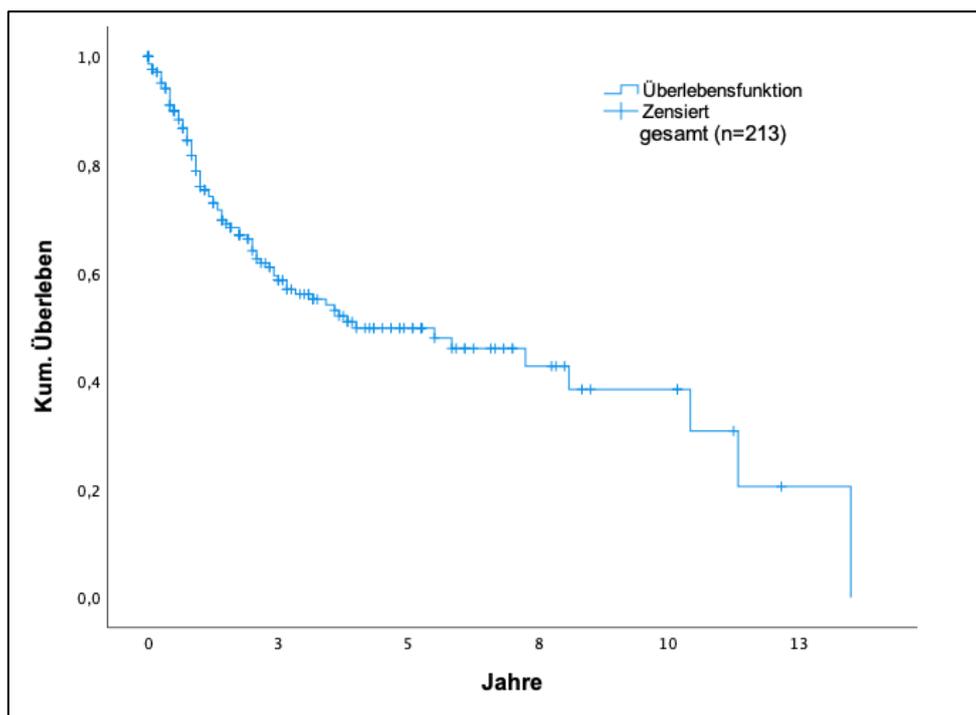


Abb. 34: Überlebenskurve des Gesamtkollektivs

Bei der Auswertung nach Geschlecht zeigte sich im Log-Rank-Test kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p=0,589$). Die mediane Überlebenszeit bei den männlichen Patienten betrug 5,50 Jahre ($n=137$) und bei weiblichen Patientinnen 3,58 Jahre ($n=76$). Die 3-Jahres-Überlebensrate betrug bei den Männern 56,9% und bei den Frauen 54,4%. Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug 50,4% bei den Männern und 48,7% bei den Frauen.

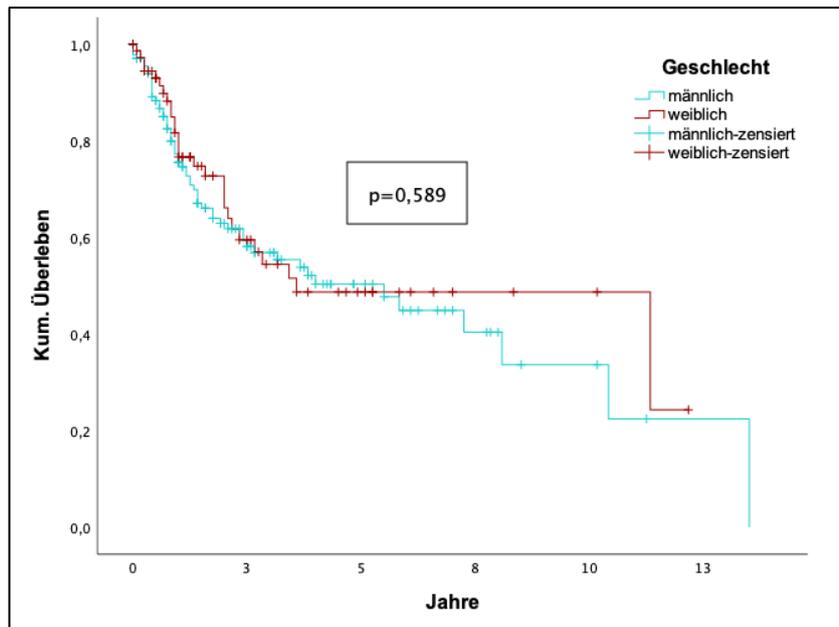


Abb. 35: Überlebenskurven in Abhängigkeit vom Geschlecht mit P-Wert des Log-Rank-Test

Tab. 20: Log-Rank-Test in Abhängigkeit vom Geschlecht

			Log-Rank (Mantel-Cox) Gesamtvergleich
			weiblich
Geschlecht	männlich	Chi-Quadrat	,292
		Sig.	,589

Auch das Alter der Patienten zeigte keinen signifikanten Zusammenhang zur Überlebensrate im Gesamtvergleich mittels Log-Rank-Test ($p=0,597$). Die Gruppen der unter-40-Jährigen und über 70-Jährigen wurden zum Zweck der besseren Auswertbarkeit jeweils zusammengefasst. Bei den 10-39-Jährigen ($n=14$) betrug die mediane Überlebenszeit 1,92 Jahre. Die 3-Jahres-Überlebensrate betrug 32,5% und die 5-Jahres-Überlebensrate ebenfalls 32,5%. Bei den 40- bis 49-Jährigen ($n=28$) bezifferte sich die Überlebenszeit auf 10,42 Jahre bei einer 3- und 5-Jahres-Überlebensrate von jeweils 56,6%. Bei den 50- bis 59-Jährigen ($n=63$) konnte die mediane Überlebenszeit nicht berechnet werden, da zu wenige Ereignisse eingetreten waren. Die 3-Jahres-Überlebensrate betrug 59,4% und die 5-Jahres-Überlebensrate 51,5%.

Die mediane Überlebenszeit bei den 60- bis 69-Jährigen ($n=66$) bezifferte sich auf 5,50 Jahre bei einer 3-Jahres-Überlebensrate von 60,6% und einer 5-Jahres-Überlebensrate von 56,3%. Bei den 70-89-Jährigen ($n=42$) betrug die mediane Überlebenszeit 3,17 Jahre. Die 3-Jahres-Überlebensrate bezifferte sich auf 53,9% und die 5-Jahres-Überlebensrate auf 39,9%. Im paarweisen Vergleich mittels Log-Rank-Test zeigten sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den Altersgruppen.

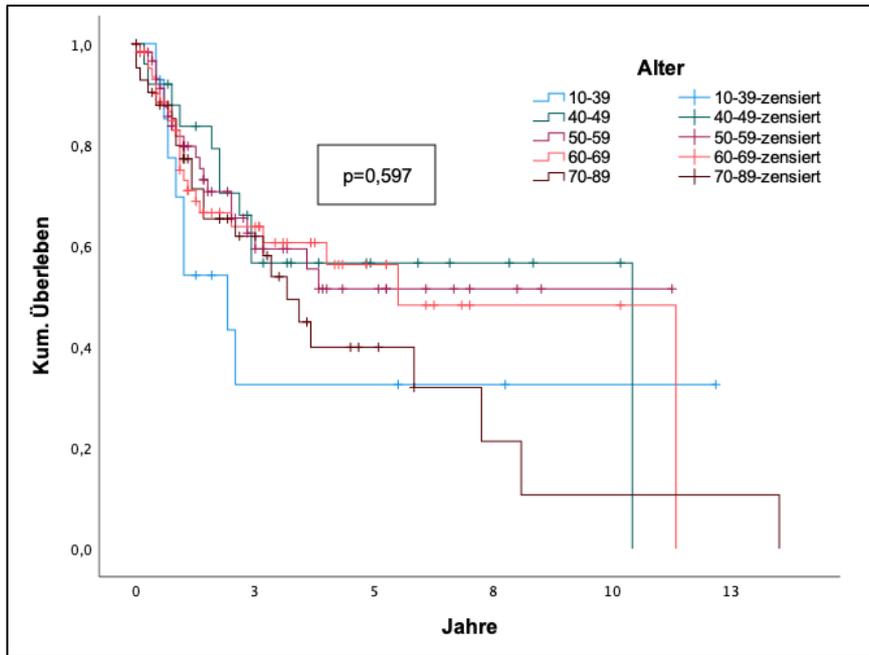


Abb. 36: Überlebenskurven in Abhängigkeit vom Alter mit P-Wert des Log-Rank-Tests im Gesamtvergleich

Tab. 21: Log-Rank-Test mit paarweisen Vergleichen der Altersgruppen

		Log-Rank (Mantel-Cox)					
		Paarweise Vergleiche					
		10-39	40-49	50-59	60-60	80-89	
Alter	10-39	Chi-Quadrat		1,754	2,126	,839	,145
		Sig.		,185	,145	,360	,704
	40-49	Chi-Quadrat	1,754		,019	,040	1,642
		Sig.	,185		,891	,842	,200
	50-59	Chi-Quadrat	2,126	,019		,018	1,495
		Sig.	,145	,891		,894	,221
	60-60	Chi-Quadrat	,839	,040	,018		,827
		Sig.	,360	,842	,894		,363
	70-89	Chi-Quadrat	,145	1,642	1,495	,827	
		Sig.	,704	,200	,221	,363	

Bezüglich der Tumorlokalisation zeigte sich im Gesamtvergleich mittels Log-Rank-Test kein signifikanter Zusammenhang zwischen Tumorlokalisation und Überlebenszeit ($p=0,226$).

Bei Tumorlokalisation im Bereich des GEJ ($n=102$) zeigte sich eine 3-Jahres-Überlebensrate von 55,0% und eine 5-Jahres-Überlebensrate von 49,3%. Die Kategorien Fundus und Korpus wurden zusammengefasst. Im Bereich von Fundus und Korpus ($n=72$) betrug die 3-Jahres-Überlebensrate 53,8% und die 5-Jahres-Überlebensrate 43,9%. Bei Tumorlokalisation in Antrum und Pylorus ($n=33$) betragen die 3- und die 5-Jahres-Überlebensraten 69,2%. Da nur sehr wenige Tumoren im Bereich des ganzen Magens ($n=3$) oder einem Mageninterponat

(n=1) lokalisiert waren, konnten keine Überlebensraten für diese Kategorien berechnet werden.

Um zu prüfen, welche der Tumorlokalisationen sich signifikant unterscheiden, wurden paarweise Log-Rank-Tests durchgeführt. Im paarweisen Vergleich der einzelnen Gruppen mittels Log-Rank-Test zeigte sich ein signifikant längeres Überleben bei Tumorlokalisation im Bereich von Antrum/Pylorus im Vergleich mit Tumorlokalisation im ganzem Magen oder >2 Abschnitten (p=0,038). In den weiteren paarweisen Vergleichen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

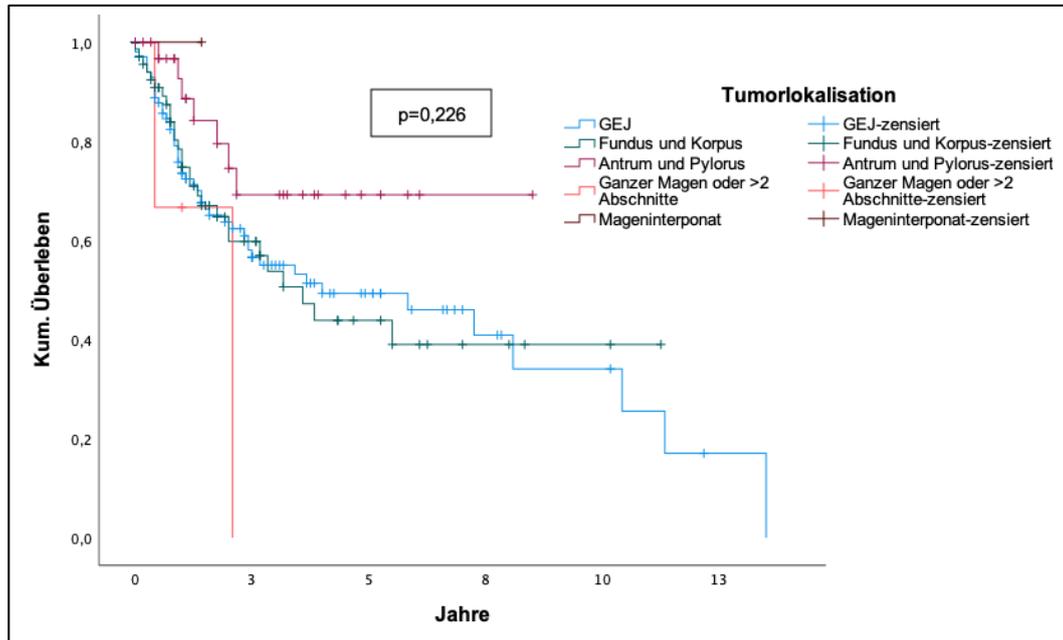


Abb. 37: Überlebenskurven in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation mit P-Wert des Log-Rank-Tests im Gesamtvergleich

Tab. 22: Log-Rank-Test mit paarweisen Vergleichen in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation

			Log-Rank (Mantel-Cox)				
			Paarweise Vergleiche				
			GEJ	Fundus und Korpus	Antrum und Pylorus	Ganzer Magen oder >2 Abschnitte	Mageninterponat
Tumorlokalisation	GEJ	Chi-Quadrat		,005	3,155	1,349	,392
		Sig.		,944	,076	,245	,531
	Fundus und Korpus	Chi-Quadrat	,005		3,565	1,262	,398
		Sig.	,944		,059	,261	,528
	Antrum und Pylorus	Chi-Quadrat	3,155	,3,565		4,298	,168
		Sig.	,076	,059		,038	,681
	Ganzer Magen oder >2 Abschnitte	Chi-Quadrat	1,349	1,262	4,298		,333
		Sig.	,245	,261	,038		,564
	Mageninterponat	Chi-Quadrat	,392	,398	,168	,333	
		Sig.	,531	,528	,681	,564	

Im Gesamtvergleich zeigte sich im Log-Rank-Test kein signifikanter Zusammenhang zwischen der neoadjuvanten Therapie und der Überlebensrate ($p=0,087$). Hatten die Patienten eine nicht näher definierte Chemotherapie ($n=30$) erhalten, betrug die mediane Überlebenszeit 1,58 Jahre, die 3-Jahres-Überlebensrate 44,6% und die 5-Jahres-Überlebensrate 36,8%. Bei Patienten, welche eine nicht näher bezeichnete Radiochemotherapie erhalten hatten ($n=15$) konnte aufgrund zu weniger eingetretener Ereignisse keine mediane Überlebenszeit berechnet werden. Die 3- sowie die 5-Jahres-Überlebensraten betragen 71,5%. Rund die Hälfte der Patienten hatte eine Chemotherapie nach FLOT-Schema erhalten ($n=111$). Hier konnte die mediane Überlebenszeit ebenfalls nicht berechnet werden, da eine zu geringe Anzahl an Ereignissen eingetreten war. Die 3-Jahres-Überlebensrate bezifferte sich auf 60,4% und die 5-Jahres-Überlebensrate auf 56,7%.

Bei Patienten, die eine neoadjuvante Therapie nach ECF oder verwandten Regimen (inkl. EOX oder ECX) erhalten hatten ($n=42$), betrug die mediane Überlebenszeit 3,83 Jahre, die 3-Jahres-Überlebensrate 51,4% und die 5-Jahres-Überlebensrate 48,0%. Hatten die Patienten eine Chemotherapie nach PLF-Regime erhalten ($n=14$), betrug die mediane Überlebenszeit 2,08 Jahre, die 3-Jahres-Überlebensrate 46,4% und die 5-Jahres-Überlebensrate 31,0%.

Im paarweisen Vergleich der einzelnen Gruppen mittels Long-Rank-Test zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen Chemotherapie mit unbekanntem Regime und Chemotherapie nach FLOT-Schema ($p=0,024$), wobei das FLOT-Regime mit einem höheren Überleben verbunden war. In den weiteren paarweisen Vergleichen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

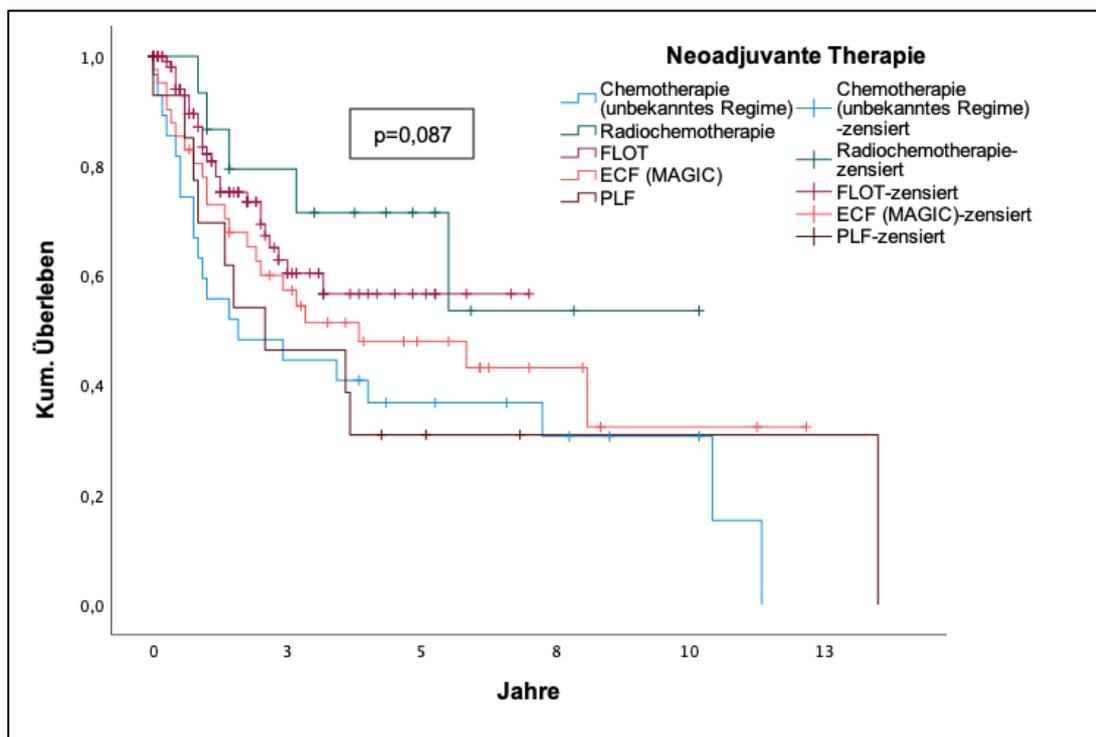


Abb. 38: Überlebenskurven in Abhängigkeit von der neoadjuvanten Therapie mit P-Wert des Log-Rank-Tests im Gesamtvergleich

Tab. 23: Log-Rank-Test mit paarweisen Vergleichen in Abhängigkeit von der neoadjuvanten Therapie

			Log-Rank (Mantel-Cox)				
			Paarweise Vergleiche				
			Chemo- therapie (unbek. Regime)	Radio- chemo- therapie	FLOT	ECF (MAGIC)	PLF
Neo- adjuvante Therapie	Chemo- therapie (unbekanntes Regime)	Chi-Quadrat		3,624	5,114	1,377	,118
		Sig.		,057	,024	,241	,731
	Radiochemo- therapie	Chi-Quadrat	3,624		,548	1,549	3,156
		Sig.	,057		,459	,213	,076
	FLOT	Chi-Quadrat	5,114	,548		1,083	2,671
		Sig.	,024	,459		,298	,102
	ECF (MAGIC)	Chi-Quadrat	1,377	1,549	1,083		,571
		Sig.	,241	,213	,298		,450
	PLF	Chi-Quadrat	,118	3,156	2,671	,571	
		Sig.	,731	,076	,102	,450	

Bei fast allen Patienten wurde eines der beiden Verfahren transhiatal erweiterte oder totale Gastrektomie angewandt. Die 3-Jahres-Überlebensrate nach transhiatal erweiterter Gastrektomie (n=102) betrug 56,6%, die 5-Jahres-Überlebensrate 51,1%. Nach totaler Gastrektomie (n=103) bezifferte sich die 3-Jahres-Überlebensrate auf 53,9% und die 5-Jahres-Überlebensrate auf 45,9%. Eine subtotale Gastrektomie (n=4), eine Restgastrektomie (n=2) und eine totale Gastrektomie mit subtotaler Ösophagektomie (n=2) erhielten nur wenige Patienten. Aufgrund der geringen Fallzahl der übrigen Operationsverfahren ließen sich keine Überlebensraten berechnen. Zwischen den beiden im Wesentlichen verwendeten operativen Verfahren zeigte sich im paarweisen Log-Rank-Test kein signifikanter Unterschied ($p=0,690$). Im zusammengefassten Gesamtvergleich aller Verfahren zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied ($p=0,480$).

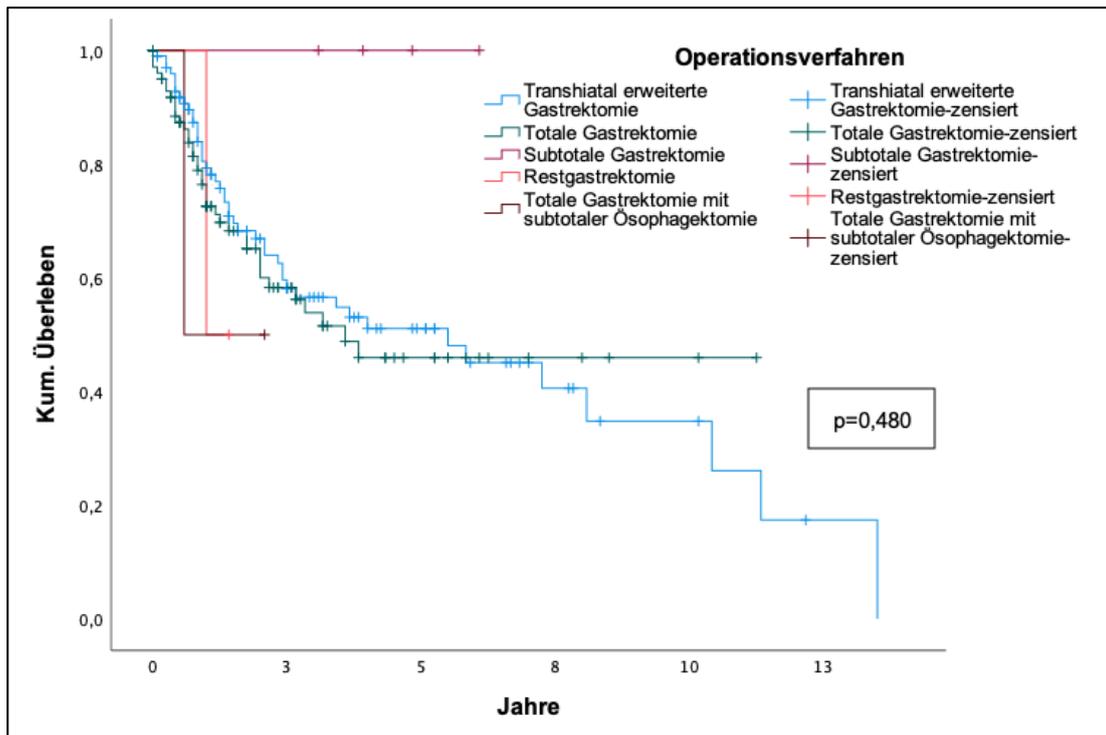


Abb. 39: Überlebenskurven in Abhängigkeit vom Operationsverfahren mit P-Wert des Log-Rank-Tests im Gesamtvergleich

Tab. 24: Log-Rank-Test mit paarweisen Vergleichen in Abhängigkeit vom Operationsverfahren

			Log-Rank (Mantel-Cox)				
			Paarweise Vergleiche				
			Transhiatal erweiterte Gastrektomie	Totale Gastrektomie	Subtotale Gastrektomie	Restgastrektomie	Totale Gastrektomie mit subtotaler Ösophagektomie
Operationsverfahren	Transhiatal erweiterte Gastrektomie	Chi-Quadrat		,159	2,655	,308	,377
		Sig.		,690	,103	,579	,539
	Totale Gastrektomie	Chi-Quadrat	,159		2,928	,127	,180
		Sig.	,690		,087	,721	,671
	Subtotale Gastrektomie	Chi-Quadrat	2,655	2,928		2,000	2,000
		Sig.	,103	,087		,157	,157
	Restgastrektomie	Chi-Quadrat	,308	,127	2,000		,059
		Sig.	,579	,721	,157		,808
	Totale Gastrektomie mit subtotaler Ösophagektomie	Chi-Quadrat	,377	,180	2,000	,059	
		Sig.	,539	,671	,157	,808	

Bei der Mehrzahl der Patienten erfolgte die Operation nach dem Roux-Y-Verfahren ohne Pouch (n=195), bei einigen weiteren das Verfahren nach Roux-Y mit Pouch (n=13). Vereinzelt wurden die Rekonstruktionsverfahren Koloninterponat (n=1), Dünndarminterponat (n=2) und Roux-Y ohne Pouch mit Dünndarminterponat (n=1) verwendet.

Beim Verfahren nach Roux-Y ohne Pouch betrug die 3-Jahres-Überlebensrate 56,7% und die 5-Jahres-Überlebensrate 50,1%. Beim Verfahren nach Roux-Y mit Pouch betrug die 3- und 5-Jahres-Überlebensraten 48,5%. Im paarweisen Vergleich mittels Log-Rank-Test zeigte sich zwischen den Verfahren nach Roux-Y mit und ohne Pouch kein signifikanter Unterschied (p=0,534). Im Gesamtvergleich über alle Schichten zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied (p=0,104).

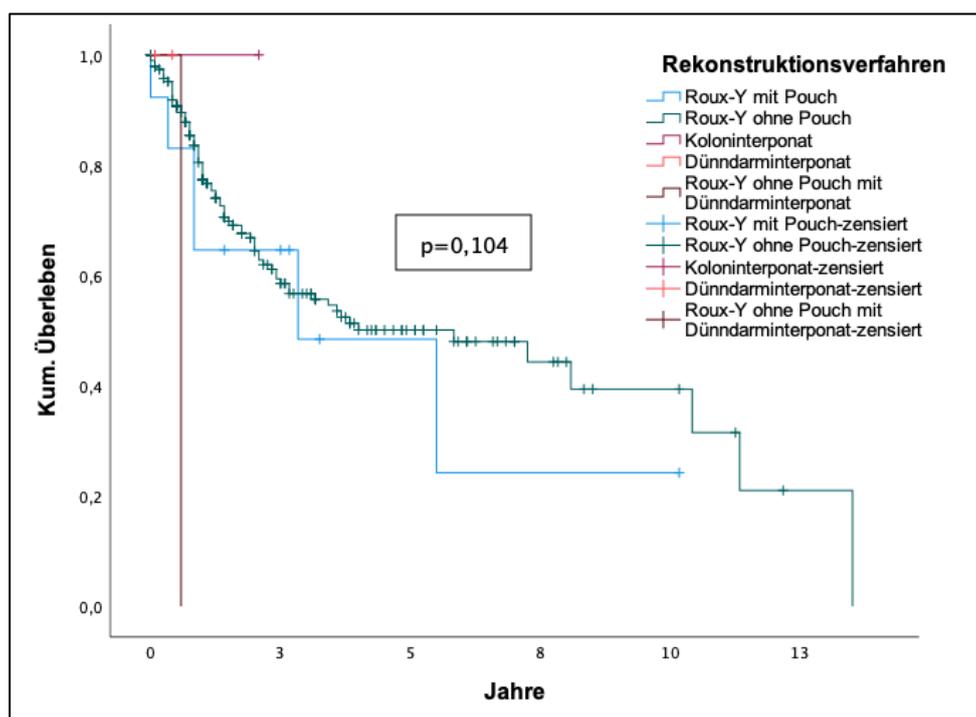


Abb. 40: Überlebenskurven in Abhängigkeit vom Rekonstruktionsverfahren mit P-Wert des Log-Rank-Tests im Gesamtvergleich

Tab. 25: Log-Rank-Test mit paarweisen Vergleichen in Abhängigkeit vom Rekonstruktionsverfahren

			Log-Rank (Mantel-Cox)				
			Paarweise Vergleiche				
			Roux-Y mit Pouch	Roux-Y ohne Pouch	Koloninterponat	Dünndarminterponat	Roux-Y ohne Pouch mit Dünndarminterponat
Rekonstruktionsverfahren	Roux-Y mit Pouch	Chi-Quadrat		,387	,425	,254	2,277
	Pouch	Sig.		,534	,514	,614	,131
	Roux-Y ohne Pouch	Chi-Quadrat	,387		,467	,107	6,951
	ohne Pouch	Sig.	,534		,494	,744	,008

Kolon- interponat	Chi-Quadrat	,425	,467			1,000
	Sig.	,514	,494			,317
Dünndarm- interponat	Chi-Quadrat	,254	,107			.
	Sig.	,614	,744			.
Roux-Y ohne Pouch mit Dünndarm- interponat	Chi-Quadrat	2,277	6,951	1,000		.
	Sig.	,131	,008	,317		.

Das Ausmaß der Lymphadenektomie zeigte keinen Unterschied in Bezug auf die Überlebensrate ($p=0,639$). Wurde eine D2-Lymphadenektomie ($n=104$) durchgeführt, so betrug die mediane Überlebenszeit 5,83 Jahre. Die 3-Jahres-Überlebensrate belief sich auf 56,1% und die 5-Jahres-Überlebensrate auf 54,5%. War die Lymphadenektomie umfangreicher ($>D2$) ($n=105$), lag die mediane Überlebenszeit bei 3,67 Jahren. Die 3-Jahres-Überlebensrate betrug 55,5% und die 5-Jahres-Überlebensrate 41,4%.

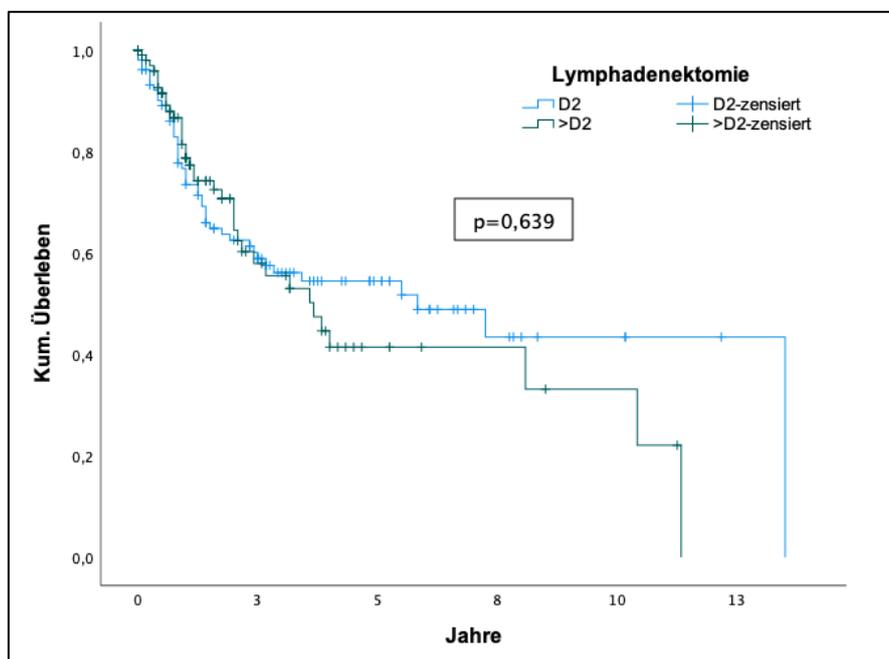


Abb. 41: Überlebenskurven in Abhängigkeit vom Ausmaß der Lymphadenektomie mit P-Wert des Log-Rank-Tests

Tab. 26: Log-Rank-Test mit Gesamtvergleich in Abhängigkeit vom Ausmaß der Lymphadenektomie

		Log-Rank (Mantel-Cox) Gesamtvergleich	
		>D2	
Lymphadenektomie	D2	Chi-Quadrat	,220
		Sig.	,639

Es zeigte sich eine sukzessive Abnahme der Überlebenszeit mit zunehmendem ypT-Stadium. Die ypT-Kategorie zeigte sich im Gesamtvergleich mittels Log-Rank-Test als hochsignifikanter Faktor in Bezug auf die Überlebenszeit ($p < 0,001$). Im ypT0-Stadium ($n=16$) wurde der Median nicht erreicht. Die 3- und 5-Jahres-Überlebensraten bezifferten sich auf 93,3%. Im ypT1-Stadium ($n=25$) wurde ebenfalls der Median nicht erreicht. Die 3- und 5-Jahres-Überlebensraten beliefen sich auf 90,9%. Im ypT2-Stadium ($n=29$) betrug die mediane Überlebenszeit 10,42 Jahre. Die 3-Jahres-Überlebensrate belief sich auf 82,1% und die 5-Jahres-Überlebensrate auf 75,8%. Im ypT3-Stadium ($n=103$) bezifferte sich die mediane Überlebenszeit auf 2,00 Jahre, die 3-Jahres-Überlebensrate auf 40,0% und die 5-Jahres-Überlebensrate auf 33,0%. Im ypT4-Stadium ($n=40$) betrug die mediane Überlebenszeit 2,00 Jahre, die 3-Jahres-Überlebensrate 35,7% und die 5-Jahres-Überlebensrate 23,8%. Im paarweisen Vergleich mittels Log-Rank-Test zeigte sich ein signifikanter Unterschied im Überleben zwischen ypT0-Stadium und ypT3-Stadium ($p=0,003$) sowie auch ypT4-Stadium ($p < 0,001$). Ebenso konnte ein hochsignifikanter Unterschied im Überleben zwischen ypT1-Stadium und den beiden fortgeschrittenen Stadien, ypT3 ($p < 0,001$) und ypT4 ($p < 0,001$), gezeigt werden. Auch zwischen ypT2-Stadium und ypT3- ($p < 0,001$) sowie ypT4-Stadium ($p < 0,001$) zeigte sich jeweils ein hochsignifikanter Unterschied in Bezug auf das Überleben. Das Überleben in niedrigeren ypT-Stadien war dabei den höheren Stadien überlegen. Zwischen den weniger fortgeschrittenen Stadien ypT0, ypT1 und ypT2 zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Überleben im paarweisen Vergleich. Beim paarweisen Vergleich der Stadien ypT3 und ypT4 zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied.

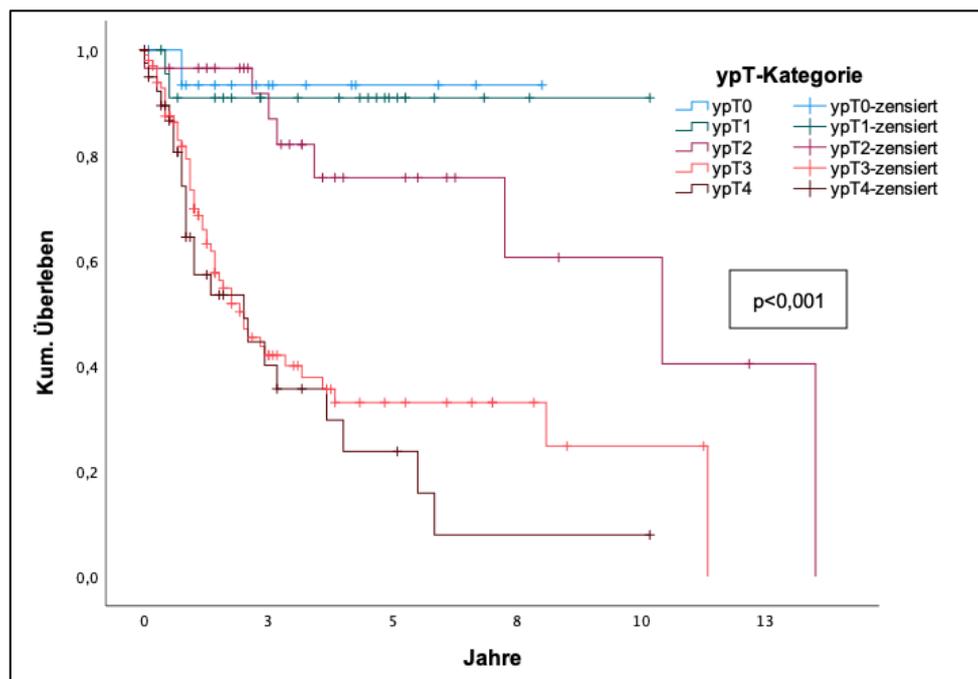


Abb. 42: Überlebenskurven in Abhängigkeit von der ypT-Kategorie mit P-Wert des Log-Rank-Tests im Gesamtvergleich

Tab. 27: Log-Rank-Test in Abhängigkeit von der ypT-Kategorie

			Log-Rank (Mantel-Cox)				
			Paarweise Vergleiche				
			ypT0	ypT1	ypT2	ypT3	ypT4
ypT-Kategorie	ypT0	Chi-Quadrat		,095	,741	9,046	12,884
		Sig.		,758	,389	,003	<,001
	ypT1	Chi-Quadrat	,095		1,074	14,447	18,247
		Sig.	,758		,300	<,001	<,001
	ypT2	Chi-Quadrat	,741	1,074		13,328	18,130
		Sig.	,389	,300		<,001	<,001
	ypT3	Chi-Quadrat	9,046	14,447	13,328		1,194
		Sig.	,003	<,001	<,001		,275
	ypT4	Chi-Quadrat	12,884	18,247	18,130	1,194	
		Sig.	<,001	<,001	<,001	,275	

Bei Betrachtung, ob das Ausmaß des Lymphknotenbefalls Einfluss auf das Überleben hat, zeigte sich im Gesamtvergleich ein hochsignifikanter Unterschied ($p < 0,001$) mittels Log-Rank-Test. War kein Lymphknotenbefall vorhanden und lag damit ein ypN0-Stadium ($n=90$) vor, zeigte sich eine mediane Überlebenszeit von 10,42 Jahren. Die 3-Jahres-Überlebensrate betrug 77,5% und die 5-Jahres-Überlebensrate 68,9%. Im ypN1-Stadium ($n=46$) belief sich die mediane Überlebenszeit auf 11,33 Jahre und die 3- und 5-Jahres-Überlebensraten auf 57,7%. Lag ein ypN2-Stadium ($n=27$) vor, betrug die mediane Überlebenszeit 2,67 Jahre, die 3-Jahres-Überlebensrate 46,5% und die 5-Jahres-Überlebensrate 39,8%. Im ypN3-Stadium ($n=50$) betrug die mediane Überlebenszeit 1,00 Jahre. Die 3-Jahres-Überlebensrate lag bei 16,4% und die 5-Jahres-Überlebensrate bei 11,0%.

Im paarweisen Vergleich zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen ypN0-Stadium und den Stadien ypN2 ($p=0,006$) und ypN3 ($p < 0,001$), wobei das Überleben dabei von den niedrigeren ypN-Stadien hin zu den höheren abnahm. Weiterhin zeigte sich ein signifikant höheres Überleben im ypN1-Stadium im Vergleich mit dem Stadium ypN3 ($p < 0,001$). Zwischen ypN2- und ypN3-Stadium war der Unterschied ebenfalls signifikant ($p=0,004$) und ypN2 dabei mit einem höheren Überleben verbunden.

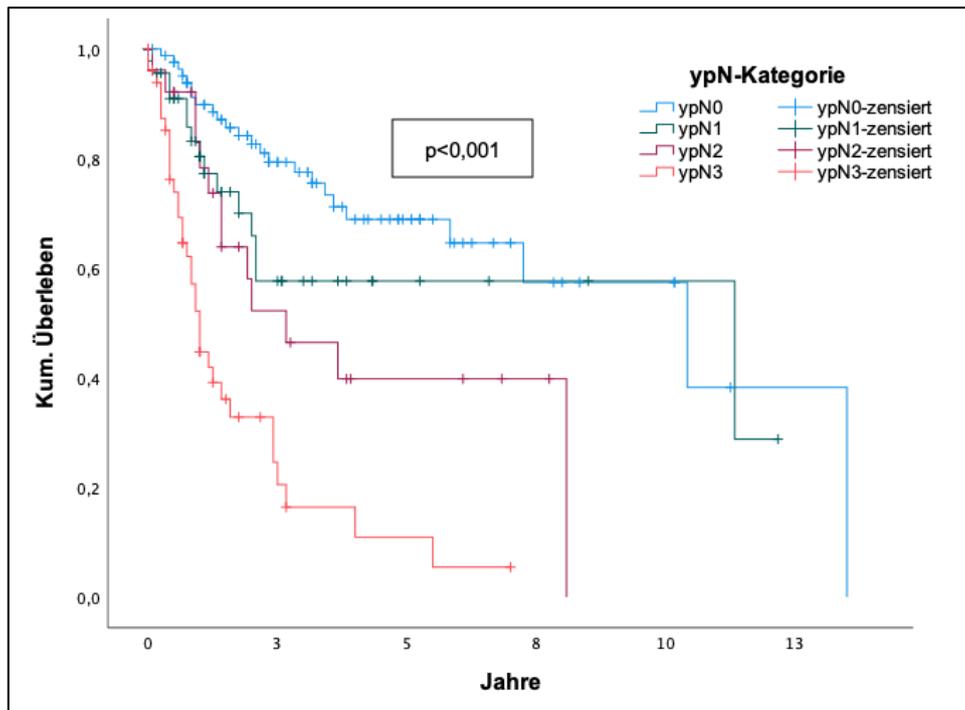


Abb. 43: Überlebenskurven in Abhängigkeit von der ypN-Kategorie mit P-Wert des Log-Rank-Tests im Gesamtvergleich

Tab. 28: Log-Rank-Test in Abhängigkeit von der ypN-Kategorie

			Log-Rank (Mantel-Cox)			
			Paarweise Vergleiche			
			ypN0	ypN1	ypN2	ypN3
ypN-Kategorie	ypN0	Chi-Quadrat		2,254	7,558	52,478
		Sig.		,133	,006	<,001
	ypN1	Chi-Quadrat	2,254		1,187	16,083
		Sig.	,133		,276	<,001
	ypN2	Chi-Quadrat	7,558	1,187		8,401
		Sig.	,006	,276		,004
	ypN3	Chi-Quadrat	52,478	16,083	8,401	
		Sig.	<,001	<,001	,004	

Zunächst wurde eine Auswertung erstellt, in die nur diejenigen Patienten einbezogen wurden, bei denen eine M-Kategorie dokumentiert war (n=55). Beim Betrachten der Metastasierung in Bezug auf das Überleben zeigte sich ein signifikanter Unterschied (p=0,025) mit überlegenem Überleben bei Vorliegen eines M0-Status. Bei dokumentiertem M0-Status (n=28) belief sich die mediane Überlebenszeit auf 2,08 Jahre. Die 3-Jahres-Überlebensrate betrug 48,8% und die 5-Jahres-Überlebensrate 40,9%. Lag eine M1-Situation vor (n=27), zeigte sich eine mediane Überlebenszeit von 0,83 Jahren. Die 3- und 5-Jahres-Überlebensraten wurden nicht erreicht.

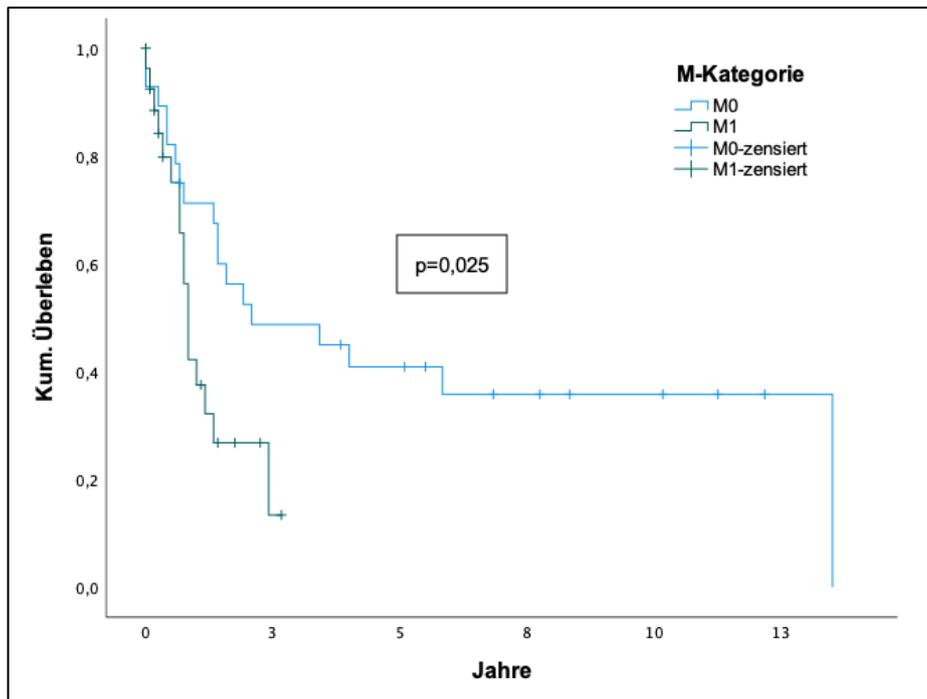


Abb. 44: Überlebenskurven in Abhängigkeit von der M-Kategorie mit P-Wert des Log-Rank-Tests

Tab. 29: Log-Rank-Test in Abhängigkeit von der M-Kategorie

		Log-Rank (Mantel-Cox)	
		Gesamtvergleich	
		M1	
M-Kategorie	M0	Chi-Quadrat	5,024
		Sig.	,025

Weiterhin erfolgte eine Auswertung, bei der M0 sowie M unbekannt zusammengefasst wurden, da angenommen werden kann, dass M0 vorlag, sofern keine Metastasierung dokumentiert war. Bei Betrachtung dieses Gesamtkollektivs (n=213) zeigte sich ein hochsignifikanter Unterschied zwischen M1 und M0 zusammengefasst mit unbekannter M-Kategorie ($p < 0,001$) mit höherem Überleben bei M0-Status. Für die Gruppe aus M0 und unbekanntem M-Status (n=186) lag das mediane Überleben bei 7,25 Jahren. Die 3-Jahres-Überlebensrate betrug 61,2% und die 5-Jahres-Überlebensrate bei 54,3%. Lag eine M1-Kategorie vor (n=27), so belief sich die mediane Überlebenszeit auf 0,83 Jahren. Die 3- und 5-Jahres-Überlebensraten wurden nicht erreicht.

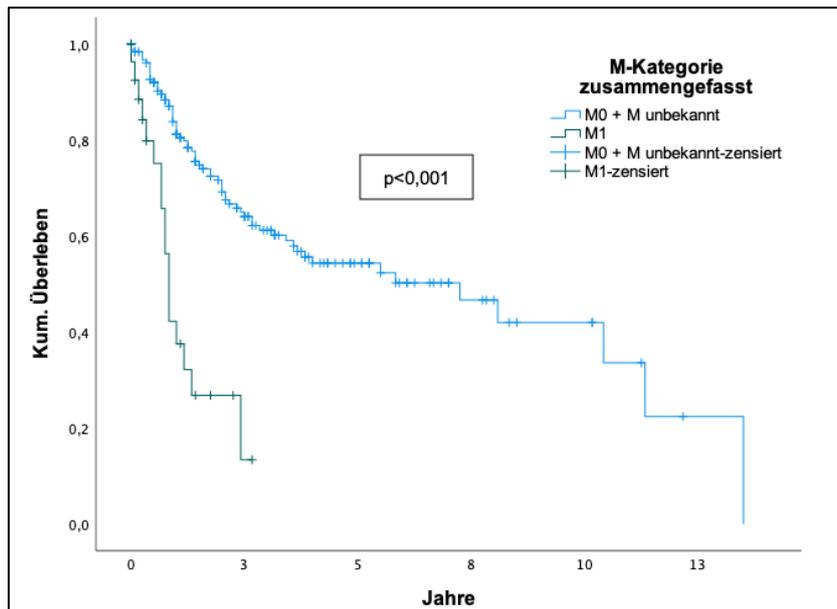


Abb. 45: Überlebenskurven in Abhängigkeit von der M-Kategorie (M0 und M unbekannt zusammengefasst) mit P-Wert des Log-Rank-Tests

Tab. 30: Log-Rank-Test in Abhängigkeit von der M-Kategorie (M0 und M unbekannt zusammengefasst)

			Log-Rank (Mantel-Cox) Gesamtvergleich
			M1
M-Kategorie	M0 + M unbekannt	Chi-Quadrat	30,273
(zusammengefasst)		Sig.	<,001

In der nachfolgenden Tabelle sind die Ergebnisse der ypT-, ypN-, und M-Kategorien übersichtlich dargestellt.

Tab. 31: Übersicht über die Ergebnisse der TNM-Kategorien in der Überlebensanalyse

	Anzahl n	Median Jahre	3-JÜR %	5-JÜR %
ypT				
ypT0	16	--	93,3	93,3
ypT1	25	--	90,9	90,9
ypT2	29	10,42	82,1	75,8
ypT3	103	2,00	40,0	33,0
ypT4	40	2,00	35,7	23,8
ypN				
ypN0	90	10,42	77,5	68,9
ypN1	46	11,33	57,7	57,7
ypN2	27	2,67	46,5	39,8
ypN3	50	1,00	16,4	11,0
M (n=55)				
M0	28	2,08	48,8	40,9
M1	27	0,83	--	--
M zusammengefasst (n=213)				
M0	186	7,25	61,2	54,3
M1	27	0,83	--	--

Der histologische Grad nach WHO-Klassifikation zeigte keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben ($p=0,934$) im Gesamtvergleich ($n=92$). In der Gruppe mit tubulärem Typ ($n=21$) zeigte sich eine mediane Überlebenszeit von 3,17 Jahren, eine 3-Jahres-Überlebensrate von 55,1% und eine 5-Jahres-Überlebensrate von 38,6%. Lag ein papillärer Typ vor ($n=17$), belief sich die mediane Überlebenszeit auf 4,00 Jahre, die 3-Jahres-Überlebensrate auf 53,8% und die 5-Jahres-Überlebensrate auf 46,2%.

Bei muzinösem Typ ($n=8$) lag die mediane Überlebenszeit bei 1,17 Jahren, die 3- und 5-Jahres-Überlebensraten bei 50,0%. Lag ein Siegelringzellkarzinom vor ($n=46$), zeigte sich eine mediane Überlebenszeit von 2,17 Jahren und eine 3- und 5-Jahres-Überlebensrate von 39,3%. Im paarweisen Vergleich der Gruppen mittels Log-Rank-Test zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den histologischen Typen nach WHO-Klassifikation.

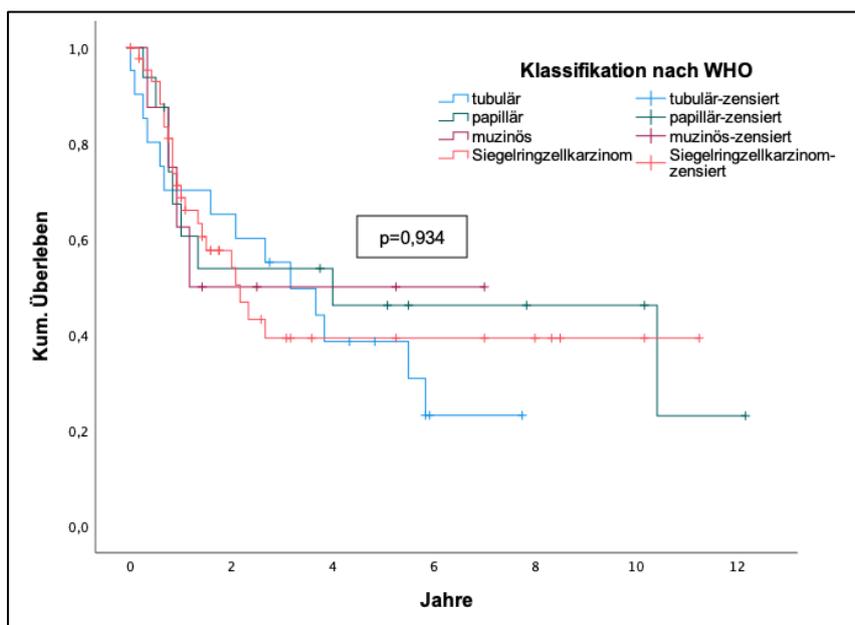


Abb. 46: Überlebenskurven in Abhängigkeit vom histologischen Typ nach WHO-Klassifikation mit P-Wert des Log-Rank-Tests im Gesamtvergleich

Tab. 32: Log-Rank-Test in Abhängigkeit vom histologischen Typ nach WHO-Klassifikation

			Log-Rank (Mantel-Cox)			
			Paarweise Vergleiche			
			tubulär	papillär	muzinös	Siegelringzellkarzinom
Klassifikation nach WHO	tubulär	Chi-Quadrat		,732	,065	,041
		Sig.		,392	,799	,839
	papillär	Chi-Quadrat	,732		,000	,026
		Sig.	,392		,999	,873
	muzinös	Chi-Quadrat	,065	,000		,005
		Sig.	,799	,999		,944
	Siegelringzellkarzinom	Chi-Quadrat	,041	,026	,005	
		Sig.	,839	,873	,944	

Bei Betrachtung des histologischen Grades nach Laurén-Klassifikation zeigte sich ein signifikanter Einfluss auf das Überleben im Gesamtvergleich (n=78) mittels Log-Rank-Test ($p=0,011$). Lag ein intestinaler Typ vor (n=30), betrug die mediane Überlebenszeit 10,42 Jahre. Die 3- und 5-Jahres-Überlebensraten lagen bei 66,4%. In der Gruppe mit diffusem Typ (n=40) lag die mediane Überlebenszeit bei 1,42 Jahren, die 3-Jahres-Überlebensrate bei 32,9% und die 5-Jahres-Überlebensrate bei 24,6%.

Bei Vorliegen eines histologischen Mischtyps (n=8) betrug die mediane Überlebenszeit 3,67 Jahre und die 3-Jahres-Überlebensrate bei 66,7%. Die 5-Jahres-Überlebensrate wurde nicht erreicht. Beim paarweisen Vergleich zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen dem intestinalen und diffusen histologischen Typ ($p=0,004$), wobei der intestinale Typ mit einer höheren Überlebenszeit verbunden war.

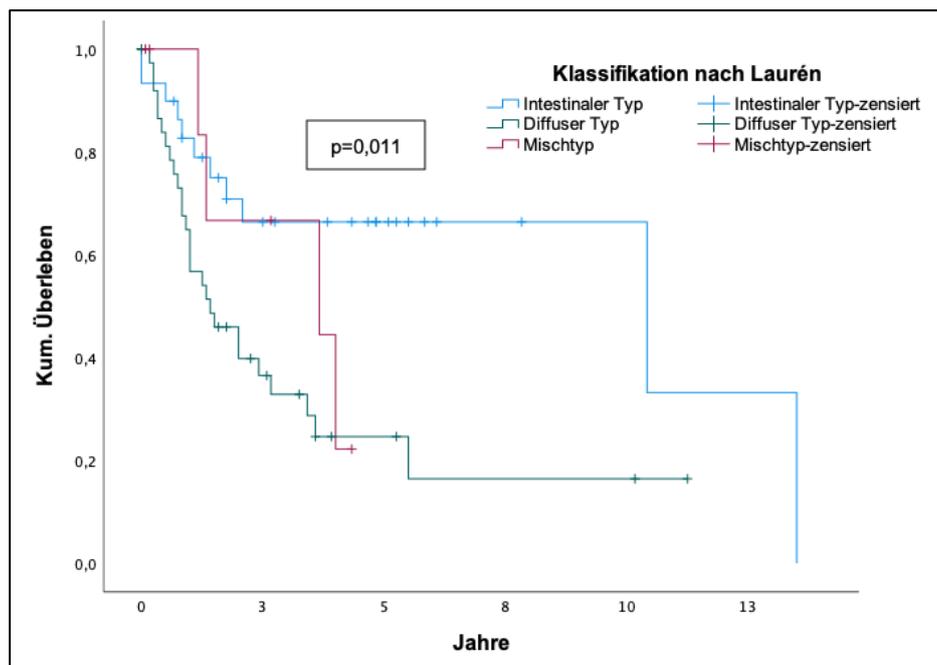


Abb. 47: Überlebenskurven in Abhängigkeit vom histologischen Typ nach Laurén-Klassifikation mit P-Wert des Log-Rank-Tests im Gesamtvergleich

Tab. 33: Log-Rank-Test in Abhängigkeit vom histologischen Typ nach Laurén-Klassifikation

			Log-Rank (Mantel-Cox)		
			Paarweise Vergleiche		
			Intestinaler Typ	Diffuser Typ	Mischtyp
Klassifikation nach Laurén	Intestinaler Typ	Chi-Quadrat		8,081	1,101
		Sig.		,004	,294
	Diffuser Typ	Chi-Quadrat	8,081		,978
		Sig.	,004		,323
	Mischtyp	Chi-Quadrat	1,101	,978	
		Sig.	,294	,323	

Bei Betrachtung des Tumorregressionsgrades nach Becker hinsichtlich des Einflusses auf die Überlebenszeit, zeigte sich im Gesamtvergleich mittels Log-Rank-Test ein hochsignifikanter Unterschied ($p < 0,001$). Das Überleben nahm mit zunehmendem Regressionsgrad ab. Eine hohe Tumorregression (niedriger Regressionsgrad) war somit mit einem längeren Überleben verbunden.

Lag ein Tumorregressionsgrad 1a vor ($n=17$), trat kein einziges Ereignis ein. Die 3- und 5-Jahres-Überlebensraten konnten somit nicht berechnet werden bzw. lagen bei 100%. In der Gruppe mit Regressionsgrad 1b ($n=37$), lag die 3-Jahres-Überlebensrate bei 87,6% und die 5-Jahres-Überlebensrate bei 80,8%. Bei Vorliegen des Regressionsgrades 2 ($n=63$) betrug die 3-Jahres-Überlebensrate 59,7% und die 5-Jahres-Überlebensrate 55,4%. Lag der Regressionsgrad 3 vor ($n=96$), bezifferte sich die 3-Jahres-Überlebensrate auf 35,6% und die 5-Jahres-Überlebensrate auf 27,7%.

Im paarweisen Vergleich der Gruppen zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen Grad 1a und Grad 2 ($p=0,008$) sowie auch Grad 1a und Grad 3 ($p < 0,001$). Zwischen Regressionsgrad 1b und Grad 2 ($p=0,021$) sowie Grad 1b und Grad 3 ($p < 0,001$) zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied. Zwischen den Tumorregressionsgraden 2 und 3 zeigte sich ebenfalls ein hochsignifikanter Unterschied im Hinblick auf die Überlebenszeit ($p < 0,001$). Zusammengefasst war insbesondere der Unterschied zwischen Regressionsgrad 3 und den drei niedrigeren Regressionsgraden signifikant und das Überleben bei Grad 3 kürzer. Im paarweisen Vergleich war lediglich der Unterschied zwischen Grad 1a und Grad 1b nicht signifikant ($p=0,131$). In Gruppe 1a lag jedoch eine sehr geringe Fallzahl vor ($n=17$).

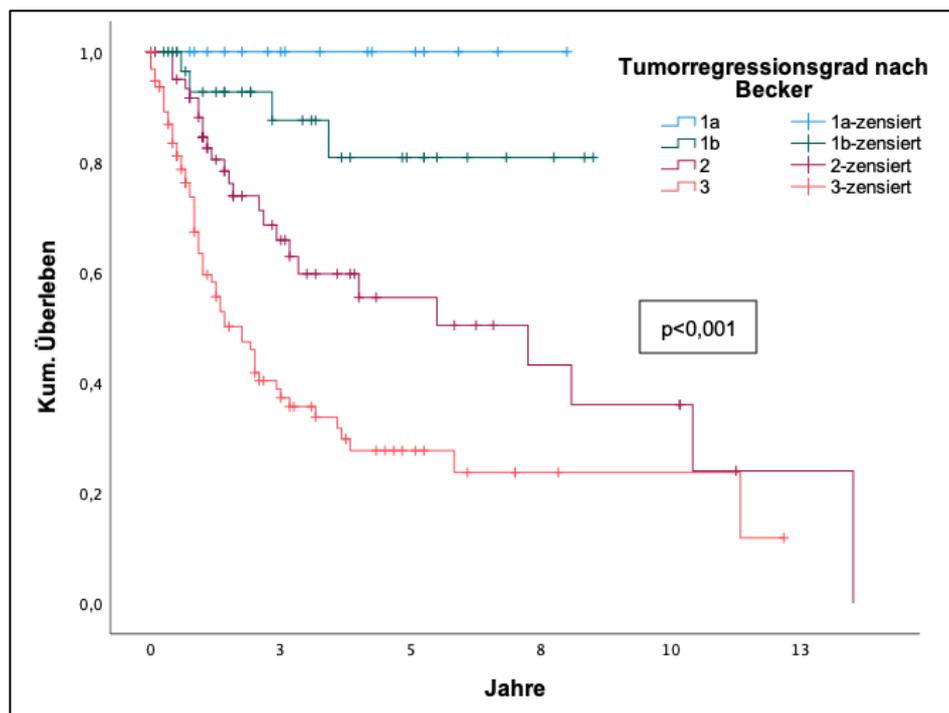


Abb. 48: Überlebenskurven in Abhängigkeit vom Tumorregressionsgrad nach Becker mit P-Wert des Log-Rank-Tests im Gesamtvergleich

Tab. 34: Log-Rank-Test in Abhängigkeit vom Tumorregressionsgrad nach Becker

			Log-Rank (Mantel-Cox)			
			Paarweise Vergleiche			
			1a	1b	2	3
Tumorregressionsgrad nach Becker	1a	Chi-Quadrat		2,280	7,077	15,957
		Sig.		,131	,008	<,001
	1b	Chi-Quadrat	2,280		5,338	19,571
		Sig.	,131		,021	<,001
	2	Chi-Quadrat	7,077	5,338		10,979
		Sig.	,008	,021		<,001
	3	Chi-Quadrat	15,957	19,571	10,979	
		Sig.	<,001	<,001	<,001	

Abschließend wurde das Gesamtkollektiv betrachtet, einschließlich derjenigen Patienten, bei denen eine R1-Resektion erfolgt war. Bei 200 Patienten lag eine R0-Resektion vor, bei 11 Patienten war eine R1-Resektion erfolgt. Bei 13 Patienten fehlte die entsprechende Angabe. Die R0- oder R1-Resektion zeigte einen Unterschied bezüglich der Überlebensrate ($p < 0,001$) im Log-Rank-Test, wobei das Überleben bei R0-Resektion überlegen war. Bei erfolgter R0-Resektion ($n=200$) zeigte sich eine mediane Überlebenszeit von 5,83 Jahre. Die 3-Jahres-Überlebensrate betrug 58,8% und die 5-Jahres-Überlebensrate 53,0%. War keine vollständige Resektion (R1) erfolgt ($n=11$), belief sich die mediane Überlebenszeit auf 1,67 Jahre. Überlebensraten konnten aufgrund der geringen Fallzahl nicht berechnet werden, da das 3- und 5-Jahres-Überleben nicht erreicht wurde.

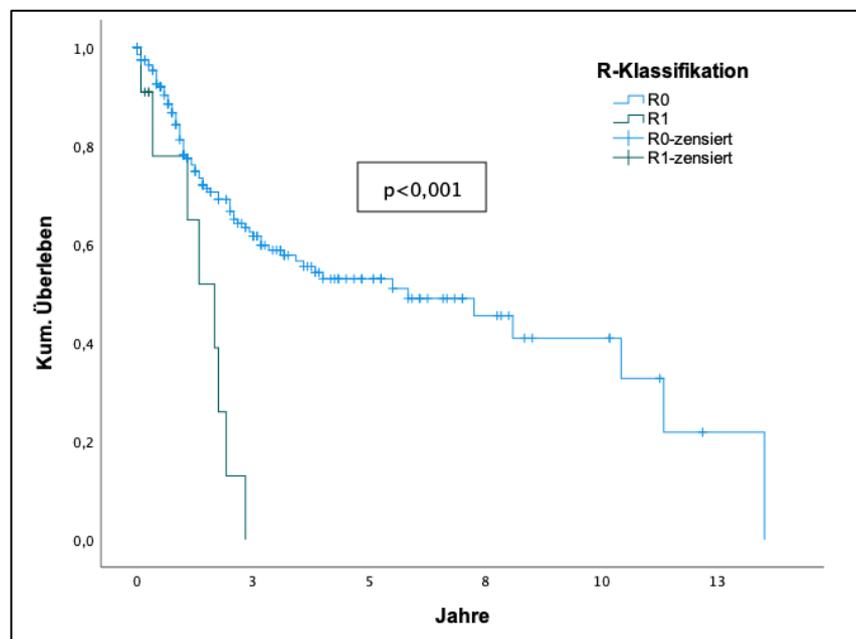


Abb. 49: Überlebenskurven in Abhängigkeit von der R-Klassifikation mit P-Wert des Log-Rank-Tests

Tab. 35: Log-Rank-Test in Abhängigkeit von der R-Klassifikation

			Log-Rank (Mantel-Cox)
			Gesamtvergleich
			R1
R-Klassifikation	R0	Chi-Quadrat	13,240
		Sig.	<,001

4.2.2 Multivariate Analyse

Im Rahmen der multivariaten Analyse mittels Cox-Regression wurde das Gesamtgesamtkollektiv einbezogen (n=213) unter Ausschluss derjenigen Patienten, bei denen eine R1-Resektion erfolgt war. Zunächst wurden univariate Analysen durchgeführt, um zu ermitteln, welche Kategorien einen prognostischen Stellenwert aufweisen.

In der univariaten Cox-Regressionsanalyse der einzelnen Kategorien zeigten sich die einzelnen Kategorien der TNM-Klassifikation als signifikant sowie der Tumorregressionsgrad nach Becker und die histologische Klassifikation nach Laurén. Bei Betrachtung der ypT-Kategorie nahm die Hazard Ratio im Vergleich mit der Referenzkategorie ypT4 mit abnehmendem ypT-Stadium sukzessive ab. Umgekehrt wurde die Prognose mit aufsteigendem ypT-Stadium schlechter. Gleiches galt für die ypN-Kategorie. Auch hier nahm die Hazard Ratio von ypN3 bis hin zu ypN0 ab. Mit aufsteigendem ypN-Stadium verschlechterte sich somit die Prognose. Auch die M-Kategorie war prognostisch relevant. Vergleicht man M0 und M1 bei dokumentiertem M-Status (n=55), so zeigte sich ein signifikantes Ergebnis (p=0,031) und eine Hazard Ratio von 0,447 bei M0 im Vergleich zu M1. Es resultierte eine Risikoreduktion um 55,3% sofern M0 vorlag im Vergleich zum M1-Status. Wurde die Gruppe aus M0 und unbekanntem M-Status zusammengefasst, so fand sich eine signifikante Risikoreduktion von 76% dieser Gruppe im Vergleich zu M1 (p=<0,001, HR 0,240). Hinsichtlich der histologischen Klassifikation nach Laurén zeigte sich ein signifikantes Ergebnis beim Vergleich des diffusen Typs mit dem intestinalen Typ (p=0,004). Die Hazard Ratio betrug bei diesem Vergleich 2,906. Das Risiko zu Versterben lag bei Vorliegen eines diffusen Typs damit fast dreimal so hoch wie bei Vorliegen eines intestinalen Typs.

Tab. 36: Univariate Cox-Regressionsanalyse der einzelnen Kategorien

		n=	Hazard Ratio (HR)	95% KI für HR		P-Wert
				Untere	Obere	
ypT-Kategorie	Gesamt	213				<,001
	ypT0	16	,068	,009	,502	,008
	ypT1	25	,079	,019	,335	<,001
	ypT2	29	,194	,082	,458	<,001
	ypT3	103	,759	,463	1,242	,272
	ypT4	40				Ref.
ypN-Kategorie	Gesamt	213				<,001
	ypN0	90	,164	,095	,284	<,001
	ypN1	46	,269	,143	,503	<,001
	ypN2	27	,404	,211	,771	,006
	ypN3	50				Ref.
M-Kategorie	Gesamt	55				
	M0	28	,447	,215	,929	,031
	M1	27				Ref.
M-Kategorie zusammengefasst	Gesamt	213				
	M0 + M unbekannt	186	,240	,138	,418	<,001
	M1	27				Ref.

Klassifikation nach Laurén	Gesamt	78				,016
	Intestinaler Typ	30				Ref.
	Diffuser Typ	40	2,906	1,395	6,055	,004
	Mischtyp	8	1,819	,567	5,836	,315
Klassifikation nach WHO	Gesamt	92				,936
	tubulär	21				Ref.
	papillär	17	,761	,325	1,782	,529
	muzinös	8	,838	,275	2,557	,757
	Siegelringzellkarzinom	46	,866	,439	1,706	,677
Tumorregressionsgrad nach Becker	Gesamt	213				<,001
	1a	17	,000	,000	1,245 *10 ²¹²	,957
	1b	37	,138	,050	,380	<,001
	2	63	,456	,282	,738	,001
	3	96				Ref.
Neoadjuvante Therapie	Gesamt	212				,101
	Chemotherapie (unbek. Regime)	30				Ref.
	Radiochemotherapie	15	,371	,139	,992	,048
	FLOT	111	,501	,279	,900	,021
	ECF (MAGIC)	42	,679	,370	1,246	,211
	PLF	14	,888	,403	1,955	,767
Tumorlokalisation	Gesamt	211				,299
	GEJ	102				
	Fundus u. Korpus	72	1,021	,637	1,634	,933
	Antrum u. Pylorus	33	,487	,219	1,079	,076
	Ganzer Magen oder >2 Abschnitte	3	2,278	,549	9,449	,257
	Mageninterponat	1	,000	,000	1,409 *10 ²¹⁴	,969
Operationsverfahren	Gesamt	213				,962
	Transhiatal erw. Gastrektomie	102				Ref.
	Totale Gastrektomie	103	1,092	,706	1,689	,692
	Subtotale Gastrektomie	4	,000	,000	6,636 *10 ²⁰⁶	,962
	Restgastrektomie	2	1,639	,224	11,989	,627
	Totale Gastrektomie mit subtotaler Ösophagektomie	2	1,749	,240	12,758	,582
Lymphadenektomie	Gesamt	209				
	D2	104				Ref.
	>D2	105	1,109	,718	1,714	,641
Rekonstruktionsverfahren	Gesamt	212				,302
	Roux-Y mit Pouch	13				Ref.
	Roux-Y ohne Pouch	195	,770	,335	1,770	,538
	Koloninterponat	1	,000	,000	1,242 *10 ²⁰⁸	,966
	Dünndarminterponat	2	,000	,000	.	,984
	Roux-Y o. Pouch mit Dünndarminterponat	1	6,844	,796	58,817	,080

In die nachfolgenden multivariaten Cox-Regressionsanalysen wurden ebenfalls 213 Patienten einbezogen unter Ausschluss derjenigen Patienten, bei denen eine R1-Resektion erfolgt war. Weiterhin wurde die zusammengefasste M-Kategorie aus M0 mit unbekanntem M-Status verwendet, da so allen Patienten der Stichprobe jeweils eine M-Kategorie zuordnet werden konnte.

Zunächst wurden die ypT-Kategorie, ypN-Kategorie und M-Kategorie in eine multivariate Analyse einbezogen. Hierbei zeigten alle drei Kategorien eine signifikante prognostische Relevanz im Gesamtergebnis. Alle T-Stadien wiesen dabei einen signifikanten Unterschied zur Referenzgruppe ypT4 auf mit Ausnahme von ypT3. Die Hazard Ratio nahm im Vergleich zur Referenzgruppe ypT4 mit abnehmender ypT-Kategorie sukzessive ab. Die Prognose verschlechterte sich mit aufsteigender ypT-Kategorie. Auch die ypN-Kategorie konnte als Prognosefaktor bestätigt werden. Hier zeigten die Kategorien ypN0 und ypN1 im Vergleich mit der Referenzkategorie ypN3 einen signifikanten Unterschied. Die Hazard Ratio nahm ebenfalls mit abnehmender ypN-Kategorie ab. Umgekehrt verschlechterte sich somit die Prognose mit aufsteigender ypN-Kategorie. Auch die M-Kategorie konnte als hochsignifikanter prognostischer Faktor bestätigt werden. Im Vergleich mit M1 zeigte sich bei M0 (zusammen mit M unbekannt) eine Risikoreduktion hinsichtlich der Gesamtsterblichkeit um 68,3% (HR=0,317).

Tab. 37: Multivariate Cox-Regressionsanalyse der Prognose unter Berücksichtigung der Kategorien ypT, ypN und M

		Hazard Ratio (HR)	95% KI für HR		P-Wert
			Untere	Obere	
ypT-Kategorie	Gesamt				,002
	ypT0	,115	,015	,879	,037
	ypT1	,118	,027	,512	,004
	ypT2	,321	,131	,785	,013
	ypT3	,910	,547	1,512	,715
	ypT4				Ref.
ypN-Kategorie	Gesamt				,001
	ypN0	,332	,187	,589	<,001
	ypN1	,417	,214	,811	,010
	ypN2	,725	,370	1,422	,350
	ypN3				Ref.
M-Kategorie zusammengefasst	Gesamt				
	M0 + M unbekannt M1	,317	,177	,569	<,001 Ref.

In eine weitere multivariate Regressionsanalyse wurden die ypT-Kategorie, ypN-Kategorie und der Tumorregressionsgrad nach Becker einbezogen. Auch hier zeigten alle drei Klassifikationen eine signifikante prognostische Relevanz. Im Detail zeigten die ypT0- und die ypT2-Kategorie einen signifikanten Unterschied im Vergleich mit der Referenzgruppe ypT4. Bei Betrachtung der ypN-Kategorie zeigten alle Kategorien bis auf ypN2 einen signifikanten

Unterschied zur Referenzgruppe ypN3. Auch der Tumorregressionsgrad nach Becker konnte als signifikanter prognostischer Faktor bestätigt werden ($p=0,014$). Im Vergleich mit Grad 3 als Referenz zeigten Grad 1b und 2 einen signifikanten Unterschied, Grad 1a hingegen nicht. Das Ergebnis bei Grad 1a ist jedoch aufgrund der sehr geringen Stichprobengröße ($n=17$) nur sehr eingeschränkt beurteilbar. Die Hazard Ratio nahm im Vergleich mit Grad 3 mit abnehmendem Regressionsgrad sukzessive ab. Es zeigte sich eine Risikoreduktion um 42,8% bei Vorliegen eines Grad 2 im Vergleich mit Grad 3 ($HR=0,572$). Beim Vergleich von Grad 1b mit Grad 3 zeigte sich eine Risikoreduktion um 80,3% ($HR=0,197$) hinsichtlich der Gesamtüberlebensrate. Umgekehrt stieg das Risiko mit zunehmendem Regressionsgrad (und damit geringerer Tumorregression an). Patienten, bei denen es zu einer umfangreichen Tumorregression gekommen war (niedriger Regressionsgrad), hatten damit eine erheblich bessere Prognose als Patienten, bei denen keine umfangreiche Tumorregression (hoher Regressionsgrad) eingetreten war.

Tab. 38: Multivariate Cox-Regressionsanalyse der Prognose unter Berücksichtigung der Kategorien ypT, ypN und Tumorregressionsgrad nach Becker

		Hazard Ratio (HR)	95% KI für HR		P-Wert
			Untere	Obere	
ypT-Kategorie	Gesamt				,001
	ypT0	27,715	2,488	308,702	,007
	ypT1	,232	,052	1,038	,056
	ypT2	,373	,153	,908	,030
	ypT3	,965	,583	1,600	,891
	ypT4				Ref.
ypN-Kategorie	Gesamt				<,001
	ypN0	,326	,186	,570	<,001
	ypN1	,347	,179	,673	,002
	ypN2	,695	,361	1,337	,276
	ypN3				Ref.
Tumorregressionsgrad nach Becker	Gesamt				,014
	1a	,000	,000	$1,462 \cdot 10^{218}$,949
	1b	,197	,059	,656	,008
	2	,572	,351	,932	,025
	3				Ref.

Eine weitere multivariate Regressionsanalyse wurde durchgeführt unter Einbeziehung der ypT-Kategorie, M-Kategorie und des Tumorregressionsgrades. Alle Klassifikationen konnten als signifikante prognostische Faktoren bestätigt werden.

Tab. 39: Multivariate Cox-Regressionsanalyse der Prognose unter Berücksichtigung der Kategorien ypT, M und Tumorregressionsgrad

		Hazard Ratio (HR)	95% KI für HR		P-Wert
			Untere	Obere	
ypT-Kategorie	Gesamt				<,001
	ypT0	19,792	1,891	207,211	,013
	ypT1	,166	,038	,728	,017
	ypT2	,313	,130	,756	,010
	ypT3	,878	,534	1,444	,608
	ypT4				Ref.
M-Kategorie zusammengefasst	M0 + M unbekannt	,288	,163	,509	<,001
	M1				Ref.
Tumorregressionsgrad nach Becker	Gesamt				,017
	1a	,000	,000	3,724 *10 ¹⁸⁸	,942
	1b	,205	,062	,678	,009
	2	,576	,354	,939	,027
	3				Ref.

In einer weiteren Cox-Regressionsanalyse wurde zusätzlich zur ypT- und ypN-Kategorie und dem Tumorregressionsgrad die M-Kategorie berücksichtigt. Hier zeigten sich ebenfalls alle einbezogenen Klassifikationen als prognostisch bedeutsam.

Tab. 40: Multivariate Cox-Regressionsanalyse der Prognose unter Berücksichtigung der Kategorien ypT, ypN, M und Tumorregressionsgrad

		Hazard Ratio (HR)	95% KI für HR		P-Wert
			Untere	Obere	
ypT-Kategorie	Gesamt				,001
	ypT0	29,163	2,615	325,226	,006
	ypT1	,220	,049	,984	,048
	ypT2	,390	,159	,953	,039
	ypT3	,940	,567	1,559	,810
	ypT4				Ref.
ypN-Kategorie	Gesamt				,003
	ypN0	,367	,208	,647	<,001
	ypN1	,428	,216	,850	,015
	ypN2	,814	,418	1,586	,545
	ypN3				Ref.
M-Kategorie zusammengefasst	Gesamt				
	M0 + M unbekannt M1	,351	,195	,634	<,001 Ref.
Tumorregressionsgrad nach Becker	Gesamt				,035
	1a	,000	,000	3,267 *10 ²²⁷	,951
	1b	,214	,064	,718	,012
	2	,619	,377	1,014	,057
	3				Ref.

Wurde in die Analyse der histologische Typ nach Laurén-Klassifikation eingeschlossen, so umfasste das untersuchte Kollektiv 78 Patienten. Hier wurden der Tumorregressionsgrad nach Becker, die M-Kategorie sowie die Klassifikation nach Laurén in die Cox-Regressionsanalyse eingeschlossen. Die drei Klassifikationen wurden als signifikante Prognosefaktoren bestätigt. Besonders hoch war die Hazard Ratio bei Vorliegen eines diffusen Typs nach Laurén im Vergleich zum intestinalen Typ (HR=2,919). Mit dem diffusen Typ nach Laurén ist somit eine besonders schlechte Prognose verbunden. Bei Betrachtung des Tumorregressionsgrades zeigte der Grad 2 im Vergleich mit Grad 3 ein statistisch signifikantes Ergebnis, während neben Grad 1a auch Grad 1b seine prognostische Bedeutung verlor. Auf den Einschluss weiterer Variablen wurde aufgrund der geringen Stichprobengröße verzichtet.

Tab. 41: Multivariate Cox-Regressionsanalyse der Prognose unter Berücksichtigung der Kategorien Tumorregressionsgrad und Klassifikation nach Laurén sowie der M-Kategorie

		n=	Hazard Ratio (HR)	95% KI für HR		P-Wert
				Untere	Obere	
Tumorregressionsgrad nach Becker	Gesamt	78				,030
	1a	4	,000	,000	.	,973
	1b	7	,322	,074	1,399	,130
	2	26	,298	,128	0,694	,005
	3	41				Ref.
Klassifikation nach Laurén	Gesamt	78				,020
	Intestinaler Typ	30				Ref.
	Diffuser Typ	40	2,919	1,342	6,351	,007
	Mischtyp	8	1,513	,459	4,990	,496
M-Kategorie zusammengefasst	Gesamt	78				
	M0 + M unbekannt	65	,402	,177	,910	,029
	M1	13				Ref.

Insgesamt konnten alle Kategorien, welche im Rahmen der univariaten Analyse signifikante Ergebnisse aufwiesen, als signifikante Prognosefaktoren in mehreren multivariaten Cox-Regressionsanalysen bestätigt werden. In der nachfolgenden Tabelle sind die durchgeführten Analysen und deren Ergebnisse dargestellt.

Tab. 42: Ergebnisse der einzelnen Kategorien in der univariaten und multivariaten Cox-Regressionsanalyse

COX-Regressionsanalyse		
	Signifikanter Unterschied in der univariaten Analyse	Signifikanter Unterschied in der multivariaten Analyse
ypT-Kategorie	✓	✓
ypN-Kategorie	✓	✓
M-Kategorie	✓	Nicht durchgeführt
M-Kategorie zusammengefasst	✓	✓
Klassifikation nach Laurén	✓	✓
Klassifikation nach WHO	✗	Nicht durchgeführt
Tumorregressionsgrad nach Becker	✓	✓
Neoadjuvante Therapie	✗	Nicht durchgeführt
Tumorlokalisierung	✗	Nicht durchgeführt
Operationsverfahren	✗	Nicht durchgeführt
Lymphadenektomie	✗	Nicht durchgeführt
Rekonstruktionsverfahren	✗	Nicht durchgeführt

5. Diskussion

Das Adenokarzinom des Magens stellt eine der häufigsten Krebserkrankungen sowie tumorbedingten Todesursachen weltweit dar. In Deutschland ist das Magenkarzinom unter den zehn häufigsten Krebserkrankungen vertreten. Trotz zahlreicher Fortschritte in Diagnostik und Therapie wird ein hoher Prozentsatz der Magenkarzinome bis heute in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert. Die Letalität ist damit nach wie vor hoch und die Prognose schlecht.^{25,102,131} Um eine Verbesserung der Prognose zu erzielen, ist es erforderlich relevante Einflussfaktoren auf die Überlebensrate zu kennen.

5.1 Bedeutung der histologischen Tumorregression

Die neoadjuvante Chemotherapie beim lokal fortgeschrittenen Magenkarzinom ist heutzutage als Standard etabliert.^{25,131} Zu den Vorteilen zählen die Behandlung von okkultem systemischen bzw. Lymphknotenbefall und ein Downstaging des Tumors, was eine höhere Rate an vollständigen Resektionen ermöglicht.⁹ Daraus resultiert ein verlängertes progressionsfreies Überleben sowie Gesamtüberleben nach neoadjuvanter Therapie im Vergleich zur alleinigen operativen Resektion.²⁵

Der Tumorregressionsgrad beschreibt die Wirksamkeit der neoadjuvanten Therapie auf pathologischer Ebene. Patienten, welche auf die neoadjuvante Chemotherapie angesprochen haben, weisen ein signifikant längeres Überleben auf im Vergleich mit Patienten, bei denen dies nicht der Fall war.⁶² Auch bei Tumoren wie dem Ösophaguskarzinom,^{14,55} dem Pankreaskarzinom¹²² sowie dem Kolorektalen Karzinom^{90,91} konnte die prognostische Bedeutung der histopathologischen Tumorregression aufgezeigt werden. Beim Magenkarzinom ist deren Bedeutung nach wie vor umstritten.⁹

Der Tumorregressionsgrad beim Magenkarzinom wurde durch Becker et al. geprägt. 2003 untersuchten die Autoren die Präparate von 36 Patienten, welche aufgrund eines lokal fortgeschrittenen Magenkarzinoms nach neoadjuvanter Chemotherapie operiert worden waren. Als statistisch signifikante Prognosefaktoren identifizierten sie die histopathologische Tumorregression, die Tumorgröße und die Lymphgefäßinvasion.⁷ 2011 untersuchten Becker et al. in einer umfangreicheren Studie unter Einschluss von 480 Patienten die prognostische Bedeutung des Tumorregressionsgrades erneut und konnten diese verifizieren.⁶

Die Kategorien der TNM-Klassifikation wurden in zahlreichen Studien als prognostisch relevant identifiziert.^{76,97} Gleiches gilt für die R-Kategorie.⁹⁷ Auch die prognostische Funktion der histologischen Klassifikation nach Laurén wurde beobachtet, wobei es beim intestinalen Typ häufiger zu einer umfangreichen Tumorregression kommt und daraus eine bessere Prognose resultiert.^{6,63,107} Dieser Effekt konnte ebenfalls für die Tumorlokalisation gezeigt werden. Bei Tumoren im Bereich des gastroösophagealen Übergangs bzw. des proximalen Magens konnte eine ausgeprägtere Tumorregression und eine bessere Prognose beobachtet

werden im Vergleich zum distalen Magen.^{6,63} Bezüglich des Geschlechts zeigte sich je nach Studie eine prognostische Relevanz⁷⁶ oder auch keine.^{6,63,103} Auch der Klassifikation nach WHO, welche das Siegelringzellkarzinom beinhaltet, wurde eine prognostische Bedeutung beigemessen.⁹⁷

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Untersuchung des Tumorregressionsgrades nach Becker hinsichtlich seiner prognostischen Relevanz bei Patienten mit operiertem Magenkarzinom sowie die Evaluation weiterer Prognosefaktoren.

5.2 Beurteilung der Ergebnisse

Im Rahmen dieser Arbeit wurden retrospektiv die Daten von 224 Patienten erhoben und analysiert, die sich im Zeitraum vom 13.11.1997 bis 16.12.2019 einer Operation aufgrund eines Adenokarzinoms des Magens unterzogen hatten. Es wurden ausschließlich Adenokarzinome des Magens und gastroösophagealen Übergangs einbezogen einschließlich GEJ-Tumoren vom Typ II und III nach Siewert. Bei allen Patienten war postoperativ das Ausmaß der Tumorregression im Rahmen der pathologischen Befundung bestimmt worden. Die Daten wurden aus Operationsberichten, Endoskopie- und Endosonographiebefunden, Berichten des Tumorboards, Pathologiebefunden, Entlassungsbriefen und Briefen der klinikinternen Tumornachsorge erhoben. Im Rahmen der Datensammlung wurden Informationen hinsichtlich Tumorlokalisation, Regressionsgrad, Alter, Geschlecht, neoadjuvanten Therapieregime, Operationstechnik, Rekonstruktionsart und Ausmaß der Lymphadenektomie zusammengetragen. Weiterhin wurden histologische Parameter der TNM-Klassifikation, R-Klassifikation sowie der Klassifikationen nach Laurén und WHO einbezogen. Da ausschließlich neoadjuvant behandelte Patienten eingeschlossen werden konnten, bei denen zudem ein Tumorregressionsgrad bestimmt worden war, ergab sich daraus ein Selektionsbias in der Datenbank. Dies stellt einen wichtigen Limitationsfaktor dar. Auch Patienten, bei denen keine Operation erfolgte, da ein kurativer Therapieansatz verlassen wurde, sie als inoperabel betrachtet wurden oder sich aus persönlichen Gründen gegen eine Operation entschieden hatten, konnten nicht eingeschlossen werden. Weiterhin handelt es sich um eine unizentrische Datenbank. Alle Patienten wurden am Uniklinikum Köln operiert und waren größtenteils in der Region um Köln wohnhaft. Als weiterer limitierender Faktor ist zudem der retrospektiv observierende Charakter dieser Studie zu nennen. Sofern Lücken in der Datengrundlage vorhanden waren, konnten diese Daten nicht nachträglich ermittelt werden.

Die Datenbank umfasst einen Zeitraum von über 20 Jahren. Während zu Beginn des Zeitraums der Tumorregressionsgrad inkonsistent erhoben wurde, so wurde dieser zum Ende hin regelrecht im Rahmen der pathologischen Befundung bestimmt, da er zunehmend als relevanter Parameter etabliert war. Somit wurden mehr Patienten einbezogen, welche zum Ende des Zeitraums behandelt wurden, als in den früheren Jahren der Datenbank. Die

Patienten, welche in den früheren Jahren eingeschlossen wurden, konnten jedoch zum Teil über einen sehr langen Zeitraum beobachtet werden. Die Follow-Up-Periode der später eingeschlossenen Patienten verkürzte sich hingegen zwangsläufig. Auch wenn die verwendete Kaplan-Meier-Methode für derartige Kollektive geeignet ist, könnte es durch diese Heterogenität zu Verzerrungen gekommen sein. Möglicherweise wurden durch zu kurze Follow-Up-Zeiträume zum Ende hin Konfidenzintervalle verlängert oder die Signifikanz von Variablen abgeschwächt. Weiterhin ist zu erwähnen, dass durch den langen Zeitraum, den die Datenbank einschließt, zahlreiche verschiedene Chemotherapieregime angewendet wurden. Die neoadjuvanten Therapieschemata waren daher heterogen, was eine Limitation darstellt. Schlussendlich ist auch der Regressionsgrad nicht frei von Bias, da die Bestimmung von der Erfahrung des Pathologen oder der Pathologin abhängig ist.⁹⁷ Weiterhin führt der Mangel an Standardisierung bei der Bestimmung des Tumorregressionsgrades zu einer weiteren Limitation. Insgesamt entsteht somit eine Intra- und Interobserver-Variabilität.⁵⁴ Auch wenn histologische Leitlinien und Protokolle zur Bestimmung des Regressionsgrades vorhanden sind und dieser durch erfahrene Pathologen bestimmt wurde, wurde die pathologische Befundung an einer einzigen Institution ohne externe Kontrolle durchgeführt.¹⁰⁷

Das Patientenkollektiv umfasst 144 Männer (64,3%) und 80 Frauen (35,7%). Laut dem Zentrum für Krebsregisterdaten des Robert-Koch-Instituts erkrankten im Jahr 2018 9.200 (62,3%) Männer und 5.560 Frauen (37,7%) in Deutschland an einem Magenkarzinom.⁸⁸ Somit kann die Geschlechterverteilung des Kollektivs als repräsentativ betrachtet werden.

Der Median des Alters lag insgesamt bei 60 Jahren, der Mittelwert bei 59 Jahren. Bei Männern lag der Mittelwert bei 59,6 Jahren und bei Frauen bei 57,9 Jahren. 79,5% der Patienten waren zwischen 50 und 79 Jahre alt. In Deutschland erkrankten Männer im Jahr 2018 im Mittel mit 71 Jahren und Frauen mit 76 Jahren an Magenkrebs.⁸⁸ Die Patienten in der untersuchten Kohorte waren zum Operationszeitpunkt im Vergleich etwas jünger. Dies lässt sich dadurch erklären, dass bei jüngeren Patienten insgesamt häufiger ein kurativer Therapieansatz besteht als bei älteren Patienten und die Rate an inoperablen Patienten etwa aufgrund von Begleiterkrankungen mit dem Alter zunimmt. In einer großen deutschen Studie von Schmidt et. al. unter Einschluss von 850 Patienten aus dem Jahr 2014 zeigte sich ein vergleichbares medianes Alter.⁹⁷

Bei 17 Patienten (7,6%) fand sich ein Grad 1a (kein Residualtumor) in der Klassifikation des Tumorregressionsgrades nach Becker. Bei 37 Patienten (16,5%) wurde der Regressionsgrad 1b diagnostiziert (< 10% Residualtumor). Grad 2 (10-50% Residualtumor) fand sich bei 64 Patienten (28,6%). Bei 106 Patienten (47,3%) war Grad 3 dokumentiert (<50% Residualtumor). Insgesamt wurde bei 24,1% der Patienten eine vollständige oder ausgeprägte Tumorregression im Operationspräparat beobachtet (Grad 1a und 1b), während 75,9% nicht oder nur wenig auf die Chemotherapie angesprochen hatten (Grad 2 und 3). Diese Verteilung

ähnelt den Beobachtungen von Schmidt et. al. in ihrer Studie mit 850 Patienten.⁹⁷ Auch in weiteren Studien mit kleineren Kollektiven zeigte sich eine vergleichbare Verteilung der Regressionsgrade.^{6,9,107}

48,7% der Tumoren waren im Bereich des gastroösophagealen Übergangs (einschließlich AEG Typ II und III Tumoren) lokalisiert, 33,4% im Bereich von Fundus bzw. Korpus und 14,7% fanden sich im distalen Magen bestehend aus Antrum und Pylorus. Mit 52,2% hatte rund die Hälfte der Patienten eine neoadjuvante Chemotherapie nach dem FLOT-Regime erhalten. Bei 19,2% wurde das ECF-Regime (auch als MAGIC-Schema bekannt) angewandt. Bei den restlichen Patienten wurde ein anderes Chemo- oder Radiochemotherapie regime verwendet. Bei nahezu allen Patienten erfolgte entweder eine transhiatal erweiterte Gastrektomie (48,2%) oder eine totale Gastrektomie (47,8%). Die Operation erfolgte in 89,3% der Fälle kurativ (R0). Bei 4,9% verblieb ein Resttumor (R1). Zur operativen Rekonstruktion wurde bei annähernd allen Patienten das Verfahren der Roux-Y-Resektion ohne Pouch genutzt (91,1%). Es wurde je zur Hälfte eine D2-Lymphadenektomie (49,1%) oder eine darüber hinausgehende Lymphadenektomie (>D2) durchgeführt (48,2%).

Es fand sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Tumorregressionsgrad und den Variablen Altersgruppe, Geschlecht, Tumorlokalisation, Art der neoadjuvanten Therapie, Operationsverfahren, Rekonstruktionsverfahren und Ausmaß der Lymphadenektomie.

Es zeigte sich überwiegend ein fortgeschrittenes ypT-Stadium. Bei 49,1% lag ein ypT3-Stadium vor und bei weiteren 19,2% ypT4. In 41,1% der Fälle fand sich keine Lymphknotenmetastasierung (ypN0). Bei insgesamt 58,9% der Patienten wurde eine Lymphknotenmetastasierung detektiert (ypN1-3). Insgesamt lag bei 85,7% entweder ein gesicherter M0-Status vor oder es fand sich kein Hinweis auf eine Fernmetastasierung in der Patientenakte. Bei 14,3% war eine Metastasierung bekannt (M1). Es konnte ein hochsignifikanter Zusammenhang zwischen ypT-Kategorie und Tumorregressionsgrad sowie ypN-Kategorie und Tumorregressionsgrad (jeweils $p < 0,001$) beobachtet werden. Auch zwischen der M-Kategorie und dem Tumorregressionsgrad zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang ($p = 0,024$) und ebenso zwischen der R-Klassifikation und dem Tumorregressionsgrad ($p = 0,020$).

Bei mehr als der Hälfte der Patienten war der histologische Typ nach Laurén nicht bestimmt worden. Insgesamt fand sich bei 13,4% der Patienten des Kollektivs ein intestinaler Typ, bei 19,2% ein diffuser Typ und bei 3,6% ein Mischtyp. Auch die WHO-Klassifikation war bei rund der Hälfte der Patienten nicht angewandt worden. Bei 21,9% des Kollektivs konnte ein Siegelringzellkarzinom diagnostiziert werden. Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen den beiden histologischen Klassifikationen und dem Tumorregressionsgrad.

Die univariate Analyse mittels der Kaplan-Meier-Methode wurde unter Ausschluss derjenigen 11 Patienten durchgeführt, bei denen eine R1-Resektion erfolgt war. Der mittlere

Nachbeobachtungszeitraum betrug 29,4 Monate, der Median 17,04 Monate. Bei 40,4% der 213 Patienten war ein Ereignis eingetreten. Die 3-Jahres-Überlebensrate des Gesamtkollektivs betrug 56,1%, die 5-Jahres-Überlebensrate 49,8%. Laut Robert-Koch-Institut betrug in Deutschland die relative 5-Jahres-Überlebensrate bei Magenkrebs im Jahr 2018 37% bei Frauen und 34% bei Männern.⁸⁸ Die in diesem Kollektiv beobachtete Überlebensrate liegt über den Werten des Robert-Koch-Instituts. Dies lässt sich im Wesentlichen dadurch erklären, dass in die vorliegende Analyse nur Patienten eingeschlossen wurden, welche mit kurativem Ansatz therapiert wurden. Die bereits erläuterte Vorselektion führte dazu, dass Patienten mit weit fortgeschrittener Tumorerkrankung, sehr hohem Alter oder zahlreichen Begleiterkrankungen, die von einer Operation absehen ließen und zu einem palliativen Therapieansatz führten, nicht einbezogen werden konnten.

Der Tumorregressionsgrad nach Becker stellte sich in der Überlebensanalyse als prognostisch hochsignifikanter Faktor dar ($p < 0,001$). Die Überlebensrate fiel mit aufsteigendem Regressionsgrad kontinuierlich ab. Ab Regressionsgrad 2 zeigte sich ein drastischer Abfall der Rate. Eine hohe Tumorregression (niedriger Regressionsgrad) war mit einem längeren Überleben verbunden. In der Gruppe mit Regressionsgrad 1a trat kein einziges Ereignis ein. Bei Regressionsgrad 1b lag die 5-Jahres-Überlebensrate bei 80,8%. Bei Vorliegen des Regressionsgrades 2 betrug die 5-Jahres-Überlebensrate 55,4%. Bei Regressionsgrad 3 belief sich die 5-Jahres-Überlebensrate auf 27,7%.

Im paarweisen Vergleich der Grade 1a beziehungsweise 1b mit Grad 2 zeigten sich jeweils signifikante Unterschiede in Bezug auf die Überlebensrate ($p = 0,008$ bzw. $p = 0,021$). Zwischen Grad 1a und 3, Grad 1b und 3 und zwischen Grad 2 und 3 zeigten sich jeweils hochsignifikante Unterschiede hinsichtlich des Überlebens ($p < 0,001$).

In der Überlebensanalyse präsentierten sich erwartungsgemäß die Kategorien der TNM-Klassifikation als prognostisch relevant. Die ypT-Kategorie stellte sich als hochsignifikanter Prognosefaktor hinsichtlich des Überlebens dar ($p < 0,001$). Ab Stadium ypT3 fiel die Überlebensrate drastisch ab. Im ypT0-Stadium wurde der Median nicht erreicht. Die 5-Jahres-Überlebensrate bezifferte sich auf 93,3%. Im ypT1-Stadium wurde der Median ebenfalls nicht erreicht. Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug 90,9%. Im ypT2-Stadium betrug die mediane Überlebenszeit 10,42 Jahre. Die 5-Jahres-Überlebensrate bezifferte sich auf 75,8%. Im ypT3-Stadium lag die mediane Überlebenszeit bei 2,00 Jahren und die 5-Jahres-Überlebensrate bei 33,0%. Im ypT4-Stadium betrug die mediane Überlebenszeit 2,00 Jahre und die 5-Jahres-Überlebensrate 23,8%. Insbesondere der paarweise Vergleich der weniger fortgeschrittenen (ypT0, ypT1, ypT2) mit fortgeschrittenen Stadien (ypT3, ypT4) führte zu einem signifikanten bis hochsignifikanten Unterschied hinsichtlich der Überlebensrate.

Auch die ypN-Kategorie konnte als hochsignifikanter prognostischer Faktor identifiziert werden ($p < 0,001$). Bei Vorliegen eines ypN0-Stadiums lag die mediane Überlebenszeit bei 10,42

Jahren und die 5-Jahres-Überlebensrate bei 68,9%. Im Stadium ypN1 lag die mediane Überlebenszeit bei 11,33 Jahren und die 5-Jahres-Überlebensrate bei 57,7%, Im ypN2-Stadium betrug die mediane Überlebenszeit 2,67 Jahre und die 5-Jahres-Überlebensrate 39,8%. Im Stadium ypN3 betrug die mediane Überlebenszeit 1,00 Jahr. Die 5-Jahres-Überlebensrate lag bei 11,0%. Im paarweisen Vergleich zeigte sich zwischen ypN0 und ypN2 ($p=0,006$) sowie ypN2 und ypN3 ($p=0,004$) ein signifikanter Unterschied. Zwischen ypN0 und ypN3 sowie ypN1 und ypN3 war jeweils ein hochsignifikanter Unterschied zu beobachten ($p<0,001$).

Die M-Kategorie stellte sich ebenfalls als signifikanter Einflussfaktor auf die Überlebensrate dar. Beim Vergleich vom gesicherten M1-Status mit der Gruppe aus gesichertem M0 und unbekanntem M-Status (wahrscheinlich M0) ergab sich ein hochsignifikanter Unterschied hinsichtlich des Überlebens ($p<0,001$). In der Gruppe aus dokumentiertem M0-Status plus wahrscheinlichem M0-Status betrug das mediane Überleben 7,25 Jahre und die 5-Jahres-Überlebensrate 54,3%. Bei Vorliegen einer Metastasierung fiel die mediane Überlebenszeit auf 0,83 Jahre ab. Die 5-Jahres-Überlebensrate wurde nicht erreicht.

Auch die histologische Klassifikation nach Laurén stellte sich als prognostisch bedeutsam dar. Es zeigte sich ein signifikant besseres Überleben bei Vorliegen eines intestinalen Typs verglichen mit dem diffusen Typ ($p=0,004$). Die mediane Überlebenszeit beim intestinalen Typ betrug 10,42 Jahre und beim diffusen Typ 1,42 Jahre. Bei Vorliegen eines Mischtyps lag sie mit 3,67 Jahren dazwischen. Die 5-Jahres-Überlebensrate in der Gruppe mit intestinalem Typ betrug 66,4%, während sie sich beim diffusen Typ nur auf 24,6% belief. Beim Mischtyp wurde die 5-Jahres-Überlebensrate nicht erreicht.

Vergleicht man das Kollektiv der Patienten nach R0-Resektion mit denjenigen Patienten, bei denen eine R1-Resektion erfolgt war, so äußerte sich auch die R-Kategorie in einem hochsignifikanten Einfluss auf das Überleben ($p<0,001$). In der Gruppe mit R0-Resektion zeigte sich ein signifikant längeres Überleben. Lag eine R0-Resektion vor, so betrug die mediane Überlebenszeit 5,83 Jahre. War eine R1-Resektion erfolgt, lag die mediane Überlebenszeit nur noch bei 1,67 Jahren.

Die Variablen Geschlecht, Tumorlokalisierung, neoadjuvantes Regime, Operationsverfahren, Rekonstruktionsverfahren, Ausmaß der Lymphadenektomie und die histologische Klassifikation nach WHO erwiesen sich nicht als statistisch signifikante Prognosefaktoren hinsichtlich des Überlebens.

In der multivariaten Analyse mittels Cox-Regressionsverfahren konnte die prognostische Relevanz des Tumorregressionsgrades nach Becker validiert werden ($p<0,05$). Ebenso stellten sich die T-, N- und M-Kategorien und die Klassifikation nach Laurén als signifikante unabhängige Prognosefaktoren dar (jeweils $p<0,05$).

In der multivariaten Analyse unter Einbeziehung der TNM-Kategorien und des Tumorregressionsgrades nach Becker zeigte sich der Regressionsgrad als signifikanter unabhängiger Prognosefaktor ($p=0,035$). Gleiches galt für die ypT-Kategorie ($p=0,001$), ypN-Kategorie ($p=0,003$) und die M-Kategorie ($p<0,001$).

Aufgrund der geringeren Stichprobengröße, bei der ein Typ nach Laurén-Klassifikation vorlag, wurden in eine weitere multivariate Analyse lediglich der Tumorregressionsgrad, die Klassifikation nach Laurén und die M-Kategorie einbezogen. Die Hazard Ratio bei Vorliegen eines diffusen Typs im Vergleich zum intestinalen Typ lag bei 2,919 ($p=0,007$). Auch insgesamt stellte die histologische Klassifikation nach Laurén einen unabhängigen prognostischen Parameter dar ($p=0,020$). Gleiches galt für den Tumorregressionsgrad nach Becker ($p=0,030$) und die M-Kategorie ($p=0,029$).

5.3 Vergleich mit anderen Studien

Der Tumorregressionsgrad als Prognosefaktor

Zahlreiche Studien haben die Bedeutung des Tumorregressionsgrades im Rahmen der histopathologischen Befundung von Magenkarzinomen untersucht. Hinsichtlich der Relevanz des Tumorregressionsgrades als Prognosefaktor zeigten sich divergierende Ergebnisse.^{6,74,87} Die Resultate zahlreicher Studien weisen darauf hin, dass eine vollständige pathologische Regression mit einem besseren Outcome verbunden ist.⁷³ In der multivariaten Analyse der Studie von Becker et al. in 2011 korrelierte der Tumorregressionsgrad signifikant mit dem Gesamtüberleben. Die 480 untersuchten Patienten wiesen lokal fortgeschrittene Magenkarzinome auf und waren mit einer neoadjuvanten Platin-basierten Chemotherapie und nachfolgend radikalen Gastrektomie behandelt worden. Der Beobachtungszeitraum betrug 16 Jahre. Die mittlere Überlebenszeit betrug bei Patienten mit Regressionsgrad 1a bzw. 1b 128,6 Monate, 61,9 Monate bei Grad 2 und 65,8 Monate bei Grad 3 ($P<0,001$). Wie auch in der vorliegenden Untersuchung beobachtet, zeigte sich lediglich zwischen Grad 1a und 1b kein signifikanter Unterschied in der univariaten Analyse, während insbesondere der Vergleich von Tumoren mit umfangreicher Regression und geringer oder keiner Regression einen unabhängigen Prognosefaktor darstellte. Die Autoren empfahlen dennoch eine Unterscheidung zwischen den beiden Stufen 1a und 1b, um die Information über eine vollständige Tumorregression nicht zu vernachlässigen. In der vorliegenden Arbeit zeigte sich zwischen Regressionsgrad 2 und 3 ein hochsignifikanter Unterschied in der Überlebenszeit ($p<0,001$), während diese Abstufung bei Becker et al. nicht zu einem signifikanten Unterschied führte.⁶ Der Tumorregressionsgrad als unabhängiger prognostischer Faktor für das Magenkarzinom (OR 1.03, 95%CI 1.0–1.06, $P = 0.009$) konnte in der Multivariaten Analyse bestätigt werden.⁶ Die Überlebenszeiten, welche von Becker et al. erhoben wurden, sind deutlich länger als in anderen Studien. Dies könnte dadurch erklärt werden, dass die Kohorte überwiegend aus Patienten mit Tumoren der Stadien ypT0/1/2 und ypN0/1 bestand.⁹

Tomasello et. al. kamen in ihrer 2017 veröffentlichten Metanalyse zu dem Ergebnis, dass eine umfangreiche Tumorregression mit einem längeren Überleben bei Karzinomen des Ösophagus und Magens korreliert und der Tumorregressionsgrad einen unabhängigen Prognoseparameter darstellt. Die Autoren bezogen in ihre finale Überlebensanalyse 16 Studien mit insgesamt 3009 Patienten ein. Es wurden überwiegend die Regressionsgrade nach Becker und Mandard verwendet. Im Unterschied zur vorliegenden Untersuchung schlossen die Autoren neben Magen- und GEJ-Karzinomen auch Ösophaguskarzinome einschließlich Plattenepithelkarzinomen ein. Verglichen wurde eine vollständige oder nahezu vollständige mit einer geringen oder keiner Regression. In einer Subgruppenanalyse betrachteten die Autoren Ösophagus/GEJ-Karzinome und Magenkarzinome getrennt. Hier zeigte sich lediglich bei Ösophagus/GEJ-Tumoren eine signifikante Korrelation des Regressionsgrades mit dem Überleben ($p < 0,001$), während das Ergebnis beim Magenkarzinom nicht signifikant war ($p = 0,18$). Für die Gesamtgruppe zeigte sich ein signifikanter Einfluss des Regressionsgrades auf das Überleben ($p < 0,001$).¹¹⁴

Hayashi et. al. leiteten aus ihrer 2021 veröffentlichten Metanalyse ab, dass der Tumorregressionsgrad signifikant mit dem Überleben korreliert. Die Autoren schlossen 14 Studien und insgesamt 1660 Patienten in ihre Analyse ein. Patienten, welche auf die Chemotherapie angesprochen hatten (sog. Responder), wiesen ein signifikant längeres Überleben auf ($p < 0,001$). Dies zeigte sich in der Subgruppenanalyse sowohl bei GEJ-Karzinomen als auch bei Magenkarzinomen.⁴²

Weitere Studien kamen zu dem Ergebnis, dass der Tumorregressionsgrad einen unabhängigen prognostischen Parameter darstellt. In der Studie von Spoerl et. al. mit 461 Patienten aus dem Jahr 2018 konnte die vollständige Tumorregression als Prognoseparameter für das Überleben in der multivariaten Analyse bestehen ($p = 0,001$). Die Autoren bezogen in diese die Variablen Alter, Geschlecht, T- und N-Kategorie, Laurén-Typ, Tumorlokalisation, Chemotherapieschema, R-Kategorie und den Regressionsgrad ein.¹⁰⁷ Dies stellt eine vergleichbare Auswahl an Variablen wie in der vorliegenden Arbeit dar.

Tong et. al. analysierten in ihrer 2021 veröffentlichten chinesischen Studie die Daten von 290 Patienten. Verwendet wurden die Regressionsgrade nach Becker sowie Mandard. Einbezogen wurden nur Patienten, die eine neoadjuvante Chemotherapie erhalten hatten, keine Radiochemotherapie. Die Autoren unterschieden in Responder (Grad 1a/b nach Becker) und Nicht-Responder (Grad 2/3 nach Becker). Beide Regressionsgrad-Klassifikationen konnten in der multivariaten Analyse bestehen ($p = 0,017$ für Mandard, $p = 0,006$ für Becker). Die Autoren beschrieben jedoch, dass die Signifikanz des Tumorregressionsgrades verloren ginge, wenn die ypT-Kategorie in die multivariate Analyse einbezogen würde, weshalb sie diese nicht einschlossen. Sie erklärten dies durch eine hohe Kollinearität der

beiden Klassifikationen. Die Autoren schlussfolgerten, dass die Klassifikationen nach Becker und Mandard beide einen unabhängigen Prognoseparameter hinsichtlich des Überlebens darstellen. Es zeigten sich keine relevanten Unterschiede zwischen den beiden histologischen Klassifikationen.¹¹⁵

Auch in weiteren Studien mit kleinerem Stichprobenumfang konnte der Regressionsgrad als unabhängiger prognostischer Parameter hinsichtlich des Überlebens sowohl in der uni- als auch multivariaten Analyse bestätigt werden, wobei in der Regel zwischen Respondern (Grad 1a und 1b) und Non-Respondern (Grad 2 und 3) unterschieden wurde.^{61,63,129}

Schmidt et. al schlossen im Jahr 2014 in ihre retrospektive Studie 850 Patienten mit Karzinomen im Bereich des Magens und Ösophagus ein, welche in zwei deutschen Kliniken behandelt worden waren. Zwar korrelierte der Tumorregressionsgrad unter anderem mit der Laurén-Klassifikation sowie den TNM- und R-Kategorien, stellte jedoch keinen unabhängigen Prognosefaktor in Hinblick auf das Überleben dar. Dennoch betonten die Autoren, dass der Regressionsgrad ein wichtiger Parameter zur Untersuchung der Chemosensitivität des Tumors darstelle und er als Kriterium bei der Planung einer maßgeschneiderten postoperativen Therapie genutzt werden könne.⁹⁷

Auch in weiteren Studien bestand der Tumorregressionsgrad nicht als unabhängiger prognostischer Parameter. Ikoma et. al. analysierten in ihrer 2021 veröffentlichten Studie die Daten von 356 Patienten. Die Autoren verwendeten eine leicht abgewandelte Tumorregressionsklassifikation. Sie unterschieden die vier Grade vollständige Regression, fast vollständige Regression mit <1-2% vitalen Tumorzellen, <50% vitale Tumorzellen sowie >50% vitale Tumorzellen. Eine Besonderheit des Kollektivs stellte dar, dass die Mehrzahl der Patienten eine Radiochemotherapie statt alleiniger Chemotherapie erhalten hatte, was einen Unterschied zu zahlreichen anderen Analysen wie auch dieser Arbeit darstellt. Der Tumorregressionsgrad korrelierte zwar mit den TNM-Kategorien, stellte sich in der multivariaten Analyse jedoch nicht als prognostischer Parameter in Hinblick auf das Gesamtüberleben dar.⁴⁷ In weiteren kleineren Studien konnte der Tumorregressionsgrad ebenfalls nicht als unabhängiger Prognosefaktor hinsichtlich des Gesamtüberlebens in der multivariaten Analyse bestehen.^{9,35,66,97} Dies galt auch für Studien, welche die Tumorregression nach Mandard-Klassifikation untersuchten.^{66,103,130}

Insgesamt fällt auf, dass der Regressionsgrad in einer zunehmenden Anzahl an Studien untersucht wird und eine immer bedeutendere Rolle in der pathologischen Befundung zu spielen scheint. Es zeigen sich jedoch nach wie vor divergierende Ergebnisse, insbesondere im Rahmen der multivariaten Analyse, wo er nicht immer als unabhängiger Parameter bestehen konnte. Weiterhin ist zu beobachten, dass die Studien verschiedene Klassifikationen des Regressionsgrades im Fokus haben, wobei die Klassifikation nach Becker tendenziell am häufigsten verwendet wird. Auch hinsichtlich der Zusammensetzung und Auswahl des

Patientenkollektivs bestehen zum Teil erhebliche Unterschiede, beispielsweise hinsichtlich der Tumorlokalisation (Ösophagus-, GEJ- und Magenkarzinome) und der neoadjuvanten Therapie (Chemotherapie, Radiochemotherapie). Weiterhin ist zu beobachten, dass viele Studien eine geringe Stichprobengröße aufweisen, was deren Aussagekraft einschränken könnte beziehungsweise möglicherweise zu divergierenden Ergebnissen führt.

Die ypTNM-Kategorien als Prognosefaktoren

Die Kategorien der TNM-Klassifikation werden als etablierte Prognosefaktoren bei Patienten mit Magenkarzinom betrachtet und konnten in zahlreichen Studien in der multivariaten Analyse als solche bestätigt werden.^{46,93} Becker et. al. identifizierten 2011 unter anderem die T- und N-Kategorien, die R-Klassifikation und den histologischen Typ nach Laurén in der univariaten Analyse als prognostisch relevante Variablen. In der multivariaten Analyse bestand jedoch nur der ypN-Satus ($p < 0,001$) neben dem Tumorregressionsgrad.⁶ Schmidt et. al. kamen in ihrer Studie zu dem Ergebnis, dass die Kategorien der TNM-Klassifikation unabhängige prognostische Faktoren hinsichtlich des Überlebens darstellen. Dies traf für R0- und R1-resezierte Patienten gleichermaßen zu.⁹⁷ Auch Ott et. al. konnten die T- und M-Kategorien als unabhängige Prognosefaktoren hinsichtlich des Gesamtüberlebens identifizieren, untersuchten in ihrer Kohorte jedoch nur Patienten mit einer umfangreichen Tumorregression (Grad 1a/b).⁷⁶

Eine besondere Bedeutung kommt der ypN-Kategorie zu, da diese sich in zahlreichen Studien als äußerst relevant hinsichtlich der Überlebensprognose zeigte.^{6,9,35,66} Diese Beobachtung machten zuletzt auch Ikoma et. al. Die Autoren betonten, dass der ypN0-Status ein starker Hinweis auf ein exzellentes Ansprechen auf die neoadjuvante Therapie darstelle.⁴⁷ Auch Tong et. al. beobachteten in ihrer Studie die besondere prognostische Relevanz der ypN-Kategorie. Es zeigte sich ein hochsignifikantes Ergebnis dieser Variable in der multivariaten Analyse ($p < 0,001$).¹¹⁵ Ein vergleichbares Ergebnis ließ sich auch in der vorliegenden Arbeit beobachten. Auch weitere Studien erkannten die besondere prognostische Bedeutung der Lymphknotenmetastasierung bzw. ypN-Kategorie im Hinblick auf die Überlebensrate.^{6,103,130} Ein zunehmend untersuchter Ansatz hinsichtlich seiner prognostischen Relevanz ist die sog. Lymph-Node-Ratio, d.h. das Verhältnis der befallenen zu allen entnommenen Lymphknoten. Lombardi et. al. untersuchten diese und konnte sie ebenfalls als unabhängigen prognostischen Faktor in der multivariaten Analyse identifizieren.⁶¹ Auch die Anwendung des Regressionsgrades auf den Lymphknotenstatus stellt einen vergleichsweise neuen Ansatz dar, welcher aufgrund der besonderen prognostischen Bedeutung des Lymphknotenbefalls vielversprechend erscheint und zunehmend den Untersuchungsgegenstand von Studien darstellt.^{5,58,80,116}

Auch wenn die Nutzung der ypTNM-Kategorien als Prognosefaktoren weiter verbreitet ist als die Nutzung des Tumorregressionsgrades, ist diese Methode möglicherweise nicht der effektivste Ansatz. Suarez et al., welche den Tumorregressionsgrad mit einem Downstaging beim kolorektalen Karzinom verglichen, kamen zu dem Ergebnis, dass der Regressionsgrad nach Mandard als überlegener prognostischer Faktor für das Überleben fungiert.

Die Typen der Lauren-Klassifikation als Prognosefaktoren

Ein weiterer Faktor, dessen Einfluss auf die pathologische Regression des Magenkarzinoms diskutiert wird, ist der Tumortyp nach Laurén-Klassifikation. Reim et al. schlussfolgerten in ihrer Studie, dass distale Magenkarzinome des diffusen Typs nach Laurén die geringste Rate an signifikanter Tumorregression nach perioperativer Chemotherapie aufwiesen. Auch Becker et al. beschrieben den negativen Einfluss des diffusen Typs auf die Tumorregression. Außerdem wurde bei proximalen Magenkarzinomen eine größere Wahrscheinlichkeit gefunden, einen höheren Grad der Regression zu erreichen. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Tumorlokalisierung und Regressionsgrad konnte insgesamt jedoch nicht gezeigt werden.⁶

Spoerl et. al. beobachteten in ihrer Studie mit 461 Patienten, dass der histologische Typ nach Laurén-Klassifikation und der Tumorregressionsgrad nach Becker korrelierten. Es kam zu einer höheren histopathologischen Ansprechrate auf die Chemotherapie bei Tumoren des intestinalen Typs. Während 31,0% der Tumoren mit intestinalem Typ eine hohe Regression (Grad 1a/b) aufwiesen, so war dies bei Vorliegen eines diffusen Typs nur bei 15,4% der Fall.¹⁰⁷ Dies konnte in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden. Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen den beiden Klassifikationen. Bei Vorliegen eines intestinalen Typs kam es bei 13,4% zu einer umfangreichen Regression (Grad 1a/b), während dies auch bei 16,3% der Tumoren mit diffusem Typ der Fall war. Es ist jedoch zu beachten, dass in der vorliegenden Arbeit der histologische Typ nach Laurén nur bei 81 Patienten bestimmt worden war. Eine Erklärung könnte daher sein, dass es aufgrund der geringen Stichprobengröße nicht zu einer signifikanten Korrelation gekommen ist. Die vorliegende Untersuchung hat jedoch trotz des geringen Stichprobenumfangs bestätigen können, dass der histologische Subtyp nach Laurén einen unabhängigen Prognosefaktor hinsichtlich des Überlebens darstellt. Der Unterschied im Überleben zwischen dem intestinalen und diffusen Typ war signifikant ($p=0,004$). Auch in der multivariaten Analyse unter Einschluss von drei Variablen zeigte sich der histologische Typ nach Laurén als signifikanter Prognoseparameter. Spoerl et. al. betrachteten als Surrogatparameter für das Gesamtüberleben das Progressionsfreie Überleben nach 3 Jahren. Auch hier zeigte sich eine signifikant höhere Überlebensrate bei Vorliegen eines intestinalen Typs im Vergleich mit dem diffusen.¹⁰⁷ Weitere Studien kamen ebenfalls zu dem Ergebnis, dass die histologischen Typen nach Laurén unabhängige

Prognosefaktoren hinsichtlich des Überlebens darstellen und dass diese mit dem Regressionsgrad korrelieren.^{46,63,115}

Weitere Prognosefaktoren

Bezügliches des Alters als Prognosefaktor kamen unterschiedliche Studien zu verschiedenen Ergebnissen. In der Studie von Tong et. al. zeigte sich das Alter ≥ 65 Jahre als signifikanter prognostischer Parameter in der multivariaten Analyse ($p=0,033$).¹¹⁵ Auch in weiteren Studien stellte das Alter einen unabhängigen Prognosefaktor dar.⁶⁴ Alter und Geschlecht korrelierten in einer anderen Studie hingegen nicht mit dem Regressionsgrad.⁶³ Dies deckt sich mit den Ergebnissen dieser Arbeit, in der Alter und Geschlecht nicht mit dem Regressionsgrad korrelierten und auch keinen Prognosefaktor darstellten. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede verschiedener Altersgruppen hinsichtlich des Überlebens. Unterschiedliche Chemotherapie-Schemata führten in der Studie von Schmidt et. al. wie in der vorliegenden Analyse nicht zu Differenzen hinsichtlich des Überlebens und stellten keinen signifikanten Prognoseparameter dar.⁹⁷

5.4 Klinische Relevanz der Ergebnisse

Ein erheblicher Anteil der Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom spricht nicht auf die neoadjuvante Therapie an. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit Marker zu ermitteln, welche das Ansprechen auf die Therapie voraussagen, um diese idealerweise im Verlauf zu optimieren. Studien zum kolorektalen Karzinom haben gezeigt, dass nur Patienten von einer adjuvanten Therapie profitieren, wenn diese auf die neoadjuvante Therapie angesprochen haben.³⁶ Die Verwendung des Tumorregressionsgrades zu diesem Zweck ist denkbar.⁴⁶ So könnte beispielsweise ein adjuvantes Chemotherapieregime oder Radiochemotherapieregime durch Ergänzung oder Austausch eines Medikaments so angepasst werden, dass die angepasste Therapie zu einer höheren Ansprechrte führt.⁵⁹

Tomasello et. al. leiteten aus den Ergebnissen ihrer Studie den Vorschlag ab, Patienten mit einer umfangreichen Tumorregression weniger intensive Nachsorgeprogramme anzubieten, da das Risiko für ein Rezidiv erheblich geringer sei im Vergleich mit Patienten, bei denen es nicht zu einer derartigen Regression gekommen war. Bei diesen Patienten biete sich hingegen der Wechsel auf ein alternatives adjuvantes Regime dar, welches ein höheres Ansprechen verspreche.¹¹⁴ Dennoch ist zu beachten, dass das Hinzufügen von Zytostatika oder die Intensivierung eines Therapieregimes die Toxizität der Chemotherapie verstärken kann.⁵⁹ Dies unterstreicht, dass es von enormer Relevanz ist, das Ansprechen auf die Therapie vorauszusagen bzw. geeignete Patienten für diese zu selektieren.⁶

Marker, welche das Ansprechen auf die neoadjuvante Therapie voraussagen, bieten die Chance, diejenigen Patienten auszuwählen, welche von einer Behandlung profitieren. Patienten, deren Tumortyp höchstwahrscheinlich nicht auf die Therapie anspricht, könnten

hingegen vor deren Toxizität bewahrt werden.¹⁰⁷ Weiterhin könnte eine detaillierte Betrachtung des Tumorbetts Hinweise auf das Ansprechen sowie die Resistenzentwicklung bei neuartigen Therapien wie beispielsweise dem monoklonalen Antikörper Trastuzumab oder Immuncheckpoint-Inhibitoren liefern.⁵⁴ Es ist jedoch notwendig, dass derartige Strategien im Rahmen klinischer Studien erprobt werden. Insgesamt könnte der Tumorregressionsgrad sowie weitere prognostische Marker dazu beitragen, risikoadaptierte Therapieentscheidungen zu treffen und Patienten eine individuelle Tumorthherapie anzubieten.^{6,94}

Es ist charakteristisch für das Magenkarzinom, dass ein hoher Anteil der Karzinome in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert wird. Das Tumorstadium nach TNM-Klassifikation wurde auch in dieser Arbeit als wichtiger prognostischer Parameter bestätigt. Auch wenn die neoadjuvante Chemotherapie zu einer besseren Prognose bei Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom geführt hat,²⁵ stellt die Diagnosestellung in einem frühen Tumorstadium dennoch den wirksamsten Ansatz zur Verbesserung der Prognose dar. In einigen asiatischen Ländern haben Screeningprogramme die Rate an früh diagnostizierten Karzinomen sowie das Gesamtüberleben erhöht.¹⁰⁹ In Deutschland gibt es kein etabliertes Screeningprogramm der asymptomatischen Bevölkerung, welches eine frühere Diagnosestellung ermöglichen könnte. Eine verbesserte Früherkennung stellt daher einen weiteren Ansatz dar, um die Prognose von Patienten mit Magenkarzinom langfristig zu verbessern.

5.5 Schlussfolgerung

Im Rahmen dieser Arbeit wurde eine Kohorte von 224 Patienten mit neoadjuvant therapiertem und operiertem Karzinom des Magens und gastroösophagealen Übergangs analysiert. Bei 24,1% der Patienten kam es zu einer vollständigen oder umfangreichen Tumorregression (Grad 1a/b nach Becker), bei 75,9% zu einer geringen oder keiner Regression (Grad 2/3). Die Kategorien der TNM-Klassifikation und die R-Kategorie korrelierten mit dem Regressionsgrad nach Becker. Mit aufsteigendem ypT-, ypN- und M-Stadium und nach R1-Resektion konnte seltener eine umfangreiche Tumorregression beobachtet werden.

Es konnte gezeigt werden, dass der Tumorregressionsgrad einen unabhängigen Prognosefaktor hinsichtlich des Überlebens darstellt. Ein niedriger Regressionsgrad, d.h. eine umfangreiche Tumorregression, ging mit einer längeren Überlebenszeit und einer höheren 5-Jahres-Überlebensrate einher. Weiterhin konnten die Kategorien der TNM-Klassifikation und der Laurén-Klassifikation als unabhängige prognostische Faktoren bestätigt werden. Ein höheres ypT-, ypN-, oder M-Stadium sowie ein diffuser histologischer Typ nach Laurén gingen mit einer kürzeren Überlebenszeit einher.

Der Tumorregressionsgrad nach Becker stellt einen etablierten Parameter dar, um das Ansprechen von Magenkarzinomen nach neoadjuvanter Therapie zu beurteilen. Er konnte im Rahmen dieser Arbeit als unabhängiger prognostischer Parameter in der multivariaten Analyse bestätigt werden. Er bietet perspektivisch das Potenzial, Patienten eine individuelle

Tumorthherapie anzubieten und risikoadaptierte Therapieentscheidungen zu treffen. Es bedarf prospektiver Studien sowie Studien mit größeren Kollektiven und längeren Follow-Up-Perioden, um diese Aspekte zu untersuchen.

6. Literaturverzeichnis

1. Agnes A, Biondi A, Laurino A, Persiani R, D'Ugo D. Global updates in the treatment of gastric cancer: a systematic review. Part 1: staging, classification and surgical treatment. *Updates Surg.* 2020;72(2):341-353. doi:10.1007/s13304-020-00736-3
2. Al-Batran SE, 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(12):1697-1708. doi:10.1016/S1470-2045(16)30531-9
3. Al-Batran SE, 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(10184):1948-1957. doi:10.1016/S0140-6736(18)32557-1
4. Association (KGCA) GC of the KGC, Panel DWG& R. Korean Practice Guideline for Gastric Cancer 2018: an Evidence-based, Multi-disciplinary Approach. *Journal of Gastric Cancer.* 2019;19(1):1-48. doi:10.5230/jgc.2019.19.e8
5. Bausys A, Senina V, Luksta M, et al. Histologic Lymph Nodes Regression after Preoperative Chemotherapy as Prognostic Factor in Non-metastatic Advanced Gastric Adenocarcinoma. *J Cancer.* 2021;12(6):1669-1677. doi:10.7150/jca.49673
6. Becker K, Langer R, Reim D, et al. Significance of Histopathological Tumor Regression After Neoadjuvant Chemotherapy in Gastric Adenocarcinomas: A Summary of 480 Cases. *Annals of Surgery.* 2011;253(5):934-939. doi:10.1097/SLA.0b013e318216f449
7. Becker K, Mueller JD, Schulmacher C, et al. Histomorphology and grading of regression in gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy: Response of Gastric Carcinoma to Chemotherapy. *Cancer.* 2003;98(7):1521-1530. doi:10.1002/cncr.11660
8. Biondi A, Lirosi MC, D'Ugo D, et al. Neo-adjuvant chemo(radio)therapy in gastric cancer: Current status and future perspectives. *WJGO.* 2015;7(12):389.

doi:10.4251/wjgo.v7.i12.389

9. Blackham AU, Greenleaf E, Yamamoto M, et al. Tumor regression grade in gastric cancer: Predictors and impact on outcome. *J Surg Oncol.* 2016;114(4):434-439. doi:10.1002/jso.24307
10. Bornschein J, Selgrad M, Warnecke M, Kuester D, Wex T, Malfertheiner P. H. pylori Infection Is a Key Risk Factor for Proximal Gastric Cancer. *Dig Dis Sci.* 2010;55(11):3124-3131. doi:10.1007/s10620-010-1351-x
11. Borrmann R. Geschwülste des Magens und Duodenums. In: Borchardt H, Borrmann R, Christeller E, et al., eds. *Verdauungsschlauch: Rachen und Tonsillen · Speiseröhre Magen und Darm · Bauchfell.* Handbuch der Speziellen Pathologischen Anatomie und Histologie. Springer; 1926:812-1054. doi:10.1007/978-3-642-47989-2_8
12. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. *WHO Classification of Tumours of the Digestive System.* World Health Organization; 2010.
13. 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(6):394-424. doi:10.3322/caac.21492
14. Brücher BLD, Becker K, Lordick F, et al. The clinical impact of histopathologic response assessment by residual tumor cell quantification in esophageal squamous cell carcinomas. *Cancer.* 2006;106(10):2119-2127. doi:10.1002/cncr.21850
15. Cao Q, Ran ZH, Xiao SD. Screening of atrophic gastritis and gastric cancer by serum pepsinogen, gastrin-17 and Helicobacter pylori immunoglobulin G antibodies. *J Dig Dis.* 2007;8(1):15-22. doi:10.1111/j.1443-9573.2007.00271.x
16. Cavaleiro-Pinto M, Peleteiro B, Lunet N, Barros H. Helicobacter pylori infection and gastric cardia cancer: systematic review and meta-analysis. *Cancer Causes Control.* 2011;22(3):375-387. doi:10.1007/s10552-010-9707-2
17. Chak A, Faulx A, Eng C, et al. Gastroesophageal reflux symptoms in patients with adenocarcinoma of the esophagus or cardia. *Cancer.* 2006;107(9):2160-2166.

doi:10.1002/cncr.22245

18. Charalampakis N, Economopoulou P, Kotsantis I, et al. Medical management of gastric cancer: a 2017 update. *Cancer Med*. 2018;7(1):123-133. doi:10.1002/cam4.1274
19. Charalampakis N, Nogueras González GM, Elimova E, et al. The Proportion of Signet Ring Cell Component in Patients with Localized Gastric Adenocarcinoma Correlates with the Degree of Response to Pre-Operative Chemoradiation. *Oncology*. 2016;90(5):239-247. doi:10.1159/000443506
20. Clinton SK, Giovannucci EL, Hursting SD. The World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research Third Expert Report on Diet, Nutrition, Physical Activity, and Cancer: Impact and Future Directions. *The Journal of Nutrition*. 2020;150(4):663-671. doi:10.1093/jn/nxz268
21. Colvin H, Yamamoto K, Wada N, Mori M. Hereditary Gastric Cancer Syndromes. *Surgical Oncology Clinics of North America*. 2015;24(4):765-777. doi:10.1016/j.soc.2015.06.002
22. Correa P. A Human Model of Gastric Carcinogenesis. *Cancer Res*. 1988;48(13):3554-3560.
23. Correa P. Human Gastric Carcinogenesis: A Multistep and Multifactorial Process—First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res*. 1992;52(24):6735-6740.
24. Correa P, Fontham ET, Bravo JC, et al. Chemoprevention of gastric dysplasia: randomized trial of antioxidant supplements and anti-helicobacter pylori therapy. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92(23):1881-1888. doi:10.1093/jnci/92.23.1881
25. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(1):11-20. doi:10.1056/NEJMoa055531
26. Derakhshan MH, Malekzadeh R, Watabe H, et al. Combination of gastric atrophy, reflux symptoms and histological subtype indicates two distinct aetiologies of gastric cardia cancer. *Gut*. 2008;57(3):298-305. doi:10.1136/gut.2007.137364

27. Dong J, Thrift AP. Alcohol, smoking and risk of oesophago-gastric cancer. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2017;31(5):509-517. doi:10.1016/j.bpg.2017.09.002
28. 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. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2011;94(5):1266-1275. doi:10.3945/ajcn.111.012351
29. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. 2010. Corr. 7th printing 2015 Edition. Springer; 2009.
30. Ekström AM, Hansson LE, Signorello LB, Lindgren A, Bergström R, Nyrén O. Decreasing incidence of both major histologic subtypes of gastric adenocarcinoma – a population-based study in Sweden. *Br J Cancer*. 2000;83(3):391-396. doi:10.1054/bjoc.2000.1205
31. Fan JH, Wang JB, Wang SM, Abnet CC, Qiao YL, Taylor PR. Body mass index and risk of gastric cancer: A 30-year follow-up study in the Linxian general population trial cohort. *Cancer Sci*. 2017;108(8):1667-1672. doi:10.1111/cas.13292
32. Ferro A, Peleteiro B, Malvezzi M, et al. Worldwide trends in gastric cancer mortality (1980–2011), with predictions to 2015, and incidence by subtype. *European Journal of Cancer*. 2014;50(7):1330-1344. doi:10.1016/j.ejca.2014.01.029
33. Forman D, Graham DY. Impact of *Helicobacter pylori* on society—role for a strategy of 'search and eradicate.' *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2004;19(s1):17-21. doi:10.1111/j.0953-0673.2004.01831.x
34. Foschi R, Lucenteforte E, Bosetti C, et al. Family history of cancer and stomach cancer risk. *Int J Cancer*. 2008;123(6):1429-1432. doi:10.1002/ijc.23688
35. Fujitani K, Mano M, Hirao M, Kodama Y, Tsujinaka T. Posttherapy nodal status, not graded histologic response, predicts survival after neoadjuvant chemotherapy for advanced gastric cancer. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(6):1936-1943. doi:10.1245/s10434-011-2165-6

36. Gallego-Plazas J, Menarguez-Pina F, Martinez-Banaclocha N, et al. Early distant relapse after optimal local control in locally advanced rectal cancer. *Int Semin Surg Oncol.* 2008;5:18. doi:10.1186/1477-7800-5-18
37. Genta R. Gastric Cancer: A Well-Behaved Helicobacter pylori-Related Disease? *Digestive diseases and sciences.* 2011;56:923-925. doi:10.1007/s10620-011-1591-4
38. Goecke T, Schulmann K, Engel C, et al. Genotype-phenotype comparison of German MLH1 and MSH2 mutation carriers clinically affected with Lynch syndrome: a report by the German HNPCC Consortium. *J Clin Oncol.* 2006;24(26):4285-4292. doi:10.1200/JCO.2005.03.7333
39. Haggitt RC. Histogenesis and Precursors of Human Gastric Cancer: Research and Practice. *American Journal of Clinical Pathology.* 1988;89(5):699. doi:10.1093/ajcp/89.5.699a
40. Hansen S, Vollset SE, Derakhshan MH, et al. Two distinct aetiologies of cardia cancer; evidence from premorbid serological markers of gastric atrophy and Helicobacter pylori status. *Gut.* 2007;56(7):918-925. doi:10.1136/gut.2006.114504
41. Hansford S, Kaurah P, Li-Chang H, et al. Hereditary Diffuse Gastric Cancer Syndrome: CDH1 Mutations and Beyond. *JAMA Oncol.* 2015;1(1):23-32. doi:10.1001/jamaoncol.2014.168
42. Hayashi M, Fujita T, Matsushita H. Prognostic value of tumor regression grade following the administration of neoadjuvant chemotherapy as treatment for gastric/gastroesophageal adenocarcinoma: A meta-analysis of 14 published studies. *Eur J Surg Oncol.* 2021;47(8):1996-2003. doi:10.1016/j.ejso.2020.12.010
43. Hermanek P. pTNM and residual tumor classifications: problems of assessment and prognostic significance. *World J Surg.* 1995;19(2):184-190. doi:10.1007/BF00308624
44. Hiddemann W, Bartram CR. *Die Onkologie: Teil 1: Epidemiologie - Pathogenese - Grundprinzipien der Therapie; Teil 2: Solide Tumoren - Lymphome - Leukämien.* Springer-Verlag; 2009.
45. Hornig D, Hermanek P, Gall FP. The Significance of the Extent of Proximal Margins of

- Clearance in Gastric Cancer Surgery. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 1987;22(sup133):69-71. doi:10.3109/00365528709091022
46. Hu SB, Liu CH, Wang X, et al. Pathological evaluation of neoadjuvant chemotherapy in advanced gastric cancer. *World J Surg Oncol*. 2019;17:3. doi:10.1186/s12957-018-1534-z
 47. Ikoma N, Estrella JS, Blum Murphy M, et al. Tumor Regression Grade in Gastric Cancer After Preoperative Therapy. *J Gastrointest Surg*. 2021;25(6):1380-1387. doi:10.1007/s11605-020-04688-2
 48. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4). *Gastric Cancer*. 2017;20(1):1-19. doi:10.1007/s10120-016-0622-4
 49. Jenssen C, Dietrich CF, Burmester E. Maligne Neoplasien des Verdauungstrakts – neue Aspekte zum endosonografischen Staging. *Z Gastroenterol*. 2011;49(3):357-368. doi:10.1055/s-0029-1245870
 50. Junker K, Thomas M, Schulmann K, Klinke V, Bosse U, Müller KM. Regressionsgrading neoadjuvant behandelter nichtkleinzelliger Lungenkarzinome. *Pathologe*. 1997;18(2):131-140. doi:10.1007/s002920050201
 51. 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(9):828-837. doi:10.1093/jjco/hyq119
 52. Koornstra JJ, Mourits MJ, Sijmons RH, Leliveld AM, Hollema H, Kleibeuker JH. Management of extracolonic tumours in patients with Lynch syndrome. *Lancet Oncol*. 2009;10(4):400-408. doi:10.1016/S1470-2045(09)70041-5
 53. Lagergren J, Bergström R, Lindgren A, Nyrén O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 1999;340(11):825-831. doi:10.1056/NEJM199903183401101
 54. Langer R, Becker K. Tumor regression grading of gastrointestinal cancers after neoadjuvant therapy. *Virchows Arch*. 2018;472(2):175-186. doi:10.1007/s00428-017-

55. Langer R, Ott K, Feith M, Lordick F, Siewert JR, Becker K. Prognostic significance of histopathological tumor regression after neoadjuvant chemotherapy in esophageal adenocarcinomas. *Mod Pathol.* 2009;22(12):1555-1563. doi:10.1038/modpathol.2009.123
56. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: Diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand.* 1965;64:31-49. doi:10.1111/apm.1965.64.1.31
57. Li WQ, Ma JL, Zhang L, et al. Effects of Helicobacter pylori Treatment on Gastric Cancer Incidence and Mortality in Subgroups. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute.* 2014;106(7):dju116. doi:10.1093/jnci/dju116
58. Liu D, Langer R. Grading der Tumorregression gastrointestinaler Karzinome nach neoadjuvanter Therapie. *Pathologe.* 2022;43(1):51-56. doi:10.1007/s00292-021-01041-5
59. Liu Z, Wang Y, Shan F, et al. Treatment Switch in Poor Responders with Locally Advanced Gastric Cancer After Neoadjuvant Chemotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2021;28(13):8892-8907. doi:10.1245/s10434-021-10087-x
60. Liu ZN, Wang YK, Zhang L, et al. Comparison of tumor regression grading systems for locally advanced gastric adenocarcinoma after neoadjuvant chemotherapy. *World J Gastrointest Oncol.* 2021;13(12):2161-2179. doi:10.4251/wjgo.v13.i12.2161
61. Lombardi PM, Mazzola M, Achilli P, et al. Prognostic value of pathological tumor regression grade in locally advanced gastric cancer: New perspectives from a single-center experience. *Journal of Surgical Oncology.* 2021;123(4):923-931. doi:10.1002/jso.26391
62. Lordick F, Stein HJ, Peschel C, Siewert JR. Neoadjuvant therapy for oesophagogastric cancer. *British Journal of Surgery.* 2004;91(5):540-551. doi:10.1002/bjs.4575
63. Lorenzen S, Thuss-Patience P, Al-Batran SE, et al. Impact of pathologic complete response on disease-free survival in patients with esophagogastric adenocarcinoma

- receiving preoperative docetaxel-based chemotherapy. *Annals of Oncology*. 2013;24(8):2068-2073. doi:10.1093/annonc/mdt141
64. Lu J, Chen Y, Liu Y, Ding J, Piao Z, Liu W. Clinical significance of prognostic score based on age, tumor size, and grade in gastric cancer after gastrectomy. *Cancer Manag Res*. 2018;10:4279-4286. doi:10.2147/CMAR.S171663
 65. Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC, et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations. *Cancer*. 1994;73(11):2680-2686. doi:10.1002/1097-0142(19940601)73:11<2680::aid-cnrcr2820731105>3.0.co;2-c
 66. Mansour JC, Tang L, Shah M, et al. Does Graded Histologic Response After Neoadjuvant Chemotherapy Predict Survival for Completely Resected Gastric Cancer? *Ann Surg Oncol*. 2007;14(12):3412-3418. doi:10.1245/s10434-007-9574-6
 67. Mingol F, Gallego J, Orduña A, et al. Tumor regression and survival after perioperative MAGIC-style chemotherapy in carcinoma of the stomach and gastroesophageal junction. *BMC Surgery*. 2015;15(1):66. doi:10.1186/s12893-015-0054-9
 68. Mönig S, Ott K, Gockel I, et al. S3-Leitlinie Magenkarzinom – Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs: Version 2.0 – August 2019. AWMF-Registernummer: 032/009OL. *Chirurg*. 2020;91(1):37-40. doi:10.1007/s00104-020-01112-y
 69. Morgagni P, Gardini A, Marrelli D, et al. Gastric stump carcinoma after distal subtotal gastrectomy for early gastric cancer: experience of 541 patients with long-term follow-up. *Am J Surg*. 2015;209(6):1063-1068. doi:10.1016/j.amjsurg.2014.06.021
 70. Murphy G, Dawsey S, Engels E, et al. Cancer Risk Following Pernicious Anemia in the US Elderly Population. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2015;13. doi:10.1016/j.cgh.2015.05.040
 71. Murphy G, Pfeiffer R, Camargo MC, Rabkin CS. Meta-analysis shows that prevalence of Epstein-Barr virus-positive gastric cancer differs based on sex and anatomic location. *Gastroenterology*. 2009;137(3):824-833. doi:10.1053/j.gastro.2009.05.001

72. Nakajima T. Historical Review of Research and Treatment of Gastric Cancer in Japan: Clinical Aspect. In: Kaminishi M, Takubo K, Mafune K ichi, eds. *The Diversity of Gastric Carcinoma*. Springer-Verlag; 2005:29-47. doi:10.1007/4-431-27713-7_2
73. Neves Filho EHC, de Sant'Ana RO, Nunes LVSC, Pires APB, da Cunha M do PSS. Histopathological regression of gastric adenocarcinoma after neoadjuvant therapy: a critical review. *APMIS*. 2017;125(2):79-84. doi:10.1111/apm.12642
74. Ninomiya Y, Yanagisawa A, Kato Y, Kitagawa T, Ishihara S, Nakajima T. Histological indications of a favorable prognosis with far-advanced gastric carcinomas after preoperative chemotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol*. 1999;125(12):699-706. doi:10.1007/s004320050337
75. Oliveira C, Pinheiro H, Figueiredo J, Seruca R, Carneiro F. Familial gastric cancer: genetic susceptibility, pathology, and implications for management. *Lancet Oncol*. 2015;16(2):e60-70. doi:10.1016/S1470-2045(14)71016-2
76. Ott K, Blank S, Becker K, et al. Factors predicting prognosis and recurrence in patients with esophago-gastric adenocarcinoma and histopathological response with less than 10 % residual tumor. *Langenbecks Arch Surg*. 2013;398(2):239-249. doi:10.1007/s00423-012-1039-0
77. Palace VP, Khaper N, Qin Q, Singal PK. Antioxidant potentials of vitamin A and carotenoids and their relevance to heart disease. *Free Radic Biol Med*. 1999;26(5-6):746-761. doi:10.1016/s0891-5849(98)00266-4
78. Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *International Journal of Cancer*. 2006;118(12):3030-3044. doi:10.1002/ijc.21731
79. Pasechnikov V, Chukov S, Fedorov E, Kikuste I, Leja M. Gastric cancer: prevention, screening and early diagnosis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(38):13842-13862. doi:10.3748/wjg.v20.i38.13842
80. Pereira MA, Ramos MFKP, Dias AR, et al. Lymph node regression after neoadjuvant chemotherapy: A predictor of survival in gastric cancer. *Journal of Surgical Oncology*. 2020;121(5):795-803. doi:10.1002/jso.25785

81. Piessen G, Messenger M, Le Malicot K, et al. Phase II/III multicentre randomised controlled trial evaluating a strategy of primary surgery and adjuvant chemotherapy versus peri-operative chemotherapy for resectable gastric signet ring cell adenocarcinomas - PRODIGE 19 - FFCD1103 - ADICI002. *BMC Cancer*. 2013;13:281. doi:10.1186/1471-2407-13-281
82. Plummer M, Franceschi S, Vignat J, Forman D, de Martel C. Global burden of gastric cancer attributable to *Helicobacter pylori*. *International Journal of Cancer*. 2015;136(2):487-490. doi:10.1002/ijc.28999
83. Plummer M, Vivas J, Lopez G, et al. Chemoprevention of precancerous gastric lesions with antioxidant vitamin supplementation: a randomized trial in a high-risk population. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(2):137-146. doi:10.1093/jnci/djk017
84. van der Post RS, Vogelaar IP, Carneiro F, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical guidelines with an emphasis on germline CDH1 mutation carriers. *J Med Genet*. 2015;52(6):361-374. doi:10.1136/jmedgenet-2015-103094
85. Poydock E, Fardon JC, Gallina D, Ferro V, Heher C. Inhibiting Effect of Vitamins C and B12 on the Mitotic Activity of Ascites Tumors. *PAT*. 1979;47(3):210-217. doi:10.1159/000162938
86. Quante M, Bhagat G, Abrams JA, et al. Bile acid and inflammation activate gastric cardia stem cells in a mouse model of Barrett-like metaplasia. *Cancer Cell*. 2012;21(1):36-51. doi:10.1016/j.ccr.2011.12.004
87. Reim D, Gertler R, Novotny A, et al. Adenocarcinomas of the esophagogastric junction are more likely to respond to preoperative chemotherapy than distal gastric cancer. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(7):2108-2118. doi:10.1245/s10434-011-2147-8
88. Robert Koch Institut. Zentrum für Krebsregisterdaten. Magenkrebs. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Magenkrebs/magenkrebs_node.html (Zuletzt abgerufen am 24.01.2022)
89. Robert Koch Institut. Zentrum für Krebsregisterdaten. Krebsarten. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/krebsarten_node.html (Zuletzt abgerufen am 24.01.2022)

90. Rödel C, Martus P, Papadopoulos T, et al. Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(34):8688-8696. doi:10.1200/JCO.2005.02.1329
91. Rosenberg R, Nekarda H, Zimmermann F, et al. Histopathological response after preoperative radiochemotherapy in rectal carcinoma is associated with improved overall survival. *Journal of Surgical Oncology*. 2008;97(1):8-13. doi:10.1002/jso.20844
92. Rousseau EJ, Davison AJ, Dunn B. Protection by beta-carotene and related compounds against oxygen-mediated cytotoxicity and genotoxicity: implications for carcinogenesis and anticarcinogenesis. *Free Radic Biol Med*. 1992;13(4):407-433. doi:10.1016/0891-5849(92)90183-h
93. Rugge M, Capelle LG, Cappellesso R, Nitti D, Kuipers EJ. Precancerous lesions in the stomach: From biology to clinical patient management. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2013;27(2):205-223. doi:10.1016/j.bpg.2012.12.007
94. Sada YH, Smaglo BG, Tan JC, Cao HST, Musher BL, Massarweh NN. Prognostic Value of Nodal Response After Preoperative Treatment of Gastric Adenocarcinoma. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2019;17(2):161-168. doi:10.6004/jnccn.2018.7093
95. Sasako M, Sano T, Yamamoto S, et al. D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer. *N Engl J Med*. 2008;359(5):453-462. doi:10.1056/NEJMoa0707035
96. Schistosomes, liver flukes and Helicobacter pylori. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 7-14 June 1994. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*. 1994;61:1-241.
97. Schmidt T, Sicic L, Blank S, et al. Prognostic value of histopathological regression in 850 neoadjuvantly treated oesophagogastric adenocarcinomas. *Br J Cancer*. 2014;110(7):1712-1720. doi:10.1038/bjc.2014.94
98. Schneider PM, Baldus SE, Metzger R, et al. Histomorphologic Tumor Regression and Lymph Node Metastases Determine Prognosis Following Neoadjuvant Radiochemotherapy for Esophageal Cancer: Implications for Response Classification.

Annals of Surgery. 2005;242(5):684-692. doi:10.1097/01.sla.0000186170.38348.7b

99. Shichijo S, Hirata Y, Niikura R, et al. Histologic intestinal metaplasia and endoscopic atrophy are predictors of gastric cancer development after *Helicobacter pylori* eradication. *Gastrointest Endosc*. 2016;84(4):618-624. doi:10.1016/j.gie.2016.03.791
100. Siewert JR, Rothmund M, Schumpelick V, Lordick F. *Praxis der Viszeralchirurgie: Onkologische Chirurgie*. 3. Aufl. 2010 Edition. Springer; 2010.
101. Siewert JR, Stein HJ. Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *British Journal of Surgery*. 1998;85(11):1457-1459. doi:10.1046/j.1365-2168.1998.00940.x
102. Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG, et al. Updated Analysis of SWOG-Directed Intergroup Study 0116: A Phase III Trial of Adjuvant Radiochemotherapy Versus Observation After Curative Gastric Cancer Resection. *JCO*. 2012;30(19):2327-2333. doi:10.1200/JCO.2011.36.7136
103. Smyth EC, Fassan M, Cunningham D, et al. Effect of Pathologic Tumor Response and Nodal Status on Survival in the Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy Trial. *J Clin Oncol*. 2016;34(23):2721-2727. doi:10.1200/JCO.2015.65.7692
104. Smyth EC, Verheij M, Allum W, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016;27(suppl 5):v38-v49. doi:10.1093/annonc/mdw350
105. Song J, Su H, Zhou YY, Guo LL. Cyclooxygenase-2 expression is associated with poor overall survival of patients with gastric cancer: a meta-analysis. *Dig Dis Sci*. 2014;59(2):436-445. doi:10.1007/s10620-013-2917-1
106. Songun I, Putter H, Kranenbarg EMK, 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(5):439-449. doi:10.1016/S1470-2045(10)70070-X
107. Spoerl S, Novotny A, Al-Batran SE, et al. Histopathological regression predicts treatment outcome in locally advanced esophagogastric adenocarcinoma. *European*

108. Steffen A, Huerta JM, 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(3):646-657. doi:10.1002/ijc.29432
109. Strong VE. Progress in gastric cancer. *Updates Surg*. 2018;70(2):157-159. doi:10.1007/s13304-018-0543-3
110. Taghavi S, Jayarajan SN, Davey A, Willis AI. Prognostic significance of signet ring gastric cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30(28):3493-3498. doi:10.1200/JCO.2012.42.6635
111. Tajima Y, Yamazaki K, Makino R, et al. Differences in the histological findings, phenotypic marker expressions and genetic alterations between adenocarcinoma of the gastric cardia and distal stomach. *Br J Cancer*. 2007;96(4):631-638. doi:10.1038/sj.bjc.6603583
112. Thun M, Linet MS, Cerhan JR, Haiman CA, Schottenfeld D, eds. *Cancer Epidemiology and Prevention*. 4th ed. Oxford University Press; 2017. doi:10.1093/oso/9780190238667.001.0001
113. Tian W, Zhao Y, Liu S, Li X. Meta-analysis on the relationship between nonsteroidal anti-inflammatory drug use and gastric cancer. *Eur J Cancer Prev*. 2010;19(4):288-298. doi:10.1097/CEJ.0b013e328339648c
114. Tomasello G, Petrelli F, Ghidini M, et al. Tumor regression grade and survival after neoadjuvant treatment in gastro-esophageal cancer: A meta-analysis of 17 published studies. *European Journal of Surgical Oncology*. 2017;43(9):1607-1616. doi:10.1016/j.ejso.2017.03.001
115. Tong Y, Zhu Y, Zhao Y, Shan Z, Liu D, Zhang J. Evaluation and Comparison of Predictive Value of Tumor Regression Grades according to Mandard and Becker in Locally Advanced Gastric Adenocarcinoma. *Cancer Res Treat*. 2021;53(1):112-122. doi:10.4143/crt.2020.516
116. Tsekrekos A, Vieth M, Ndegwa N, et al. Interobserver agreement of a gastric adenocarcinoma tumor regression grading system that incorporates assessment of

lymph nodes. *Human Pathology*. 2021;116:94-101.
doi:10.1016/j.humpath.2021.07.003

117. Turati F, Tramacere I, La Vecchia C, Negri E. A meta-analysis of body mass index and esophageal and gastric cardia adenocarcinoma. *Ann Oncol*. 2013;24(3):609-617. doi:10.1093/annonc/mds244
118. Velanovich V, Hollingsworth J, Suresh P, Ben-Menachem T. Relationship of Gastroesophageal Reflux Disease with Adenocarcinoma of the Distal Esophagus and Cardia. *DSU*. 2002;19(5):349-353. doi:10.1159/000065835
119. Waddell T, Verheij M, Allum W, et al. Gastric cancer: ESMO-ESSO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013;24 Suppl 6:vi57-63. doi:10.1093/annonc/mdt344
120. Wang WH, Huang JQ, Zheng GF, Lam SK, Karlberg J, Wong BCY. Non-steroidal anti-inflammatory drug use and the risk of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95(23):1784-1791. doi:10.1093/jnci/djg106
121. Wang Z, Chen JQ. Imaging in assessing hepatic and peritoneal metastases of gastric cancer: a systematic review. *BMC Gastroenterol*. 2011;11:19. doi:10.1186/1471-230X-11-19
122. White RR, Xie HB, Gottfried MR, et al. Significance of Histological Response to Preoperative Chemoradiotherapy for Pancreatic Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2005;12(3):214-221. doi:10.1245/ASO.2005.03.105
123. Whiteman DC, Sadeghi S, Pandeya N, et al. Combined effects of obesity, acid reflux and smoking on the risk of adenocarcinomas of the oesophagus. *Gut*. 2008;57(2):173-180. doi:10.1136/gut.2007.131375
124. Wittekind C. *TNM: Klassifikation maligner Tumoren*. John Wiley & Sons; 2017.
125. Wong BCY, Lam SK, Wong WM, et al. Helicobacter pylori eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291(2):187-194. doi:10.1001/jama.291.2.187

126. Worthley DL, Phillips KD, Wayte N, et al. Gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach (GAPPS): a new autosomal dominant syndrome. *Gut*. 2012;61(5):774-779. doi:10.1136/gutjnl-2011-300348
127. Wu AH, Tseng CC, Bernstein L. Hiatal hernia, reflux symptoms, body size, and risk of esophageal and gastric adenocarcinoma. *Cancer*. 2003;98(5):940-948. doi:10.1002/cncr.11568
128. Xie FJ, Zhang YP, Zheng QQ, et al. Helicobacter pylori infection and esophageal cancer risk: An updated meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2013;19(36):6098-6107. doi:10.3748/wjg.v19.i36.6098
129. Xie JW, Lu J, Xu B bin, et al. Prognostic Value of Tumor Regression Grading in Patients Treated With Neoadjuvant Chemotherapy Plus Surgery for Gastric Cancer. *Front Oncol*. 2021;11:587856. doi:10.3389/fonc.2021.587856
130. Xu X, Zheng G, Zhang T, Zhao Y, Zheng Z. Is pathologic tumor regression grade after neo-adjuvant chemotherapy a promising prognostic indicator for patients with locally advanced gastric cancer? A cohort study evaluating tumor regression response. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2019;84(3):635-646. doi:10.1007/s00280-019-03893-4
131. Ychou M, Boige V, Pignon JP, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol*. 2011;29(13):1715-1721. doi:10.1200/JCO.2010.33.0597
132. Yeh JM, Hur C, Ward Z, Schrag D, Goldie SJ. Gastric adenocarcinoma screening and prevention in the era of new biomarker and endoscopic technologies: a cost-effectiveness analysis. *Gut*. 2016;65(4):563-574. doi:10.1136/gutjnl-2014-308588
133. You W cheng, Brown LM, Zhang L, et al. Randomized double-blind factorial trial of three treatments to reduce the prevalence of precancerous gastric lesions. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(14):974-983. doi:10.1093/jnci/djj264

7. Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Einteilung der GEJ-Karzinome in Anlehnung an Siewert (1998).....	11
Abb. 2: Perigastrale Lymphknotenstationen entsprechend der JRSGC. Die D1-Lymphadenektomie schließt die Stationen 1-6 ein, die D2-Lymphadenektomie die Lymphknotenstationen 7-11.....	20
Abb. 3: Aufbau und Herkunft der Daten der Magenkarzinom-Datenbank	29
Abb. 4: Altersverteilung zum Zeitpunkt der Operation	31
Abb. 5: Altersverteilung zum Zeitpunkt der Operation, Unterschiede zwischen den Geschlechtern.....	31
Abb. 6: Q-Q-Diagramm mit Test auf Normalverteilung	32
Abb. 7: Verteilung der Tumorlokalisationen	32
Abb. 8: Anatomische Verteilung der Tumoren	33
Abb. 9: Verteilung der neoadjuvanten Therapieregime	33
Abb. 10: Verteilung der verschiedenen Operationsverfahren	34
Abb. 11: Verteilung der R-Kategorien	34
Abb. 12: Verteilung der Rekonstruktionsverfahren	35
Abb. 13: Verteilung des Ausmaßes der Lymphadenektomie.....	35
Abb. 14: Verteilung der ypN-Kategorien	36
Abb. 15: Verteilung der ypT-Kategorien	36
Abb. 16: Verteilung der M-Kategorien.....	37
Abb. 17: Verteilung der histologischen Typen nach Laurén	37
Abb. 18: Verteilung der histologischen Typen nach WHO-Klassifikation	38
Abb. 19: Verteilung des Tumorregressionsgrades nach Becker	38
Abb. 20: Verteilung des Regressionsgrades innerhalb der Altersgruppen	39
Abb. 21: Verteilung des Tumorregressionsgrades nach Geschlecht.....	40
Abb. 22: Verteilung des Tumorregressionsgrades bei den verschiedenen Tumorlokalisationen.....	41
Abb. 23: Verteilung des Tumorregressionsgrades bei den verschiedenen neoadjuvanten Therapien.....	42
Abb. 24: Verteilung des Tumorregressionsgrades bei den verschiedenen Operationsverfahren	43
Abb. 25: Verteilung des Tumorregressionsgrades bei den verschiedenen Rekonstruktionsverfahren	44
Abb. 26: Verteilung des Tumorregressionsgrades nach Ausmaß der Lymphadenektomie... ..	45
Abb. 27: Verteilung des Tumorregressionsgrades bei unterschiedlicher R-Klassifikation.....	46

Abb. 28: Verteilung des Tumorregressionsgrades im Hinblick auf die ypT-Kategorie.....	47
Abb. 29: Verteilung des Tumorregressionsgrades im Hinblick auf die ypN-Kategorie	48
Abb. 30: Verteilung des Tumorregressionsgrades im Hinblick auf die M-Kategorie bei zusammengefasstem M0 und M unbekannt.....	49
Abb. 31: Verteilung des Tumorregressionsgrades im Hinblick auf die M-Kategorie.....	49
Abb. 32: Verteilung des Tumorregressionsgrades im Hinblick auf die histologischen Typen nach WHO-Klassifikation	50
Abb. 33: Verteilung des Tumorregressionsgrades im Hinblick auf die histologischen Typen nach Laurén-Klassifikation.....	51
Abb. 34: Überlebenskurve des Gesamtkollektivs	53
Abb. 35: Überlebenskurven in Abhängigkeit vom Geschlecht mit P-Wert des Log-Rank-Test	54
Abb. 36: Überlebenskurven in Abhängigkeit vom Alter mit P-Wert des Log-Rank-Tests im Gesamtvergleich.....	55
Abb. 37: Überlebenskurven in Abhängigkeit von der Tumorlokalisierung mit P-Wert des Log- Rank-Tests im Gesamtvergleich.....	56
Abb. 38: Überlebenskurven in Abhängigkeit von der neoadjuvanten Therapie mit P-Wert des Log-Rank-Tests im Gesamtvergleich.....	57
Abb. 39: Überlebenskurven in Abhängigkeit vom Operationsverfahren mit P-Wert des Log- Rank-Tests im Gesamtvergleich.....	59
Abb. 40: Überlebenskurven in Abhängigkeit vom Rekonstruktionsverfahren mit P-Wert des Log-Rank-Tests im Gesamtvergleich.....	60
Abb. 41: Überlebenskurven in Abhängigkeit vom Ausmaß der Lymphadenektomie mit P-Wert des Log-Rank-Tests.....	61
Abb. 42: Überlebenskurven in Abhängigkeit von der ypT-Kategorie mit P-Wert des Log- Rank-Tests im Gesamtvergleich.....	62
Abb. 43: Überlebenskurven in Abhängigkeit von der ypN-Kategorie mit P-Wert des Log- Rank-Tests im Gesamtvergleich.....	64
Abb. 44: Überlebenskurven in Abhängigkeit von der M-Kategorie mit P-Wert des Log-Rank- Tests	65
Abb. 45: Überlebenskurven in Abhängigkeit von der M-Kategorie (M0 und M unbekannt zusammengefasst) mit P-Wert des Log-Rank-Tests	66
Abb. 46: Überlebenskurven in Abhängigkeit vom histologischen Typ nach WHO- Klassifikation mit P-Wert des Log-Rank-Tests im Gesamtvergleich.....	67
Abb. 47: Überlebenskurven in Abhängigkeit vom histologischen Typ nach Laurén- Klassifikation mit P-Wert des Log-Rank-Tests im Gesamtvergleich.....	68

Abb. 48: Überlebenskurven in Abhängigkeit vom Tumorregressionsgrad nach Becker mit P-Wert des Log-Rank-Tests im Gesamtvergleich	69
Abb. 49: Überlebenskurven in Abhängigkeit von der R-Klassifikation mit P-Wert des Log-Rank-Tests.....	70

7.2 Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Histopathologisches Regressionsgrading in Anlehnung an Becker et. al. (2003).....	22
Tab. 2: Gegenüberstellung verschiedener Regressionsgrad-Klassifikationen in Anlehnung an Becker et. al. (2003), Schneider et. al (2005), Junker et. al. (1997), Hiddemann et. al. (2009) und Mandard et. al. (1994).....	23
Tab. 3: Klassifikation der T- und N-Kategorie beim Magenkarzinom in Anlehnung an die Klassifikation der UICC nach Wittekind (2017)	24
Tab. 4: M-Kategorie in Anlehnung an die Klassifikation der UICC nach Wittekind (2017)	24
Tab. 5: Verteilung des Tumorregressionsgrades innerhalb der Altersgruppen	39
Tab. 6: Verteilung des Tumorregressionsgrades innerhalb der Geschlechtergruppen	40
Tab. 7: Verteilung des Tumorregressionsgrades bei den verschiedenen Tumorlokalisationen	41
Tab. 8: Verteilung des Tumorregressionsgrades bei den verschiedenen neoadjuvanten Therapien.....	42
Tab. 9: Verteilung des Tumorregressionsgrades bei den verschiedenen Operationsverfahren	43
Tab. 10: Verteilung des Tumorregressionsgrades bei den verschiedenen Rekonstruktionsverfahren	44
Tab. 11: Verteilung des Tumorregressionsgrades bei unterschiedlichem Ausmaß der Lymphadenektomie.....	45
Tab. 12: Verteilung des Tumorregressionsgrades bei unterschiedlicher R-Klassifikation.....	46
Tab. 13: Verteilung des Tumorregressionsgrades im Hinblick auf die ypT-Kategorie	47
Tab. 14: Verteilung des Tumorregressionsgrades im Hinblick auf die ypN-Kategorie	48
Tab. 15: Verteilung des Tumorregressionsgrades im Hinblick auf die M-Kategorie	49
Tab. 16: Verteilung des Tumorregressionsgrades im Hinblick auf die M-Kategorie bei zusammengefasstem M0 und M unbekannt.....	49
Tab. 17: Verteilung des Tumorregressionsgrades im Hinblick auf die histologischen Typen nach WHO-Klassifikation	50
Tab. 18: Verteilung des Tumorregressionsgrades im Hinblick auf die histologischen Typen nach Laurén-Klassifikation.....	51
Tab. 19: Übersicht über die signifikanten/nicht-signifikanten Variablen im Chi-Quadrat-Test	52
Tab. 20: Log-Rank-Test in Abhängigkeit vom Geschlecht	54

Tab. 21: Log-Rank-Test mit paarweisen Vergleichen der Altersgruppen	55
Tab. 22: Log-Rank-Test mit paarweisen Vergleichen in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation.....	56
Tab. 23: Log-Rank-Test mit paarweisen Vergleichen in Abhängigkeit von der neoadjuvanten Therapie.....	58
Tab. 24: Log-Rank-Test mit paarweisen Vergleichen in Abhängigkeit vom Operationsverfahren	59
Tab. 25: Log-Rank-Test mit paarweisen Vergleichen in Abhängigkeit vom Rekonstruktionsverfahren	60
Tab. 26: Log-Rank-Test mit Gesamtvergleich in Abhängigkeit vom Ausmaß der Lymphadenektomie.....	61
Tab. 27: Log-Rank-Test in Abhängigkeit von der ypT-Kategorie.....	63
Tab. 28: Log-Rank-Test in Abhängigkeit von der ypN-Kategorie	64
Tab. 29: Log-Rank-Test in Abhängigkeit von der M-Kategorie.....	65
Tab. 30: Log-Rank-Test in Abhängigkeit von der M-Kategorie (M0 und M unbekannt zusammengefasst).....	66
Tab. 31: Übersicht über die Ergebnisse der TNM-Kategorien in der Überlebensanalyse	66
Tab. 32: Log-Rank-Test in Abhängigkeit vom histologischen Typ nach WHO-Klassifikation	67
Tab. 33: Log-Rank-Test in Abhängigkeit vom histologischen Typ nach Laurén-Klassifikation	68
Tab. 34: Log-Rank-Test in Abhängigkeit vom Tumorregressionsgrad nach Becker	70
Tab. 35: Log-Rank-Test in Abhängigkeit von der R-Klassifikation	71
Tab. 36: Univariate Cox-Regressionsanalyse der einzelnen Kategorien	72
Tab. 37: Multivariate Cox-Regressionsanalyse der Prognose unter Berücksichtigung der Kategorien ypT, ypN und M	74
Tab. 38: Multivariate Cox-Regressionsanalyse der Prognose unter Berücksichtigung der Kategorien ypT, ypN und Tumorregressionsgrad	75
Tab. 39: Multivariate Cox-Regressionsanalyse der Prognose unter Berücksichtigung der Kategorien ypT, M und Tumorregressionsgrad	76
Tab. 40: Multivariate Cox-Regressionsanalyse der Prognose unter Berücksichtigung der Kategorien ypT, ypN, M und Tumorregressionsgrad.....	76
Tab. 41: Multivariate Cox-Regressionsanalyse der Prognose unter Berücksichtigung der Kategorien Tumorregressionsgrad und Klassifikation nach Laurén sowie der M-Kategorie .	77
Tab. 42: Ergebnisse der einzelnen Kategorien in der univariaten und multivariaten Cox- Regressionsanalyse.....	78