

Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie

Klinikum der Universität München

Vorstand: Univ.-Prof. Dr. med. Jens Werner

**Operatives Outcome und perioperative Morbidität nach
intensivierter neoadjuvanter Chemotherapie mit FLOT-Schema bei
gastroösophagealen Karzinomen**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Lena A. Hofmann

aus München

2021

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. M. K. Angele

Mitberichterstatter: Prof. Dr. J. Schirra
Prof. Dr. T. Ochsenkühn

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hicel

Tag der mündlichen Prüfung: 18.02.2021

Inhaltsverzeichnis

1. EINFÜHRUNG	4
1.1. EPIDEMIOLOGIE DES MAGENKARZINOMS UND DES AEG	4
1.2. ÄTIOLOGIE UND RISIKOFAKTOREN	5
1.2.1. PRÄKANZERÖSE LÄSIONEN	6
1.3. ANATOMISCHE GRUNDLAGEN	7
1.3.1. ABSCHNITTE UND LAGE DES MAGENS	7
1.3.2. AUFBAU DER MAGENWAND	8
1.3.3. GEFÄßVERSORGUNG DES MAGENS	8
1.3.4. LYMPHSTATIONEN DES MAGENS	9
1.4. DIAGNOSTIK	10
1.4.1. STANDARDDIAGNOSTIK	10
1.4.2. ERGÄNZENDE DIAGNOSTISCHE VERFAHREN	11
1.4.3. TUMORMARKER	11
1.5. KLASSIFIKATION UND HISTOLOGIE	12
1.5.1. KLASSIFIKATION DES MAGENFRÜHKARZINOMS	12
1.5.2. MAKROSKOPISCHE KLASSIFIKATION DES FORTGESCHRITTENEN MAGENKARZINOMS	12
1.5.3. MAKROSKOPISCHE KLASSIFIKATION DES AEG	12
1.5.4. MIKROSKOPISCHE KLASSIFIKATION	13
1.6. BEHANDLUNGSMÖGLICHKEITEN	16
1.6.1. CHIRURGISCHE THERAPIE	16
1.6.2. CHEMOTHERAPIE	19
1.6.3. NEOADJUVANTE UND ADJUVANTE RADIOCHEMOTHERAPIE	21
1.7. CHIRURGISCHE KOMPLIKATIONEN DER MAGENRESEKTION	21
1.7.1. ANASTOMOSENINSUFFIZIENZ	22
1.7.2. PERIOPERATIVE BLUTUNGEN UND TRANSFUSIONSBEDARF	23
1.7.3. LYMPHFISTEL	24
1.7.4. EINFLUSS DER NEOADJUVANTEN CHEMOTHERAPIE AUF DIE POSTOPERATIVE MORBIDITÄT	25
1.7.5 SPÄTKOMPLIKATIONEN DER MAGENRESEKTION	25
1.8. PROGNOSE	26
1.8.1. REZIDIVE	27

2. ZIELSETZUNG	28
3. MATERIAL UND METHODEN	29
3.1. STUDIENKOLLEKTIV	29
3.2. DATENBANKERSTELLUNG UND DATENERHEBUNG	30
3.3. STATISTISCHE METHODEN	34
4. ERGEBNISSE	34
4.1. GESCHLECHTER- UND ALTERSVERTEILUNG	35
4.2. KOMORBIDITÄTEN UND RISIKOFAKTOREN	37
4.3. TUMORLOKALISATION UND HISTOLOGISCHER TUMORTYP	37
4.4. PRÄOPERATIVES TUMORSTADIUM (cTNM)	39
4.5. ANGEWANDTE CHIRURGISCHE VERFAHREN	40
4.5.1. AUSMAß DER LYMPHADENEKTOMIE	41
4.5.2. RESEKTION WEITERER ORGANE	41
4.6. CHIRURGISCHE FRÜHKOMPLIKATIONEN	42
4.6.1. ANASTOMOSENINSUFFIZIENZ	43
4.6.2. PNEUMONIE	44
4.6.3. ILEUS	45
4.6.4. ABSZESS	46
4.6.5. NACHBLUTUNG UND HÄMATOM	46
4.6.6. PANKREAS- UND LYMPHFISTELN	47
4.7. TRANSFUSIONSPFLICHTIGKEIT	47
4.9. PATHOLOGISCHE BEFUNDE	50
4.9.1. pTNM-STADIUM UND GRADING	50
4.9.2. TUMORINFILTRATION DER NERVEN, BLUT- UND LYMPHGEFÄßE	56
4.9.3. RESEKTIONSSTATUS	57
4.9.4. REGRESSIONSGRAD NACH BECKER IN DEN CHEMOTHERAPIEGRUPPEN	57
4.10. ADJUVANTE CHEMOTHERAPIE IM WEITEREN VERLAUF	58
4.11. SPÄTKOMPLIKATIONEN	58
5. DISKUSSION	58
5.1. DISKUSSION DES STUDIENAUFBAUS	59
5.2. DISKUSSION DER ERGEBNISSE	60
5.2.1. PATIENTENCHARAKTERISTIKA	60
5.2.2 OPERATIONSVERFAHREN – LYMPHADENEKTOMIE & ADDITIVE ORGANRESEKTIONEN	61

5.2.3. EINFLUSS DER THERAPIEMETHODEN AUF DIE KOMPLIKATIONSRATE	62
5.2.4. EINFLUSS DER THERAPIE AUF NOTWENDIGKEIT & DAUER EINER INTENSIVVERSORGUNG	65
5.2.5. HISTOLOGISCHE BEFUNDE DES RESEKTATES	65
5.2.6. EINFLUSS DER THERAPIE AUF DEN RESEKTIONSSTATUS	67
5.3. AUSBLICK	68
6. ZUSAMMENFASSUNG	69
7. LITERATURVERZEICHNIS	70
8. ANHANG	85
8.1. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	85
8.2. TABELLENVERZEICHNIS	87
8.3. ABBILDUNGSVERZEICHNIS	87
DANKSAGUNG	89
EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	90

1. Einführung

In der modernen Medizin hat sich die multimodale Therapie als Standard der Behandlung des Magenkarzinoms und des Karzinoms des ösophagogastralen Übergangs (AEG) etabliert. Während gerade Patienten mit einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium von einer neoadjuvanten Chemotherapie profitieren, ist postoperativ häufig eine adjuvante Therapie nicht mehr durchführbar. Einerseits muss die geplante Behandlung manchmal aufgrund eines weiteren Krankheitsprogresses oder schwerer Nebenwirkungen abgebrochen werden. Andererseits entscheiden sich viele Patienten nach der Operation aus subjektiven Gründen bewusst gegen eine adjuvante Chemotherapie.

Diese Problematik suggeriert, dass der Überlebensvorteil des multimodalen Behandlungsansatzes insbesondere durch den neoadjuvanten Behandlungsabschnitt entsteht [1].

Aus chirurgischer Sicht besteht durch die neoadjuvante Therapie ein relatives Risiko für das Auftreten perioperativer Komplikationen, da durch die zytotoxische Chemotherapie zahlreiche Organsysteme des Körpers beeinflusst werden.

1.1. Epidemiologie des Magenkarzinoms und des AEG

Das Magenkarzinom gehört zu den häufigsten Malignomen weltweit [2]. Trotz der Entwicklung neuer Medikamente ist die Überlebensrate nach wie vor niedrig [3]. Global ist der Magenkrebs derzeit die vierthäufigste tumorbedingte Todesursache [4]. Meist handelt es sich um eine Erkrankung des höheren Lebensalters; Männer sind dabei bis zu viermal so häufig betroffen wie Frauen [3, 5, 6]. Die Inzidenz des Magenkarzinoms ist in östlichen Ländern (Südost- und Zentralasien) deutlich höher als in westlichen Ländern. Daher hat sich zum Beispiel in Japan und Korea bereits ein Screening etabliert, welches eine Diagnosestellung im frühen Erkrankungsstadium ermöglichen soll [7-9].

Epidemiologisch zeigt sich die Tumorlokalisierung vermehrt im proximalen Magen sowie am gastroösophagealen Übergang, letzteres insbesondere in westlichen Ländern [7, 10-14]. Außerdem wird eine Zunahme des diffusen Adenokarzinoms bemerkt, während die Rate an Tumoren mit einem intestinalen Wachstumsmuster stagniert [12].

Insgesamt ist die Inzidenz des Magenkarzinoms in großen Teilen der Welt rückläufig [6]. Dies lässt sich in erster Linie auf verbesserte Methoden zur Nahrungsmittelkonservierung als auch auf die Eradikationstherapie des *Helicobacter pylori* zurückführen [15].

	2011		2012		Prognose für 2016	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Neuerkrankungen	9.800	6.640	9.180	6.460	9.200	6.400
rohe Erkrankungsrate ¹	25,0	16,2	23,4	15,7	23,1	15,4
standardisierte Erkrankungsrate ^{1,2}	17,0	8,6	15,6	8,3	14,4	7,9
mittleres Erkrankungsalter ³	71	75	72	75		
Sterbefälle	5.691	4.399	5.770	4.208		
rohe Sterberate ¹	14,5	10,7	14,7	10,2		
standardisierte Sterberate ^{1,2}	9,7	5,2	9,5	4,9		
5-Jahres-Prävalenz	20.100	14.200	19.800	13.900		
	<i>nach 5 Jahren</i>		<i>nach 10 Jahren</i>			
absolute Überlebensrate (2011–2012) ⁴	26 (24–29)	28 (24–32)	19 (16–23)	20 (17–26)		
relative Überlebensrate (2011–2012) ⁴	32 (30–34)	33 (28–39)	29 (25–34)	31 (25–45)		

¹ je 100.000 Personen ² altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung ³ Median ⁴ in Prozent (niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer)

Tab. 1: Epidemiologische Maßzahlen 1 des Magenkarzinoms in Deutschland anhand der Daten des RKI sowie der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. [16]

Adenokarzinome des ösophagogastralen Übergangs (AEG) werden als eigene Entität geführt. Per definitionem liegen sie bis 5 cm oral und aboral der anatomischen Kardia [17]. Ihre Inzidenz nimmt besonders in westlichen Ländern rapide zu [18-21].

1.2. Ätiologie und Risikofaktoren

Die Karzinogenese ist ein multifaktorielles Geschehen, bei der sowohl Umweltfaktoren als auch die individuelle Anfälligkeit eine Rolle spielen [22, 23].

Eine Besiedelung mit *H. pylori* ist seit langem als signifikanter Risikofaktor und Trigger für das Magenkarzinom bekannt [15, 24-27]. Dies gilt insbesondere für distal gelegene Tumore [28]. Analog zur Infektion mit *H. pylori* führt auch die perniziöse Anämie zu einer chronischen Entzündung der Magenschleimhaut, die ausschließlich Magenkorpus und Fundus betrifft und das Antrum ausspart [29]. Sie wird in diesem Zusammenhang auch als Typ-A-Gastritis oder Autoimmungastritis bezeichnet [30]. Durch die persistierende Gastritis kommt es zu Mukosaschäden, Schleimhautatrophie und intestinaler Metaplasie [3, 31, 32]. Eine schleimhautschädigende Wirkung wird auch erhöhtem Salzkonsum zugeschrieben, zum Beispiel durch Konsum gepökelten Fleisches [15]. Ein weiterer möglicher nutritiver Faktor sind Nitrate und Nitrosamine, zum Beispiel N-Nitrosodimethylamin [33]. Da die bisher vorliegenden Studien zu ihrem karzinogenen Potential häufig limitiert und in ihren Aussagen widersprüchlich sind, lässt sich allerdings hierzu noch keine verlässliche Aussage treffen [34]. Zur Entwicklung proximaler Karzinome tragen vor allem Reflux und Adipositas bei [28]. In der EPIC-Studie wurde außerdem Tabakrauch als wichtiger Faktor bei der Entstehung proximaler Magenkarzinome, insbesondere im Bereich der Kardia, benannt. Verglichen mit Nichtrauchern haben Raucher ein um 50-60% erhöhtes Erkrankungsrisiko [35]. Wenngleich auch der genaue Mechanismus

der Magenkrebsentstehung durch Tabak nicht abschließend geklärt ist, wird geschätzt, dass 10-17% aller Magenkarzinome durch Tabakrauch entstehen [15, 36].

Obleich der Großteil der Magenkarzinome sporadisch entsteht, beruhen circa 10-20% der Fälle auf familiären Risikofaktoren [37]. Für Verwandte 1. Grades von Patienten mit einem Magenkarzinom in der Vorgeschichte ist das Risiko, ebenfalls zu erkranken, im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöht [38, 39]. Dies konnte zum Beispiel in der Skandinavischen Zwillingsstudie von Lichtenstein et al. gezeigt werden [40]. Das bisher einzige sicher identifizierte familiäre Magenkarzinom ist allerdings das Hereditäre Diffuse Magenkarzinom (HDGC), das auf einer Mutation im CDH1-Gen basiert [41].

1.2.1. Präkanzeröse Läsionen

Dem Magenkarzinom geht in der Regel eine „Kaskade präkanzeröser Läsionen“ voraus, bestehend aus atrophischer Gastritis, intestinaler Metaplasie sowie low- und high-grade Dysplasie [42]. Dies gilt nach bisherigem Kenntnisstand insbesondere für Adenokarzinome vom intestinalen Typ [43].

Am Anfang steht die Entzündung der Magenschleimhaut. Sie führt bei ihrem Beginn noch nicht zwangsläufig zum Verlust von Drüsenzellen. Erst im chronischen Verlauf wandelt sie sich von der nicht-atrophischen Form zur multifokalen atrophische Gastritis [42]. Das Ausmaß der Entzündung korreliert dabei mit dem Erkrankungsrisiko für ein Magenkarzinom [44]. Durch Verlust der glandulären Strukturen kommt es zum Verlust der sekretorischen Funktion und somit zu Hypochlorhydrie oder Achlorhydrie, was auch eine bakterielle Überwucherung begünstigt [17, 45].

Im weiteren Verlauf nimmt die Entzündungsaktivität in der Regel ab, sie kann aber auch weiterhin – in abgeschwächter Form – im präkanzerösen Prozess persistieren [42].

Im Rahmen der intestinalen Metaplasie (IM) kommt es dann zur Umwandlung foveolärer und glandulär Epithelstrukturen in resistenteres intestinales Epithel mit Becher- und Paneth-Zellen [46, 47]. Die intestinale Metaplasie stellt aber nicht per se eine Präkanzerose dar, sondern geht lediglich mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer solchen einher [46].

Die erste präkanzeröse Läsion der Karzinogenesekaskade nach Correa ist die Dysplasie, eine neoplastische Epithelveränderung ohne invasiven Charakter, die sich aus der IM entwickelt [17, 29, 42]. Das dysplastisch veränderte Epithel zeigt keine organisierten Drüsen mehr, vielmehr kommt es zu irregulären glandulären Strukturen innerhalb der Basalmembran mit deformierter Verzweigung und gegebenenfalls auch Pseudopapillen [42]. Gemäß der Padova- sowie der WHO-Klassifikation unterscheidet man bei der Dysplasie zwischen low-grade (LGD) mit gleichmäßig angeordneten Drüsen von gleicher Größe und high-grade (HGD) mit ungeordneter Drüsenanordnung, Pleomorphismen und prominenten Nucleoli [48-50]. Während Erstere ein vergleichsweise geringes

Potential zur malignen Transformation zeigt, entwickelt sich auf dem Boden der HGD in den 60-85% der Fälle ein Karzinom [51-55].

Die Entwicklung der chronischen Entzündung und der Eintritt in die präkanzeröse Kaskade ist abhängig von drei ätiologischen Faktoren: Der Art des infektiösen Agens, der individuellen Anfälligkeit des Patienten sowie oben genannte Umweltfaktoren. So konnten zahlreiche Studien zeigen, dass das Vorhandensein bestimmter bakterieller Merkmale, zum Beispiel der Virulenzfaktoren CagA oder cag PAI, beim infizierenden Helicobacterstamm eine entscheidende Rolle in der metaplastischen Entwicklung spielt [56-59]. Sie induzieren eine DNA-Schädigung durch oxidativen Stress, chromosomale Instabilität durch Störung des mitotischen Spindelapparates sowie unkontrollierte Zellproliferation [60-62].

Die individuelle Anfälligkeit wird unter anderem durch ein proinflammatorisches Genprofil bestimmt: Polymorphismen, die eine gesteigerte Expression von TNF- α und IL-1 β oder eine verringerte Expression antiinflammatorischer Zytokine wie IL-10 bewirken, erhöhen das Risiko für die Entwicklung eines Magenkarzinoms [63-65].

1.3. Anatomische Grundlagen

Zum besseren Verständnis der Diagnostik und der chirurgischen Therapiemöglichkeiten werden im Folgenden die anatomischen Grundlagen des Magens erläutert.

1.3.1. Abschnitte und Lage des Magens

Der Magen liegt intraperitoneal im linken Oberbauch. Er ist in vier Abschnitte gegliedert [66, 67]:

- Die Kardia (Pars cardiaca) stellt die Mündung des Ösophagus in den Magen und damit den Mageneingang dar.
- Der Magenfundus liegt als kuppelförmige Wölbung direkt unterhalb der linken Zwerchfellkuppel. Er wird von der Kardia durch die Incisura cardialis getrennt, die sich im Mageninneren bei der Endoskopie als Plica cardiaca darstellt.
- Der Magenkorpus bildet den größten Teil des Magens und verbindet Kardia und Antrum.
- Der am weitesten distal gelegene Abschnitt ist die Pars pylorica, die sich in das Antrum und den Pyloruskanal gliedert. Letzterer wird von verdickter Ringmuskulatur gebildet, dem Pylorus. Dieser dichtet als Schließmuskel (M. sphincter pylori) den Magen zum Duodenum hin ab.

Des Weiteren unterscheidet man am Magen zwei Krümmungen: die konvexe große Krümmung (Curvatura gastrica major) zwischen Fundus und Antrum und die konkave kleine Krümmung (Curvatura gastrica minor) mit der Incisura angularis, die den Übergang von Korpus zur Pars pylorica darstellt.

1.3.2. Aufbau der Magenwand

Ein Verständnis für den Schichtaufbau der Magenwand ist unerlässlich, um ein korrektes Staging und damit eine adäquate Therapieplanung vornehmen zu können. Innenseitig kleidet die Tunica mucosa, auf deren Lamina epithelialis im Magenfundus und –korpus die Magendrüsen liegen, den Magen aus. Die Lamina propria der Mukosa hingegen ist durchzogen von terminalen Leitungsbahnen und Lymphkapillaren. Nach außen schließt sich eine bindegewebige Verschiebeschicht an, die Tela submucosa. In ihr liegen die Blutgefäße, die die Mukosa versorgen, sowie der Plexus submucosus, der als Teil des enterischen Nervensystems agiert [67, 68].

Die Hohlorgane des Magen-Darm-Traktes zeigen eine weitgehend ähnliche Wandschichtung. Im Gegensatz zu den anderen Hohlorganen ist die Tunica muscularis des Magens allerdings nicht zweischichtig, sondern weist mit ihrer Längs- und Ringmuskelschicht (Stratum longitudinale und Stratum circulare) sowie den inneren Fibrae obliquae drei Schichten auf [67]. Im Bereich der Kardia hat die gesamte Muskelschicht eine Dicke von etwa 2 mm, im Bereich des Pylorus, analog zu dessen Funktion, ist sie auf etwa 6 mm verdickt [66]. Nach außen schließen sich Subserosa und Serosa an; Letztere bedeckt die gesamte Außenfläche des Magens [69].

1.3.3. Gefäßversorgung des Magens

Die arterielle Versorgung des Magens erfolgt aus Ästen des Truncus coeliacus, der sich ventral aus der Aorta abdominalis abzweigt. Die Abgänge aus dem Truncus laufen an den Krümmungen zu einem Gefäßbogen zusammen, auch Magenarkade genannt. In der kleinen Krümmung wird dieser Gefäßbogen aus den Arteriae gastricae sinistra et dextra gebildet, in der großen Krümmung aus den Arteriae gastromentales sinistra et dextra [66]. Zwischen den arteriellen Versorgungsgebieten bestehen Anastomosen. Der Magenfundus hingegen erhält seine arterielle Versorgung aus den Arteriae gastricae breves, die aus der Arteria splenica hervorgehen. Aus dieser zweigt sich in 30% der Fälle ebenfalls eine Arteria gastrica posterior zur Versorgung der Magenrückseite ab [70].

Das venöse Blut des Magens fließt in das Pfortadersystem ab. Im Bereich der Kardia kann der venöse Abfluss auch in die Venae oesophageae erfolgen, die über das Azygossystem in die obere Hohlvene münden [70].

1.3.4. Lymphstationen des Magens

Die Bezeichnung der Lymphgefäße und Lymphknoten entspricht weitgehend denen der Blutgefäße. Der Lymphabfluss aus dem Hauptanteil des Magens erfolgt zunächst in die regionären Lymphknoten [66, 67]:

- Nll. gastrici dextri et sinistri
- Nll gastromentales dextri et sinistri
- Nll. splenici
- Nll. pylorici

Aus den Lymphknotenstationen fließt die Lymphe gesammelt durch die Nodi coeliaci und anschließend über die Trunci intestinales in den Ductus thoracicus [66].

In der multimodalen Therapie des Magenkarzinoms kommt der Beurteilung der Lymphknoten eine große Bedeutung zu: Die Tumorinvasion in Lymphknoten stellt den Hauptmetastasierungsweg des Magenkarzinoms dar. Sie kann in bis zu 20% der Fälle auch bereits in frühen Tumorstadien vorliegen und, sofern unentdeckt, bereits kurz nach kurativer Resektion zu einem Lokalrezidiv führen [71-73]. Durch die Japanese Gastric Cancer Association (JGCA) wurde die komplexe lymphatische Versorgung des Magens in Stationen eingeteilt, die sowohl intraoperativ als auch bei der pathologischen Begutachtung für die Beurteilung des Krankheitsstadiums relevant sind [74].

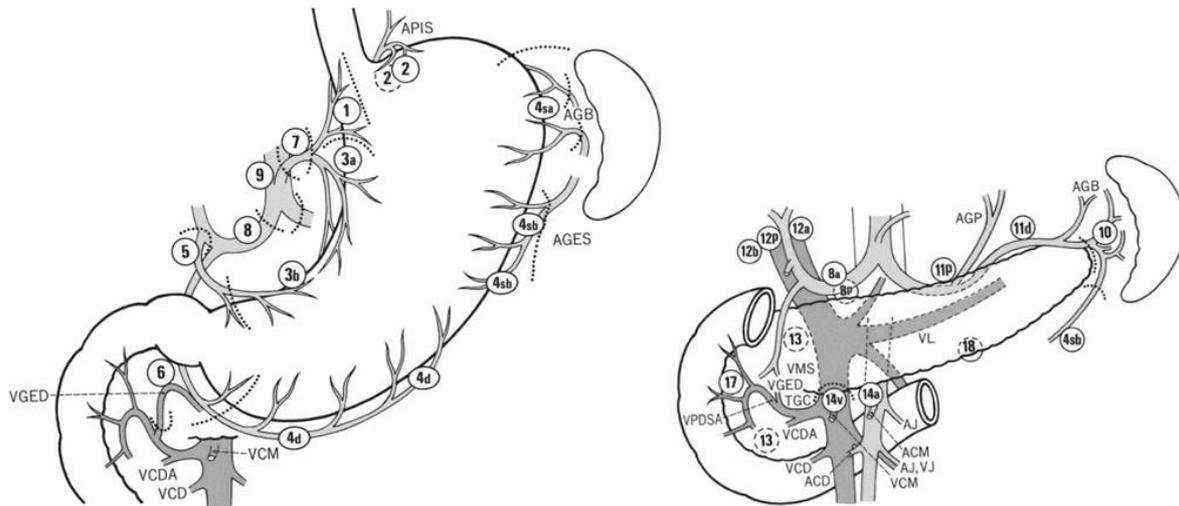


Abb. 1: Schematische Darstellung der Lymphknotenstationen des Magens [74]

Links: Aufsicht auf den Magen von ventral, rechts am Fundus ist die Milz zu sehen

Rechts: Situs nach Entfernung des Magens

ACM: A colica media; AGB: Aa. gastricae breves; AGES: A. gastroepiploica sinistra; AGP: A. gastrica posterior; AJ: A. jejunalis; APIS: A. phrenica inferior sinistra; VCD: TGC: Truncus gastrocolicus; V. colica dextra; VCDA: V. colica dextra accessoria; VCM: V. colica media; VGED: V. gastroepiploica dextra; VJ: V. jejunalis; VL: V. lienalis;

VMS: V. mesenterica superior; VPDSA: V. pancreaticoduodenalis superior anterior

Nota bene: Als regionäre Lymphknoten gelten die Stationen 1-12 sowie 14v. Ein Lymphknotenbefall anderer Stationen wird als Fernmetastase (M1) klassifiziert. Im Falle einer ösophagealen Tumorinfiltration gelten die Stationen 9 und 10 sowie supradiaphragmatische Lymphknoten ebenfalls als regionär.

1.4. Diagnostik

Zur Therapieplanung ist eine möglichst akkurate präoperative Diagnostik unerlässlich. Sie ermöglicht die Entscheidung über das individuelle Behandlungskonzept. Insbesondere soll hierzu das Ausmaß der Erkrankung ermittelt werden.

1.4.1. Standarddiagnostik

Besteht bei einem Patienten der Verdacht auf ein Karzinom des oberen Gastrointestinaltraktes, stellt die endoskopische Untersuchung das Standardverfahren zur Primärdiagnostik dar. Hierdurch können die Bestimmung der Lokalisation und die histologische Befundsicherung erfolgen. Gemäß der aktuellen Leitlinie der AWMF, der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und der Deutschen Krebshilfe e.V. wird die Entnahme von mindestens 8 Biopsien aus allen verdächtigen Arealen des Magens und Ösophagus empfohlen. Sind die vorliegenden Läsionen größer, müssen zusätzlich je zwei weitere Gewebeproben aus Antrum und Corpus entnommen werden [18].

Sofern sich der Verdacht auf ein Magenkarzinom bestätigt, muss ein Staging erfolgen. Dieses zielt auf die Frage nach lokaler Infiltrationstiefe, Lymphknotenstatus sowie nach dem Vorliegen einer Peritonealkarzinose oder Fernmetastasen ab [17]. Goldstandard ist hier als leicht verfügbare und risikoarme Untersuchungsmethode die B-Bild-Sonografie [18]. Sie dient vor allem dem Ausschluss von Lebermetastasen, wird aber beim AEG-Tumor auch zur Untersuchung der Halsregion angewandt [18, 75]. Zur weiteren Abklärung der Tumorausdehnung, der Beurteilung von befallenen Lymphknoten und zum Ausschluss von Fernmetastasen erfolgt eine abdominale, und, im Falle eines AEG, auch thorakale Computertomographie. Komplementär dazu erfolgt eine endoskopische Ultraschalluntersuchung: Mit ihr lässt sich die lokale Infiltrationstiefe gut beurteilen. Sie ist der CT bei der Detektion von geringen Mengen Aszites überlegen, erfasst darüber hinaus allerdings nur direkt in unmittelbarer Nähe zur Magenwand gelegene Lymphknoten. Somit ist eine Selektion von Patienten mit Frühkarzinomen, die für eine primäre Resektion in Frage kommen, nur durch Zusammenschau der Befunde aus Endosonographie und CT möglich [18, 76-78].

1.4.2. Ergänzende diagnostische Verfahren

In Einzelfällen kommen neben oben genannten Verfahren weitere diagnostische Methoden zur Anwendung. So kann zum Beispiel beim Verdacht auf eine sehr fortgeschrittene Erkrankung in Einzelfällen die PET-CT zur Beurteilung des lokoregionären Lymphknotenbefalls mit einer im Vergleich zur konventionellen CT höheren Spezifität herangezogen werden [18]. Außerdem kann die Bildgebung bei Patienten, bei denen keine CT durchgeführt werden kann, um eine MRT ergänzt werden [17].

Bei Patienten mit einem ausgedehnten Befund (cT3/4) kann auch eine diagnostische Laparoskopie zum Ausschluß einer möglichen Peritonealkarzinose in Betracht gezogen werden [18, 79].

1.4.3. Tumormarker

Wie bei den meisten onkologischen Erkrankungen haben die Tumormarker auch beim Magenkarzinom nur einen geringen Stellenwert in der Primärdiagnostik [18]. Vielmehr können sie im weiteren Krankheitsverlauf Hinweise auf ein mögliches Rezidiv geben [80]. Erhöhte Tumormarker nach stattgehabter neoadjuvanter Chemotherapie sind außerdem mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert, während eine Abnahme auf ein gutes pathologisches Therapieansprechen hinweist [81].

Häufig bestimmte Parameter sind [82]:

- CEA (Carcinoembryonic Antigen)
- CA 19-9 (Carbohydrate Antigen 19-9)

- CA 72-4 (Carbohydrate Antigen 72-4)

Zu beachten ist, dass die Höhe der Werte nach bisherigem Stand der Wissenschaft nicht mit dem Krankheitsstadium korreliert und somit für die Therapieplanung irrelevant ist [83].

1.5. Klassifikation und Histologie

Bei der Klassifikation der Magenkarzinome unterscheidet man zunächst Frühkarzinome von fortgeschrittenen Stadien. Die aufgeführten Einteilungen beziehen sich der Einfachheit halber lediglich auf epitheliale Tumore; nicht-epitheliale Tumore des Magens wie etwa der gastrointestinale Stromatumor (GIST) oder das Leiomyosarkom finden keine Berücksichtigung.

1.5.1. Klassifikation des Magenfrühkarzinoms

Das Frühkarzinom, bei dem die Ausbreitung des Tumors auf Mukosa oder Submukosa begrenzt ist, wird in drei Typen unterteilt [17]:

- Typ I: Noduläre bzw. polypöse Schleimhautläsion
- Typ II: oberflächliche Schleimhautläsion, von gering erhaben bis gering eingezogen
- Typ III: erosiv-ulzerierende Schleimhautläsion

Der Lymphknotenstatus fließt bislang nicht in die Definition des Magenfrühkarzinoms ein. Es handelt sich somit lediglich um eine Definition in Bezug auf die Infiltrationstiefe, unabhängig vom lymphatischen Befall [84, 85].

1.5.2. Makroskopische Klassifikation des fortgeschrittenen Magenkarzinoms

Die makroskopische Einteilung fortgeschrittener Karzinome in der endoskopischen Untersuchung hingegen erfolgt nach Borrmann in vier Gruppen [86]:

- Typ I: polypös-exophytisch wachsendes Karzinom
- Typ II: ulzeropolypös wachsendes Karzinom
- Typ III: exulzerierendes Karzinom mit infiltrierendem Wachstum
- Typ IV: diffus infiltrierendes Karzinom

1.5.3. Makroskopische Klassifikation des AEG

Adenokarzinome des ösophagogastralen Übergangs werden anhand ihrer Lage in drei Gruppen eingeteilt [87, 88]:

- AEG Typ I: Das Tumorzentrum liegt oral der Kardialia.
- AEG Typ II: Das Tumorzentrum liegt auf gleicher Höhe wie die anatomische Kardialia.
- AEG Typ III: Das Tumorzentrum liegt unterhalb der Kardialia.

Sofern aufgrund der Tumorgröße das Zentrum nicht eindeutig identifiziert werden kann, richtet sich die Klassifikation nach der Lage der Haupttumormasse [87]. Das AEG I nimmt aufgrund seiner Lage eine Sonderstellung ein und wird wie ein Karzinom des distalen Ösophagus klassifiziert und behandelt [19, 89]. AEG II und III hingegen werden aufgrund ihrer Lokalisation, vor allem aber wegen ihres dem Magenkarzinom vergleichbaren Wachstumsmusters, analog zum Magenkarzinom gehandhabt [90].

1.5.4. Mikroskopische Klassifikation

Durch die Entnahme von Biopsien im Rahmen der endoskopischen Untersuchung lassen sich Karzinome nach mikroskopischen Gesichtspunkten klassifizieren.

1.5.4.1. Histologische Klassifikation anhand WHO-Empfehlungen

Die WHO beschreibt in Ihrer Klassifikation aus dem Jahr 2010 vier Entitäten der epithelialen Magenkarzinome [17, 91]:

- Tubuläres Adenokarzinom
- Papilläres Adenokarzinom
- Muzinöses Adenokarzinom
- Wenig kohäsiv (einschließlich Siegelringzellkarzinom)

Hinzu kommen weitere sehr seltene histologische Subtypen, darunter das undifferenzierte Magenkarzinom oder das gastrale Plattenepithelkarzinom.

Das tubuläre Adenokarzinom ist die häufigste Form. Es ist charakterisiert durch unregelmäßige, sich verzweigende Tubuli unterschiedlicher Größe. Das papilläre Adenokarzinom hingegen präsentiert sich mit plumpen Papillen, die um ein fibrovaskuläres Grundgerüst angeordnet sind. Das im Vergleich seltenere muzinöse Karzinom (10% der Magenkarzinome) hat per definitionem einen extrazellulären Schleimanteil von über 50% [92]. Die Gruppe der wenig kohäsiven Tumoren zeigt ein histologisches Mischbild aus vereinzelt Zellgruppen [93].

1.5.4.2. Histologische Klassifikation nach Laurén

In der Laurén-Klassifikation unterscheidet man zwei Arten des Magenkarzinoms: den intestinalen und den diffusen Typ. Auch das Auftreten von Mischtypen ist möglich.

Der intestinale Typ nach Laurén stellt sich als klar begrenzte, tubulär oder glandulär angeordnete Formation dar. Der diffuse Typ hingegen ist charakterisiert durch verstreute einzelne oder in kleinen Gruppen zusammenliegende Tumorzellen und ist aufgrund seines Wachstumsverhaltens mit einer schlechteren Prognose assoziiert als der Intestinale [94, 95].

1.5.4.3. TNM-Klassifikation

Die TNM-Klassifikation gibt Aufschluss über die Tumorausbreitung und dient somit dem Staging des Magenkarzinoms. Tabelle 2 gibt Aufschluss über die Definition der einzelnen Stadien [96].

T-Stadium	Beschreibung
T0	kein Primärtumor nachweisbar
Tis	Carcinoma in situ; kein Einbruch in die Lamina muscularis mucosae
T1	Infiltration der Lamina propria oder Submukosa ¹
T2	Infiltration der Muscularis propria
T3	Infiltration der Subserosa, nicht aber der Serosa oder benachbarter Strukturen ^{2,3}
T4	Infiltration der Serosa oder benachbarter Strukturen ³
N-Stadium	Beschreibung
N0	kein regionärer Lymphknotenbefall
N1	Befall von 1-2 regionären Lymphknoten
N2	Befall von 3-6 regionären Lymphknoten
N3	Befall von 7 oder mehr regionären Lymphknoten ⁴

Tab. 2: Ausdehnung des Primärtumors und zugehöriges T- und N-Stadium

(8. Edition des AJCC Cancer Staging Manual)

¹ Ist die Tumorausdehnung auf die Lamina propria begrenzt, spricht man von einem Stadium T1a, bei Befall der Submukosa von einem Stadium T1b.

² Als benachbarte Strukturen gelten Milz, Leber, Pankreas, Niere und Nebenniere, Colon transversum, Dünndarm, Diaphragma, Retroperitoneum und Bauchwand.

³ Eine Tumordinfiltration der Serosa wird als T4a klassifiziert, die Infiltration benachbarter Strukturen als T4b. Eine intramurale Ausbreitung in den Ösophagus oder das Duodenum wird allerdings nicht als Infiltration einer benachbarten Struktur gewertet.

⁴ Seit der 8. Edition wird das Stadium N3 aufgeteilt in N3a mit 7-15 Lymphknoten und N3b mit 16 oder mehr Lymphknoten.

Nota bene: Regionäre Lymphknoten des Magens sind die perigastrischen Lymphknoten der kleinen und großen Magenkurvatur sowie die Lymphknotenpakete entlang der Äste des Truncus coeliacus und im Lig. hepatoduodenale.

Das Vorhandensein von Fernmetastasen wird – unabhängig von ihrer Lokalisation – mit M1, ihre Abwesenheit mit M0 angegeben. Sofern eine Beurteilung des einzelnen Merkmals nicht sicher möglich ist, wird dies durch ein X angezeigt (TX, NX oder MX). Karzinome des gastroösophagealen Übergangs stellen einen Grenzfall dar: Für sie gibt es keine eigene TNM-Klassifikation und man muss sich entscheiden, ob man den Tumor gemäß der TNM-Klassifikation des Magen- oder des Ösophaguskarzinoms einteilt.

Im angelsächsischen Raum und vermehrt auch in Deutschland findet statt der TNM-Klassifikation die UICC-Klassifikation Anwendung, die auch für die AEG-Tumore vom Typ II und III gültig ist [19, 97].

UICC-Stadium	T	N	M
0	Tis	0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T1 T2	N1 N0	M0
II	T1 T2 T3	N2 N1 N0	M0
IIIA	T2 T3 T4	N2 N1 N0	M0
IIIB	T3	N2	M0
IV	T1-3 T4 jedes T	N3 N1-3 Jedes N	M0 M0 M1

Tab. 3: UICC-Stadium der Magenkarzinome und ihr TNM-Äquivalent [98, 99]

1.5.4.4. Grading

Beim Grading handelt es sich um eine qualitative Beurteilung des Differenzierungsgrades der Tumorzellen.

Differenzierungsgrad	Beschreibung
GX	nicht beurteilbar
G1	gut differenziert
G2	mäßig differenziert
G3	schlecht differenziert
G4	undifferenziert

Tab. 4: Differenzierungsgrade gemäß der Klassifikation des AJCC

Sofern ein Karzinom Anteile in verschiedenen Differenzierungsgraden hat, gilt der am wenigsten differenzierte Anteil. Ein Karzinom, das beispielsweise mäßig differenzierte sowie undifferenzierte Zellen aufweist, wird also als G4 klassifiziert [97].

1.6. Behandlungsmöglichkeiten

Die Behandlung des Magenkarzinoms erfolgt heutzutage multimodal [11, 100]: Wichtigste Säule in der Therapie ist die Resektion des Tumors. Sie wird gegebenenfalls begleitet von perioperativen Radio-/Chemotherapien. Im Idealfall wird für den Patienten zum Diagnosezeitpunkt ein multidisziplinär diskutierter Therapieplan erstellt [101]. Als Standard für das lokal fortgeschrittene Magen- und Kardiakarzinom hat sich dabei eine neoadjuvante Chemotherapie, gefolgt von der operativen Sanierung und adjuvanter Chemotherapie durchgesetzt.

1.6.1. Chirurgische Therapie

Die radikale Entfernung des Tumors stellt derzeit die einzige Heilungsmöglichkeit des Magenkarzinoms dar und führt meist zur Symptomlinderung [18, 102]. Eine Ausnahme stellen Magenfrühkarzinome dar, welche bei auf die (Sub-)Mukosa beschränkter Infiltration gegebenenfalls endoskopisch R0-reseziert werden können [103].

Die Resektion des Adenokarzinoms des Magens kann in >40% der Fälle in kurativer Absicht durchgeführt werden [104]. Die Entscheidung zwischen radikaler Chirurgie und „Undertreatment“ ist oft ein Balanceakt: Während die Gefahr für Komplikationen durch größere Eingriffe steigt, wird das Gesamtüberleben durch eine zu vorsichtig gewählte und möglicherweise nicht kurative Operation drastisch geschwächt [105, 106].

1.6.1.1. Resektion

Das Ausmaß der Resektion ist in erster Linie abhängig von der Tumorlokalisation und dem histologischen Tumortyp: Karzinome des proximalen Magendrittels werden in der Regel mit einer totalen Gastrektomie versorgt, welche die Resektion von Pylorus und Kardia einschließt [5, 107].

Gleiches gilt für Karzinome vom diffusen Typ [108]. Bei distalen Tumoren und kleinen Herden im mittleren Magendrittel hingegen kann eine subtotale Gastrektomie erwogen werden, solange die notwendigen Sicherheitsabstände eingehalten werden [109, 110]. Tumoren des gastroösophagealen Übergangs (AEG II und III) werden entweder über einen transthorakalen Zugang oder als Zweihöhleneingriff in transhiatal-erweiterter Resektion operiert. Der Eingriff umfasst die totale Gastrektomie sowie die distale Ösophagusresektion [18, 88].

Bei Risikopatienten sollte in Abhängigkeit der onkologischen Situation die laparoskopische Gastrektomie in Erwägung gezogen werden: Gegenüber dem offenen Verfahren führt sie zu geringerem Blutverlust, einer schnelleren Rekonvaleszenz und einer geringeren postoperativen Morbidität [111-113]. Um eine R0-Resektion zu erreichen, gibt die aktuelle Leitlinie für das intestinale Adenokarzinom einen proximalen Sicherheitsabstand (PRM) von 5 cm respektive 8 cm für den diffusen Typ vor, was sich auf dessen diskontinuierlichem Wachstum begründet [18]. Die JGCA hingegen gibt einen PRM von 3 cm bei T2-Tumoren und 5 cm für T3/4-Stadien vor. Zur Sicherheit sollte eine Schnellschnittuntersuchung des PRM durchgeführt werden [114-116].

1.6.1.2. Lymphadenektomie

Die Entfernung der Lymphknoten hat sowohl therapeutischen als auch diagnostischen Wert: Zum einen ist die histologische Untersuchung mitresezierter Lymphknoten unerlässlich zur Beurteilung des N-Status, zum anderen soll durch die Entfernung regionärer Lymphknoten die systemische Aussaat von Tumorzellen verhindert werden [18].

Man unterscheidet vier verschiedene Ausmaße der Lymphadenektomie, die in Tabelle 5 dargestellt sind [18, 114, 117].

Lymphadenektomie	Kompartiment	Stationen	Indikation
D1	I	1-6	T1N0
D2	I+II	1-6 7-11	T1N+ T2-4
D3		1-6 7-11 12-14	
D4	I+II sowie weitere Lymphknoten	1-6 7-11 12-14 15, 16	nicht als Standard

Tab. 5: Definition und Indikation der Lymphadenektomieverfahren

Zu den im Rahmen der D3- bzw. D4-Lymphadenektomie entfernten Lymphknoten gehören z. B. paraaortale, retropankreatische oder retroduodenale Lymphknotenstationen sowie die Lymphknoten im Ligamentum hepatoduodenale und in Umgebung der Mesenterialwurzel. Die JGCA fasst die D3-/D4-Lymphadenektomie unter D2+ zusammen.

Die Frage, wie ausgedehnt die Lymphknotenresektion sein sollte, ist bisher nicht zufriedenstellend geklärt. Naturgemäß wird die kurative Resektionsrate und damit das 5-Jahres-Überleben durch eine systematische oder umfangreiche Lymphadenektomie (D2) erhöht [118-120]. Für Patienten mit N2-Status ist sie die einzige Heilungschance, zumal sich eine adjuvante Chemo- oder Radiotherapie nicht als effektiv erwiesen haben [121]. Auch Patienten, die aufgrund der onkologischen Situation in nichtkurativer Absicht operiert werden, profitieren von einer ausgedehnten Lymphknotenentfernung [122]. Die Entfernung und anschließende Untersuchung von mindestens 15 Lymphknoten erlaubt außerdem eine akkuratere Prognoseeinschätzung, die aktuelle deutsche Leitlinie setzt für die Klassifikation als N0 die Beurteilung von mindestens 16 Lymphknoten voraus [18, 123-125]. Gleichzeitig geht ein radikaleres Vorgehen im Vergleich zu einer einfachen Lymphadenektomie (D1) allerdings oft mit einem gesteigerten Operationsrisiko einher [126-130]. Anzumerken ist, dass einige Studien keinen signifikanten Unterschied bezüglich Morbidität und Mortalität zwischen dem D1- und D2- Verfahren, aber auch keinen Überlebensvorteil für D2+-Verfahren feststellen konnten [131-135]. Ein Grund für die so unterschiedlich ausfallende Bewertung der Lymphadenektomie ist, dass sich in den einzelnen Studiensettings wichtige Faktoren wie zum Beispiel die Erfahrung des Operateurs, die perioperative Versorgung oder die Konstitution des Patienten unterscheiden [136]. Ein guter Kompromiss scheint nach derzeitigem Kenntnisstand das modifizierte D2-Verfahren zu sein, bei welchem auf eine Pankreatikospelenektomie verzichtet wird [137]. Dementsprechend hat sich auch in Deutschland die D2-Lymphadenektomie bei einem kurativem Therapie-Ansatz als Standard etabliert [18].

Es ist sinnvoll, die Entscheidung für oder gegen eine radikale Lymphadenektomie von den vorliegenden Komorbiditäten abhängig zu machen und eine sorgfältige Auswahl der geeigneten Patienten vorzunehmen [138-141]. Wie bereits ausgeführt, stellt das Alter allein kein Risikofaktor für eine erhöhte Morbidität oder einen prolongierten Krankheitsverlauf dar.

1.6.1.3 Rekonstruktion

Primärziel der Rekonstruktion ist die Wiederherstellung einer funktionalen Intestinalpassage und damit einhergehend die Erhaltung der Lebensqualität. Bislang gibt es keinen allgemein anerkannten Standard zur Rekonstruktion nach (sub-)totaler Gastrektomie, sodass die Wahl des Verfahrens dem Operateur bzw. dem Zentrum obliegt [18, 142]. Die mannigfaltigen Rekonstruktionsmöglichkeiten lassen sich in zwei Gruppen einteilen: Rekonstruktion ohne Duodenalpassage (zum Beispiel nach Roux) sowie Rekonstruktion mit Wiederherstellung der Duodenalpassage (zum Beispiel nach Longmire) [143]. Weltweit häufigstes angewandtes Verfahren ist die Ösophagojejunostomie (Roux-Y) [18, 144, 145].

Zur Verbesserung der Reservoirfunktion nach Gastrektomie kann bei beiden Ansätzen die Anlage eines Pouches in Erwägung gezogen werden. Sie zeigt sich in verschiedenen Studien vorteilhaft bezüglich des Ernährungsstatus der Patienten [146-150].

1.6.2. Chemotherapie

Heutzutage ist die Chemotherapie als Bestandteil der Therapie fortgeschrittener Magenkarzinome gut etabliert, wobei eine Kombinations- der Monotherapie überlegen ist [4, 151-153]. Etablierte Schemata sind unter anderem [133, 154-161]:

- ECF (Epirubicin, Cisplatin, 5-Fluoruracil)
- EOX (Epirubicin, Oxaliplatin, Capecitabin)
- DCF (Docetaxel, Cisplatin, 5-Fluoruracil)
- FLO (5-Fluoruracil, Leucovorin, Oxaliplatin)
- FLOT (FLO + Docetaxel)

1.6.2.1. Neoadjuvante Chemotherapie

Die Wirksamkeit einer neoadjuvanten Chemotherapie wurde mittlerweile durch verschiedene randomisierte Studien belegt, allen voran die englische MAGIC-Studie von Cunningham et al. aus dem Jahr 2006 [100, 162]. Sie kann die Elimination okkulten Mikrometastasen, eine deutliche Verbesserung der R0-Resektionsrate und durch Downsizing sogar die Resektion bei zuvor inoperablen Tumoren ermöglichen. Auch wird das Risiko für die intraoperative Verschleppung von Tumorzellen in die Bauchhöhle minimiert [17, 152, 163-167]. Die Kombination aus neoadjuvanter Chemotherapie und chirurgischer Therapie führt zu einem längeren progressionsfreien Intervall und erhöht das 5-Jahres- sowie das Gesamtüberleben, insbesondere für Patienten mit fortgeschrittenen Tumorstadien [11, 100, 168-172]. Außerdem führt sie durch Symptomkontrolle zu einer Verbesserung der Lebensqualität [173]. Gleichzeitig stellt sich die Frage, ob durch die Verzögerung des Operationszeitpunkts durch die neoadjuvante Chemotherapie, ein signifikanter Krankheitsprogress auftritt, der letzten Endes die Heilungschancen minimiert [174]. In der dänischen FAMTX-Studie kam es bei 7 von 27 Patienten während der Therapie mit 5-FU, Doxorubicin und Methotrexat zu einem lokalen Progress oder Fernmetastasen [175]. In aktuelleren Studien mit verbesserten Schemata konnte jedoch eine deutlich niedrigere Progressionsrate (2,5-2,9%) gezeigt werden [171, 176], sodass die neoadjuvante Therapie als Standard etabliert ist.

Unklar ist bisher auch, welche Patientengruppen von welchem Behandlungsalgorithmus am meisten profitieren [4, 177]. Die aktuelle S3-Leitlinie von Moehler et al. empfiehlt die neoadjuvante

Chemotherapie für lokalisierte Adenokarzinome im Stadium T3 einschließlich einer adjuvanten Fortsetzung. Sie weist aber ausdrücklich auf die unzureichende Datenlage für über 70-jährige Patienten hin [18].

Durch ihre systemische zytotoxische Wirkung können sich Chemotherapeutika theoretisch negativ auf den postoperativen Verlauf auswirken und chirurgische Komplikationen provozieren, etwa durch Einflussnahme auf das Gerinnungssystem und die Wundheilung [178, 179]. So führt das häufig in Kombination mit anderen Medikamenten eingesetzte 5-Fluoruracil (5-FU) zu einer Mukositis, welche wiederum ihrerseits die Schleimhaut anfällig für Superinfektionen macht [178]. In einer aktuellen Studie von Kosaka et al. wiesen neoadjuvant vorbehandelte Patienten außerdem eine erhöhte Rate postoperativer Pankreasfisteln auf [180]. In mehreren großen Studien, etwa der MAGIC- Studie (ECF-Schema), konnte jedoch bisher keine erhöhte Gesamtmortalität und keine erhöhte Inzidenz für postoperative Komplikationen durch die etablierten Chemotherapieschemata nachgewiesen werden [100, 133, 176, 181, 182]. In der ACCORD-Studie zeigte sich zwar bei chemotherapierten Patienten mit 25,7% eine höhere postoperative Morbiditätsrate als in der primär operierten Gruppe (19%), diese Differenz erwies sich jedoch nicht als signifikant [170]. Schuhmacher et al. beschrieben ebenso eine höhere Inzidenz postoperativer Komplikationen in der Untersuchungsgruppe der neoadjuvant chemotherapierten Patienten ohne statistische Signifikanz (27,1% vs. 16,2%; $p=0,09$) [183]. In einer retrospektiven Datenanalyse konnten Bartlett et al. verschiedene Risikofaktoren für eine erhöhte postoperative Morbidität identifizieren, die neoadjuvante Chemotherapie gehörte allerdings nicht dazu [184].

1.6.2.2. Adjuvante Chemotherapie

Zielsetzung der adjuvanten Chemotherapie ist es, die Wahrscheinlichkeit von lokalem Progress oder Fernmetastasen zu verringern. Vereinzelt kamen Studien zu dem Ergebnis, dass eine postoperativ durchgeführte Chemotherapie für ausgewählte Patienten mit hohem Rezidivrisiko durchaus die Überlebenszeit oder das krankheitsfreie Intervall verlängern kann [104, 185-187]. Leitliniengemäß sollen Patienten, die eine neoadjuvante Chemotherapie gut vertragen haben, auch postoperativ chemotherapiert werden, sofern dies ihr Allgemeinzustand erlaubt. Eine adjuvante Chemotherapie kommt auch für Patienten infrage, die bei lokal fortgeschrittenen Stadien keine präoperative Behandlung erhalten konnten, zum Beispiel aufgrund einer Notfalloperation oder eines falsch-niedrigen präoperativen Tumorstagings [142].

In den meisten Studien konnte allerdings weder für die adjuvante Radio- noch Chemotherapie ein Überlebensvorteil nachgewiesen werden [188-192].

Erschwerend kommt hinzu, dass nach der erfolgten Operation die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie nicht immer möglich ist [193-195]. Hauptursachen für den Therapieabbruch sind ein unerwarteter Krankheitsprogress, Tod des Patienten oder schwerere postoperative Komplikationen [100, 191]. Subjektiver Grund ist häufig die Ablehnung einer weiteren Therapie durch den Patienten [196].

1.6.3. Neoadjuvante und adjuvante Radiochemotherapie

Es besteht derzeit noch Unsicherheit darüber, ob eine präoperative Radiochemotherapie (RChTx) einen Vorteil gegenüber der alleinigen Chemotherapie bringt [151]. Aufgrund der dünnen Datenlage und der unter ihr beschriebenen gravierenden Nebenwirkungen konnte sich die neoadjuvante RChTx zur Therapie des Magenkarzinoms nicht durchsetzen [18, 142].

Für die adjuvante RChTx gilt ebenso wie für die adjuvante Chemotherapie, dass sie in vielen Fällen aufgrund eines postoperativ reduzierten Allgemeinzustands des Patienten nicht durchführbar ist [17]. Sie kann jedoch bei Patienten mit insuffizienter Lymphadenektomie (<D2) nach primärer Operation im Einzelfall in Erwägung gezogen werden [142]. Eine adjuvante Radiotherapie allein führt zu keinem Überlebensvorteil [188].

1.7. Chirurgische Komplikationen der Magenresektion

Die operative Therapie des Magenkarzinoms ist nicht zuletzt aufgrund des meist hohen Alters des Patientenkollektivs eine Herausforderung. Zwar führt das rein chronologische Alter allein nicht zu einer erhöhten Komplikationsrate, in höheren Altersgruppen nimmt aber naturgemäß die Rate an Komorbiditäten, vor allem kardiovaskulärer und pulmonaler Natur, deutlich zu [197-199]. Auch Adipositas (BMI \geq 26) stellt einen Risikofaktor für allgemeine Komplikationen dar [200]. Solche Begleiterkrankungen machen in allen Altersstufen das Auftreten von Komplikationen wahrscheinlicher und erhöhen die perioperative Mortalität [201, 202]. Dennoch ist die operative Therapie, sofern durchführbar, auch für ältere Patienten mit einem besseren Outcome assoziiert [197], da bei einer rein konservativen ein 3-Jahres-Überlebensrate von 0% besteht [203].

Erfreulicherweise ist die operative Mortalität der Magen(teil-)resektion in den letzten Jahrzehnten deutlich zurückgegangen und liegt derzeit bei <1 – 3%, sofern die Operation von einem erfahrenen Chirurgen durchgeführt wird [204-206]. Eine vor allem beim älteren Patienten auftretende Abnahme der Fähigkeit, Alltagstätigkeiten auszuüben, ist in der Regel nur vorübergehend [207].

Schwere postoperativer Komplikationen hingegen verzögern den Heilungsprozess deutlich [208]. Sie wirken sich außerdem ungünstig auf die weitere Prognose aus [118, 209, 210]. So sind beispielsweise postoperativ aufgetretene Pankreasabszesse mit gesteigerten Mortalitätsraten

assoziiert [211]. Eine sorgfältige postoperative Überwachung der Patienten ist deshalb unerlässlich [141]. Als Risikofaktoren für das Auftreten von postoperativen Komplikationen wurde neben einer langen Operationsdauer, präoperativem Gewichtsverlust, der zusätzlichen Resektion von Pankreas und Milz und die totale Gastrektomie identifiziert. Nicht zuletzt spielt auch unzureichende Erfahrung des Chirurgen aufgrund geringer Fallzahlen eine große Rolle [184, 207, 210, 212-214]. Ob die neoadjuvante Applikation zytotoxischer Substanzen negative Auswirkungen auf die postoperative Komplikationsrate hat, wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Sowohl im MAGIC-Trial als auch in folgenden Studien erwiesen sich verschiedene neoadjuvante Chemotherapieschemata als sicher in Bezug auf die perioperative Mortalität und Morbidität [100, 164, 170, 184, 215]. Andere Autoren beschrieben hingegen erhöhte postoperative Raten spezifischer Komplikationen nach neoadjuvanter Chemotherapie, zum Beispiel Wundinfektion oder Duodenalstumpfsuffizienz [182]. Auch in verschiedenen Tiermodellen zeigten sich negative Auswirkungen zytostatischer Substanzen auf die Wundheilung, insbesondere bei Applikation hoher Dosen [216-218]. Weitere typische frühpostoperative Komplikationen nach Magenresektionen sind Motilitätsstörungen, Blutungen und abdominale Abszesse und Fisteln [210, 219]. Aufgrund ihrer Häufigkeit werden im Folgenden einige mögliche Komplikationen ausführlicher behandelt.

1.7.1. Anastomoseninsuffizienz

Neben den bereits genannten allgemeinen Risikofaktoren für postoperative Komplikationen erhöhen männliches Geschlecht, kardiovaskuläre Erkrankungen, Tumorlokalisation im oberen Magendrittel und perioperative Bluttransfusionen das Risiko eines Anastomosenlecks [220].

Insuffizienzen der Anastomosen müssen frühzeitig erkannt werden, da sie zu Abszessbildung, Sepsis und schlimmstenfalls zum Tode führen können [199, 221]. Diesbezüglich hat sich gezeigt, dass eine Leckage der ösophagojejunale Anastomose, die in bis zu 14,7% der Fälle auftritt, gefährlicher ist als die seltenere undichte Gastroenterostomie nach einer subtotalen Magenresektion [17, 199, 222]. Aufgrund ihres schwerwiegenden Risikos ist eine zeitnahe Therapie der Anastomoseninsuffizienz unverzichtbar. Eine frühe Insuffizienz der abdominal angelegten Anastomose wird in aller Regel operativ behandelt. Tritt das Leck erst im späteren Verlauf auf, empfiehlt sich die CT-gesteuerte Anlage einer Drainage in einen bestehenden Abszess oder Verhalt. Die insuffiziente Ösophagojejunostomie kann je nach ihrem Ausmaß mit einem endoskopischen Clipping verschlossen, einem EndoVac oder Stent therapiert oder bei großen Defekten als ultima ratio mit einer Diskontinuitätsresektion versorgt werden [199, 223, 224].

Eine Insuffizienz des Duodenalstumpfes tritt mit einer Inzidenz von ca. 3% nach (sub-)totaler Gastrektomie auf, die Mortalität liegt heutzutage bei etwa 11-67% [225, 226]. Nach Möglichkeit

sollte ein konservativer Therapieansatz mit dem Ziel eines spontanen Fistelverschlusses forciert werden [221, 226, 227]. Chirurgische Therapieoptionen, die erst bei Sepsis, Blutung oder Fistelgängen in benachbarte Organe ausgeschöpft werden sollten, beinhalten die Duodeno(-jeuno)-stomie (gegebenenfalls über einen Foley-Katheter möglich), die Pankreatikoduodenektomie sowie der Fistelverschluss unter Verwendung eines Muskellappens aus dem Musculus rectus abdominis [221, 227].

1.7.2. Perioperative Blutungen und Transfusionsbedarf

Tumorpatienten haben durch tumorbiologische und therapiebedingte Einflussfaktoren ein erhöhtes Blutungsrisiko. Eine signifikante extra- oder endoluminale Nachblutung tritt meist innerhalb von 0-90 Tagen nach dem Eingriff mit einer Inzidenz von 0,6-4 % auf [228, 229]. Eine Blutung außerhalb des Lumens entspringt häufig der A. hepatis communis, der A. splenica oder der A. peripancreatica. Sie macht sich durch einen Farbumschlag in der Drainage oder durch einen Hb-Abfall und Kreislaufinstabilität bemerkbar und bedarf einer umgehenden Versorgung [228]. Die endoluminale Nachblutung, deren Quelle meist in der Anastomose liegt, kann auch interventionell therapiert werden, etwa durch eine Unterspritzung der Blutungsquelle. Misslingt dies, kann man auf eine Angiographie in Interventionsbereitschaft oder als ultima ratio ebenfalls auf die offene Revision zurückgreifen. Bei jeder Nachblutung sollte der Gerinnungsstatus des Patienten sorgfältig überprüft und gegebenenfalls unterstützend durch Gabe von FFP oder PPSB optimiert werden [199].

Perioperativer Blutverlust und Hämodilution führen ab einem Hämoglobinwert von 6-10 g/dl zur Notwendigkeit einer Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten (EK) [230, 231]. Zusätzlich findet sich bei Krebspatienten eine hohe Anämieprävalenz, die je nach Tumorart 30 bis 90% beträgt und die auch eine rechtfertigende Indikation zur EK-Verabreichung darstellt [232]. Sie entsteht insbesondere durch eine Myelosuppression bei neoadjuvant behandelten Patienten [231]. Wenngleich vor allem ältere Patienten mit multiplen Komorbiditäten auf einen stabilen Hb-Wert angewiesen sind, ist die Indikation zur Transfusion sorgfältig abzuwägen [233]. Durch Verabreichung von Blutprodukten findet eine transfusionsbedingte Immunmodulation (TRIM) statt, die Auswirkungen auf den weiteren Krankheitsverlauf haben kann. Es kommt zur Reduktion der NK-Zellaktivität und einer verminderten Proliferation von T- und B-Lymphozyten [234]. Bilgin et al. argumentierten, dass durch perioperative EK-Administration die postoperative inflammatorische Antwort gesteigert würde (ein sogenannter „Second Hit“). Das Resultat wiederum könne eine erhöhte Frühkomplikationsrate sein [235, 236]. Auch das Langzeit-Outcome wird durch die Blutprodukte beeinflusst. Bereits 1989 berichteten Sugezawa et al. von niedrigen 5-Jahres-Überlebensraten bei transfundierten gegenüber nicht-transfundierten Magenkarzinompatienten (49,3% vs. 62,1%). Die Autoren führten dieses Phänomen

auf einen erhöhten Transfusionsbedarf bei Patienten mit größerer Tumormasse zurück [237]. Das allein scheint nach aktuellem Kenntnisstand allerdings keine suffiziente Erklärung zu sein. Stattdessen konnte in verschiedenen Studien (in vitro oder im Tiermodell) eine Steigerung der Angiogenese und Tumorproliferation sowie eine erhöhte Rezidivrate durch Blutprodukte nachgewiesen werden [238-240]. Für kolorektale Karzinome konnte die Assoziation zwischen perioperativen Transfusionen und früher Tumorrezidiv bereits am Patienten nachgewiesen werden [241]. Auch für das Magenkarzinom zeigte sich in perioperativ transfundierten Patienten eine erhöhte Gesamtmortalität, tumorassoziierte Mortalität und Rezidivrate [242-247]. Das Transfusionsvolumen hingegen hat nach einer multizentrischen Studie von Squires et al. aus dem Jahr 2015 keinen Einfluss, ebenso wenig wie der Zeitpunkt der Verabreichung (intra- vs. postoperativ) [247].

1.7.3. Lymphfistel

Durch eine ausgedehnte Lymphadenektomie können lymphatische Fisteln mit subsequenter Bildung eines Chyloperitoneums entstehen [17]. Die Inzidenz steigt mit dem Ausmaß der Lymphadenektomie (11,8% nach D3-Lymphadenektomie vs. 0,3-2,06% nach D2-Lymphadenektomie) [248-250]. Besonders für Patienten mit präoperativ schlechtem Ernährungs- und Allgemeinzustand stellt die Lymphfistel eine Gefahr dar, da sie zu stetem Nährstoffverlust führen und somit eine gravierende Kachexie bedingen kann [248, 251].

Eine Parazentese führt zur Verringerung abdomineller Distension und sichert die Diagnose: Die Drainage fördert eine unblutige, milchig anmutende, sterile Flüssigkeit mit alkalischem pH und einer hohen Konzentration an Triglyzeriden [252].

Therapeutisch soll zunächst ein konservativer Ansatz verfolgt werden: Um den Lymphabfluss im Ductus thoracicus zu verringern, empfiehlt sich eine total parenterale Ernährung über den Zeitraum von drei bis sechs Wochen, die zum Ausgleich des nutritiven Defizits auf Basis mittelkettiger Triglyceride (MCT) erfolgen sollte. Additiv wird eine diuretische Therapie, zum Beispiel mit Spironolacton eingeleitet [253, 254]. Auch die zusätzliche Gabe von Octreotid-Analoga (Somatostatin) ist effektiv zur Verringerung des Lymphflusses, wenngleich auch der genaue Mechanismus noch nicht abschließend geklärt ist [255]. Besteht ein symptomatischer chylöser Aszites, führt eine therapeutische Parazentese zur Entlastung – sie kann auch bei palliativ geführten Patienten die definitive Therapie darstellen [256].

Die Indikation zur Relaparotomie mit Fistelverschluss oder Dünndarmresektion sollte erst nach Versagen des konservativen Ansatzes gestellt werden [257].

Kontrovers diskutiert ist die Verwendung eines peritoneovenösen Shunts: Aufgrund der hohen Viskosität der Lymphflüssigkeit kommt es häufig zum Shuntverschluss, zudem besteht das Risiko einer Sepsis, DIC oder Luftembolie [254, 258].

Zur Prävention einer Lymphfistel sollten größere Lymphgefäße wie der Ductus thoracicus intraoperativ umsichtig präpariert und intraoperativ ligiert werden [250]. Lässt sich bei einer distalen Ösophagusresektion der Ductus thoracicus nicht adäquat darstellen, empfiehlt sich die großzügige Umstechung des Fettgewebes im zu erwartenden Verlauf [259].

1.7.4. Einfluss der neoadjuvanten Chemotherapie auf die postoperative Morbidität

Ob die neoadjuvante Applikation zytotoxischer Substanzen negative Auswirkungen auf die postoperative Komplikationsrate hat, wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Sowohl im MAGIC-Trial als auch in folgenden Studien erwiesen sich verschiedene neoadjuvante Chemotherapieschemata in Bezug auf die perioperative Mortalität und Morbidität als sicher [100, 164, 170, 184, 215]. Andere Autoren beschrieben hingegen erhöhte postoperative Raten spezifischer Komplikationen nach neoadjuvanter Chemotherapie, zum Beispiel Wundinfektion oder Duodenalstumpfinsuffizienz [182]. Auch in verschiedenen Tiermodellen zeigten sich negative Auswirkungen zytostatischer Substanzen auf die Wundheilung, insbesondere bei Applikation hoher Dosen [216-218].

1.7.5 Spätkomplikationen der Magenresektion

Mögliche Spätkomplikationen nach einer Magenresektion sind alkalischer Reflux mit konsekutiver Ösophagitis, Dumping- oder Loop-Syndrom, erschwerte Nahrungsaufnahme und Hiatushernien [17]. Sie sind nicht nur häufig ein gesundheitliches Risiko, sondern können im Alltagsleben eine große Belastung für den Patienten darstellen. Malnutrition, Malabsorption und Gewichtsverlust sind die häufigste Langzeitkomplikation nach totaler Gastrektomie. Die Ursache liegt unter anderem im Verlust des gastralen Reservoirs und der verminderten exokrinen Pankreasfunktion sowie der fehlenden Sekretion von Magensäure [260-263]. Als Folge der Malabsorption kommt es häufig zu Anämie, insbesondere einer Eisenmangelanämie [264-266]. Hinzu kommt ein Vitamin B12 Mangel durch Verlust der Parietalzellen des Magens und damit fehlendem Intrinsic Factor, sodass eine postoperative Substitution notwendig ist [260].

Ein Früh- oder Spät-Dumping, welches mit einer Inzidenz von 10-50% auftritt, verstärkt die Malnutrition [267, 268]. Während das häufigere Frühdumping zehn bis dreißig Minuten nach Nahrungsaufnahme vor allem gastrointestinale Beschwerden wie Diarrhö oder Abdominalschmerz zeigt, präsentiert sich das Spätdumping etwa zwei bis drei Stunden postprandial hypoglykämisch mit vasomotorischen Störungen bis hin zur Synkope [269, 270].

Der alkalische Reflux tritt nach Roux-Y-Rekonstruktion seltener als nach Billroth-Operationen auf (Inzidenz: 5% vs. 4-11%), gleiches gilt für die Refluxösophagitis [17, 271-274]. Außerdem birgt die Billroth-II-Operation im Gegensatz zu Roux-Y- oder Billroth-I-Verfahren häufiger das Risiko eines Afferent-loop-Syndroms. Durch eine zu enge zuführende Schlinge entsteht ein Sekretstau und der Mageninhalt entleert sich in die zuführende Schlinge statt in die Abführende [275-277].

Zusätzlich zu den genannten Komplikationen besteht bei subtotaler Gastrektomie das Risiko eines Stumpfkarcinoms. Es handelt sich dabei um eine eigene Tumorentität, die per definitionem kein Rezidiv des vordiagnostizierten Magenkarzinoms darstellt. Das „echte“ Magenstumpfkarcinom tritt mit einer Inzidenz von <1% in der Regel über fünf Jahre nach Gastrektomie auftritt [278, 279].

1.8. Prognose

In Frühstadien sind etwa zwei Drittel der Patienten kurativ therapierbar [205]. Meist ist der Tumor bei Diagnosestellung allerdings bereits fortgeschritten, was die Prognose gegenüber Frühkarzinomen verschlechtert und die Rezidivrate erhöht [4, 280-283]. Eine Infiltration der Serosa bei lokal fortgeschrittenem Befund geht mit einer deutlich schlechteren Prognose einher und erhöht die Inzidenz einer peritonealen Aussaat der Tumorzellen [122, 281, 284]. Die Invasionstiefe des Tumors wurde als signifikanter prognostischer Faktor identifiziert [285].

Grund für den späten Diagnosezeitpunkt sind vor allem die unspezifischen und diskreten Symptome der Erkrankung. 50-65% der Betroffenen beschreiben Abdominalschmerz. Gewichtsverlust, gastrointestinale Blutungen und Dysphagie treten in der Regel erst in späteren Stadien auf [5, 191]. Ein weiterer Grund für die nach wie vor schlechte Prognose ist die Aggressivität des Magenkarzinoms. Durch das weitreichende Lymphnetzwerk verbreitet sich der Tumor schnell. Je größer das Verhältnis von befallenen Lymphknoten zu resezierten Lymphknoten ist, umso mehr sinkt die Wahrscheinlichkeit des kumulativen Überlebens [286]. Das Verhältnis befallener/nicht-befallener Lymphknoten hat sich damit als unabhängiger prognostischer Faktor herausgestellt [118, 287, 288].

Außerdem kann das Magenkarzinom angrenzende Organe wie Speiseröhre, Zwerchfell, Leber, Pankreas, Milz und Darm infiltrieren. Über die Blutbahn streut es vor allem in die Leber, seltener auch in Lunge, Knochen und das zentrale Nervensystem [191]. Selten kommt es auch zur Metastasierung in die Ovarien, die dann als Krukenberg-Tumor bezeichnet wird und mit einer besonders schlechten Prognose einhergeht [289, 290].

Naturgemäß haben auch die Art der Therapie und deren Verlauf prognostische Aussagekraft. Die totale Gastrektomie, die Resektion weiterer Organe wie Pankreas oder Milz und das Auftreten schwerer postoperativer Komplikationen erwiesen sich als Prädiktoren für eine besonders schlechte

Prognose [291, 292]. In späten Stadien ist auch die Tumorgröße nach stattgehabter kurativer Resektion als unabhängiger prognostischer Faktor zu werten [293].

Nach neoadjuvanter Chemotherapie kann die Bestimmung des histologischen Regressionsgrades vorgenommen werden. Die Ermittlung klar definierter Regressionsgrade nach neoadjuvanter Chemotherapie wurde im deutschsprachigen Raum 2003 von Becker et al. vorgeschlagen [294]. Die signifikante Korrelation mit dem Überleben ließ sich zwar 2011 in einer Folgestudie reproduzieren, in anderen, teilweise umfassenden Studien bestätigte sich dies jedoch nicht [295-297]. Bislang konnte der prädiktive Wert der Regressionsgrade nicht gesichert werden. Dementsprechend ist auch in Deutschland die Bestimmung der histopathologischen Tumorregression bislang nicht Bestandteil der Leitlinienempfehlung [142]. Am ehesten kann der Regressionsgrad in Zusammenschau mit der Tumorgröße und der Lymphknotenbeteiligung zur Prognoseeinschätzung beitragen und Hinweise darauf, geben, ob der Patient von einer weiteren Chemotherapie profitiert [296]. Patienten, die gut auf ihre neoadjuvante Chemotherapie angesprochen haben, zeigen im weiteren Verlauf eine geringere Rezidivrate, sowohl lokal als auch systemisch [298]. Eine R0-Resektion, welche häufig erst durch eine neoadjuvante Chemotherapie ermöglicht wird, wurde als unabhängiger prognostischer Faktor für das lokal fortgeschrittene Magenkarzinom identifiziert [299].

1.8.1. Rezidive

Trotz Fortschritten in der Therapie erleiden einige Patienten Rezidive, diese dann häufig mit Fernmetastasen [300]. In einer multizentrischen US-amerikanischen Analyse von Spolverato et al. wurde bei 30% der untersuchten Patienten ein erneutes Tumorwachstum diagnostiziert, in der Studie von D'Angelica et al. bei 42% [301, 302]. Typische Rezidivmuster beim Magenkarzinom sind neben dem Lokalrezidiv, Fernmetastasen und die Peritonealkarzinose, wobei das parallele Auftreten mehrerer Rezidivtumore seltener ist [17, 302, 303]. Bei erneutem Auftreten des Tumors handelt es sich per definitionem nur nach stattgehabter R0-Resektion um ein Rezidiv. Bei R1- oder R2-resezierte Patienten spricht man hingegen von einem Krankheitsprogress [17]. Die meisten Rezidive treten innerhalb von zwei Jahren nach der Operation auf und präsentieren sich dann als rasch progredient: Der Großteil der Patienten verstirbt innerhalb eines Jahres nach Diagnose des Rezidivs [302, 304, 305]. Die Prognose ist insbesondere im Falle eines symptomatischen und damit aggressiven Rezidivs nahezu infaust [302, 306]. Im Rahmen einer Studie am Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, entwickelten Bennett et al. einen Risiko Score, der die individuelle Prognose bezüglich des Überlebens bei Rezidivpatienten vorhersagen soll (Tabelle 6) [306].

Merkmal	Gewichtung
Initial fortgeschrittenes Tumorstadium	2
Schlecht differenzierter Tumor (G3/4)	2
Multilokuläres Rezidiv	3
Auftreten von Symptomen	4
Kurzes DFI	4
Ermittelter Score (Punktwert)	Medianes Überleben (in Monaten)
0-5	15,5
6-8	9,2
9-11	5,0
12-15	2,3

Tab. 6: Faktoren des Risiko Score, ihre Gewichtung und medianes Überleben nach Bennet et al.

[306]

¹ Als fortgeschrittenes Tumorstadium gelten die UICC-Stadien III und IV

² DFI = Disease-free Interval (Krankheitsfreies Intervall nach Primärtherapie)

Frühe Rezidive treten insbesondere bei Patienten in präoperativ fortgeschrittenen Tumorstadien mit positivem Lymphknotenstatus oder unentdeckten lymphonodalen Mikrometastasen auf [307-310].

Als Risikofaktor für ein Lokalrezidiv wird außerdem ein infiltrierendes Tumorwachstum diskutiert. Risikofaktoren für eine Peritonealkarzinose sind undifferenzierte Tumore, Tumoreinbruch in Lymph- oder Blutgefäße, der diffuse Typ nach Lauren sowie ebenfalls ein infiltrierendes Tumorwachstum [304, 305].

2. Zielsetzung

Basierend auf der Annahme, dass insbesondere der neoadjuvante Therapie-Anteil einen günstigen Einfluss auf die Prognose beim resektablen Magen- und Kardiakarzinom hat, entwickelten Schulz et al. die NeoFLOT-Studie. Hierbei erhielten die Patienten präoperativ sechs Zyklen FLOT, gefolgt von einer operativen Sanierung. Sie konnten zeigen, dass eine intensivierete neoadjuvante Chemotherapie (NeoFLOT, bestehend aus sechs Zyklen des FLOT-Schemas) eine wirksame Behandlungsmöglichkeit im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzepts darstellt [311]. Aus chirurgischer Sicht ergibt sich daraus die Frage, ob die Verabreichung höherer Dosen zytotoxischer Substanzen durch ihren Einfluss auf zahlreiche Organsysteme ein Risiko für das Auftreten perioperativer Komplikationen darstellt.

Die Analyse der retrospektiv erhobenen Daten dient der Klärung folgender Fragen:

- Welchen Einfluss hat die intensivierte neoadjuvante Chemotherapie (NeoFLOT) auf die Inzidenz chirurgischer Komplikationen?
- Gibt es einen Unterschied in den chirurgischen Ergebnissen in Abhängigkeit des Therapieregimes?

3. Material und Methoden

3.1. Studienkollektiv

Erhoben wurden die Daten von Patienten mit primären Magen- oder Kardiakarzinomen, die im Zeitraum von 01.01.2002 bis 31.12.2014 in der Chirurgischen Klinik des Klinikums Großhadern operiert wurden.

Es wurden folgende Einschlusskriterien festgelegt:

- Weibliche und männliche Patienten ab einem Alter von 18 Jahren
- Histopathologisch gesichertes primäres Karzinom des Magens oder der Kardia
- Erstmalige chirurgische Tumortherapie in der Chirurgischen Klinik des Klinikums Großhadern im oben genannten Zeitraum
- Kurative oder palliative Tumorresektion

Ausgeschlossen wurden:

- Karzinome des Ösophagus sowie Gastrointestinale Stromatumore (GIST)
- Karzinome des Magenstumpfes bei vorangegangener Magenresektion
- Sekundäre Magen- und Kardiakarzinome sowie Metastasen anderer Primärtumore
- Kurzfristig nicht durchgeführte beziehungsweise nach Einleitung abgebrochene Operationen

Unter Berücksichtigung dieser Kriterien konnten schlussendlich 491 Patienten in die Studie eingeschlossen werden.

Dem gegenübergestellt wurde dementsprechend das von Schulz et al. rekrutierte Kollektiv von 58 Patienten. Diese wurden alle zwischen Oktober 2009 und Juli 2011 wegen eines Adenokarzinom des Magens oder des ösophagogastralen Übergangs behandelt.

Acht Patienten aus dieser Gruppe wurden ausgeschlossen, da bei ihnen kein operativer Eingriff durchgeführt worden war beziehungsweise der Eingriff intraoperativ abgebrochen wurde. Zwei hatten weniger als 5 der 6 geplanten Zyklen NeoFLOT erhalten, ein Dritter hatte ein Magenstumpfkarcinom, weshalb auch er aus der Studie ausgeschlossen wurde. Insgesamt blieben aus dem Kollektiv von Schulz et al. 49 Patienten, die in unsere Studie eingeschlossen werden konnten. Daraus ergab sich ein Gesamtkollektiv von 540 Patienten (xChT: n=356; Standard: n=135; NeoFLOT: n=49).

3.2. Datenbankerstellung und Datenerhebung

Die Ermittlung der Patientendaten erfolgte mit Hilfe des klinischen Arbeitsplatzsystems (KAS) i.s.h. med. des Klinikums Großhadern sowie anhand der Krankenakten. Alle Patienten, die im Zeitraum von 2001 bis 2014 in Klinikum aufgrund eines Magen-, Kardia-, Magenstumpf- oder Ösophaguskarzinoms operiert wurden, wurden zwischen 2015 und 2016 in einer entsprechenden Datenbank dokumentiert. Zur Erstellung der Datenbank wurden folgende Parameter definiert, die erhoben wurden:

- Klinikintern verwendete Patientennummer bzw. im NeoFLOT-Kollektiv zugeteilter Zifferncode zwecks Pseudonymisierung
- Geburtsdatum und Geschlecht
- Name und Kontaktdaten des Hausarztes zur Datenerhebung bzgl. des Langzeitverlaufs

Diagnosestellung:

- Datum der Erstdiagnose (MM/YYYY)
- Lokalisation des Tumors:
Fundus, Corpus, Antrum, AEG I-III, Kardia (nicht näher bezeichnet)
- Klinisches Tumorstadium bei Erstdiagnose (cTNM)
- Tumormarker zum Zeitpunkt der Erstdiagnose:
CEA, CA19-9 und CA72-4
- Diagnostische Mittel:
Endoskopie, Endosonographie, Computertomographie und PET-CT, Magnetresonanztomographie, diagnostische Laparoskopie und ggf. andere

Entsprechend des Alters zum Zeitpunkt der Erstdiagnose wurden die Patienten in drei Altersgruppen entsprechend der Verteilung in der Studie von Liang et al. eingeteilt (<50 Jahre, 50-69 Jahre, ≥70 Jahre) [312].

Chemotherapie (sowohl neoadjuvant als auch adjuvant):

- Chemotherapieschema (einschließlich Modifikationen wie etwa Dosisänderung)
- Geplante Anzahl der Zyklen, gegebenenfalls Abbruch der Therapie und die tatsächlich erfolgte Anzahl der Zyklen
- Datum des ersten und letzten Zyklus

Radiotherapie (sowohl neoadjuvant als auch adjuvant):

- Einzel- und Gesamtdosis (Gy)
- Anzahl der Fraktionen
- Datum der ersten und letzten Bestrahlung

Operation:

- Datum der Operation (DD/MM/YYYY)
- Art und Zugangsweg:
Total, subtotal, transhiatal erweitert bzw. thorakoskopisch, laparoskopisch
- Ausmaß der Lymphadenektomie (D1 bis D4)
- Art der Anastomosennaht:
End-zu-End, End-zu-Seit, Seit-zu-Seit
- gegebenenfalls weitere entfernte Organe (Gallenblase, Milz, Pankreas etc.)
- o.g. Tumormarker nach stattgehabter Tumorresektion

Pathologie:

- pTNM-Status
- Grading
- Anzahl befallener und entnommener Lymphknoten sowie Ratio
- Tumorregressionsgrad nach Becker (sh. Tab. 7)

Grad	Definition
Ia	kein Residualtumor
Ib	< 10% Residualtumor
II	10-50% Residualtumor
III	> 50% Residualtumor

Tab. 7: Regressionsgrad nach Becker et al. [294, 313]

Intensivmedizinische und anästhesiologische Aspekte:

- Reanimationspflichtigkeit
- Dauer eines möglichen Intensivaufenthaltes
- Transfusionspflichtigkeit (intra- und postoperativ), einschließlich Anzahl der notwendigen Erythrozytenkonzentrate

Postoperative Komplikationen:

- Anastomoseninsuffizienz
- Ileus
- Abszess
- Blutung
- Enterothorax
- Thorakale und abdominelle Lymphfistel
- Hämatom
- Pankreasfistel
- Pneumonie
- Sonstige (zum Beispiel Gallefistel, Pleuraerguss, Darmperforation, Wundheilungsstörung)

Als postoperative Komplikationen wurden alle chirurgischen Komplikationen, die sich innerhalb von 30 Tagen nach der primären Tumorresektion ereigneten, definiert.

Für jede Komplikation wurden der Zeitpunkt des Auftretens, die notwendige Therapie (konservativ, interventionell, chirurgisch) und die Einteilung nach Clavien-Dindo erfasst [314, 315].

Grad	Definition
I	jegl. Abweichung vom normalen postoperativen Prozedere ohne Bedarf einer medikamentösen Behandlung oder einer chirurgischen/endoskopischen/radiologischen Intervention*
II	Bedarf einer medikamentösen Therapie mit Medikamenten, die nicht in Grad I eingeschlossen sind
III	Bedarf einer chirurgischen/endoskopischen/radiologischen Intervention
IIIa	o.g. Intervention ohne Vollnarkose
IIIb	o.g. Intervention unter Vollnarkose
IV	lebensbedrohliche Komplikation mit IC-Notwendigkeit
IVa	singuläres Organversagen (einschließlich Dialysepflichtigkeit)
IVb	mutliples Organversagen
V	Tod des Patienten

Tab. 8: Klassifikation chirurgischer Komplikationen nach Clavien-Dindo [314]

*in Grad I eingeschlossene Medikamente sind Antiemetika, Antipyretika, Analgetika, Diuretika und Elektrolyte. Auch der Einsatz von Physiotherapie gehört zu Grad I.

Weiterer Verlauf und Nachsorge:

- Spätfolgen (zum Beispiel Reflux, Dumping- oder Loop-Syndrom)
- Mögliche adjuvante Chemotherapie, einschließlich des verwendeten Schemas, der Anzahl der Zyklen und des Zeitraums der Therapie

Komorbiditäten und Risikofaktoren:

- Hypertonie
- Adipositas
- Diabetes mellitus
- Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises
- C2-Abusus
- Nikotinabusus
- Besiedelung mit *H. pylori*
- Barrettmukosa
- EBV-Infektion
- Gastroöophageale Refluxerkrankung (GERD)

Zur Beantwortung der Fragestellung dieser Studie wurden die entsprechenden Daten aus der Datenbank entnommen und anonymisiert. Ausgeschlossen wurden Patienten mit einem

Ösophaguskarzinom und einem Magenstumpfkarcinom. Ein Teil der erhobenen Daten, zum Beispiel jene zur Radiotherapie oder zu den Tumormarkern, hatte wenig Relevanz für die Beantwortung der genannten Fragestellung. Ihre Erhebung begründete sich in der Möglichkeit, zukünftig weitere Hypothesen überprüfen zu können (zum Beispiel Ganschow et al. 2018, Link et al. 2018) [316, 317].

3.3. Statistische Methoden

Die Auswertung der Daten erfolgte mit Hilfe des Statistical Analysis System SAS (Version 9.4 für Windows, SAS Institute, Cary, NC, USA) sowie mit IBM® SPSS® Statistics. Die Patienten wurden entsprechend der erhaltenen Therapie in drei verschiedene Gruppen eingeteilt:

- Patienten, die mit dem NeoFLOT-Schema neoadjuvant therapiert wurden (NeoFLOT)
- Patienten, die ein etabliertes neoadjuvantes Schema erhielten (Standard)
- Patienten ohne neoadjuvante Chemotherapie (XChT)

Unter Zuhilfenahme der Kaplan-Meier-Analyse und des Log-Rank-Tests ermittelten wir in der jeweiligen Therapiegruppe das Gesamtüberleben, die tumorassoziierte Sterblichkeit sowie das krankheitsfreie Intervall [318, 319]. Durch Anwendung der Methode des Propensity Scores wurde der aus dem retrospektiven Studienaufbau resultierende Bias reduziert [320]. Multivariate Analysen bezüglich der aufgetretenen Komplikationen erfolgten nach einem stratifizierten Cox-Regressions-Modell [321]. Bei nicht normalverteilten Daten kam der Kruskal-Wallis-Test (H-Test) als nichtparametrisches Verfahren bzw. bei ausreichender Fallgröße eine robustifizierte ANOVA (Welch oder Brown-Forsythe) zum Einsatz. Das Signifikanzniveau wurde mit $\alpha=0,05$ festgelegt.

4. Ergebnisse

Im Folgenden werden die Patientenmerkmale in den verschiedenen Therapiegruppen aufgeführt.

Von den insgesamt 540 Patienten erhielten 65,9% keine neoadjuvante Therapie. 25,0% wurden mit einem herkömmlichen Schema behandelt, 9,1% mit dem NeoFLOT-Regime.

Acht Patienten, die präoperativ ein herkömmliches Chemotherapieschema erhielten, bedurften im Laufe der neoadjuvanten Therapie einer Modifikation: Zwei Patienten erhielt das EOX-beziehungsweise ECX-Schema ohne Epirubicin, ein Patient bekam DCF mit einer Dosissteigerung ab dem zweiten Zyklus, ein weiterer erhielt das FLOT-Schema ohne 5-FU, dafür aber mit Capecitabine. Eine Dosisreduktion des 5-FU wurde in drei Fällen notwendig (ECF, FLOT, FLO).

Ein weiterer Patient erhielt eine Therapie mit Cetuximab und Capecitabine, welches später durch Irinotecan als Monotherapie ersetzt wurde. Im NeoFLOT-Kollektiv wurden keine Abwandlungen beschrieben.

Ein vorzeitiger Abbruch der neoadjuvanten Chemotherapie erfolgte in 7 Fällen (Tabelle 9).

Schema	geplante Zyklen	Zyklen bis Abbruch
EOX	3	1
EOX	3	2
EOX	3	1
EOX	3	n.b.
ECF	3	1
ECF	3	2
FLO	3	2

Tab. 9: Anzahl der tatsächlich durchgeführten Zyklen vor

4.1. Geschlechter- und Altersverteilung

Es bestand eine nahezu gleiche Geschlechterverteilung in den einzelnen Gruppen.

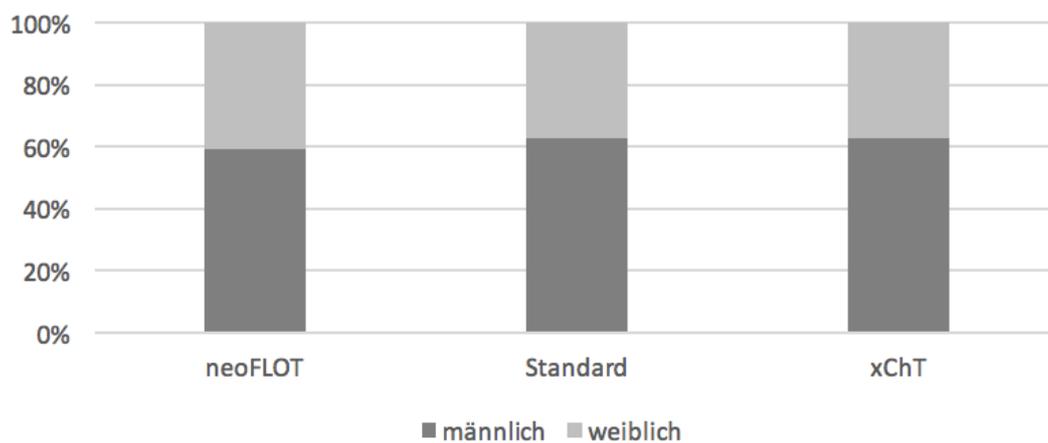


Abb. 2: Geschlechterverteilung in den einzelnen Therapiegruppen

Der jüngste Patient war bei der Erstdiagnose des Karzinoms 21 Jahre alt, der Älteste 91 Jahre. Im Mittel wurde die Diagnose im Gesamtkollektiv im Alter von 65,3 Jahren gestellt (SD=12,19). Wie erwartet zeigte sich bezüglich des Patientenalters eine deutliche Tendenz zur zweiten Lebenshälfte. 49,3% (n=265) der Patienten waren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose zwischen 50 und 69 Jahren,

40,2% 70 Jahre oder älter (n=216). Nur 10,6% der Patienten waren bei Diagnose jünger als 50 Jahre (n=57). Die chemotherapierten Patienten aus Standard- und NeoFLOT-Gruppe waren im Mittel zum Zeitpunkt der Erstdiagnose fast zehn Jahre jünger als ihre Vergleichsgruppe (xChT: M=68,29, SD=11,11; Standard: M=59,43, SD=12,80; NeoFLOT: M=59,53, SD=10,03).

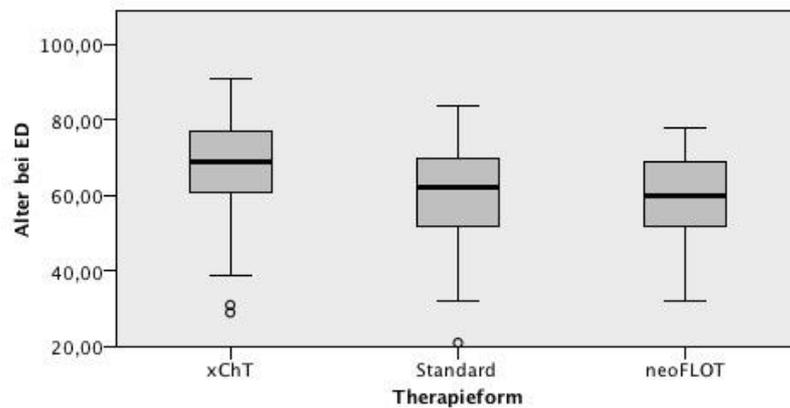


Abb. 3: Altersverteilung in den einzelnen Therapiegruppen

Die meisten über 70-Jährigen Patienten waren Teil der primär operierten Gruppe (n=169; 78,2%), nur 47 Patienten wurden vorab chemotherapiert. Davon erhielten 16,7% ein Standardschema und 5,1% NeoFLOT (n=36 bzw n=11). In der Gruppe der 50- bis 69-Jährigen wurden 25,7% mit einem etablierten Schema versorgt, 11,0% mit NeoFLOT (n=68 bzw. n=29). 63,4% erhielten keine neoadjuvante Chemotherapie (n=168). 50,9% der unter 50-Jährigen erhielten ein neoadjuvantes Standardschema (n=29), 15,8% die NeoFLOT und 33,3% keine neoadjuvante Chemotherapie (n=9 bzw. n=19).

	Mittleres Alter bei ED	min. / max. Alter bei ED	St. - Abw.	95% - Konf.
xChT	68,3	29 91	11,11	67,13-69,45
Standard	59,4	21 84	12,80	57,25-61,62
neoFLOT	59,5	32 78	10,03	56,65-62,41

Tab. 10: Altersverteilung

4.2. Komorbiditäten und Risikofaktoren

Das Vorliegen o.g. Risikofaktoren bzw. Komorbiditäten ist in Tabelle 8 dargestellt (n=533, 7 fehlend). Häufigste Komorbidität in allen Gruppen war die arterielle Hypertonie. Bei den begleitenden Risikofaktoren dominierten die Infektion mit *H. pylori* und der Nikotinabusus.

	Hypertonie	Adipositas	Diabetes mellitus	rheumat. Krankheit	C2-Abusus	Nikotin-Abusus	EBV-Infektion	H. pylori-Infektion	GERD	Barrett-Mukosa
xChT	181 50,8	27 7,6	51 14,3	-	12 2,4	50 14,6	3 0,8	85 23,9	55 15,5	18 5,1
Standard	49 36,3	8 5,9	15 11,1	-	8 5,9	26 19,3	-	20 14,8	11 8,2	11 8,2
neoFLOT	20 40,8	2 4,1	7 14,2	-	-	-	-	7 14,2	3 6,1	-
Gesamt-kollektiv	250 46,3	37 6,8	73 13,5	-	20 3,7	76 14,1	3 0,5	112 20,7	69 12,7	29 5,4

Tab. 11: Vorliegende Komorbiditäten im Studienkollektiv (n, %)

Im xChT-Kollektiv hatten 22.3% der Patienten keine der untersuchten Begleiterkrankungen (n=79). 35,8% wiesen eine Komorbidität auf, 42,0% zwei oder mehr (n=127 bzw. n=149). Für die Chemotherapiegruppen ergab sich:

- Keine Komorbidität: 34,8% der Standardpatienten (n=46); 37,0% der NeoFLOT-Patienten (n=17)
- Eine Komorbidität: 35,6% der Standardpatienten (n=47); 47,8% der NeoFLOT-Patienten (n=22)
- ≥ 2 Komorbiditäten: 29,5% der Standardpatienten (n=39); 15,2% der NeoFLOT-Patienten (n=7)

Bei 7 Patienten lagen keine Angaben zu Begleiterkrankungen oder Risikofaktoren vor. Zusammenfassend zeigte sich in der xChT-Gruppe eine deutliche Tendenz zu multiplen Begleiterkrankungen im Vergleich zu den Chemotherapiegruppen, in denen die meisten Patienten keine oder nur eine Komorbidität aufwiesen (xChT: M=1,2, SD=0,78; Standard: M=0,95, SD= 0,80; NeoFLOT: M=0,78, SD=0,70).

4.3. Tumorlokalisation und histologischer Tumortyp

Die genaue Tumorlokalisation ließ sich bei 530 Patienten ermitteln. Meist waren Corpus (n=191) oder Antrum (n=148) betroffen. Ein Funduskarzinom zeigte sich nur selten (n=15).

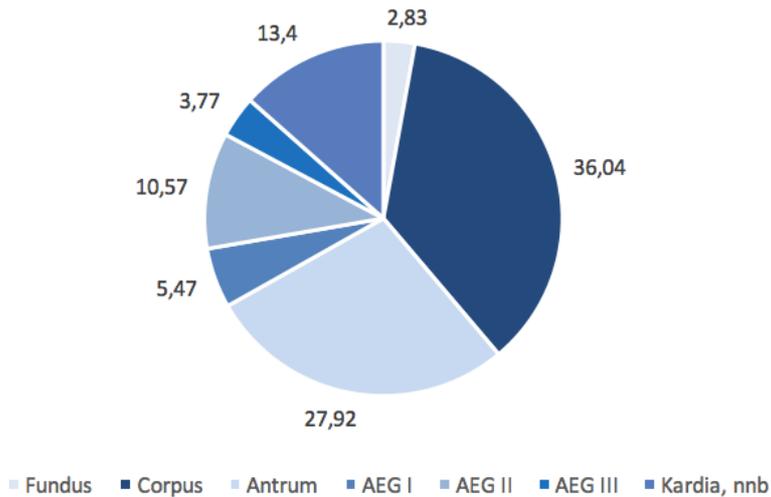


Abb. 4: Häufigkeitsverteilung der Tumorlokalisationen (%)

Häufigster histologischer Tumortyp war das Adenokarzinom. 44,1% des Gesamtkollektivs wurden mit einem intestinalen Typ, 37,4 % mit einem diffusen Typ nach Laurén diagnostiziert (n=238 bzw. n=202). Ein Mischtyp fand sich in 5,9% der Fälle (n=32). 15 Patienten hatten ein Barrett-Adenokarzinom (2,8%). Deutlich seltener waren das Plattenepithelkarzinom (n=3; 0,6%), das undifferenzierte Karzinom (n=2; 0,4%) und das muzinöse Adenokarzinom (n=3; 0,6%). Bei 45 Patienten lagen keine detaillierten Angaben zur histologischen Differenzierung des Tumors vor.

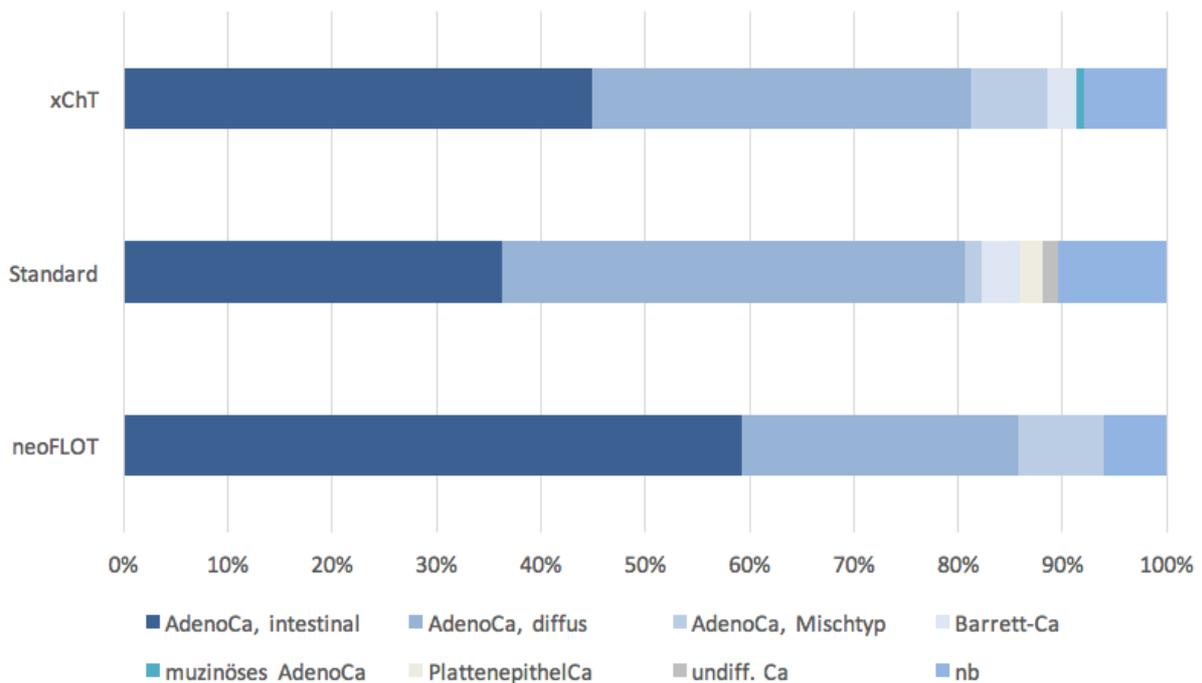


Abb. 5: Verteilung der verschiedenen Tumortypen in den einzelnen Therapiegruppen (%)

In den mit einer NeoFLOT oder primären Operation behandelten Gruppen war der am häufigsten vorliegende Tumortyp das intestinale Adenokarzinom, bei Patienten aus der Standard-Gruppe handelte es sich mehrheitlich um Adenokarzinome vom diffusen Typ.

4.4. Präoperatives Tumorstadium (cTNM)

Basierend auf den prätherapeutischen Befunden lagen für 306 Patienten Angaben zum initialen Tumorstadium vor. Beim Großteil dieser Patienten wurden eine Tumorinvasionstiefe vom Stadium cT2 (n=77; 25,2%) oder cT3 (n=162; 52,9%) diagnostiziert. Sowohl Frühkarzinome als auch Karzinome im Stadium cT4 waren verhältnismäßig selten (n=37; 12,1% bzw. n=30; 9,8%).

Keiner der Patienten mit der Diagnose cT1 erhielt eine neoadjuvante Chemotherapie. Auch cT2-Patienten wurden bevorzugt primär operiert (n=56; 72,7%); 16,9% erhielten ein herkömmliches Schema (n=13), 10,4% die intensivierte Chemotherapie (n=8).

Patienten in fortgeschrittenen Stadien (cT3/4) hingegen wurden mehrheitlich präoperativ chemotherapeutisch behandelt: Von den cT3-Patienten erhielten 78 ein herkömmliches Schema (48,6%) und 38 NeoFLOT (23,5%). 46 cT3-Patienten bekamen keine neoadjuvante Chemotherapie (28,4%). Patienten im fortgeschrittenen cT4-Stadium wurden in 70,0% der Fälle mit einem herkömmlichen Schema vorbehandelt, in 6,7% mit NeoFLOT (n=21 bzw. n=2). Nur 7 der Patienten mit einem endoskopisch diagnostizierten T4-Karzinom wurden direkt operiert (23,3%). Damit erhielten insgesamt 36,6% der 306 Patienten (n=112) ein herkömmliches neoadjuvantes Schema, während 15,7% (n=48) mit NeoFLOT therapiert wurden und 47,7% keine neoadjuvante Chemotherapie bekamen (n=146).

Ungefähr die Hälfte der Patienten zeigten zum Diagnosezeitpunkt einen positiven Lymphknotenstatus (52,0% N+ vs. 48,0% N0). Bei 132 Patienten ließ sich präoperativ keine sichere Aussage zum nodalen Status machen.

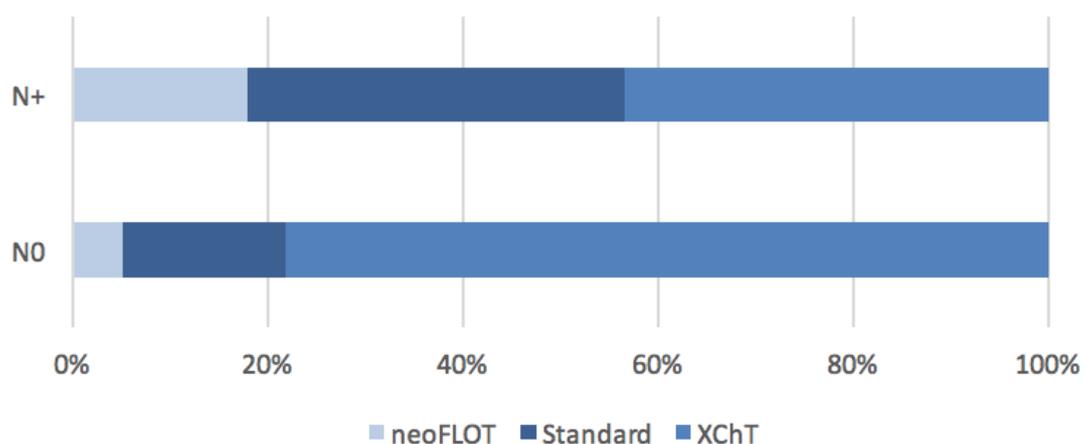


Abb. 6: Therapieschema in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus (%)

Bei 432 Patienten konnte die Frage nach vorhandenen Fernmetastasen im präoperativen Staging beantwortet werden: In 62 Fällen bestand bereits ein M1-Status (14,4%), in 370 Fällen wurde das Vorliegen einer Fernmetastase ausgeschlossen (85,7%). Patienten ohne Fernmetastasen erhielten in über zwei Drittel der Fälle keine neoadjuvante Chemotherapie (n=230; 62,2%), die übrigen erhielten überwiegend herkömmliche Therapieschemata (n=93; 25,1% vs. n=47; 12,7% NeoFLOT). Patienten mit M1-Status wurden in 36 Fällen primär operiert (58,1%), in 26 Fällen aber neoadjuvant mit einem Standardschema behandelt (41,9%). Kein Patient mit präoperativ nachgewiesener Fernmetastase erhielt das NeoFLOT-Schema.

4.5. Angewandte chirurgische Verfahren

Die mediane Zeitspanne von der Erstdiagnose bis zum Operationsdatum (T_{D-O} in Monaten) betrug:

- $T_{D-O}xChT$: $M < 1$ (min. < 1 , max. 8)
- $T_{D-O}Standard$: $M = 4$ (min. < 1 bei Therapieabbruch, max. 11)
- $T_{D-O}NeoFLOT$: $M = 4$ (min. 3, max. 6)

Der Zugang erfolgte dabei überwiegend in Form einer Laparotomie (n=487; 90,2% des Gesamtkollektivs). Bei den 49 NeoFLOT-Patienten aus dem Kollektiv von Schulz et al. waren keine Daten bezüglich des Zugangs erhoben worden.

Bezogen auf das Gesamtkollektiv wurde bei den Patienten mehrheitlich eine totale Gastrektomie durchgeführt. Während sich dies auch in der xChT- und NeoFLOT-Gruppe widerspiegelte, erhielt das Gros der Patienten aus der Standardgruppe eine transhiatal erweiterte Gastrektomie.

	total	subtotal	transhiatal erweitert	abdominothorakal	n. b.
xChT	134 37,6	106 29,8	95 26,7	10 2,8	2 0,6
Standard	49 36,3	12 8,9	65 48,2	9 6,7	-
neoFLOT	25 51,0	12 24,5	3 6,1	9 18,4	-
Gesamtkollektiv	208 38,5	130 24,1	163 30,2	29 5,4	2 0,4

Tab. 12: Verteilung der operativen Verfahren im Studienkollektiv sowie

4.5.1. Ausmaß der Lymphadenektomie

Der Großteil der Operationen schloss eine Form der systematischen Lymphadenektomie ein (n=440). Hier dominierte in allen Gruppen die D2-Lymphadenektomie (sh. Tabelle xxx).

	D1	D2	D3	Gesamt
xChT	n=5 1,8%	n=259 93,9%	n=14 5,0%	n=278
Standard	n=2 1,7%	n=105 89,7%	n=10 8,6%	n=117
NeoFLOT	n=3 6,7%	n=42 93,3%	n=0 0%	n=45

Tab. 13: Ausmaß der Lymphadenektomie in den Therapiegruppen

Aufgrund mangelnder Varianzhomogenität wurde eine Welch-ANOVA durchgeführt, die einen signifikanten Unterschied für das Ausmaß der Lymphadenektomie in den unterschiedlichen Therapiegruppen ergab ($F(2, 133,28)=3,72$; $p=0,027$). Der Games-Howell-post-hoc Test zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen der xChT- und der Standardgruppe ($-0,199$, 95%-KI= $[-0,40, 0,00]$, $p=0,050$). Im Schnitt hatten die primär operierten Patienten eine weniger ausgedehnte Lymphadenektomie (xChT: $M=1,62$, $SD=0,86$; Standard: $M=1,81$, $SD=0,82$; NeoFLOT: $M=1,82$, $SD=0,67$).

4.5.2. Resektion weiterer Organe

Neben der Gallenblase, die standardmäßig bei nahezu allen Patienten mit entfernt wurde, wurden dem Gros der Patienten weitere Organe entfernt. Folgende additive Organresektionen wurden durchgeführt (Auflistung in absteigender Häufigkeit):

- Splenektomie (n=72; 13,3%)
- Resektion des distalen Ösophagus (n=45; 8,3%)
- Pankreatektomie (n=29; 5,4%)
- Leberteilresektion (n=28; 5,2%)
- Kolonsegmentresektion (n=26; 4,8%)
- Dünndarm-(teil-)resektion: (n=19; 3,5%)
- Zwerchfellteilresektion (n=10; 1,9%)
- (Teil-)Peritonektomie (n=4; 0,7%)

Schema	Gastrektomie		+ ≥ 1 Organ		+ ≥ 2 Organ		Pankreatiko- splenektomie	
	n	%	n	%	n	%	n	%
xChT	104	29,3	159	44,8	92	25,9	11	3,1
Standard	29	22,0	58	43,9	45	34,1	6	4,4
neoFLOT	24	49,0	17	34,7	8	16,3	2	4,1

Tab. 14: Zusätzliche Organresektionen im Rahmen der Gastrektomie

Das Ausmaß der Resektion weiterer Organe unterschied sich in einer einfaktoriellen ANOVA bei Varianzhomogenität statistisch signifikant für die verschiedenen Therapiegruppen ($F(2, 533)=6,61$, $p=0,001$). NeoFLOT-Patienten durchliefen seltener additive Organresektionen als Patienten der xChT- und der Standardgruppe ($p=0,03$ bzw. $p=0,001$).

4.6. Chirurgische Frühkomplikationen

Tabelle 9 gibt eine Übersicht über die Häufigkeit der Komplikationen, die sich bis 30 Tage nach der Magenresektion ereigneten. Allgemein betrug die Rate postoperativer chirurgischer Frühkomplikationen 29,4%. In der xChT-Gruppe betrug die Komplikationsrate 28,7%, davon 32,4% mit ≥ 2 Komplikationen. In der Standard-Gruppe betrug die Komplikationsrate 31,1%, davon 23,8% mit ≥ 2 Komplikationen. Die Gesamtkomplikationsrate der NeoFLOT-Gruppe belief sich auf 30,6%, davon 26,7% mit ≥ 2 Komplikationen.

Art der Komplikation	xChT	Standard	neoFLOT	Gesamt
Anastomoseninsuffizienz	n=26 7,1%	n=8 6,3%	n=4 8,2%	n=38 7,0%
Pneumonie	n=24 6,6%	n=3 2,4%	n=4 8,2%	n=31 5,7%
Ileus	n=14 3,9%	n=8 6,3%	n=1 2,0%	n=23 4,3%
Abszess	n=13 3,6%	n=4 3,2%	n=3 6,1%	n=20 3,7%
Nachblutung	n=14 3,9%	n=4 3,2%	n=1 2,0%	n=19 3,5%
Pankreasfistel	n=8 2,2%	n=2 1,6%	n=0 0%	n=10 1,9%
Platzbauch	n=7 1,9%	n=2 1,6%	n=1 2,0%	n=10 1,9%
Hämatom	n=5 1,4%	n=3 2,4%	n=0 0%	n=8 1,5%
Lymphfistel	n=1 0,3%	n=2 1,6%	n=2 4,1%	n=5 0,9%
Enterothorax	n=0 0%	n=1 0,8%	n=0 0%	n=1 0,2%
Reanimationspflicht	n=5 1,4%	n=0 0%	n=0 0%	n=5 0,9%
Sonstige	n=57 15,7%	n=17 13,4%	n=7 14,3%	n=81 15,0%

Tab. 15: Häufigkeit der verschiedenen Komplikationen in den unterschiedlichen Therapiegruppen

Die Prozentangaben beziehen sich auf die Inzidenz der Komplikation in der jeweiligen Therapiegruppe. Zwecks besserer Übersichtlichkeit wird auf eine Dezimalstelle gerundet.

An sonstigen Komplikationen (n=81) wurde unter anderem Pleuraerguss, Pneumothorax, Darmischämie und Wundheilungsstörungen dokumentiert. Davon entfielen 68,0% auf die nicht-neoadjuvant vorbehandelten Patienten, 23,5% auf die Standard-Gruppe und 8,6% auf die NeoFLOT-Patienten.

4.6.1. Anastomoseninsuffizienz

Eine Anastomoseninsuffizienz (AI) trat insgesamt in 38 Fällen auf (7,0%). Zu lediglich einem Patienten aus der Standard-Gruppe gab es keine Informationen. Die mediane Dauer bis zum Auftreten der AI betrug sechs Tage (frühestens am Tag der Operation, spätestens am 27. Tag postoperativ). Aus der primär operierten Gruppe erlitten 25 von 356 Patienten eine AI (7,0%). Von den mit einem herkömmlichen Chemotherapie-Schema therapierten Patienten (n=135) war bei 6,7% (n=9) eine AI dokumentiert, von den NeoFLOT-Patienten bei 8,2% (n=4 von insgesamt 49 Patienten). Bei Berechnung der Odds Ratio zeigte sich die NeoFLOT-Gruppe weder gegenüber der Standard- noch

der xChT-Gruppe besonders anfällig für eine AI. Mit einem p-Wert von 0,492 ergab sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen Therapiegruppe und AI.

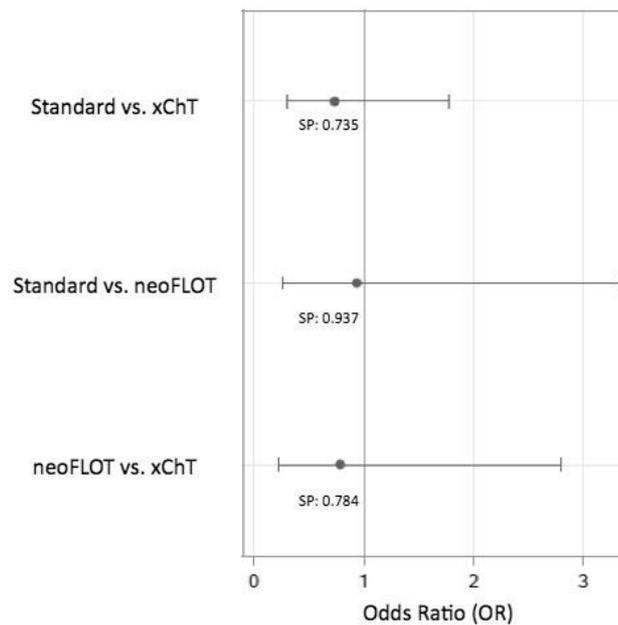


Abb. 7: Odds Ratio für AI im Vergleich

In der Mehrzahl der Fälle musste die AI durch einen operativen Eingriff therapiert werden und entsprach somit einem Grad IIIb nach Clavien-Dindo (n=28; 73,7% aller AI). Bei einem Patienten aus der xChT-Gruppe resultierte die AI in einem singulären Organversagen (entspricht Grad IVa). Kein Patient verstarb aufgrund dieser Komplikation.

4.6.2. Pneumonie

31 Patienten entwickelten im postoperativen Verlauf eine Pneumonie, im Median mit Beginn am sechsten Tag postoperativ (5,7% des Gesamtkollektivs). Bei 77,4% handelte es sich um Patienten aus der xChT-Gruppe, bei 9,7% auf Patienten mit neoadjuvatem Standardregime und bei 12,9% aller Pneumonien auf die NeoFLOT-Patienten. Es bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Pneumonieninzidenz und den Therapiegruppen (p=0,15).

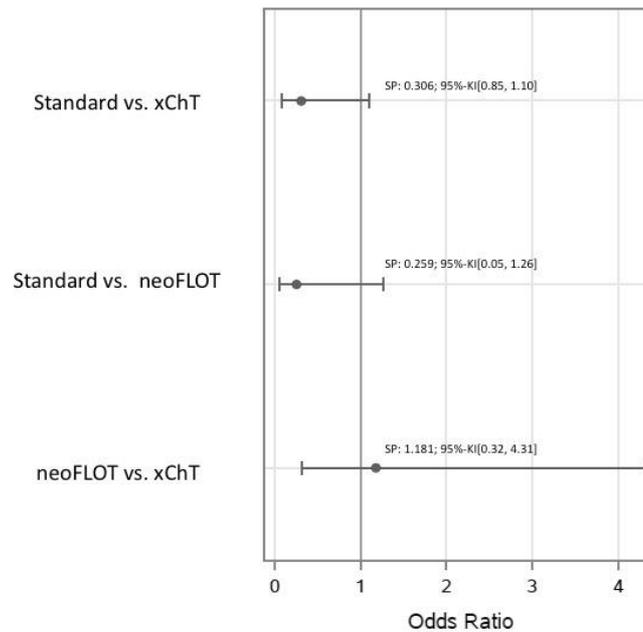


Abb. 8: Odds Ratio für Pneumonie im Vergleich

Der Schweregrad der Pneumonien verhielt wie folgt:

- 15 Patienten wurden medikamentös konservativ behandelt (CD Grad II)
- 2 Patienten bedurften aufgrund eines Begleitergusses einer radiologisch gesteuerten Drainage (CD Grad III)
- 4 Patienten erlitten ein Organversagen, eines davon war multipler Natur (CD Grad IV a & b)
- 2 Patienten verstarben im Rahmen einer massiven Pneumonie (CD Grad V), beide stammten aus der xChT-Gruppe.

Zu den übrigen 8 Patienten konnten keine Angaben zur Behandlung der Pneumonie gemacht werden.

4.6.3. Ileus

Ein Ileus trat bei insgesamt 23 Patienten auf (4,3%), zu drei Patienten gab es keine Daten. Bis zum Auftreten der Komplikation dauerte es im Median sechs Tage. Aus der xChT-Gruppe entwickelten 340 keinen Ileus (95,5%), 14 entwickelten diese spezielle Komplikation (3,9%). Patienten mit etabliertem Chemotherapieschema entwickelten in 5,9% der Fälle einen Ileus (n=8 von insgesamt 135), NeoFLOT-Patienten in 2,0% (n=1 von insgesamt 49). Der Ileus bedurfte in 47,8% der Fälle einer operativen Therapie, die übrigen Patienten konnten konservativ behandelt werden. Es bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen Therapiegruppe und Auftreten eines Ileus ($p=0,517$).

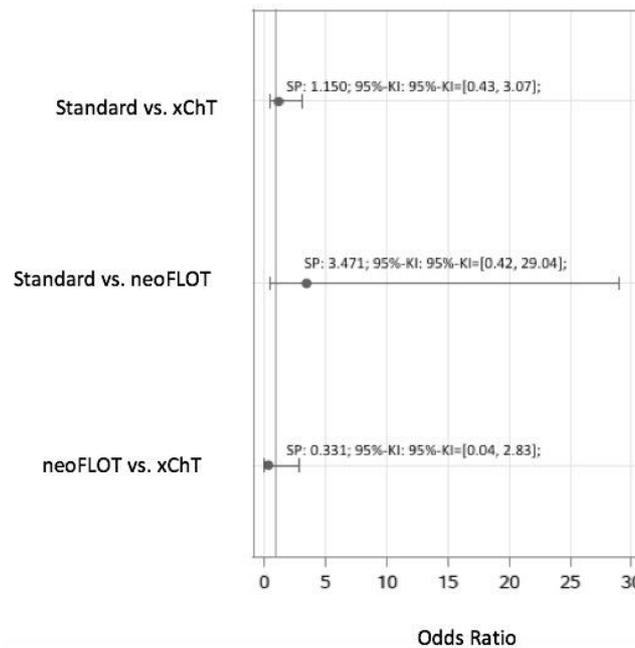


Abb. 9: Odds Ratio für Ileus im Vergleich

4.6.4. Abszess

Ein abdomineller Abszess wurde im Median am neunten Tag postoperativ bei insgesamt 20 Patienten (3,7%) diagnostiziert. Alle betroffenen Patienten wurden operativ therapiert (CD Grad IIIa: n=5, Grad IIIb: n=15). Davon gehörten 13 Patienten zur xChT-Gruppe (65,0%), 4 zur Standard-Gruppe (20,0%) und 3 zur NeoFLOT-Gruppe (15,0%). Bezogen auf die Fallzahl der einzelnen Gruppen lag die prozentuale Rate an Abszessen stets unter 10,0%:

- xChT: 3,7% (n=13 vs. 341 ohne Abszess)
- Standard: 3,0% (n=4 vs. 130 ohne Abszess)
- NeoFLOT: 6,1% (n=3 vs. 46 ohne Abszess)

Es ergab sich kein Zusammenhang zwischen Therapiegruppe und dem Auftreten eines Abszesses, obwohl sich eine klare Tendenz zu mehr Abszessen nach NeoFLOT abzeichnete (p=0,58).

4.6.5. Nachblutung und Hämatom

Die mediane Dauer bis zum Auftreten einer Blutung betrug zwei Tage, bis zum Auftreten eines behandlungsbedürftigen Hämatoms zehn Tage. Von den 19 Patienten, die eine Nachblutung entwickelten, stammten 14 aus der xChT-Gruppe (73,7%), 4 aus der Standard-Gruppe (21,1%) und einer aus der NeoFLOT-Gruppe (5,3%). Weder für die Nachblutung noch für die Entstehung eines Hämatoms konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Art der Therapie und der Inzidenz der Komplikationen gefunden werden ($p_{\text{Nachblutung}}=0,81$; $p_{\text{Hämatom}}=0,73$).

Schweregrade der Nachblutung, sofern ermittelbar, stellten sich wie folgt dar:

- CD Grad I: ein Patient
- CD Grad II: zwei Patienten
- CD Grad IIIa: zwei Patienten
- CD Grad IIIb: acht Patienten
- CD Grad IVa: ein Patient
- CD Grad IVb: keine

Ein Patient aus der xChT-Gruppe verstarb aufgrund einer massiven Blutung, die nicht beherrscht werden konnte (CD Grad V). Insgesamt entstanden 8 behandlungsbedürftige Hämatome, allesamt mit einem CD Grad II. NeoFLOT-Patienten waren nie betroffen (zu 62,5% xChT; zu 37,5% Standard).

4.6.6. Pankreas- und Lymphfisteln

Von den insgesamt 10 entstandenen Pankreasfisteln traten 80,0% unter den nicht neoadjuvant-therapierten Patienten auf, die übrigen 20,0% betrafen Patienten mit etabliertem Chemotherapieschema. Kein Patient mit der intensivierten Chemotherapie war betroffen. Die mediane Dauer bis zum Auftreten der Pankreasfistel belief sich auf zehn Tage. Drei der Pankreasfisteln wurden als CD Grad II, fünf als CD Grad IIIb klassifiziert. Zu den beiden Übrigen gab es keine Angaben bezüglich der Therapie.

Bei den Lymphfisteln waren drei abdominell gelegen, ein betroffener Patient hatte keine neoadjuvante Therapie erhalten, die anderen beiden ein etabliertes Schema mit ECF. Die beiden thorakalen Lymphfisteln traten in der NeoFLOT-Gruppe auf. Alle drei abdominellen Lymphfisteln wurden als CD Grad I klassifiziert. Zur Therapie der thorakalen Lymphfisteln gab es keine Daten. Anhand der geringen Fallzahl der Pankreas- und Lymphfisteln ließ sich keine belastbare Aussage zu Zusammenhängen zwischen den Therapie-Gruppen treffen.

4.7. Transfusionspflichtigkeit

Von den 540 operierten Patienten erhielten insgesamt 12,6% intra- oder perioperativ eine oder mehrere Bluttransfusionen (n=68). Im Durchschnitt erhielt ein Patient fünf Erythrozytenkonzentrate ($n_{EKmin}=1$, $n_{EKmax}=30$). In 57,4% der Fälle erfolgte die EK-Transfusion postoperativ. 42,7% der Patienten erhielten bereits intraoperativ eine Transfusion.

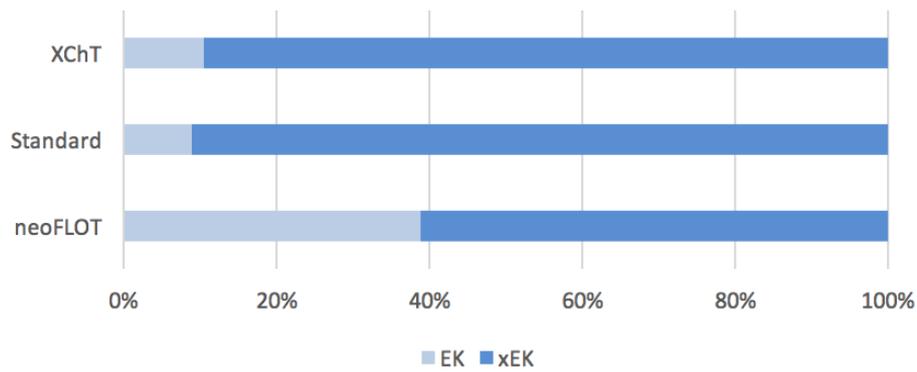


Abb. 10: Prozentualer Transfusionsbedarf in den einzelnen Therapiegruppen

EK: Transfusionsbedarf; xEK: kein Transfusionsbedarf

Bei der Berechnung der Odds Ratio zeigten die NeoFLOT-Patienten im Vergleich zu Patienten ohne neoadjuvante Chemotherapie ein circa 5-fach erhöhtes Risiko, transfusionspflichtig zu werden (OR=5,5; 95%-KI: 2,49 – 12,19). Auch Patienten mit einem Standard-Schema zeigten eine geringere Wahrscheinlichkeit für den Transfusionsbedarf als die NeoFLOT-Patienten (OR=0,14; 95%-KI: 0,06 – 0,34). Der Zusammenhang zwischen Therapiegruppe und Transfusionsbedarf erwies sich als statistisch signifikant ($p < 0,001$).

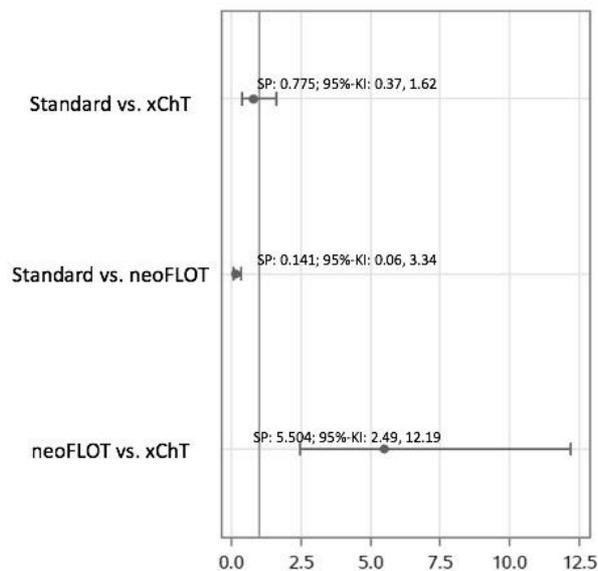


Abb. 11: Odds Ratio für Transfusionspflichtigkeit im Vergleich

4.8. Notwendigkeit und Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation

Ob ein Intensivaufenthalt notwendig war, konnte in 527 Fällen erhoben werden. 49,9% der Patienten wurden postoperativ direkt auf die Normalstation verlegt (n=263). Die minimale Intensiv-Aufenthaltsdauer der intensivpflichtigen Patienten im Studienkollektiv betrug einen Tag, die Maximale 112 Tage (Median: 1,0; Mittelwert: 3,6; SD: 11,07).

Der Anteil der unmittelbar postoperativ intensivpflichtigen Patienten in den einzelnen Gruppen lag wie folgt:

- xChT: 46,6 % (n=166)
- Standard: 47,4% (n=64)
- NeoFLOT: 69,4% (n=34)

Es zeigte sich ein schwach signifikanter Zusammenhang zwischen Therapieregime und Intensivpflichtigkeit ($p=0,015$). Der Games-Howell-Test zeigte, dass NeoFLOT-Patienten häufiger intensivpflichtig wurden als ihre Vergleichsgruppen:

- NeoFLOT vs. xChT: MD=0,22, 95%-KI[0,04, 0,39], $p=0,01$
- NeoFLOT vs. Standard: MD=0,21, 95%-KI[0,02, 0,40], $p=0,03$

Im Mittel verbrachten die xChT-Patienten mehr Zeit auf der Intensivstation als die NeoFLOT-Patienten, während die Standard-Patienten die kürzeste Verweildauer hatten:

- xChT: M=8,3, SD=16,96, 95%-KI[5,68, 10,88]
- Standard: M=4,5, SD=9,71, 95%-KI[2,06, 6,91]
- NeoFLOT: M=6,7, SD=10,54, 95%-KI[2,97, 10,32]

Bezüglich der Dauer des Intensivaufenthaltes ergab sich ein p-Wert von 0,09 und somit kein signifikanter Unterschied zwischen den unterschiedlichen Gruppen ($F(2, 174,29)=2,46$).

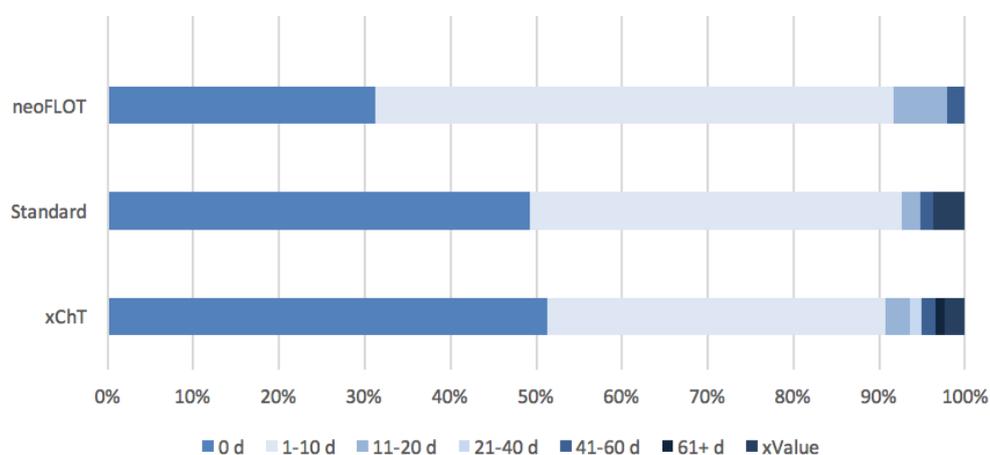


Abb. 12: Postoperative Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation (%)

xValue: keine Angabe bzgl. eines Aufenthaltes auf der Intensivstation

4.9. Pathologische Befunde

Im Folgenden sind die histopathologischen Daten des resezierten Organmaterials in den unterschiedlichen Therapiegruppen aufgeführt.

4.9.1. pTNM-Stadium und Grading

Im Gesamtkollektiv zeigte sich postoperativ folgende Verteilung bezüglich des Tumorstadiums:

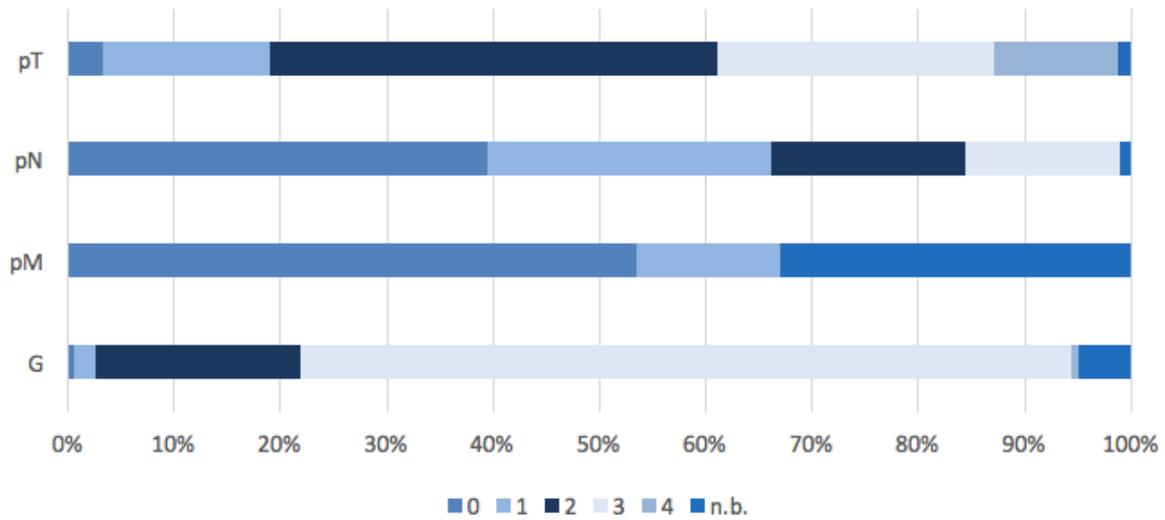


Abb. 13: Tumorstadium, Lymphknotenstatus, Metastasierung und Grading im Gesamtkollektiv (%)

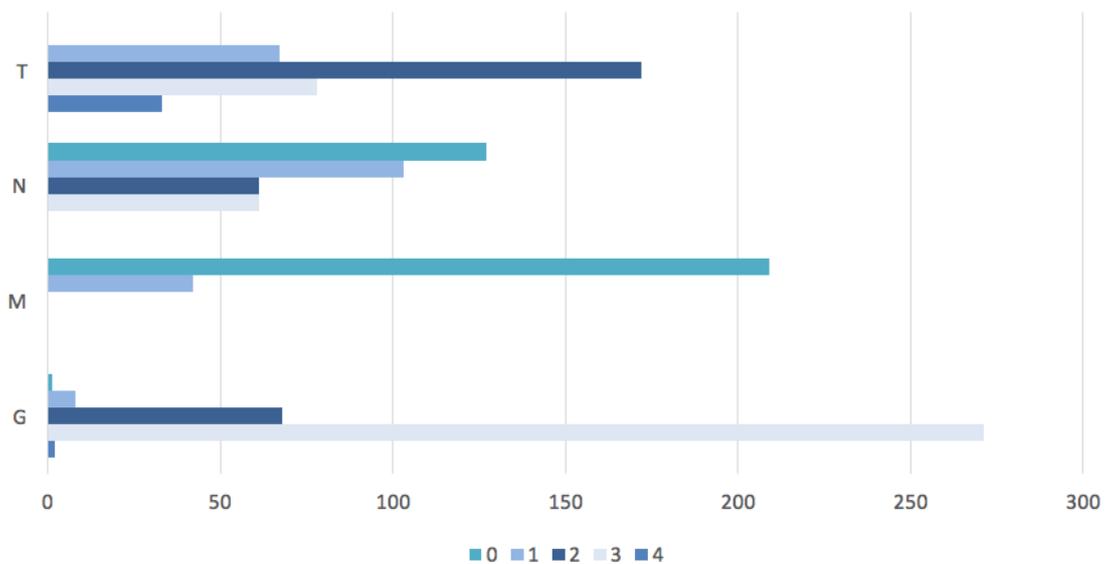


Abb. 14: pTNM-Stadium sowie Grading in der xChT-Gruppe

In der xChT-Gruppe dominierten pT2-Tumore (n=172; 48,3%). Die Mehrheit der Patienten hatten sowohl einen negativen Lymphknoten- als auch Metastasierungsstatus (n=127; 35,7% für den N-Status respektive n=209; 58,7% für den M-Status). Der hohe Anteil an G3-Tumoren aus dem Gesamtkollektiv spiegelte sich auch in der xChT-Gruppe wider (n=271; 76,1%).

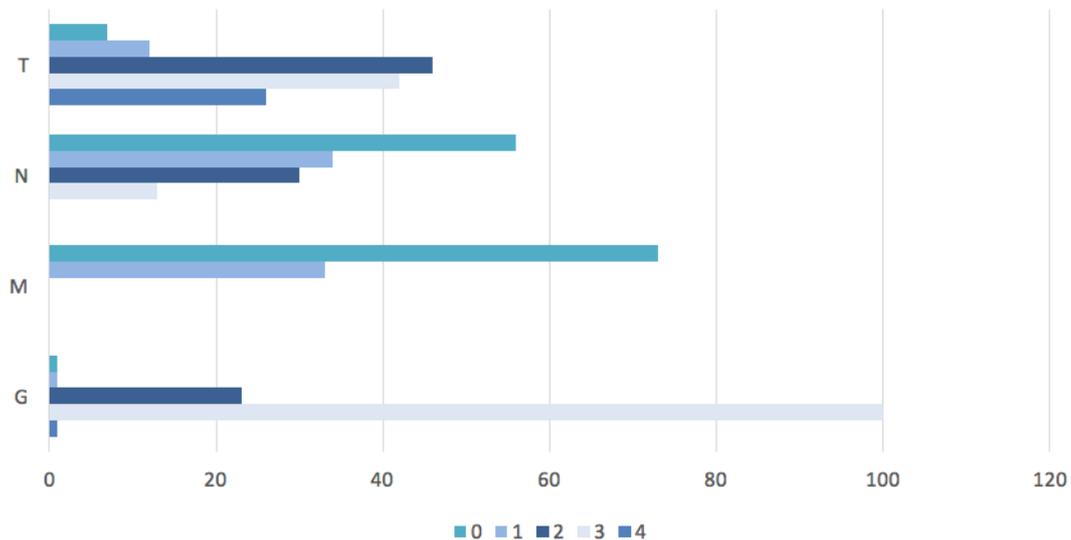


Abb. 15: pTNM-Stadium sowie Grading in der Standard-Gruppe

In der Standardgruppe zeigten sich vor allem pT2- und pT3- Tumore (T2: n=46; 34,1% sowie T3: n=42; 31,1%). Weiterhin überwogen Patienten mit negativem Lymphknotenstatus (n=56; 41,5%). Gleichzeitig nahm im Vergleich zur xChT-Gruppe die verhältnismäßige Anzahl an pN1-Patienten zu (n=34; 25,2%). Mehr als die Hälfte aller Patienten aus dieser Gruppe wiesen keine Fernmetastasierung auf (n= 73; 54,1%). Bei circa ¼ aller Patienten aus der Standardgruppe wurde im histologischen Befund ein G3-Tumor festgestellt (n=100; 74,1%).

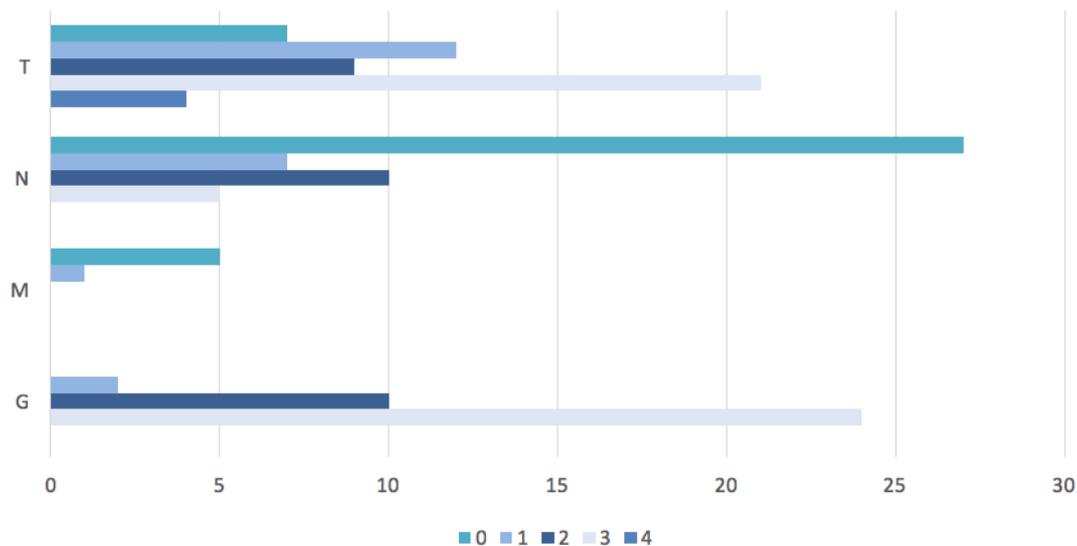


Abb. 16: pTNM-Stadium sowie Grading in der NeoFLOT-Gruppe

Bezüglich der Frage nach Fernmetastasen fanden sich leider in der NeoFLOT-Gruppe nur wenige Informationen.

Patienten aus der NeoFLOT-Gruppe hatten prozentual ein höheres T-Stadium als ihre Vergleichsgruppen: Die meisten Fälle entfielen auf pT3-Karzinome (n=21; 42,9%), die nächstgrößere Gruppe stellten Patienten mit pT2-Tumoren (n=12; 24,5%). Wie in den Vergleichsgruppen zeigte sich auch im histologischen Befund die Mehrheit der NeoFLOT-Patienten mit negativen Lymphknotenstatus (n=27; 55,1%). Bezüglich der Metastasierung lagen nur wenige Daten aus den histologischen Befunden vor (gesamt n=6), wobei auch von diesen die Mehrzahl einen negativen Befund hatte. Wie in allen anderen Gruppen überwogen auch beim NeoFLOT-Kollektiv G3-Tumore (n= 24; 49,0%).

4.9.1.1. pT-Stadium

Der Großteil der nicht neoadjuvant behandelten Patienten hatte ein pT2-Tumor (48,3% vs. 0,28% für pT0-, 18,8% für pT1-, 21,9% für pT3- und 9,3% für pT4-Karzinome; sh. Abb. 12)¹. Bei den neoadjuvant behandelten Patienten (Standard- und NeoFLOT) fanden sich absolut mehr pT3-Karzinome. Bei den 135 Patienten mit Standard-Schema fanden sich hauptsächlich pT2- und pT3-Karzinome (34,1% bzw. 31,1%; sh. Abb. 13). Ein pT1-Karzinom fand sich in 8,9% der Fälle, ein pT4-Stadium in 19,3%. In 5,2% der Resektate konnte kein Primärtumor nachgewiesen werden (pT0). Im NeoFLOT-Kollektiv fand sich überwiegend ein pT3-Stadium (42,9% vs. 20,4% für pT0, 10,2% für pT1, 18,4% für pT2 und 8,2% für pT4; sh. Abb. 14). Diese Gruppe wies aber auch einen gegenüber den anderen Therapiegruppen

¹ Da in der nicht-vorbehandelten Patientengruppe nur schwer von einem pT0-Status auszugehen ist, müssen diese Daten jedoch kritisch hinterfragt werden. Am ehesten handelte es sich in diesen Fällen ebenso um ein pTx.

deutlich höheren Anteil an pT0- sowie pT1-Tumoren auf (vgl. Abb. 17: pT0/1_{NeoFLOT} 30,5%; pT0/1_{xChT} 19,1%; pT0/1_{Standard} 14,1%).

Lediglich für 1,4% der xChT- sowie 1,5% der Standardpatienten wurde histologisch der Status pTx angegeben. In der NeoFLOT-Gruppe ließ sich der pT-Status bei allen Patienten eindeutig bestimmen.

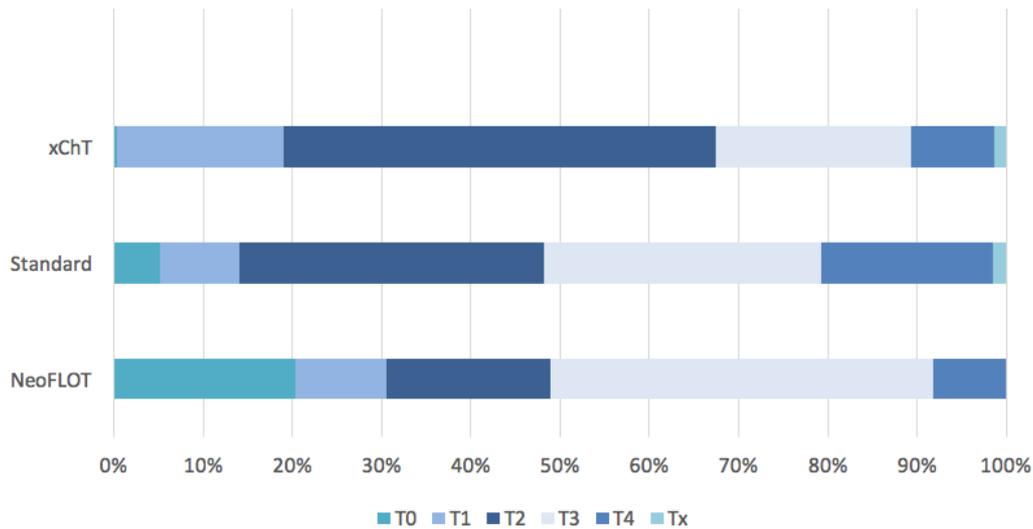


Abb. 17: pT-Stadien in den Therapiegruppen (%)

Bei fehlender Varianzhomogenität zeigte sich in einer Welch-ANOVA ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Therapiegruppe und pT-Stadium ($F(2, 111,13)=4,65, p=0,01$). Der Games-Howell-Test bestätigte die Beobachtung aus der deskriptiven Statistik: Die xChT-Gruppe zeigte ein niedrigeres pT-Stadium als die Standard-Gruppe ($-0,30, 95\text{-KI}[-0,54, -0,06]$).

4.9.1.2. pN-Stadium

Der anhand der Histologie ermittelte Lymphknotenstatus ist in Tabelle 16 dargestellt.

	xChT M=1,15, SD=1,10, 95%-KI[1,03, 1,26] Gesamt n=352	Standard M=0,98, SD=1,02, 95%-KI[0,81, 1,16] Gesamt n=133	neoFLOT M=0,86, SD=1,08, 95%-KI[0,55, 1,17] Gesamt n=49
N0	n=127 36,1%	n=56 42,1%	n=27 55,1%
N1	n=103 29,3%	n=34 25,6%	n=7 14,3%
N2	n=61 17,3%	n=30 22,6%	n=10 20,4%
N3	n=61 17,3%	n=13 9,8%	n=5 10,2%

Tab. 16: Vorliegen und Ausmaß des Lymphknotenbefalls

N0: keine Lymphknotenmetastasen; N1: Metastasen in ein bis zwei regionären Lymphknoten; N2: Metastasen in drei bis sechs regionären Lymphknoten; N3: Metastasen in sieben oder mehr regionären Lymphknoten

Die Prozentzahlen beziehen sich auf die jeweils o.g. Gesamtanzahl der Patienten, für welche ein N-Stadium aus den Akten zu entnehmen war.

Bei Varianzhomogenität bezüglich des pN-Status zeigte sich in kein signifikanter Zusammenhang zwischen Therapiegruppe und Lymphknotenstatus ($F(2, 530)=2,27, p=0,10$).

Aufgrund der prognostischen Aussage der Ratio von befallenen zu insgesamt entnommenen Lymphknoten wurde diese aus den Angaben der Pathologieberichte errechnet.

- Lk-Ratio_{xChT} $\leq 0,25$ vs. $>0,25$: 63,4% vs. 34,6%
- Lk-Ratio_{Standard} $\leq 0,25$ vs. $>0,25$: 68,9% vs. 28,9%
- Lk-Ratio_{NeoFLOT} $\leq 0,25$ vs. $>0,25$: 93,9% vs. 6,1%

Es zeigte sich, dass deutlich mehr Patienten aus der NeoFLOT-Gruppe eine prognostisch günstige Lymphknoten-Ratio hatten als in den anderen beiden Gruppen. Dieser Unterschied war mit einem p-Wert von $<0,001$ signifikant. Der direkte Gruppenvergleich im Games-Howell-Test zeigte zwischen NeoFLOT- und xChT-Gruppe eine mittlere Differenz von -0,29 (95%-KI[-0,39, -0,19]) sowie zwischen der NeoFLOT- und der Standardgruppe eine mittlere Differenz von -0,23 (95%-KI[-0,36, -0,11]).

Somit lag die LK-Ratio bei Patienten aus der NeoFLOT-Gruppe im Schnitt absolut um 0,29 niedriger als bei Patienten der xChT-Gruppe sowie um 0,23 niedriger bei Patienten der Standard-Gruppe.

4.9.1.3. pM-Stadium

Der im postoperativen Staging erhobene Befund zum Vorliegen von Fernmetastasen wurde von insgesamt 366 Patienten ermittelt. Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den

Therapiegruppen in Bezug auf den pM-Status nachgewiesen werden (Welch Test: $F(2, 13,33)=3,73$, $p=0,52$).

	xChT M=0,16, SD=0,37, 95%-KI[0,11, 0,21] Gesamt n=249	Standard M=0,30, SD=0,45, 95%-KI[0,21, 0,39] Gesamt n=106	neoFLOT* M=0,17, SD=0,41, 95%-KI[-0,26, 0,60] Gesamt n=11
M0	n=124 49,8%	n=51 48,1%	n=5 45,5%
M1	n=42 16,86	n=33 31,1%	n=1 0,1%
Mx	n=83 33,3%	n=22 20,7%	n=5 45,5%

Tab. 17: pM-Status der unterschiedlichen Therapiegruppen

*In der NeoFLOT-Gruppe bestand aufgrund dürftiger Datenlage nur eine Fallzahl von $n=11$ (vgl. $n_{\text{xChT}}=249$ bzw. $n_{\text{Standard}}=106$). Die Prozentzahlen beziehen sich auf die jeweils o.g. Gesamtanzahl der Patienten, für welche ein M-Stadium aus den Akten zu entnehmen war.

Der postoperative Befund konnte in der Mehrzahl der Fälle den im präoperativen Staging erhobenen M-Status bestätigen. In 245 Fällen konnte allerdings kein Vergleich vorgenommen werden, da die Datenlage entweder zum cM- oder zum pM-Status lückenhaft war.

	n	bestätigt	falsch positiv	falsch negativ
cM0	370	225	n. a.	24
cM1	62	34	10	n. a.

Tab. 18: Vergleich des M-Status aus Staging und Histologie (cM vs. pM)

4.9.1.4. Grading

In den Pathologieberichten fanden sich zu den Differenzierungsgraden der Karzinome in 511 Fällen Angaben (fehlende Werte: $n=29$). Im Gesamtkollektiv galt: $M=2,75$, Median=3,00, $SD=0,52$. In der xChT- und der Standardgruppe fanden sich von G0-G4 alle Differenzierungsgrade, unter den NeoFLOT-Patienten nur G1-3. Bei gegebener Varianzhomogenität (Levene-Test: 0,06) ergab sich in einer ANOVA kein signifikanter Zusammenhang zwischen Differenzierungsgrad und Therapiemethode ($F(2, 509)=0,78$, $p=0,25$).

	n	M	SD	95%-KI
xChT	350	2,74	0,53	2,69, 2,80
Standard	126	2,78	0,50	2,69, 2,87
neoFLOT	36	2,61	0,60	2,41, 2,81

Tab. 19: Fallzahl und mittlerer Differenzierungsgrad der Therapiegruppen

4.9.2. Tumorinfiltration der Nerven, Blut- und Lymphgefäße

Zur Infiltration von peripheren Nerven oder Blut- und Lymphgefäßen (Pn, V, L) wurden insbesondere in den älteren Pathologieberichten keine Angaben gemacht. Die im Folgenden erläuterten Ergebnisse konnten aufgrund der geringen Fallzahl nicht sinnvoll statistisch verwendet werden und sind daher rein deskriptiv zu werten.

	xChT	Standard	neoFLOT
Pn0	n=50 14,3%	n=39 28,9%	n=22 44,9%
Pn1	n=42 12,0%	n=22 16,3%	n=10 20,4%
V0	n=117 33,4%	n=88 65,2%	n=40 81,6%
V1	n=15 4,3%	n=8 5,9%	n=4 8,2%
L0	n=66 18,0%	n=59 43,7%	n=30 61,2%
L1	n=73 20,9%	n=38 28,2%	n=14 28,6%

Tab. 20: Verteilung bezüglich Pn-, V- und L-Status

In allen Kategorien steht der Zusatz 0 für den sicheren Ausschluss einer Gewebeeinfiltration.

4.9.3. Resektionsstatus

Bei Untersuchung auf verbliebendes Tumorgewebe ergab sich folgendes Bild:

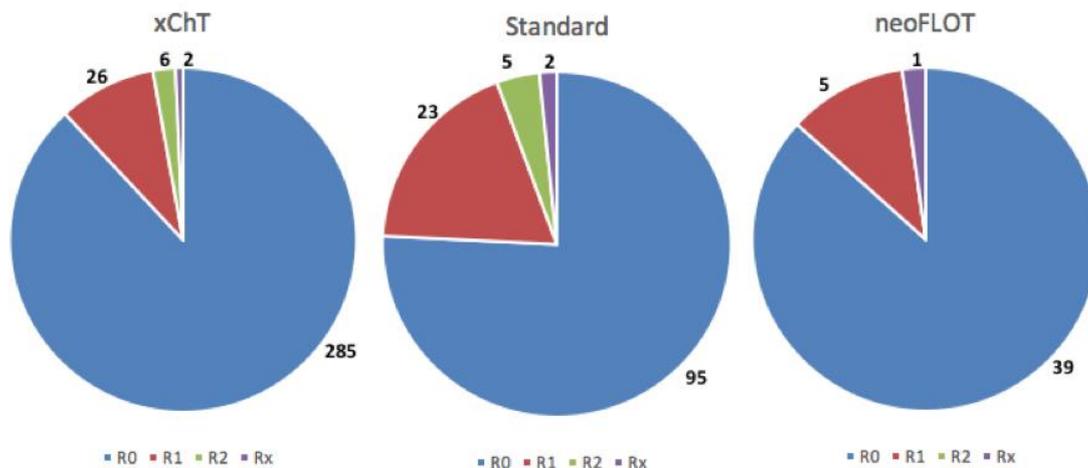


Abb. 18: Resektionsstatus in den einzelnen Therapiegruppen (n, %)

Für die übrigen 51 Fälle lagen keine Daten zum Resektionsstatus vor.

In allen Therapiegruppen konnte in der Mehrheit der Fälle eine R0-Resektion erzielt werden. Hinsichtlich der Frage, ob die NeoFLOT die Chancen einer R0-Resektion erhöhte, erfolgte eine dichotome Berechnung (Werte: 0=R0, 1=mikroskopisches oder makroskopisches Resttumorgewebe vorhanden). Statistisch erwies sich der Resektionsstatus als unabhängig davon, ob eine neoadjuvante konventionelle Chemotherapie oder eine NeoFLOT durchgeführt worden waren (MD=0,12, $p=0,15$, 95%-KI[-0,03, 0,27]). Die R0-Resektionsrate lag im NeoFLOT-Kollektiv bei 86,7%, im Standard-Kollektiv bei 76,0%. Gleichzeitig konnten allerdings signifikant mehr Patienten aus dem xChT-Kollektiv R0-reseziert werden als im Standard-Kollektiv (R0-Resektionsrate xChT: 89,3%; MD=-0,12, $p=0,01$, 95%-KI[-0,21, -0,03]).

4.9.4. Regressionsgrad nach Becker in den Chemotherapiegruppen

Bei dem Großteil der Patienten aus der Standard-Gruppe war der Regressionsgrad leider nicht bestimmt worden (fehlende Werte für 58,9% der Patienten), während der Regressionsgrad bei allen 49 NeoFLOT-Patienten ermittelt werden konnte. Ein Vergleich zwischen der Standard- und der NeoFLOT-Gruppe ist demnach nicht aussagekräftig, die folgenden Daten sind daher rein deskriptiv. Prozentual zeigte sich jedoch ein größerer Anteil von Patienten mit einem Regressionsgrad 1a in der NeoFLOT-Gruppe (18,4% vs. 7,1%). Auch unter Zusammenfassung der Regressionsgrade 1a und b war der Anteil in der NeoFLOT-Gruppe im Vergleich zur Standard-Gruppe immer noch etwas höher (38,8% vs. 35,7%).

	1a		1b		2		3		4	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Standard	4	7,1	16	28,6	11	19,6	24	42,9	1	1,8
neoFLOT	9	18,4	10	20,4	13	26,5	17	34,7	0	0

Tab. 21: Regressionsgrad nach Becker in der NeoFLOT- und Standardgruppe

Die Prozentangaben beziehen sich auf die Patienten mit Daten zum Regressionsgrad in der jeweiligen Therapiegruppe.

4.10. Adjuvante Chemotherapie im weiteren Verlauf

Von den 540 Patienten begannen postoperativ 147 eine adjuvante Chemotherapie. 34 davon stammten aus der Gruppe, die präoperativ mit NeoFLOT therapiert worden war. 59 der adjuvant Therapierten hatten neoadjuvant ein herkömmliches Chemotherapieschema erhalten.

Dieses hatte in den meisten Fällen aus dem Kombinationsschema EOX (n=61) oder einer oralen Monotherapie mit S-1 bestanden, einem Kombinationspräparat aus einer 5-FU-Prodrug sowie Gimeracil und Oteracil (n=34) [322]. 54 waren nicht neoadjuvant vorththerapiert. 32 Patienten wurde zwar eine adjuvante Chemotherapie durch das Tumorboard ausdrücklich empfohlen, ob diese tatsächlich durchgeführt wurde, war der Aktenlage leider nicht zu entnehmen. Zu 113 Patienten konnten keine Daten bezüglich einer adjuvanten Chemotherapie ermittelt werden.

4.11. Spät komplikationen

Die Datenlage bezüglich aufgetretener Spätfolgen war leider aufgrund des teilweise weit zurückliegenden letzten Patientenkontakts dürftig. Zu 246 Patienten konnten keine Angaben ermittelt werden. In 97 Fällen traten gesichert Spätfolgen auf. Häufigste dokumentierte Spätfolge war ein enteroösophagealer Reflux (n=20). Weitere aufgetretene Spät komplikationen umfassten das Dumping Syndrom (n=10), Kachexie (n=5), Anastomosenstenose (n=9) sowie unspezifische chronische Symptome wie Dysphagie, Erbrechen, Meteorismus und Verstopfung.

5. Diskussion

Im Folgenden sollen nun die Qualität des Studienaufbaus sowie die erhobenen Ergebnisse diskutiert und mit den Ergebnissen anderer themenverwandter Studien verglichen werden.

In der Studie zu Magen- und Kardiakarzinomen wurde erstmals die intensiviertere, auf 6 Zyklen prolongierte neoadjuvante Chemotherapie nach dem FLOT-Schema (NeoFLOT) mit verschiedenen bereits etablierten Standardschemata in einem großen Kollektiv (n=540) verglichen. Während Schulz et al. das NeoFLOT-Protokoll auf Effektivität und Toxizität untersucht hatten, legten wir in unserer Arbeit den Fokus auf den Einfluss der NeoFLOT-Therapie auf die perioperative Komplikationsrate sowie das postoperative onkologische Outcome [311]. Zu diesem Zweck wurde eine retrospektive Datenanalyse durchgeführt. Hierbei ergab sich ein gesteigerter Bedarf an Bluttransfusionen im NeoFLOT-Kollektiv gegenüber den anderen Gruppen, der besonders deutlich im Vergleich mit den nicht neoadjuvant vorbehandelten Patienten wurde. Die erreichte R0-Resektionsrate war höher als in der Vergleichsgruppe, jedoch nicht signifikant. Auch bezüglich der tumorassoziierten Sterblichkeit schien das NeoFLOT-Regime gegenüber den Standardschemata unterlegen. Im Hinblick auf Gesamtüberleben, krankheitsfreies Intervall und dem Intervall zwischen Rezidivdiagnose und Todeszeitpunkt zeigte sich das NeoFLOT-Schema weder unter- noch überlegen.

5.1. Diskussion des Studienaufbaus

Insgesamt wurden Daten von 540 Patienten verglichen. Während das xChT- und das Standard-Kollektiv aus Patienten bestand, die zwischen 2002 und 2014 im Klinikum Großhadern operiert worden waren, stammten die NeoFLOT-Patienten aus 11 verschiedenen Zentren in Deutschland. Sie waren im Zeitraum von 2011 bis 2014 operiert worden. Hier ist eine gewisse limitierte Vergleichbarkeit zu bemerken. Die Therapie in unterschiedlichen Zentren bedingt möglicherweise Unterschiede im Transfusionsregime wie z.B. auch in der Notwendigkeit zur Aufnahme auf einer Intensivstation. Letztlich kann auch nicht sicher ausgeschlossen werden, dass die jeweilige Erfahrung der Chirurgen eine mögliche Auswirkung auf die Ergebnisse hat. Da für die Vergleichsgruppen allerdings Patienten aus einem langen Zeitraum eingeschlossen wurden, halten wir den möglichen Zentrumseinfluss für gering. Allerdings sollte für zukünftige Studien mit analogen Fragestellungen ein randomisiert kontrolliertes und prospektives Studiendesign favorisiert werden.

Aufgrund des langen Beobachtungszeitraumes einiger Patienten war die Dokumentation in den Patientenakten teils lückenhaft und konnte nicht in allen Fällen durch den Hausarzt oder das Tumorregister ergänzt werden. Dies galt vor allem für Patienten aus der xChT- und Standard-Gruppe, die zu Beginn des Dokumentationszeitraums behandelt wurden. Eine weitere Differenzierung über deskriptive Statistik hinaus war daher nicht immer möglich, etwa bei der Klassifikation der Komplikationen nach Clavien-Dindo oder beim postoperativen Langzeitverlauf. Auffällig ist, dass im NeoFLOT-Kollektiv im Gegensatz zur Standard-Gruppe keine Modifikationen oder Abbrüche der Chemotherapie vorkamen. Grund hierfür ist, dass nur Patienten in die Auswertung von Schulz et al.

einfließen, die das Studienprotokoll vollständig durchliefen. Demgegenüber wurden in das Vergleichskollektiv mit Standard-Chemotherapie auch die Patienten eingeschlossen, die eine Modifikation des Behandlungsprotokolls erhielten oder sogar vorzeitig die neoadjuvante Therapie abbrachen [311]. Da sich die Anzahl der Patienten mit Änderungen der Chemotherapie allerdings auch im Standard-Kollektiv auf 11,1% beschränkte, wurde diesem Faktor kein relevanter Einfluss zugeschrieben.

5.2. Diskussion der Ergebnisse

5.2.1. Patientencharakteristika

Bezüglich der Geschlechterverteilung deckte sich unser Gesamtkollektiv mit 62,6% männlichen Patienten mit anderen internationalen Studien als auch mit den Informationen des RKI für die Magenkarzinominzidenz in Deutschland [3, 5, 6, 16, 323]. Die homogene Geschlechterverteilung in den drei Therapiegruppen ermöglichte einen optimalen Vergleich unabhängig vom Einflussfaktor Geschlecht. Das mittlere Erkrankungsalter (mE) lag bei 65,3 Jahren, womit unsere Patienten bei Erstdiagnose etwa 10 Jahre jünger waren als nach Angaben des RKI. Dieses gibt für Männer in Deutschland ein mittleres Erkrankungsalter von 72 Jahren an, für Frauen von 75 Jahren [16]. Die meisten internationalen Studien geben allerdings ebenfalls ein mittleres Erkrankungsalter zwischen 60 und 80 Jahren an [3, 100, 324]. Entsprechend des hohen Erkrankungsalters wiesen viele Patienten eine oder mehrere Komorbiditäten auf, welche wiederum das Komplikationsrisiko steigern können [201, 202]. Die Rate an Begleiterkrankungen war vor allem im xChT-Kollektiv hoch, in dem 42,0% zwei oder mehr Komorbiditäten aufwiesen. In der Tendenz waren das Standard- und das NeoFLOT-Kollektiv bezüglich Komorbiditäten gesünder. Dieser Faktor muss bei der Bewertung der Komplikationsinzidenz und des Gesamtüberlebens berücksichtigt werden. Allerdings gilt auch hier die Limitation durch eine teilweise erschwerte Datenerhebung und die Dunkelziffer an Begleiterkrankungen ist potentiell hoch. Insbesondere auch für den Risikofaktor Nikotinkonsum ist unklar, ob nur aktives Rauchen erfasst wurde oder auch früherer Nikotinkonsum dokumentiert wurde.

5.2.1.1 Tumorcharakteristika – Lokalisation, histologischer Tumortyp & cTNM

Entsprechend der von verschiedenen Autoren bereits beschriebenen Häufung proximaler Karzinome zeigte sich in unserem Kollektiv in 36,0% eine Tumorlokalisation im Magenkorpus, in 27,9% allerdings auch die als in der Tendenz abnehmend betrachtete Lokalisation im Antrum [2, 7, 11-13]. 81,5% der Karzinome unseres Kollektivs entsprachen einem Adenokarzinom, davon wurden 44,1% als intestinaler Typ nach Laurén klassifiziert. Diese Verteilung, die bereits in der Studie von Siewert et al. zum Ausdruck gekommen war, spiegelte sich auch in der xChT- und NeoFLOT-Gruppe wider [87]. Die

Standard-Gruppe hingegen wurde mit vermehrt diffusen Adenokarzinomen vorstellig. Eine Zunahme diffuser Karzinome wurde bereits von anderen Autoren beschrieben, auf das Gesamtkollektiv bezogen konnten wir diesen Trend allerdings nicht nachvollziehen [7, 12].

Die meisten eingeschlossenen Patienten hatten – analog der MAGIC-Studie - ein cT2- bzw. cT3-Stadium., womit das Gesamtkollektiv im Staging ein weniger fortgeschrittenes Tumorstadium als zum Beispiel in der FLOT4-Studie aufwies (nahezu $\frac{3}{4}$ mit cT3-4) [100, 325]. Die xChT-Gruppe zeigte allgemein niedrigere Tumorstadien: 100% aller cT1-, 73% aller cT2-Tumore wurden primär operiert. Während fortgeschrittene Stadien (cT3/cT4) in unserer Studie mehrheitlich neoadjuvant chemotherapiert wurden, durchliefen diese Patienten unter Cunningham häufiger die direkte Operation (Surgery Group T4: 8,3% vs. Periop.-Chemotherapy Group T4: 4,4%) [100]. Diese Beobachtung ist der Gruppenrandomisierung der MAGIC-Studie geschuldet und basiert nicht auf einer stadienadaptierten Entscheidung. Einer solchen wurde erst 2006 nach der MAGIC-Studie der Weg bereitet. Die in unserem Kollektiv meist stattgehabte neoadjuvante Chemotherapie bei resektablen cT3- und T4-Karzinomen entspricht der aktuellen Leitlinienempfehlung, welche sich neben den Ergebnissen der MAGIC-Studie vor allem auf die Ergebnisse von Boige et al. stützt [18, 162].

5.2.2 Operationsverfahren – Lymphadenektomie & additive Organresektionen

Gemäß den Empfehlungen der aktuellen S3-Leitlinie erhielt die große Mehrheit der Patienten eine D2-Lymphadenektomie [18]. Dies entspricht auch den Daten von Al-Batran et al. und Schuhmacher et al., in deren Studie 53-96% der Patienten die D2-Lymphadenektomie durchliefen – wobei zu bemerken ist, dass die Patienten aus letzterer Studie allesamt cT3-4-Tumore hatten [183, 325].

Patienten aus der xChT-Gruppe durchliefen im Mittel eine weniger radikale Lymphadenektomie als Patienten der Chemotherapiegruppen. Grund für die im Vergleich zurückhaltendere Herangehensweise könnte einerseits das im präoperativen Staging erhobene niedrigere cTNM-Stadium, andererseits die oben beschriebene höhere Prävalenz von Begleiterkrankungen im xChT-Kollektiv sein. In ihren Studien konnten Hayashi und Jeong bereits zeigen, dass vor allem multiple Komorbiditäten die ausgedehnte Lymphadenektomie riskanter machen [139, 140]. Nichtsdestotrotz handelt es sich dabei um mögliche Ursachen, da die Gründe für Art und Ausmaß des chirurgischen Verfahrens nicht dokumentiert wurden. Im Widerspruch dazu steht, dass die xChT- als auch Standardpatienten im Mittel mehr zusätzliche Organresektionen durchliefen als die NeoFLOT-Patienten. Auch in der EORTC-Studie kam es bei den primär operierten doppelt so häufig zu multiviszeralen Resektionen wie im neoadjuvanten Arm („Surgery alone“: 18%; „Chemotherapy and Surgery“: 9%) [183].

5.2.3. Einfluss der Therapiemethoden auf die Komplikationsrate

Die unterschiedlichen Therapieschemata zeigen naturgemäß eine unterschiedliche Bandbreite möglicher Komplikationen. Wie oben erwähnt wurden zwar alle Patienten aus xChT- und Standardkollektiv im Klinikum Großhadern der Universität München operiert, die NeoFLOT-Patienten allerdings in 11 verschiedenen Zentren in Deutschland. Während in den Jahren 2002 bis 2014 am Standort Großhadern jährlich bis zu 50 Patienten mit Magenkrebs eine (Teil-)Gastrektomie erhielten, sind die Fallzahlen der NeoFLOT-Zentren nicht bekannt. In Kliniken mit geringerer Fallzahl für die komplexe gastroonkologische Chirurgie findet sich allerdings eine erhöhte Frühletalität [142]. Mit hoher Erfahrung des ärztlichen und pflegerischen Teams sinkt auch die Rate an postoperativen Komplikationen. Eine mögliche Fallzahldiskrepanz zwischen dem Klinikum Großhadern und den externen Zentren könnte die Komplikationsrate im NeoFLOT-Kollektiv zugunsten der xChT- und Standardpatienten fälschlicherweise erhöhen. Umgekehrt ist es selbstverständlich möglich, dass die Fallzahlen in den Kliniken mit NeoFLOT-Patienten höher liegen. Um diesen potentiellen Verzerrereffekte zu verhindern und die Ergebnisse dieser Studie zu verifizieren, sollte für zukünftigen Studien die Operation aller Patienten im gleichen Zentrum beziehungsweise in Kliniken mit vergleichbaren Fallzahlen angestrebt werden.

Die Frühkomplikationsrate in unserem Kollektiv betrug insgesamt 29,4%, was sich mit den Beobachtungen anderer aktueller Studien deckt (17,4-32,0%) [139, 326, 327]. Beim Vergleich mit aktuellen Studien zur Komplikationsrate ist zu beachten, dass die Patienten unseres Kollektivs zwischen 2002 und 2014 operiert wurden. Es ist davon auszugehen, dass sich innerhalb dieser großen Zeitspanne einige Fortschritte im perioperativen Management von Magenkarzinompatienten ergeben haben. Durch die zu einem früheren Zeitpunkt operierten Patienten wird die Komplikationsrate des Gesamtkollektivs potentiell in die Höhe getrieben. Diese Hypothese wird gestützt durch die im Vergleich deutlich höhere Komplikationsrate im MAGIC-Trial aus dem Jahr 2006 (45,3-45,7%) [100].

In der Studie von Selby et al. trat eine ösophageale Anastomoseninsuffizienz in 14,7% Fällen auf, ein undichter Duodenalstumpf in 3,8% [222]. In unserem Kollektiv fand sich eine AI-Inzidenz von 7,0%, wobei allerdings nicht zwischen der Lokalisation der Insuffizienz unterschieden wurde. Dies entsprach eher dem Ergebnis einer aktuellen Studie von Tiberio et al. (AI-Inzidenz: 6,6%) [326]. Die Ursache für die Diskrepanz zur Studie von Selby könnte möglicherweise ein höherer Anteil von Patienten mit einem höheren BMI sein, da der mediane BMI in der genannten Studie bei 27 lag. In unserem Kollektiv fand sich eine Adipositas nur bei 6,9%. Wenngleich auch der genaue BMI in unserer Studie nicht erfasst wurde, ist angesichts dieser Zahlen von einem normalgewichtigeren

Kollektiv auszugehen. Auch der mit einer gestörten Wundheilung assoziierte Diabetes mellitus fand sich mit 13,5% in unserem Studienkollektiv seltener als in jenem von Selby (16,4%).

Eine Pneumonie wurde in unserem Kollektiv bei 5,7% der Patienten dokumentiert. Dies entspricht in etwa der in weiteren Studien beschriebenen Pneumonieinzidenz nach Gastrektomie (2,2-7,1%) [135, 328-330].

5.2.3.1. Einfluss der NeoFLOT auf postoperative Komplikationen

Die Ergebnisse der hier vorliegenden Arbeit zeigen, dass die Intensivierung der neoadjuvanten Therapie nicht zu einer signifikanten Erhöhung perioperativer Komplikationen führt. Es ließ sich allerdings ein Trend zu mehr Lymphfisteln im NeoFLOT-Kollektiv feststellen, die jedoch nicht signifikant war. Hier ist zu bedenken, dass die Entwicklung der Lymphfisteln auch auf der größeren Radikalität der Lymphknotenresektion im NeoFLOT-Kollektiv fußen und die Einwirkung der chemotherapeutischen Substanzen nicht ursächlich sein könnte.

In den bisherigen groß angelegten randomisierten Studien konnte kein Nachweis einer Erhöhung der Komplikationsrate durch neoadjuvante Chemotherapie allgemein erbracht werden [170].

Bislang gibt es nur wenige Studien, die ein reguläres FLOT-Schema mit docetaxelfreien Regimen in der Behandlung des Magenkarzinoms vergleichen. Die Auswirkungen eines FLOT-Regimes beziehungsweise eines vergleichbaren Schemas auf chirurgische Komplikationen findet in den meisten Studien keine Beachtung. Eine aktuelle Ausnahme stellt die FLOT4-Studie dar, in welcher ECF und ECX mit dem FLOT-Schema verglichen wurde – hier fanden sich jedoch keine Unterschiede bezüglich medizinischen und chirurgischen Komplikationen. Auch kam es unter FLOT nicht zu einer erhöhten 30- beziehungsweise 90-Tage-Mortalität [325].

In unserem Kollektiv fand sich innerhalb der NeoFLOT-Gruppe eine chirurgische Frühkomplikationsrate von 30,6%. In einer Studie mit Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom und Peritonealmetastasen beschrieben Müller et al. eine Komplikationsrate von 23% unter FLOT-Therapie mit 3 Zyklen sowie HIPEC, Al-Batran et al. erhoben eine chirurgische Komplikationsrate von 20% bei ihren FLOT-Patienten [325, 331]. Im Vergleich dazu hat die intensivierte FLOT/NeoFLOT nur eine geringfügig erhöhte Frühkomplikationsrate, wenngleich auch die Patienten aus der Studie von Müller ausnahmslos fortgeschrittenere Krankheitsstadien aufwiesen als die unseren. Lorenzen et al. beschrieben eine nahezu doppelt so hohe postoperative Morbidität nach Applikation einer neoadjuvanten FLOT-Therapie im Vergleich zum FLO-Schema (ohne Docetaxel; 60% vs. 35,3%). Vorherrschend waren Pneumonien und Wundinfektionen [332]. Beim Vergleich mit der Standard-Gruppe, in welcher 5 Patienten das FLO-Schema erhielten, ergab sich in unserer Studie keine erhöhte Pneumonieinzidenz für die NeoFLOT-Patienten (Standard: 9,7%,

NeoFLOT: 12,9%). Eine direkte Vergleichbarkeit mit der Studie von Lorenzen ist allerdings aufgrund der in die Berechnung einfließenden anderen Standardschemata (zum Beispiel ECF) nicht gegeben.

Der größte, signifikante Unterschied zwischen Patienten mit NeoFLOT-Regime und den anderen Therapiegruppen ergab sich bezüglich des Bedarfs an Bluttransfusionen: NeoFLOT-Patienten zeigten ein etwa fünfmal so hohes Risiko für Transfusionspflichtigkeit wie xChT-Patienten. Auch das Standard-Kollektiv zeigte einen geringeren Transfusionsbedarf.

Bei Bewertung dieses Aspekts gilt es, zwei unterschiedliche Indikationen für die Transfusion zu unterscheiden: die präoperative Anämie (meist myelosuppressiv bedingt) und den intraoperativen Blutverlust. Gemäß den Angaben von Schulz et al. wiesen 11 der NeoFLOT-Patienten eine durch die Chemotherapie verursachte Anämie auf [311]. Aufgrund des retrospektiven Studienaufbaus lässt sich für die Patienten aus den Vergleichsgruppen der präoperative Anämie-Grad nicht bestimmen, sodass hier kein verlässlicher Vergleich möglich ist. Bei der Interpretation des Ergebnisses ergibt sich außerdem erneut die Limitation durch die Versorgung an verschiedenen Kliniken mit verschiedenen hausinternen Standards. Zwar empfiehlt die Leitlinie die Transfusion von Blutprodukten bei anämischen Patienten ab einem Hb-Wert von 8 g/dl [18]. Andere Autoren sahen Transfusionsbedarf bei Krebspatienten bereits ab einem Hb-Wert von <10 g/dl [231]. Die aktuelle Leitlinie der BÄK gibt eine umfassende Empfehlung zur Transfusionsindikation in Abhängigkeit von Hb-Konzentration und Risikofaktoren, räumt aber ein, dass individuelle Faktoren ein von diesen Empfehlungen abweichendes Prozedere durchaus rechtfertigen [333]. Es ist also fraglich, ob die Transfusionsgrenzen zur Indikationsstellung in allen beteiligten Kliniken gleich festgelegt wurden. Hinzu kommt, dass in unserer Studie nicht alle bekannten Risikofaktoren für eine gestörte Blutgerinnung oder die Einnahme gerinnungshemmender Medikamente erfasst wurden. Letztere werden zwar in der Regel vor einem elektiven Eingriff wie der onkologischen Magenresektion abgesetzt, die Zeitintervalle zwischen dem Absetzen der Medikation und dem entsprechenden Eingriff sind allerdings nicht genormt. Vielmehr handelt es sich in den meisten Fällen um ein Abwägen zwischen Blutungs- und Embolierisiko von Fall zu Fall [334, 335].

Somit bleibt offen, ob:

- die NeoFLOT-Patienten unabhängig von ihrer Chemotherapie ein erhöhtes Blutungs- und Anämierisiko hatten,
- möglicherweise eingenommene gerinnungshemmende Präparate in allen Kliniken in einem vergleichbar großen Abstand zur Operation abgesetzt wurden,
- und ob die Transfusionsindikation in den externen Zentren und damit in der NeoFLOT-Gruppe großzügiger gestellt wurde als im Klinikum Großhadern.

5.2.4. Einfluss der Therapie auf Notwendigkeit & Dauer einer Intensivversorgung

In der NeoFLOT-Gruppe bestand ein um etwa 40% größeres Risiko, intensivpflichtig zu werden, als in den Vergleichsgruppen. Bei Betrachtung der Patientencharakteristika scheint dies insbesondere im Vergleich mit dem xChT-Kollektiv überraschend, da letztere Gruppe eine vergleichsweise höhere Prävalenz an Komorbiditäten aufwies. Diese präoperativ schlechtere Konstitution macht die Verlegung auf eine Intensivstation nach der (Teil-)Gastrektomie wahrscheinlicher. Der Großteil der intensivpflichtigen Patienten verbrachte allerdings weniger als 10 Tage auf der Intensivstation. Diese Dauer ist im Vergleich zu Angaben aus der Literatur nicht verlängert [336]. Somit hatten NeoFLOT-Patienten zwar ein insgesamt erhöhtes Risiko für eine intensivmedizinische Behandlung, jedoch keine Verlängerung derselben.

5.2.5. Histologische Befunde des Resektates

Im Gesamtkollektiv zeigten sich in der histologischen Befundung mehrheitlich T2- und T3-Tumore (42% resp. 26,1%) sowie ein positiver Nodalstatus (N1 oder höher: 59,4%). Fernmetastasen wurden in über der Hälfte unserer Patienten ausgeschlossen (M0=53,5%). Dies deckt sich mit den Beobachtungen aus der MAGIC-Studie, wenngleich hier der Trend in Richtung der T3-Tumore ging [100]. Auch in der ACCORD-Studie zeigten sich ebenso mehrheitlich fortgeschrittene Tumore mit positivem Lymphknotenstatus, aber ohne Fernmetastasierung [170]. In einer retrospektiven Datenanalyse aus Südkorea hingegen wurden in mehr als der Hälfte aller Patienten T1-Karzinome diagnostiziert, ebenfalls mit negativem Nodal- (68,1%) und Metastasierungsstatus (95,5%), was sich allerdings durch das dort bereits 1999 eingeführte Screening erklären lässt [337].

Der Vergleich mit internationalen Studien aus dem angelsächsischen Raum wurde dadurch erschwert, dass für die einzelnen Fälle kein UICC-Stadium bestimmt wurde.

5.2.5.1 Einfluss der Therapie auf den pTNM-Status

Allgemein zeigten sich entsprechend der Ergebnisse aus dem präoperativen Staging sowohl im Standard- als auch NeoFLOT-Kollektiv höhere pT-Stadien als in der xChT-Gruppe. Im Vergleich zwischen Standard- und xChT-Gruppe erwies sich dies auch als signifikant. Da die Wirksamkeit der etablierten Schemata aus der Standard-Gruppe bereits in mehreren Studien nachgewiesen wurde, gründet dieses Ergebnis am ehesten auf einer Selektionsverzerrung im retrospektiven Studiendesign: Die xChT-Patienten waren mehrheitlich auch im präoperativen Staging mit einem signifikant niedrigeren Tumorstadien diagnostiziert und dementsprechend vermutlich einer primär operativen Versorgung zugeführt worden.

Verglichen mit dem xChT- und dem Standardkollektiv zeigten sich allerdings im neoFLOT-Kollektiv tendenziell eine höhere pT0-Rate (ca. 30%). Diese Ergebnisse stützen die Hypothese, dass die intensivierte neoadjuvante Chemotherapie effektiv zum Downstaging beiträgt und damit einen positiven Effekt auf das Gesamtüberleben hat.

Eine vergleichbare Entwicklung beim Down-Staging konnte bereits die Arbeitsgruppe um Al-Batran mit dem klassischen FLOT-Schema nachweisen, in welchem die Patienten neoadjuvant lediglich vier Zyklen durchliefen: Verglichen mit Patienten, die einer ECF/ECX-Therapie zugeführt wurden, kam es in der FLOT-Gruppe zu signifikant höheren pT1- und pT0-Raten (25%) – obwohl im Staging bei einem Großteil der Patienten ein cT3- oder cT4-Stadium diagnostiziert worden war [325]. Die vergleichbar etwas höhere Rate an pT1-/pT0-Tumoren im NeoFLOT-Kollektiv deutet auf ein tendenziell verbessertes Downstaging unter intensiviertem Schema (sechs statt vier Zyklen) hin.

Dass die klassische FLOT-Therapie anderen Epirubicin-basierten Schemata beim Downstaging des Nodalstatus überlegen ist konnte in der FLOT4-Studie gezeigt werden [325]. Während sich in unserer Studie keine signifikanten Unterschiede bezüglich des histologischen Nodalstatus ergaben, hatte das NeoFLOT-Regime offenbar einen positiven Einfluss auf das Verhältnis von positiven und insgesamt entnommenen Lymphknoten (Lk-Ratio). Da die Lk-Ratio in verschiedenen Studien als unabhängiger prognostischer Faktor identifiziert werden konnte, unterstützt dieses Ergebnis die Theorie, dass Patienten hinsichtlich des Überlebens von einer intensivierten neoadjuvanten Therapie profitieren können [287, 288, 338]. Die intensivierte neoadjuvante Chemotherapie scheint hier den bislang etablierten Schemata überlegen, wie man am Vergleich zur Standard-Gruppe sehen kann. Allerdings beinhaltete die Standard-Gruppe unterschiedliche zytotoxische Substanzkombinationen, sodass sich die Überlegenheit der NeoFLOT möglicherweise nicht für jedes einzelne Schema reproduzieren lässt. Hier sind gegebenenfalls weitere Studien notwendig, um einen differenzierteren Vergleich zwischen den etablierten Schemata und der NeoFLOT in Bezug auf ihren Einfluss auf die Lk-Ratio ziehen zu können.

Des Weiteren muss bei Betrachtung dieses Ergebnisses beachtet werden, dass zwar zahlreiche Studien den prognostischen Nutzen der Lk-Ratio zeigen konnten, ein einheitlicher signifikanter Cut-off jedoch nicht identifiziert werden konnte [287]. Der Cut-off zwischen günstiger und ungünstiger Prognose in dieser Studie analog zu den Studien von Kavaliauskas und Bando mit 0,25 festgelegt [286].

Da die bisherigen Untersuchungen, einschließlich dieser, alle retrospektiv angelegt waren, sind hier für die Zukunft prospektive Studien zur Definition eines einheitlichen Cut-offs notwendig. Sofern es gelingt, diesen festzulegen, sollte in Erwägung gezogen werden, die Ermittlung der Lk-Ratio

standardmäßig in die Nachsorgeplanung aufzunehmen. So empfiehlt auch die deutsche Leitlinie (derzeit in Bearbeitung) bereits ausdrücklich, im pathologischen Befund die Anzahl untersuchter und befallener Lymphknoten zu dokumentieren [18].

5.2.5.3. Einfluss der Therapie auf den Regressionsgrad

Ein fundierter Vergleich zwischen der Standard- und der NeoFLOT-Gruppe hinsichtlich des Regressionsgrades war aufgrund der lückenhaften Datenlage nicht möglich. Dies ist partiell der Tatsache geschuldet, dass der Regressionsgrad erst im Laufe des Beobachtungsintervalls als Standard für die histopathologische Begutachtung etabliert wurde. Für zukünftige Studien zur Effektivität der NeoFLOT scheint die Bestimmung eines Regressionsgrades allerdings essentiell, um eine valide Aussage über Über- oder Unterlegenheit der intensivierten Chemotherapie gegenüber den Standardschemata treffen zu können. Der erhöhte Anteil an Regressionsgraden 1a und b im NeoFLOT-Kollektiv suggeriert jedoch ein verbessertes Therapieansprechen durch die intensivierte Chemotherapie gegenüber konventionellen Schemata.

5.2.6. Einfluss der Therapie auf den Resektionsstatus

In einer Metaanalyse von vier randomisierten Kontrollstudien zeigte sich eine höhere R0-Resektionsrate für neoadjuvant chemotherapierte Patienten als für primär operierte Patienten [152]. Dieses Ergebnis wird auch von diversen aktuellen Studien gestützt [164, 165]. Auch hier scheint das FLOT-Schema anderen klassischen Chemotherapien (zum Beispiel ECF) überlegen, wie kürzlich auch der FLOT4-Trial mit einer R0-Rate von 84% zeigen konnte [325]. In unserer Studie lag die R0-Rate in der NeoFLOT-Gruppe mit 86,7% höher als im Standardkollektiv (76,0%) und auch leicht über der Rate der FLOT-4 Studie. Dieser Unterschied erwies sich jedoch in der statistischen Berechnung als nicht signifikant. Aufgrund der im Vergleich vergleichsweise niedrigen Fallzahl im NeoFLOT-Kollektiv sowie den durch den multizentrischen Ansatz gegebenenfalls entstehende, retrospektiv nicht klar definierbare Unterschiede in der Behandlung lässt sich jedoch nicht sicher sagen, ob die NeoFLOT-Therapie nicht tatsächlich einen größeren Effekt auf die R0-Resektionsrate hat. Zur optimalen Vergleichbarkeit erscheint daher auch hier ein unizentrisch erhobenes Kollektiv hilfreich, in welchem sich gegebenenfalls der Trend zur höheren R0-Rate signifikant bestärken ließe. Die gegenüber dem FLOT4-Trial minimal höhere R0-Rate könnte zumindest einen Hinweis darauf liefern, dass eine Erweiterung des Schemas um zwei zusätzliche Zyklen die Resektion positiv beeinflusst.

Während sich in unserer Arbeit bezüglich der R0-Resektionsrate kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden neoadjuvant therapierten Gruppen erheben ließ, zeigte sich die xChT-Gruppe überraschenderweise bezüglich des Resektionsstatus der Standard-Gruppe mit einem p-Wert von

0,01 überlegen. Eine mögliche Erklärung liefert der retrospektive Studienaufbau mit der oben beschriebenen konsekutiven Selektionsverzerrung (sh. 5.2.5.1). Das im xChT-Kollektiv mehrheitlich vorliegende frühere Tumorstadium erhöhte die Wahrscheinlichkeit einer R0-Resektion.

5.3. Ausblick

Im retrospektiven Studiendesign erwies sich die intensivierete neoadjuvante Chemotherapie nach NeoFLOT-Schema als geeignete Behandlungsmöglichkeit im Rahmen des multimodalen Therapiekonzepts. Im Vergleich zu Standardprotokollen zeigte sich keine Zunahme der perioperativen Morbidität und Mortalität, dafür aber eine erhöhte Rate an R0-Resektionen. Wenngleich auch die Gesamtkomplikationsrate unter NeoFLOT nicht zunahm, scheinen doch spezifische Komplikationen wie etwa der erhöhte Transfusionsbedarf wahrscheinlicher als bei Applikation von Standardschemata. Die oben genannten Limitationen unserer Studie erlauben diesbezüglich keine abschließende Beurteilung des NeoFLOT-Regimes. Um die Hypothese, das prolongierte Docetaxel-Schema führe zu einem gesteigerten Transfusionsbedarf, adäquat zu untersuchen, bedarf es weiterer Untersuchungen. Um die Ergebnisse der hier dargestellten Studie genauer zu überprüfen erscheint eine prospektiv randomisierte Studie unter Beachtung einzelner Gesichtspunkte sinnvoll:

- Radomisierung für NeoFLOT- vs. FLOT-Schema (sechs vs. vier Zyklen)
- Multizentrische Durchführung in Kliniken mit vergleichbaren Fallzahlen/vergleichbarer Erfahrung in onkologischer Magen Chirurgie
- Detaillierte Dokumentation der präoperativen Laborwerte Hämoglobin, Gerinnungsfaktoren-Aktivität, aPTT, Quick-Wert, Thrombozytenzahl, Fibrinogen und gegebenenfalls Thrombinzeit sowie Antithrombin-III
- Detaillierte Dokumentation der Medikamenteneinnahme, insbesondere der Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern oder Antikoagulanzen, gegebenenfalls auch Ausschluss solcher Patienten
- Standardisiertes Transfusionsregime für alle Zentren

Die von Sugezawa aufgestellte Theorie des erhöhten Transfusionsbedarfes bei größerer Tumormasse, die auch von einer aktuellen Metaanalyse von Sun et al. gestützt wird, muss ebenfalls in die Bewertung einfließen [237, 242]. Daher wäre in der angedachten Studie auch eine die Dokumentation des Tumordurchmessers notwendig.

Aufgrund der bereits beschriebenen nachteiligen Langzeiteffekte perioperativer Bluttransfusionen (erhöhte Rezidivrate, schlechtere 5-Jahres-Überlebensrate, verkürztes tumorassoziertes und Gesamtüberleben) ist die Hypothese einer erhöhten Transfusionspflichtigkeit durch neoFLOT-Therapie durchaus abklärungswürdig [242, 244, 245, 247]. Erst dann lässt sich eine adäquate Nutzen-Risiko-Analyse auch im Hinblick auf den Langzeiteffekt des NeoFLOT-Schemas erstellen.

Des Weiteren bestand zum Zeitpunkt der Erhebung aufgrund der erst kürzlich durchgeführten NeoFLOT-Studie von Schulz et al. bislang keine hinreichende Datenlage zu Langzeitparametern in eben diesem Kollektiv. Dementsprechend ließ sich hier zwischen der Standard- und xChT-Gruppe keine hinreichende Vergleichbarkeit zum NeoFLOT-Kollektiv herstellen. Hier gilt es, zukünftig nach Möglichkeit Daten wie etwa das tumorfreie Intervall, die Rezidivrate oder die 5- und 10-Jahres-Überlebensrate zu erheben, insbesondere unter Berücksichtigung der Hypothese negativer Effekte durch die Applikation von Blutprodukten auf den Langzeitverlauf.

6. Zusammenfassung

Beim Magenkarzinom handelt es sich um eine vergleichsweise häufige Krebserkrankung mit nach wie vor schlechter Prognose. Die aktuelle 5-Jahres-Überlebensrate liegt in Deutschland bei kaum mehr als 30% [3, 323]. Die Entwicklung neuer Ansätze und die Optimierung bestehender Therapieoptionen sind daher von großer Wichtigkeit. Goldstandard ist derzeit ein multimodales Konzept: Die MAGIC-Studie ebnete 2006 den Weg für die perioperative Chemotherapie [100]. Bei der Wahl eines neoadjuvanten Schemas haben sich aufgrund guter Ansprechraten Kombinationstherapien mit 5-FU und Platinderivaten etabliert. Durch Zugabe von Docetaxel lässt sich die Ansprechrate erhöhen sowie das Gesamtüberleben und progressionsfreie Intervall verlängern – wenngleich auch nicht ohne eine gesteigerte Chemotoxizität [339]. Als Konsequenz wurde im sogenannten FLOT-Schema 5-FU, Docetaxel und Oxaliplatin mit Leucovorin kombiniert, was sich als wirksames und vergleichsweise sicheres Protokoll erwies [158].

Die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie hingegen gestaltet sich oft schwierig [193-195]. Häufige Gründe hierfür sind ein unerwarteter postoperativer Krankheitsprogress, Tod des Patienten oder schwerere postoperative Komplikationen, die die Durchführung einer Chemotherapie unmöglich machen [100, 191]. Aus diesem Grund empfiehlt die aktuelle Leitlinie, den Behandlungsfokus bei fortgeschrittenen Tumoren auf den neoadjuvanten Therapieabschnitt zu legen [18]. Schulz et al. erläuterten bereits Durchführbarkeit und Wirksamkeit der auf 6 Zyklen verlängerten Docetaxel-basierten neoadjuvanten Chemotherapie (NeoFLOT) als intensiviertes Regime bei Patienten mit Adenokarzinomen des Magens und des gastroösophagealen Übergangs [311].

In unserer retrospektiv angelegten Studie untersuchten wir nun, ob sich die Toxizität eines intensivierten neoadjuvanten Chemotherapieregimes negativ auf den postoperativen Verlauf auswirkt. Zu diesem Zweck wurden Daten von 540 Patienten mit Magenkarzinom erhoben und die Patienten in drei Gruppen eingeteilt (ChT mit NeoFLOT, ChT mit Standardschema oder primär operativ). Bezüglich klassischer Gastrektomiekomplicationen wie Anastomosenleck, Abszess- und Fistelbildung, Nachblutung oder Ileus erwies sich die prolongierte Chemotherapie als sicheres Regime. Allerdings bestand im NeoFLOT-Kollektiv etwa nahezu achtmal so häufig Bedarf für Bluttransfusionen gegenüber der Standardgruppe, außerdem zeigte sich ein Trend zu häufigeren Lymphfisteln als in den Vergleichsgruppen.

Dementsprechend erwies sich die NeoFLOT-Therapie als durchführbare Behandlungsoption ohne Zunahme der allgemeinen perioperativen Morbidität und Mortalität, dafür aber mit dem positiven Effekt einer erhöhten R0-Resektionsrate. Die Notwendigkeit einer Bluttransfusion erscheint jedoch in der Folge wahrscheinlicher. Das NeoFLOT-Regime ist dementsprechend gegebenenfalls nicht für alle Patienten gleich gut geeignet. Behandler sollten sich der möglicherweise auftretenden Transfusionspflichtigkeit bewusst sein und sorgfältig vorbestehende Risikofaktoren eines Patienten eruieren, zum Beispiel das Vorliegen präoperativer Anämien oder Blutgerinnungsstörungen.

In mehreren Studien wurde bereits der negative Effekt perioperativer Bluttransfusionen auf den postoperativen Heilungsverlauf, das Gesamtüberleben und die Rezidivbildung diskutiert. Zwar konnte mit der hier vorliegenden Studie gezeigt werden, dass die NeoFLOT-Patienten häufiger einer Bluttransfusion bedurften, eine eindeutige Kausalität konnte allerdings nicht gezeigt werden. Um unser Ergebnis zu verifizieren und mögliche Verzerrereffekte zu minimieren, empfiehlt sich ein direkter Vergleich in einem randomisiert, prospektiven Setting.

7. Literaturverzeichnis

1. Wilke, H.J. and E. Van Cutsem, *Current treatments and future perspectives in colorectal and gastric cancer*. Ann Oncol, 2003. **14 Suppl 2**: p. ii49-55.
2. Moehler, M., et al., *Multidisciplinary management of gastric and gastroesophageal cancers*. World J Gastroenterol, 2008. **14**(24): p. 3773-80.
3. Forman, D. and V.J. Burley, *Gastric cancer: global pattern of the disease and an overview of environmental risk factors*. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2006. **20**(4): p. 633-49.
4. Digkila, A. and A.D. Wagner, *Advanced gastric cancer: Current treatment landscape and future perspectives*. World J Gastroenterol, 2016. **22**(8): p. 2403-14.
5. Gallo, A. and C. Cha, *Updates on esophageal and gastric cancers*. World J Gastroenterol, 2006. **12**(20): p. 3237-42.
6. Jemal, A., et al., *Global cancer statistics*. CA Cancer J Clin, 2011. **61**(2): p. 69-90.

7. Bickenbach, K. and V.E. Strong, *Comparisons of Gastric Cancer Treatments: East vs. West*. J Gastric Cancer, 2012. **12**(2): p. 55-62.
8. Miyahara, R., et al., *Prevalence and prognosis of gastric cancer detected by screening in a large Japanese population: data from a single institute over 30 years*. J Gastroenterol Hepatol, 2007. **22**(9): p. 1435-42.
9. Yoo, K.Y., *Cancer control activities in the Republic of Korea*. Jpn J Clin Oncol, 2008. **38**(5): p. 327-33.
10. Ahn, H.S., et al., *Changes in clinicopathological features and survival after gastrectomy for gastric cancer over a 20-year period*. Br J Surg, 2011. **98**(2): p. 255-60.
11. Apisarnthanarax, S. and J.E. Tepper, *Crossroads in the combined-modality management of gastroesophageal junction carcinomas*. Gastrointest Cancer Res, 2008. **2**(5): p. 235-43.
12. Borch, K., et al., *Changing pattern of histological type, location, stage and outcome of surgical treatment of gastric carcinoma*. Br J Surg, 2000. **87**(5): p. 618-26.
13. Carr, R.M. and J.P. Lynch, *At the crossroads in the management of gastroesophageal junction carcinomas--where do we go from here?* Gastrointest Cancer Res, 2008. **2**(5): p. 253-5.
14. Dolan, K., et al., *New classification of oesophageal and gastric carcinomas derived from changing patterns in epidemiology*. Br J Cancer, 1999. **80**(5-6): p. 834-42.
15. Bertuccio, P., et al., *Recent patterns in gastric cancer: a global overview*. Int J Cancer, 2009. **125**(3): p. 666-73.
16. Robert-Koch-Institut, *Krebs in Deutschland 2011/2012*. 2015, Robert Koch Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.: Berlin. p. 34-37.
17. Siewert, J.R., *Magenkarzinom*, in *Onkologische Chirurgie*. 2010, Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
18. Moehler, M., et al., *S3-Leitlinie „Magenkarzinom“*. Zeitschrift für Gastroenterologie, 2011. **49**(4): p. 461-531.
19. Rudiger Siewert, J., et al., *Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: results of surgical therapy based on anatomical/topographic classification in 1,002 consecutive patients*. Ann Surg, 2000. **232**(3): p. 353-61.
20. Rantanen, T., N. Oksala, and J. Sand, *Adenocarcinoma of the Oesophagus and Oesophagogastric Junction: Analysis of Incidence and Risk Factors*. Anticancer Res, 2016. **36**(5): p. 2323-9.
21. Hasegawa, S. and T. Yoshikawa, *Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: incidence, characteristics, and treatment strategies*. Gastric Cancer, 2010. **13**(2): p. 63-73.
22. Huang, J.Q. and R.H. Hunt, *Review article: Helicobacter pylori and gastric cancer--the clinicians' point of view*. Aliment Pharmacol Ther, 2000. **14 Suppl 3**: p. 48-54.
23. Nomura, A., et al., *Helicobacter pylori infection and gastric carcinoma among Japanese Americans in Hawaii*. N Engl J Med, 1991. **325**(16): p. 1132-6.
24. El-Serag, H.B. and A. Sonnenberg, *Ethnic variations in the occurrence of gastroesophageal cancers*. J Clin Gastroenterol, 1999. **28**(2): p. 135-9.
25. Forman, D., et al., *Association between infection with Helicobacter pylori and risk of gastric cancer: evidence from a prospective investigation*. BMJ, 1991. **302**(6788): p. 1302-5.
26. Huang, J.Q., et al., *Meta-analysis of the relationship between Helicobacter pylori seropositivity and gastric cancer*. Gastroenterology, 1998. **114**(6): p. 1169-79.
27. de Vries, A.C., J. Haringsma, and E.J. Kuipers, *The detection, surveillance and treatment of premalignant gastric lesions related to Helicobacter pylori infection*. Helicobacter, 2007. **12**(1): p. 1-15.
28. Crew, K.D. and A.I. Neugut, *Epidemiology of gastric cancer*. World J Gastroenterol, 2006. **12**(3): p. 354-62.
29. Kapadia, C.R., *Gastric atrophy, metaplasia, and dysplasia: a clinical perspective*. J Clin Gastroenterol, 2003. **36**(5 Suppl): p. S29-36; discussion S61-2.
30. Arnold, C., *Verdauung - Allgemeine und spezielle Pathophysiologie*, in *Klinische Pathophysiologie*, W. Siegenthaler, et al., Editor. 2006, Georg-Thieme-Verlag Stuttgart. p. 803-816.

31. Koshida, Y., et al., *Association of Helicobacter pylori-dependent gastritis with gastric carcinomas in young Japanese patients: histopathological comparison of diffuse and intestinal type cancer cases*. *Histopathology*, 2000. **37**(2): p. 124-30.
32. Uemura, N., et al., *Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer*. *N Engl J Med*, 2001. **345**(11): p. 784-9.
33. Nagini, S., *Carcinoma of the stomach: A review of epidemiology, pathogenesis, molecular genetics and chemoprevention*. *World J Gastrointest Oncol*, 2012. **4**(7): p. 156-69.
34. Song, P., L. Wu, and W. Guan, *Dietary Nitrates, Nitrites, and Nitrosamines Intake and the Risk of Gastric Cancer: A Meta-Analysis*. *Nutrients*, 2015. **7**(12): p. 9872-95.
35. Gonzalez, C.A., et al., *Smoking and the risk of gastric cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC)*. *Int J Cancer*, 2003. **107**(4): p. 629-34.
36. Chao, A., et al., *Cigarette smoking, use of other tobacco products and stomach cancer mortality in US adults: The Cancer Prevention Study II*. *Int J Cancer*, 2002. **101**(4): p. 380-9.
37. Marrelli, D., et al., *Frequency of Familial Gastric Cancer*, in *Spotlight on Familial and Hereditary Gastric Cancer*, G. Corso, et al, Editor. 2013, Springer Dordrecht. p. 12-16.
38. Foschi, R., et al., *Family history of cancer and stomach cancer risk*. *Int J Cancer*, 2008. **123**(6): p. 1429-32.
39. Dhillon, P.K., et al., *Family history of cancer and risk of esophageal and gastric cancers in the United States*. *Int J Cancer*, 2001. **93**(1): p. 148-52.
40. Lichtenstein, P., et al., *Environmental and heritable factors in the causation of cancer--analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland*. *N Engl J Med*, 2000. **343**(2): p. 78-85.
41. Carvalho, J., et al., *E-Cadherin Germline Mutations*, in *Spotlight on Familial and Hereditary Gastric Cancer*, G. Corso, et al, Editor. 2013, Springer Dordrecht. p. 36-44.
42. Correa, P. and M.B. Piazuelo, *The gastric precancerous cascade*. *J Dig Dis*, 2012. **13**(1): p. 2-9.
43. Dinis-Ribeiro, M., et al., *Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHSO), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED)*. *Endoscopy*, 2012. **44**(1): p. 74-94.
44. Tatsuta, M., et al., *Fundal atrophic gastritis as a risk factor for gastric cancer*. *Int J Cancer*, 1993. **53**(1): p. 70-4.
45. Watari, J., et al., *Helicobacter pylori associated chronic gastritis, clinical syndromes, precancerous lesions, and pathogenesis of gastric cancer development*. *World J Gastroenterol*, 2014. **20**(18): p. 5461-73.
46. Vieth, M., *Pathologische Anatomie und Histologie*, in *Gastroenterologie*, W. Fischbach, et al., Editor. 2008, Georg Thieme Verlag Stuttgart. p. 486-504.
47. Park, Y.H. and N. Kim, *Review of atrophic gastritis and intestinal metaplasia as a premalignant lesion of gastric cancer*. *J Cancer Prev*, 2015. **20**(1): p. 25-40.
48. Rugge, M., et al., *Gastric dysplasia: the Padova international classification*. *Am J Surg Pathol*, 2000. **24**(2): p. 167-76.
49. Sung, J.K., *Diagnosis and management of gastric dysplasia*. *Korean J Intern Med*, 2016. **31**(2): p. 201-9.
50. Kim, J.M., et al., *Diagnosis of gastric epithelial neoplasia: Dilemma for Korean pathologists*. *World J Gastroenterol*, 2011. **17**(21): p. 2602-10.
51. Rugge, M., et al., *The long term outcome of gastric non-invasive neoplasia*. *Gut*, 2003. **52**(8): p. 1111-6.
52. Yamada, H., et al., *Long-term follow-up study of gastric adenoma/dysplasia*. *Endoscopy*, 2004. **36**(5): p. 390-6.
53. Lansdown, M., et al., *High grade dysplasia of the gastric mucosa: a marker for gastric carcinoma*. *Gut*, 1990. **31**(9): p. 977-83.
54. Di Gregorio, C., et al., *Gastric dysplasia. A follow-up study*. *Am J Gastroenterol*, 1993. **88**(10): p. 1714-9.

55. Rugge, M., et al., *Gastric epithelial dysplasia: a prospective multicenter follow-up study from the Interdisciplinary Group on Gastric Epithelial Dysplasia*. *Hum Pathol*, 1991. **22**(10): p. 1002-8.
56. Kuipers, E.J., et al., *Helicobacter pylori and atrophic gastritis: importance of the cagA status*. *J Natl Cancer Inst*, 1995. **87**(23): p. 1777-80.
57. Parsonnet, J., et al., *Risk for gastric cancer in people with CagA positive or CagA negative Helicobacter pylori infection*. *Gut*, 1997. **40**(3): p. 297-301.
58. Queiroz, D.M., et al., *cagA-positive Helicobacter pylori and risk for developing gastric carcinoma in Brazil*. *Int J Cancer*, 1998. **78**(2): p. 135-9.
59. Shimoyama, T., et al., *CagA seropositivity associated with development of gastric cancer in a Japanese population*. *J Clin Pathol*, 1998. **51**(3): p. 225-8.
60. Baik, S.C., et al., *Increased oxidative DNA damage in Helicobacter pylori-infected human gastric mucosa*. *Cancer Res*, 1996. **56**(6): p. 1279-82.
61. Ding, S.Z., et al., *Helicobacter pylori infection induces oxidative stress and programmed cell death in human gastric epithelial cells*. *Infect Immun*, 2007. **75**(8): p. 4030-9.
62. Umeda, M., et al., *Helicobacter pylori CagA causes mitotic impairment and induces chromosomal instability*. *J Biol Chem*, 2009. **284**(33): p. 22166-72.
63. El-Omar, E.M., et al., *Increased risk of noncardia gastric cancer associated with proinflammatory cytokine gene polymorphisms*. *Gastroenterology*, 2003. **124**(5): p. 1193-201.
64. Furuta, T., et al., *Interleukin 1beta polymorphisms increase risk of hypochlorhydria and atrophic gastritis and reduce risk of duodenal ulcer recurrence in Japan*. *Gastroenterology*, 2002. **123**(1): p. 92-105.
65. Machado, J.C., et al., *Interleukin 1B and interleukin 1RN polymorphisms are associated with increased risk of gastric carcinoma*. *Gastroenterology*, 2001. **121**(4): p. 823-9.
66. Kirsch, J., *Magen (Gaster)*, in *Duale Reihe Anatomie*, G. Aumüller, et al, Editor. 2014, Georg-Thieme-Verlag Stuttgart. p. 693-702.
67. Schünke, M., et al., *Organe des Verdauungssystems und ihre Leitungsbahnen*, in *Prometheus LernAtlas der Anatomie, Band 3*. 2015, Georg-Thieme-Verlag Stuttgart. p. 228-289.
68. Lüllmann-Rauch, R., *Speiseröhre und Magen-Darm-Kanal*, in *Taschenlehrbuch Histologie*. 2015, Georg-Thieme-Verlag Stuttgart. p. 411-436.
69. Linß, W., Fanghänel, J., *Digestionssystem*, in *Histologie*. 1998, Walter de Gruyter. p. 176-183.
70. Wilk, M., *Anatomie und Physiologie des Gastrointestinaltraktes*, in *Magen-Darm-Trakt*, T. Lüscher, et al., Editor. 2013, Springer-Verlag Berlin Heidelberg. p. 1-22.
71. Sano, T., et al., *Radical lymphadenectomy in the management of early gastric cancer*. *Br J Surg*, 1997. **84**(4): p. 581-2.
72. Xu, S., et al., *Consistency mapping of 16 lymph node stations in gastric cancer by CT-based vessel-guided delineation of 255 patients*. *Oncotarget*, 2017. **8**(25): p. 41465-41473.
73. Kreis, M.e.a., *Moderne Chirurgie des Magen- und Kardiakarzinoms*. 2017: Springer, Berlin, Heidelberg.
74. Japanese Gastric Cancer, A., *Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition*. *Gastric Cancer*, 2011. **14**(2): p. 101-12.
75. Oldenburg, A. and T. Albrecht, *[Baseline and contrast-enhanced ultrasound of the liver in tumor patients]*. *Ultraschall Med*, 2008. **29**(5): p. 488-98.
76. Chen, C.H., C.C. Yang, and Y.H. Yeh, *Preoperative staging of gastric cancer by endoscopic ultrasound: the prognostic usefulness of ascites detected by endoscopic ultrasound*. *J Clin Gastroenterol*, 2002. **35**(4): p. 321-7.
77. Sultan, J., et al., *Endoscopic ultrasonography-detected low-volume ascites as a predictor of inoperability for oesophagogastric cancer*. *Br J Surg*, 2008. **95**(9): p. 1127-30.
78. Dietrich, C.F., Faiss, S., *Ösophagus, Magen Duodenum*, in *Endosonographie - Lehrbuch und Atlas des endoskopischen Ultraschalls*, C.F. Dietrich, Editor. 2008, Georg Thieme Verlag KG. p. 178.

79. Power, D.G., et al., *Endoscopic ultrasound can improve the selection for laparoscopy in patients with localized gastric cancer*. J Am Coll Surg, 2009. **208**(2): p. 173-8.
80. Shimada, H., et al., *Clinical significance of serum tumor markers for gastric cancer: a systematic review of literature by the Task Force of the Japanese Gastric Cancer Association*. Gastric Cancer, 2014. **17**(1): p. 26-33.
81. Sun, Z. and N. Zhang, *Clinical evaluation of CEA, CA19-9, CA72-4 and CA125 in gastric cancer patients with neoadjuvant chemotherapy*. World J Surg Oncol, 2014. **12**: p. 397.
82. Tsai, M.M., et al., *Potential prognostic, diagnostic and therapeutic markers for human gastric cancer*. World J Gastroenterol, 2014. **20**(38): p. 13791-803.
83. Cidon, E.U. and R. Bustamante, *Gastric cancer: tumor markers as predictive factors for preoperative staging*. J Gastrointest Cancer, 2011. **42**(3): p. 127-30.
84. Siewert J. R., *Chirurgie*. 7. ed. 2001: Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
85. Huang, Q. and X. Zou, *Clinicopathology of Early Gastric Carcinoma: An Update for Pathologists and Gastroenterologists*. Gastrointest Tumors, 2017. **3**(3-4): p. 115-124.
86. Borrmann, R., *Geschwülste des Magens*. Handbuch der Speziellen Pathologischen Anatomie und Histologie. Vol. IV./I. 1928: Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
87. Siewert, J.R. and H.J. Stein, *Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction*. Br J Surg, 1998. **85**(11): p. 1457-9.
88. Siewert J. R., e.a., *Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs (AEG-Karzinom), sog. Kardiakarzinom*, in *Onkologische Chirurgie*. 2010, Springer-Verlag Berlin Heidelberg. p. 510-518.
89. Deng, J.Y. and H. Liang, *Adenocarcinoma of esophagogastric junction*. Chin J Cancer Res, 2014. **26**(4): p. 362-3.
90. Schuhmacher, C., et al., *[The new TNM classification of tumors of the esophagogastric junction. Surgical consequences]*. Chirurg, 2012. **83**(1): p. 23-30.
91. Lauwers, G.Y., et al., *Gastric carcinoma*. 4 ed. WHO Classifications of Tumours of the Digestive System, ed. F.T. Bosman, et al. Vol. 3. 2010, Lyon: IARC.
92. Hu, B., et al., *Gastric cancer: Classification, histology and application of molecular pathology*. J Gastrointest Oncol, 2012. **3**(3): p. 251-61.
93. Park, H.K., et al., *Mixed Carcinoma as an Independent Prognostic Factor in Submucosal Invasive Gastric Carcinoma*. J Korean Med Sci, 2016. **31**(6): p. 866-72.
94. 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**: p. 31-49.
95. Chen, Y.C., et al., *Clinicopathological Variation of Lauren Classification in Gastric Cancer*. Pathol Oncol Res, 2016. **22**(1): p. 197-202.
96. Amin, M.B.e.a., *AJCC Cancer Staging Manual*. 8 ed. 2017: Springer International Publishing.
97. American Joint Committee on Cancer, A., *AJCC Cancer Staging Manual*. 5. ed. 1997: Lippincott-Raven Publishers.
98. Sobin, L.H., Wittekind, Ch. , *TNM Classification of Malignant Tumours*. 6 ed. 2002: John Wiley & Sons.
99. Ahn, H.S., et al., *Gastric cancer staging with radiologic imaging modalities and UICC staging system*. Dig Surg, 2013. **30**(2): p. 142-9.
100. Cunningham, D., et al., *Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer*. N Engl J Med, 2006. **355**(1): p. 11-20.
101. Knight, G., et al., *Neoadjuvant or adjuvant therapy for resectable gastric cancer: a systematic review and practice guideline for North America*. Gastric Cancer, 2013. **16**(1): p. 28-40.
102. Anderson, I.D. and I.M. MacIntyre, *Symptomatic outcome following resection of gastric cancer*. Surg Oncol, 1995. **4**(1): p. 35-40.
103. Uedo, N., Y. Takeuchi, and R. Ishihara, *Endoscopic management of early gastric cancer: endoscopic mucosal resection or endoscopic submucosal dissection: data from a Japanese high-volume center and literature review*. Ann Gastroenterol, 2012. **25**(4): p. 281-290.

104. Macdonald, J.S., et al., *Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction*. N Engl J Med, 2001. **345**(10): p. 725-30.
105. Hundahl, S.A., et al., *Surgical treatment variation in a prospective, randomized trial of chemoradiotherapy in gastric cancer: the effect of undertreatment*. Ann Surg Oncol, 2002. **9**(3): p. 278-86.
106. Katai, H., et al., *Gastric cancer surgery in the elderly without operative mortality*. Surg Oncol, 2004. **13**(4): p. 235-8.
107. Hölscher, H., et al., *Individualisierte Chirurgie des Magenkarzinoms*, in *Gastrointestinale Operationen und technische Varianten*, M. Korenkov, et al., Editor. 2013, Springer-Verlag Berlin Heidelberg. p. 105-148.
108. Catalano, V., et al., *Gastric cancer*. Crit Rev Oncol Hematol, 2005. **54**(3): p. 209-41.
109. Thompson, G.B., J.A. van Heerden, and M.G. Sarr, *Adenocarcinoma of the stomach: are we making progress?* Lancet, 1993. **342**(8873): p. 713-8.
110. Bozzetti, F., et al., *Subtotal versus total gastrectomy for gastric cancer: five-year survival rates in a multicenter randomized Italian trial*. Italian Gastrointestinal Tumor Study Group. Ann Surg, 1999. **230**(2): p. 170-8.
111. Wang, J.F., et al., *Laparoscopic gastrectomy versus open gastrectomy for elderly patients with gastric cancer: a systematic review and meta-analysis*. World J Surg Oncol, 2016. **14**: p. 90.
112. Kostakis, I.D., et al., *Comparison Between Minimally Invasive and Open Gastrectomy for Gastric Cancer in Europe: A Systematic Review and Meta-analysis*. Scand J Surg, 2017. **106**(1): p. 3-20.
113. Sakuramoto, S., et al., *Laparoscopy-assisted pancreas- and spleen-preserving total gastrectomy for gastric cancer as compared with open total gastrectomy*. Surg Endosc, 2009. **23**(11): p. 2416-23.
114. Association, J.G.C., *Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver. 3)*. Gastric Cancer, 2011. **14**(2): p. 113-23.
115. Ohe, H., et al., *Prognostic value of the distance of proximal resection margin in patients who have undergone curative gastric cancer surgery*. World J Surg Oncol, 2014. **12**: p. 296.
116. Spicer, J., et al., *Diagnostic accuracy and utility of intraoperative microscopic margin analysis of gastric and esophageal adenocarcinoma*. Ann Surg Oncol, 2014. **21**(8): p. 2580-6.
117. Horstmann, O., *Prospektiv-randomisierter Vergleich der D3- und D4-Lymphadenektomie beim fortgeschrittenen Magenkarzinom*. Viszeralchirurgie, 2000. **35**(3): p. 235-236.
118. Siewert J. R., B.K.e.a., *Relevant Prognostic Factors in Gastric Cancer: Ten-Year Results of the German Gastric Cancer Study*. Annals of Surgery, 1998. **228**(4): p. 449-461.
119. Songun, I., et al., *Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial*. Lancet Oncol, 2010. **11**(5): p. 439-49.
120. Wu, C.W., et al., *Nodal dissection for patients with gastric cancer: a randomised controlled trial*. Lancet Oncol, 2006. **7**(4): p. 309-15.
121. Roukos, D.H., *Extended lymphadenectomy in gastric cancer: when, for whom and why*. Ann R Coll Surg Engl, 1998. **80**(1): p. 16-24.
122. Baba, H., et al., *Prognostic factors for noncurative gastric cancer: univariate and multivariate analyses*. J Surg Oncol, 1992. **51**(2): p. 104-8.
123. Barbour, A.P., et al., *Lymphadenectomy for adenocarcinoma of the gastroesophageal junction (GEJ): impact of adequate staging on outcome*. Ann Surg Oncol, 2007. **14**(2): p. 306-16.
124. Karpeh, M.S., et al., *Lymph node staging in gastric cancer: is location more important than Number? An analysis of 1,038 patients*. Ann Surg, 2000. **232**(3): p. 362-71.
125. Lee, H.K., et al., *Influence of the number of lymph nodes examined on staging of gastric cancer*. Br J Surg, 2001. **88**(10): p. 1408-12.
126. McCulloch, P., et al., *Extended versus limited lymph nodes dissection technique for adenocarcinoma of the stomach*. Cochrane Database Syst Rev, 2004(4): p. CD001964.

127. Bare, M., et al., *In-hospital mortality after stomach cancer surgery in Spain and relationship with hospital volume of interventions*. BMC Public Health, 2009. **9**: p. 312.
128. Biffi, R., et al., *Extended lymph node dissection without routine spleno-pancreatectomy for treatment of gastric cancer: low morbidity and mortality rates in a single center series of 250 patients*. J Surg Oncol, 2006. **93**(5): p. 394-400.
129. Bonenkamp, J.J., et al., *Quality control of lymph node dissection in the Dutch randomized trial of D1 and D2 lymph node dissection for gastric cancer*. Gastric Cancer, 1998. **1**(2): p. 152-159.
130. Bonenkamp, J.J., et al., *Extended lymph-node dissection for gastric cancer*. N Engl J Med, 1999. **340**(12): p. 908-14.
131. Degiuli, M., et al., *Morbidity and mortality after D1 and D2 gastrectomy for cancer: interim analysis of the Italian Gastric Cancer Study Group (IGCSG) randomised surgical trial*. Eur J Surg Oncol, 2004. **30**(3): p. 303-8.
132. Edwards, P., et al., *Prospective comparison of D1 vs modified D2 gastrectomy for carcinoma*. Br J Cancer, 2004. **90**(10): p. 1888-92.
133. Ferri, L.E., et al., *Perioperative docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil (DCF) for locally advanced esophageal and gastric adenocarcinoma: a multicenter phase II trial*. Ann Oncol, 2012. **23**(6): p. 1512-7.
134. Marubini, E., et al., *Lymphadenectomy in gastric cancer: prognostic role and therapeutic implications*. Eur J Surg Oncol, 2002. **28**(4): p. 406-12.
135. Sasako, M., et al., *D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer*. N Engl J Med, 2008. **359**(5): p. 453-62.
136. Maehara, Y., et al., *Time trends of surgical treatment and the prognosis for Japanese patients with gastric cancer*. Br J Cancer, 2000. **83**(8): p. 986-91.
137. Lamb, P., et al., *Gastric cancer surgery--a balance of risk and radicality*. Ann R Coll Surg Engl, 2008. **90**(3): p. 235-42.
138. Nienhueser, H., et al., *Surgery of gastric cancer and esophageal cancer: Does age matter?* J Surg Oncol, 2015. **112**(4): p. 387-95.
139. Jeong, O., et al., *Effect of age on surgical outcomes of extended gastrectomy with D2 lymph node dissection in gastric carcinoma: prospective cohort study*. Ann Surg Oncol, 2010. **17**(6): p. 1589-96.
140. Hayashi, T., et al., *Severity of complications after gastrectomy in elderly patients with gastric cancer*. World J Surg, 2012. **36**(9): p. 2139-45.
141. Maruyama, K., et al., *Should systematic lymph node dissection be recommended for gastric cancer?* Eur J Cancer, 1998. **34**(10): p. 1480-9.
142. Meyer, H.J., et al., *[Current S3 guidelines on surgical treatment of gastric carcinoma]*. Chirurg, 2012. **83**(1): p. 31-7.
143. Chin, A.C. and N.J. Espat, *Total gastrectomy: options for the restoration of gastrointestinal continuity*. Lancet Oncol, 2003. **4**(5): p. 271-6.
144. Jähne, J.e.a., *Rekonstruktion und Ernährung nach Gastrektomie*. Aktuelle Ernährungsmedizin, 2011. **36**(1): p. 50-53.
145. Schumpelick, V.e.a., *Kurzlehrbuch Chirurgie*. 2010: Georg Thieme Verlag.
146. Lehnert, T. and K. Buhl, *Techniques of reconstruction after total gastrectomy for cancer*. Br J Surg, 2004. **91**(5): p. 528-39.
147. Nakane, Y., et al., *Jejunal pouch reconstruction after total gastrectomy for cancer. A randomized controlled trial*. Ann Surg, 1995. **222**(1): p. 27-35.
148. Horvath, O.P., et al., *Nutritional and life-quality consequences of aboral pouch construction after total gastrectomy: a randomized, controlled study*. Eur J Surg Oncol, 2001. **27**(6): p. 558-63.
149. Gertler, R., et al., *Pouch vs. no pouch following total gastrectomy: meta-analysis and systematic review*. Am J Gastroenterol, 2009. **104**(11): p. 2838-51.
150. Fein, M., et al., *Long-term benefits of Roux-en-Y pouch reconstruction after total gastrectomy: a randomized trial*. Ann Surg, 2008. **247**(5): p. 759-65.

151. Fu, T., et al., *Neoadjuvant chemoradiation therapy for resectable esophago-gastric adenocarcinoma: a meta-analysis of randomized clinical trials*. BMC Cancer, 2015. **15**: p. 322.
152. Ge, L., et al., *Effectiveness of 5-fluorouracil-based neoadjuvant chemotherapy in locally-advanced gastric/gastroesophageal cancer: a meta-analysis*. World J Gastroenterol, 2012. **18**(48): p. 7384-93.
153. Wagner, A.D., et al., *Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data*. J Clin Oncol, 2006. **24**(18): p. 2903-9.
154. Webb, A., et al., *Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced esophagogastric cancer*. J Clin Oncol, 1997. **15**(1): p. 261-7.
155. Waters, J.S., et al., *Long-term survival after epirubicin, cisplatin and fluorouracil for gastric cancer: results of a randomized trial*. Br J Cancer, 1999. **80**(1-2): p. 269-72.
156. Bamias, A., et al., *Epirubicin, cisplatin, and protracted venous infusion of 5-fluorouracil for esophagogastric adenocarcinoma: response, toxicity, quality of life, and survival*. Cancer, 1996. **77**(10): p. 1978-85.
157. Ajani, J.A., et al., *Phase II multi-institutional randomized trial of docetaxel plus cisplatin with or without fluorouracil in patients with untreated, advanced gastric, or gastroesophageal adenocarcinoma*. J Clin Oncol, 2005. **23**(24): p. 5660-7.
158. Al-Batran, S.E., et al., *Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie*. J Clin Oncol, 2008. **26**(9): p. 1435-42.
159. Al-Batran, S.E., et al., *The feasibility of triple-drug chemotherapy combination in older adult patients with oesophagogastric cancer: a randomised trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (FLOT65+)*. Eur J Cancer, 2013. **49**(4): p. 835-42.
160. Chua, Y.J. and D. Cunningham, *The UK NCRI MAGIC trial of perioperative chemotherapy in resectable gastric cancer: implications for clinical practice*. Ann Surg Oncol, 2007. **14**(10): p. 2687-90.
161. Cunningham, D., et al., *Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer*. N Engl J Med, 2008. **358**(1): p. 36-46.
162. Boige, V.e.a., *Final results of a randomized trial comparing preoperative 5-fluorouracil (F)/cisplatin (P) to surgery alone in adenocarcinoma of stomach and lower esophagus (ASLE): FNLC ACCORD07-FFCD9703 trial*. Journal of Clinical Oncology, 2007. **25**(18): p. 4510-4510.
163. Zhao, Q., et al., *Concurrent Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Siewert II and III Adenocarcinoma at Gastroesophageal Junction*. Am J Med Sci, 2015. **349**(6): p. 472-6.
164. Hashemzadeh, S., et al., *The effects of neoadjuvant chemotherapy on resectability of locally-advanced gastric adenocarcinoma: a clinical trial*. Int J Surg, 2014. **12**(10): p. 1061-9.
165. Wang, L.B., et al., *Neoadjuvant chemotherapy versus surgery alone for locally advanced gastric cancer: a retrospective comparative study*. Hepatogastroenterology, 2008. **55**(86-87): p. 1895-8.
166. Kim, M.S., et al., *Neoadjuvant chemoradiotherapy followed by D2 gastrectomy in locally advanced gastric cancer*. World J Gastroenterol, 2015. **21**(9): p. 2711-8.
167. Starling, N. and D. Cunningham, *The role of systemic therapy for localised gastric cancer*. Ann Oncol, 2006. **17 Suppl 10**: p. x115-21.
168. Jiang, L., et al., *Survival benefit of neoadjuvant chemotherapy for resectable cancer of the gastric and gastroesophageal junction: a meta-analysis*. J Clin Gastroenterol, 2015. **49**(5): p. 387-94.
169. Bosset, J.F., et al., *Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous-cell cancer of the esophagus*. N Engl J Med, 1997. **337**(3): p. 161-7.
170. Ychou, M., et al., *Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNLC and FFCD multicenter phase III trial*. J Clin Oncol, 2011. **29**(13): p. 1715-21.
171. Li, W., et al., *Neoadjuvant chemotherapy for advanced gastric cancer: a meta-analysis*. World J Gastroenterol, 2010. **16**(44): p. 5621-8.

172. Nio, Y., et al., *A randomized consent design trial of neoadjuvant chemotherapy with tegafur plus uracil (UFT) for gastric cancer--a single institute study*. *Anticancer Res*, 2004. **24**(3b): p. 1879-87.
173. Glimelius, B., et al., *Randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer*. *Ann Oncol*, 1997. **8**(2): p. 163-8.
174. D'Ugo, D., et al., *Preoperative treatment and surgery in gastric cancer: friends or foes?* *Lancet Oncol*, 2009. **10**(2): p. 191-5.
175. Songun, I., et al., *Chemotherapy for operable gastric cancer: results of the Dutch randomised FAMTX trial. The Dutch Gastric Cancer Group (DGCG)*. *Eur J Cancer*, 1999. **35**(4): p. 558-62.
176. Feng, D., et al., *Surgical outcomes in patients with locally advanced gastric cancer treated with S-1 and oxaliplatin as neoadjuvant chemotherapy*. *World J Surg Oncol*, 2015. **13**: p. 11.
177. Qi, X., et al., *Management of advanced gastric cancer: An overview of major findings from meta-analysis*. *Oncotarget*, 2016. **7**(47): p. 78180-78205.
178. Berger, A.K. and D. Jager, *[Multimodal oncological therapy concepts, chemotherapy and immunosuppressive drugs: effects on surgical morbidity and mortality]*. *Chirurg*, 2013. **84**(11): p. 930-6.
179. An, J.Y., et al., *Surgical complications in gastric cancer patients preoperatively treated with chemotherapy: their risk factors and clinical relevance*. *Ann Surg Oncol*, 2012. **19**(8): p. 2452-8.
180. Kosaka, T., et al., *Impact of Neoadjuvant Chemotherapy Among Patients with Pancreatic Fistula After Gastrectomy for Advanced Gastric Cancer*. *Anticancer Res*, 2016. **36**(4): p. 1773-7.
181. Ahn, H.S., et al., *Effect of neoadjuvant chemotherapy on postoperative morbidity and mortality in patients with locally advanced gastric cancer*. *Br J Surg*, 2014. **101**(12): p. 1560-5.
182. Teoule, P., et al., *Impact of Neoadjuvant Chemotherapy on Postoperative Morbidity after Gastrectomy for Gastric Cancer*. *Dig Surg*, 2015. **32**(4): p. 229-37.
183. Schuhmacher, C., et al., *Neoadjuvant chemotherapy compared with surgery alone for locally advanced cancer of the stomach and cardia: European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized trial 40954*. *J Clin Oncol*, 2010. **28**(35): p. 5210-8.
184. Bartlett, E.K., et al., *Morbidity and mortality after total gastrectomy for gastric malignancy using the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program database*. *Surgery*, 2014. **156**(2): p. 298-304.
185. Earle, C.C. and J.A. Maroun, *Adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer in non-Asian patients: revisiting a meta-analysis of randomised trials*. *Eur J Cancer*, 1999. **35**(7): p. 1059-64.
186. Kim, S., et al., *An observational study suggesting clinical benefit for adjuvant postoperative chemoradiation in a population of over 500 cases after gastric resection with D2 nodal dissection for adenocarcinoma of the stomach*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005. **63**(5): p. 1279-85.
187. Mari, E., et al., *Efficacy of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer: a meta-analysis of published randomised trials. A study of the GISCAD (Gruppo Italiano per lo Studio dei Carcinomi dell'Apparato Digerente)*. *Ann Oncol*, 2000. **11**(7): p. 837-43.
188. Allum, W.H., et al., *A controlled, prospective, randomised trial of adjuvant chemotherapy or radiotherapy in resectable gastric cancer: interim report. British Stomach Cancer Group*. *Br J Cancer*, 1989. **60**(5): p. 739-44.
189. Hermans, J., et al., *Adjuvant therapy after curative resection for gastric cancer: meta-analysis of randomized trials*. *J Clin Oncol*, 1993. **11**(8): p. 1441-7.
190. Cunningham, D., *Gastric cancer--the recognition of a chemosensitive tumour*. *Br J Cancer*, 1988. **58**(6): p. 695-9.
191. Gonzalez, R.J. and P.F. Mansfield, *Adjuvant and neoadjuvant therapy for gastric cancer*. *Surg Clin North Am*, 2005. **85**(5): p. 1033-51, viii.
192. Janunger, K.G., L. Hafstrom, and B. Glimelius, *Chemotherapy in gastric cancer: a review and updated meta-analysis*. *Eur J Surg*, 2002. **168**(11): p. 597-608.

193. Biffi, R., et al., *Surgical outcome after docetaxel-based neoadjuvant chemotherapy in locally-advanced gastric cancer*. World J Gastroenterol, 2010. **16**(7): p. 868-74.
194. Cascinu, S., et al., *Adjuvant treatment of high-risk, radically resected gastric cancer patients with 5-fluorouracil, leucovorin, cisplatin, and epidoxorubicin in a randomized controlled trial*. J Natl Cancer Inst, 2007. **99**(8): p. 601-7.
195. Sakuramoto, S., et al., *Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine*. N Engl J Med, 2007. **357**(18): p. 1810-20.
196. Kawazoe, H., et al., *Risk factors for discontinuation of s-1 adjuvant chemotherapy for gastric cancer*. J Cancer, 2015. **6**(5): p. 464-9.
197. Gretschel, S., et al., *Gastric cancer surgery in elderly patients*. World J Surg, 2006. **30**(8): p. 1468-74.
198. Kunisaki, C., et al., *Comparison of surgical outcomes of gastric cancer in elderly and middle-aged patients*. Am J Surg, 2006. **191**(2): p. 216-24.
199. Angele, M., Albertsmeier, M., *Komplikationen in der Ösophagus- und Magen Chirurgie*, in *Komplikationsmanagement in der Chirurgie*, M. Rentsch, Angele, M., et al., Editor. 2015, Springer-Verlag Berlin-Heidelberg. p. 149-160.
200. Fujitani, K., et al., *Impact of induction chemotherapy and preoperative chemoradiotherapy on operative morbidity and mortality in patients with locoregional adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction*. Ann Surg Oncol, 2007. **14**(7): p. 2010-7.
201. Bittner, R., et al., *Total gastrectomy. Updated operative mortality and long-term survival with particular reference to patients older than 70 years of age*. Ann Surg, 1996. **224**(1): p. 37-42.
202. Eguchi, T., M. Fujii, and T. Takayama, *Mortality for gastric cancer in elderly patients*. J Surg Oncol, 2003. **84**(3): p. 132-6.
203. Matsushita, I., et al., *Should gastric cancer patients more than 80 years of age undergo surgery? Comparison with patients not treated surgically concerning prognosis and quality of life*. J Clin Gastroenterol, 2002. **35**(1): p. 29-34.
204. Msika, S., et al., *Population-based study of diagnosis, treatment and prognosis of gastric cancer*. Br J Surg, 1997. **84**(10): p. 1474-8.
205. Sue-Ling, H.M., et al., *Gastric cancer: a curable disease in Britain*. BMJ, 1993. **307**(6904): p. 591-6.
206. Brennan, M.F., *Current status of surgery for gastric cancer: a review*. Gastric Cancer, 2005. **8**(2): p. 64-70.
207. Amemiya, T., et al., *Activities of daily living and quality of life of elderly patients after elective surgery for gastric and colorectal cancers*. Ann Surg, 2007. **246**(2): p. 222-8.
208. Lawrence, V.A., et al., *Functional independence after major abdominal surgery in the elderly*. J Am Coll Surg, 2004. **199**(5): p. 762-72.
209. Nagasako, Y., et al., *Impact of anastomotic complications on outcome after laparoscopic gastrectomy for early gastric cancer*. Br J Surg, 2012. **99**(6): p. 849-54.
210. Li, Q.G., et al., *Impact of postoperative complications on long-term survival after radical resection for gastric cancer*. World J Gastroenterol, 2013. **19**(25): p. 4060-5.
211. Katai, H., et al., *Risk factors for pancreas-related abscess after total gastrectomy*. Gastric Cancer, 2005. **8**(3): p. 137-41.
212. Ciesielski, M., et al., *Analysis of postoperative morbidity and mortality following surgery for gastric cancer. Surgeon volume as the most significant prognostic factor*. Prz Gastroenterol, 2017. **12**(3): p. 215-221.
213. Gong, D.J., et al., *Risk factors for operative morbidity and mortality in gastric cancer patients undergoing total gastrectomy*. World J Gastroenterol, 2008. **14**(42): p. 6560-3.
214. Vural, S., et al., *Risk factors for early postoperative morbidity and mortality in patients underwent radical surgery for gastric carcinoma: a single center experience*. Int J Surg, 2013. **11**(10): p. 1103-9.
215. Xu, A.M., et al., *Neoadjuvant chemotherapy followed by surgery versus surgery alone for gastric carcinoma: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. PLoS One, 2014. **9**(1): p. e86941.

216. Payne, W.G., et al., *Wound healing in patients with cancer*. *Eplasty*, 2008. **8**: p. e9.
217. Shamberger, R.C., D.F. Devereux, and M.F. Brennan, *The effect of chemotherapeutic agents on wound healing*. *Int Adv Surg Oncol*, 1981. **4**: p. 15-58.
218. Arikan, A.Y., et al., *Comparison of the effects of various anticancer agents on intestinal anastomosis after intraperitoneal administration*. *Surg Today*, 1999. **29**(8): p. 741-6.
219. Jeong, O., et al., *Analysis of 30-day postdischarge morbidity and readmission after radical gastrectomy for gastric carcinoma: a single-center study of 2107 patients with prospective data*. *Medicine (Baltimore)*, 2015. **94**(11): p. e259.
220. Kim, S.H., et al., *Risk Factors for Anastomotic Leakage: A Retrospective Cohort Study in a Single Gastric Surgical Unit*. *J Gastric Cancer*, 2015. **15**(3): p. 167-75.
221. Ali, B.I., C.H. Park, and K.Y. Song, *Outcomes of Non-Operative Treatment for Duodenal Stump Leakage after Gastrectomy in Patients with Gastric Cancer*. *J Gastric Cancer*, 2016. **16**(1): p. 28-33.
222. Selby, L.V., et al., *Morbidity after Total Gastrectomy: Analysis of 238 Patients*. *J Am Coll Surg*, 2015. **220**(5): p. 863-871 e2.
223. Weidenhagen, R., et al., *Anastomotic leakage after esophageal resection: new treatment options by endoluminal vacuum therapy*. *Ann Thorac Surg*, 2010. **90**(5): p. 1674-81.
224. Carboni, F., et al., *Esophagojejunal anastomosis leakage after total gastrectomy for esophagogastric junction adenocarcinoma: options of treatment*. *J Gastrointest Oncol*, 2016. **7**(4): p. 515-22.
225. Paik, H.J., et al., *Duodenal stump fistula after gastrectomy for gastric cancer: risk factors, prevention, and management*. *Ann Surg Treat Res*, 2016. **90**(3): p. 157-63.
226. Aurello, P., et al., *Management of duodenal stump fistula after gastrectomy for gastric cancer: Systematic review*. *World J Gastroenterol*, 2015. **21**(24): p. 7571-6.
227. Cozzaglio, L., et al., *Duodenal fistula after elective gastrectomy for malignant disease : an italian retrospective multicenter study*. *J Gastrointest Surg*, 2010. **14**(5): p. 805-11.
228. Yang, J., et al., *Diagnosis and Treatment of Abdominal Arterial Bleeding After Radical Gastrectomy: a Retrospective Analysis of 1875 Consecutive Resections for Gastric Cancer*. *J Gastrointest Surg*, 2016. **20**(3): p. 510-20.
229. Mita, K., et al., *Postoperative bleeding complications after gastric cancer surgery in patients receiving anticoagulation and/or antiplatelet agents*. *Ann Surg Oncol*, 2012. **19**(12): p. 3745-52.
230. Cata, J.P. and V. Gottumukkala, *Blood transfusion practices in cancer surgery*. *Indian J Anaesth*, 2014. **58**(5): p. 637-42.
231. Gilreath, J.A., D.D. Stenehjem, and G.M. Rodgers, *Diagnosis and treatment of cancer-related anemia*. *Am J Hematol*, 2014. **89**(2): p. 203-12.
232. Knight, K., S. Wade, and L. Balducci, *Prevalence and outcomes of anemia in cancer: a systematic review of the literature*. *Am J Med*, 2004. **116 Suppl 7A**: p. 11S-26S.
233. Goubran, H.A., et al., *Impact of Transfusion on Cancer Growth and Outcome*. *Cancer Growth Metastasis*, 2016. **9**: p. 1-8.
234. Long, K., et al., *Immunologic profiles of red blood cells using in vitro models of transfusion*. *J Surg Res*, 2013. **184**(1): p. 567-71.
235. Bilgin, Y.M. and A. Brand, *Transfusion-related immunomodulation: a second hit in an inflammatory cascade?* *Vox Sang*, 2008. **95**(4): p. 261-71.
236. Al-Refaie, W.B., et al., *Blood transfusion and cancer surgery outcomes: a continued reason for concern*. *Surgery*, 2012. **152**(3): p. 344-54.
237. Sugezawa, A., et al., *Blood transfusion and the prognosis of patients with gastric cancer*. *J Surg Oncol*, 1989. **42**(2): p. 113-6.
238. Kanter, J., et al., *Oncogenic and angiogenic growth factors accumulate during routine storage of apheresis platelet concentrates*. *Clin Cancer Res*, 2008. **14**(12): p. 3942-7.
239. Parrott, N.R., et al., *Blood transfusion and surgery: the effect on growth of a syngeneic sarcoma*. *Ann R Coll Surg Engl*, 1990. **72**(2): p. 77-81.

240. Blumberg, N. and J.M. Heal, *Effects of transfusion on immune function. Cancer recurrence and infection.* Arch Pathol Lab Med, 1994. **118**(4): p. 371-9.
241. Schiergens, T.S., et al., *Impact of perioperative allogeneic red blood cell transfusion on recurrence and overall survival after resection of colorectal liver metastases.* Dis Colon Rectum, 2015. **58**(1): p. 74-82.
242. Sun, C., et al., *Allogeneic blood transfusion and the prognosis of gastric cancer patients: systematic review and meta-analysis.* Int J Surg, 2015. **13**: p. 102-10.
243. Pacelli, F., et al., *Do perioperative blood transfusions influence prognosis of gastric cancer patients? Analysis of 927 patients and interactions with splenectomy.* Ann Surg Oncol, 2011. **18**(6): p. 1615-23.
244. Dhar, D.K., et al., *A tailored perioperative blood transfusion might avoid undue recurrences in gastric carcinoma patients.* Dig Dis Sci, 2000. **45**(9): p. 1737-42.
245. Hyung, W.J., et al., *Adverse effects of perioperative transfusion on patients with stage III and IV gastric cancer.* Ann Surg Oncol, 2002. **9**(1): p. 5-12.
246. Ojima, T., et al., *Association of allogeneic blood transfusions and long-term survival of patients with gastric cancer after curative gastrectomy.* J Gastrointest Surg, 2009. **13**(10): p. 1821-30.
247. Squires, M.H., 3rd, et al., *Effect of Perioperative Transfusion on Recurrence and Survival after Gastric Cancer Resection: A 7-Institution Analysis of 765 Patients from the US Gastric Cancer Collaborative.* J Am Coll Surg, 2015. **221**(3): p. 767-77.
248. Yol, S., et al., *A rare complication of D3 dissection for gastric carcinoma: chyloperitoneum.* Gastric Cancer, 2005. **8**(1): p. 35-8.
249. Lu, J., et al., *Small-volume chylous ascites after laparoscopic radical gastrectomy for gastric cancer: results from a large population-based sample.* World J Gastroenterol, 2015. **21**(8): p. 2425-32.
250. Ilhan, E., et al., *Management of high-output chylous ascites after D2-lymphadenectomy in patients with gastric cancer: a multi-center study.* J Gastrointest Oncol, 2016. **7**(3): p. 420-5.
251. Kaas, R., L.D. Rustman, and F.A. Zoetmulder, *Chylous ascites after oncological abdominal surgery: incidence and treatment.* Eur J Surg Oncol, 2001. **27**(2): p. 187-9.
252. Griniatsos, J., et al., *Chylorrhea complicating D2+a gastrectomy: review of the literature and clarification of terminology apropos one case.* Chin Med J (Engl), 2010. **123**(16): p. 2279-83.
253. Huang, Q., et al., *Chylous ascites: treated with total parenteral nutrition and somatostatin.* World J Gastroenterol, 2004. **10**(17): p. 2588-91.
254. Aalami, O.O., D.B. Allen, and C.H. Organ, Jr., *Chylous ascites: a collective review.* Surgery, 2000. **128**(5): p. 761-78.
255. Sheng-Zhang, L., et al., *Treatment and prevention of lymphorrhea after radical gastrectomy of gastric cancer.* J Cancer Res Clin Oncol, 2009. **135**(4): p. 613-6.
256. Al-Busafi, S.A., et al., *Chylous Ascites: Evaluation and Management.* ISRN Hepatol, 2014. **2014**: p. 240473.
257. Benedix, F., H. Lippert, and F. Meyer, *[Post-surgical lymphocutaneous fistula, chylous ascites and chylothorax--infrequent but serious complications: etiology, diagnosis and therapeutic options].* Zentralbl Chir, 2007. **132**(6): p. 529-38.
258. Cardenas, A. and S. Chopra, *Chylous ascites.* Am J Gastroenterol, 2002. **97**(8): p. 1896-900.
259. Lai, F.C., et al., *Prevention of chylothorax complicating extensive esophageal resection by mass ligation of thoracic duct: a random control study.* Ann Thorac Surg, 2011. **91**(6): p. 1770-4.
260. Martino, N., et al., *Quality of Life After Gastrectomy,* in *Surgery in the Multimodal Management of Gastric Cancer,* G. de Manzoni, et al., Editor. 2012, Springer-Verlag Mailand. p. 223-229.
261. Kim, H.H., et al., *Effects of vagus nerve preservation and vagotomy on peptide YY and body weight after subtotal gastrectomy.* World J Gastroenterol, 2012. **18**(30): p. 4044-50.
262. Heneghan, H.M., et al., *Prospective Study of Malabsorption and Malnutrition After Esophageal and Gastric Cancer Surgery.* Ann Surg, 2015. **262**(5): p. 803-7; discussion 807-8.

263. Takahashi, M., et al., *Quality of life after total vs distal gastrectomy with Roux-en-Y reconstruction: Use of the Postgastrectomy Syndrome Assessment Scale-45*. World J Gastroenterol, 2017. **23**(11): p. 2068-2076.
264. Lee, J.H., et al., *Method of reconstruction governs iron metabolism after gastrectomy for patients with gastric cancer*. Ann Surg, 2013. **258**(6): p. 964-9.
265. Hammer, H., *Therapielexikon Gastroenterologie und Hepatologie*. 2005: Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
266. Lim, C.H., et al., *Anemia after gastrectomy for early gastric cancer: long-term follow-up observational study*. World J Gastroenterol, 2012. **18**(42): p. 6114-9.
267. Wengler-Becker, U., et al., *Magentumoren*, in *Klinische Gastroenterologie und Stoffwechsel*, G. Adler, et al., Editor. 2000, Springer-Verlag Berlin Heidelberg. p. 639-654.
268. Chaves, Y.D. and A.C. Destefani, *Pathophysiology, Diagnosis and Treatment of Dumping Syndrome and Its Relation to Bariatric Surgery*. Arq Bras Cir Dig, 2016. **29Suppl 1**(Suppl 1): p. 116-119.
269. Pak, K.H., et al., *Dealing with Dumping Syndrome*, in *Gastrointestinal Surgery*, T.M. Pawlik, Editor. 2015, Springer New York Heidelberg. p. 127-136.
270. Tack, J. and E. Deloose, *Complications of bariatric surgery: dumping syndrome, reflux and vitamin deficiencies*. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2014. **28**(4): p. 741-9.
271. Loffeld, R.J., *Reflux esophagitis in patients with partial gastrectomy and Billroth I or II reconstruction*. Eur J Intern Med, 2006. **17**(3): p. 175-8.
272. Fukuhara, K., et al., *Reconstructive procedure after distal gastrectomy for gastric cancer that best prevents duodenogastroesophageal reflux*. World J Surg, 2002. **26**(12): p. 1452-7.
273. Inokuchi, M., et al., *Long-term outcomes of Roux-en-Y and Billroth-I reconstruction after laparoscopic distal gastrectomy*. Gastric Cancer, 2013. **16**(1): p. 67-73.
274. Xiong, J.J., et al., *Roux-en-Y versus Billroth I reconstruction after distal gastrectomy for gastric cancer: a meta-analysis*. World J Gastroenterol, 2013. **19**(7): p. 1124-34.
275. Reutter, K.-H., *Magen - Duodenum*, in *Chirurgie essentials*, K.-H. Reutter, et al., Editor. 2004, Georg Thieme Verlag. p. 66-117.
276. Bushkin, F.L. and E.R. Woodward, *The afferent loop syndrome*. Major Probl Clin Surg, 1976. **20**: p. 34-48.
277. Aoki, M., et al., *Afferent loop obstruction after distal gastrectomy with Roux-en-Y reconstruction*. World J Surg, 2010. **34**(10): p. 2389-92.
278. Santoro, R., G.M. Ettorre, and E. Santoro, *Subtotal gastrectomy for gastric cancer*. World J Gastroenterol, 2014. **20**(38): p. 13667-80.
279. Santoro, R., et al., *Subtotal gastrectomy for gastric cancer: long term outcomes of Billroth I reconstruction at a single European institute*. Hepatogastroenterology, 2014. **61**(136): p. 2448-54.
280. Bani-Hani, K.E., *Clinicopathological comparison between young and old age patients with gastric adenocarcinoma*. Int J Gastrointest Cancer, 2005. **35**(1): p. 43-52.
281. Briasoulis, E., et al., *Selecting a specific pre- or postoperative adjuvant therapy for individual patients with operable gastric cancer*. Expert Rev Anticancer Ther, 2006. **6**(6): p. 931-9.
282. Wanebo, H.J., et al., *Cancer of the stomach. A patient care study by the American College of Surgeons*. Ann Surg, 1993. **218**(5): p. 583-92.
283. Albertsmeier, M., et al., *Stomach*, in *Palliative Surgery*, M. Wichmann, Editor. 2014, Springer Berlin Heidelberg. p. 145-151.
284. Cunningham, D., et al., *Evaluation of the prognostic factors in gastric cancer: the effect of chemotherapy on survival*. Br J Surg, 1987. **74**(8): p. 715-20.
285. Kim, J.P., et al., *Clinicopathologic characteristics and prognostic factors in 10 783 patients with gastric cancer*. Gastric Cancer, 1998. **1**(2): p. 125-133.
286. Kavaliauskas, P., et al., *Subtotal gastrectomy with conventional D2 lymphadenectomy for carcinoma of the distal gastric portion: A retrospective cohort study on clinical outcomes*. Ann Med Surg (Lond), 2016. **6**: p. 36-41.

287. Celen, O., E. Yildirim, and U. Berberoglu, *Prognostic impact of positive lymph node ratio in gastric carcinoma*. *J Surg Oncol*, 2007. **96**(2): p. 95-101.
288. Saito, H., et al., *Prognostic significance of the ratio between metastatic and dissected lymph nodes (n ratio) in patients with advanced gastric cancer*. *J Surg Oncol*, 2008. **97**(2): p. 132-5.
289. Wu, F., et al., *Clinical characteristics and prognostic analysis of Krukenberg tumor*. *Mol Clin Oncol*, 2015. **3**(6): p. 1323-1328.
290. Matsushita, H., K. Watanabe, and A. Wakatsuki, *Metastatic gastric cancer to the female genital tract*. *Mol Clin Oncol*, 2016. **5**(5): p. 495-499.
291. Gold, J.S., et al., *Outcome of patients with known metastatic gastric cancer undergoing resection with therapeutic intent*. *Ann Surg Oncol*, 2007. **14**(2): p. 365-72.
292. Ariake, K., et al., *E-PASS comprehensive risk score is a good predictor of postsurgical mortality from comorbid disease in elderly gastric cancer patients*. *J Surg Oncol*, 2014. **109**(6): p. 586-92.
293. Im, W.J., et al., *Tumor size as a prognostic factor in gastric cancer patient*. *J Gastric Cancer*, 2012. **12**(3): p. 164-72.
294. Becker, K., et al., *Histomorphology and grading of regression in gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy*. *Cancer*, 2003. **98**(7): p. 1521-30.
295. Blackham, A.U., et al., *Tumor regression grade in gastric cancer: Predictors and impact on outcome*. *J Surg Oncol*, 2016. **114**(4): p. 434-9.
296. Becker, K., et al., *Significance of histopathological tumor regression after neoadjuvant chemotherapy in gastric adenocarcinomas: a summary of 480 cases*. *Ann Surg*, 2011. **253**(5): p. 934-9.
297. Schmidt, T., et al., *Prognostic value of histopathological regression in 850 neoadjuvantly treated oesophagogastric adenocarcinomas*. *Br J Cancer*, 2014. **110**(7): p. 1712-20.
298. Davies, A.R., et al., *Tumor stage after neoadjuvant chemotherapy determines survival after surgery for adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction*. *J Clin Oncol*, 2014. **32**(27): p. 2983-90.
299. Persiani, R., et al., *Prognostic indicators in locally advanced gastric cancer (LAGC) treated with preoperative chemotherapy and D2-gastrectomy*. *J Surg Oncol*, 2005. **89**(4): p. 227-36; discussion 237-8.
300. Ott, 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): p. 239-49.
301. Spolverato, G., et al., *Rates and patterns of recurrence after curative intent resection for gastric cancer: a United States multi-institutional analysis*. *J Am Coll Surg*, 2014. **219**(4): p. 664-75.
302. D'Angelica, M., et al., *Patterns of initial recurrence in completely resected gastric adenocarcinoma*. *Ann Surg*, 2004. **240**(5): p. 808-16.
303. Nakanishi, Y., et al., *Differences in risk factors between patterns of recurrence in patients after curative resection for advanced gastric carcinoma*. *World J Surg Oncol*, 2013. **11**: p. 98.
304. Yoo, C.H., et al., *Recurrence following curative resection for gastric carcinoma*. *Br J Surg*, 2000. **87**(2): p. 236-42.
305. Kang, W.M., et al., *Factors associated with early recurrence after curative surgery for gastric cancer*. *World J Gastroenterol*, 2015. **21**(19): p. 5934-40.
306. Bennett, J.J., et al., *Is detection of asymptomatic recurrence after curative resection associated with improved survival in patients with gastric cancer?* *J Am Coll Surg*, 2005. **201**(4): p. 503-10.
307. Chiang, C.Y., et al., *Factors associated with recurrence within 2 years after curative surgery for gastric adenocarcinoma*. *World J Surg*, 2011. **35**(11): p. 2472-8.
308. Sakar, B., et al., *Timing of death from tumor recurrence after curative gastrectomy for gastric cancer*. *Am J Clin Oncol*, 2004. **27**(2): p. 205-9.
309. Zeng, Y.J., C.D. Zhang, and D.Q. Dai, *Impact of lymph node micrometastasis on gastric carcinoma prognosis: a meta-analysis*. *World J Gastroenterol*, 2015. **21**(5): p. 1628-35.

310. Saito, H., et al., *Predictive factors for recurrence in T2N0 and T3N0 gastric cancer patients*. Langenbecks Arch Surg, 2016. **401**(6): p. 823-8.
311. Schulz, C., et al., *NeoFLOT: Multicenter phase II study of perioperative chemotherapy in resectable adenocarcinoma of the gastroesophageal junction or gastric adenocarcinoma- Very good response predominantly in patients with intestinal type tumors*. Int J Cancer, 2015. **137**(3): p. 678-85.
312. Liang, Y.X., et al., *Characteristics and prognosis of gastric cancer in patients aged \geq 70 years*. World J Gastroenterol, 2013. **19**(39): p. 6568-78.
313. Ahn, H.S., et al., *Evaluation of the seventh American Joint Committee on Cancer/International Union Against Cancer Classification of gastric adenocarcinoma in comparison with the sixth classification*. Cancer, 2010. **116**(24): p. 5592-8.
314. Dindo, D., N. Demartines, and P.A. Clavien, *Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey*. Ann Surg, 2004. **240**(2): p. 205-13.
315. Clavien, P.A., et al., *The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience*. Ann Surg, 2009. **250**(2): p. 187-96.
316. Link, H., et al., *Extra-capsular growth of lymph node metastasis correlates with poor prognosis and high SOX9 expression in gastric cancer*. BMC Cancer, 2018. **18**(1): p. 483.
317. Ganschow, P., *Regressionsgrad und Tumormarkerverlauf nach intensivierter neoadjuvanter Chemotherapie beim Kardia- und Magenkarzinom*. Zeitschrift für Gastroenterologie, 2018. **56**(08): p. 298-299.
318. Ziegler, A., et al., *Überlebenszeitanalyse: Eigenschaften und Kaplan-Meier Methode*. Deutsche Medizinische Wochenschrift, 2007. **132**: p. e36-e38.
319. Ziegler, A., et al., *Überlebenszeitanalyse: Der Log-Rang-Test*. Deutsche Medizinische Wochenschrift, 2007. **132**: p. e39-41.
320. Kuss, O., et al., *Propensity score: an alternative method of analyzing treatment effects - part 23 of a series on evaluation of scientific publications*. Dtsch Arztebl Int, 2016. **113**: p. 597-603.
321. Ziegler, A., et al., *Überlebenszeitanalyse: Die Cox-Regression*. Deutsche Medizinische Wochenschrift, 2007. **132**: p. e42-e44.
322. Sanford, M., *S-1 (Teysono(R)): a review of its use in advanced gastric cancer in non-Asian populations*. Drugs, 2013. **73**(8): p. 845-55.
323. ZfKD. *Magenkrebs (Magenkarzinom)*. 2015; Available from: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Magenkrebs/magenkrebs_node.html.
324. Hartgrink, H.H., et al., *Extended lymph node dissection for gastric cancer: who may benefit? Final results of the randomized Dutch gastric cancer group trial*. J Clin Oncol, 2004. **22**(11): p. 2069-77.
325. Al-Batran, S.E., et al., *LBA-008 Docetaxel, oxaliplatin, and fluorouracil/leucovorin (FLOT) versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine (ECF/ECX) as perioperative treatment of resectable gastric or gastro-esophageal junction adenocarcinoma: The multicenter, randomized phase 3 FLOT4 trial (German Gastric Group at AIO)*. Ann Oncol, 2017. **28**(suppl_3).
326. Tiberio, G.A., et al., *Gastric cancer and synchronous hepatic metastases: is it possible to recognize candidates to R0 resection?* Ann Surg Oncol, 2015. **22**(2): p. 589-96.
327. Andreou, A., et al., *Response to preoperative chemotherapy predicts survival in patients undergoing hepatectomy for liver metastases from gastric and esophageal cancer*. J Gastrointest Surg, 2014. **18**(11): p. 1974-86.
328. Miki, Y., et al., *Risk factors for postoperative pneumonia after gastrectomy for gastric cancer*. Surg Today, 2016. **46**(5): p. 552-6.
329. Kiuchi, J., et al., *Putative risk factors for postoperative pneumonia which affects poor prognosis in patients with gastric cancer*. Int J Clin Oncol, 2016. **21**(5): p. 920-926.
330. Papenfuss, W.A., et al., *Morbidity and mortality associated with gastrectomy for gastric cancer*. Ann Surg Oncol, 2014. **21**(9): p. 3008-14.

331. Muller, H., et al., *Systemic Chemotherapy using FLOT - Regimen Combined with Cytoreductive Surgery plus HIPEC for Treatment of Peritoneal Metastasized Gastric Cancer*. *Hepatogastroenterology*, 2014. **61**(131): p. 703-6.
332. Lorenzen, S., et al., *Feasibility of perioperative chemotherapy with infusional 5-FU, leucovorin, and oxaliplatin with (FLOT) or without (FLO) docetaxel in elderly patients with locally advanced esophagogastric cancer*. *Br J Cancer*, 2013. **108**(3): p. 519-26.
333. Ebell, W., et al., *Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten*. 2014.
334. Schlitt, A., et al., *The perioperative management of treatment with anticoagulants and platelet aggregation inhibitors*. *Dtsch Arztebl Int*, 2013. **110**(31-32): p. 525-32.
335. Schott, P., *Perioperativer Umgang mit Antikoagulanzen und Thrombozytenaggregationshemmern*. *Allgemeinchirurgische Patienten in der Hausarztpraxis*, ed. M. Korenkov, et al. 2016: Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
336. Schmid, A., et al., *[Gastrectomy with radical D2 lymph node excision--effective and economically standardized therapy of adenocarcinoma of the stomach]*. *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd*, 1997. **114**: p. 1066-8.
337. Eom, B.W., et al., *The Korean Gastric Cancer Cohort Study: Study Protocol and Brief Results of a Large-Scale Prospective Cohort Study*. *J Gastric Cancer*, 2016. **16**(3): p. 182-190.
338. Yamashita, K., et al., *Lymph node ratio as a novel and simple prognostic factor in advanced gastric cancer*. *Eur J Surg Oncol*, 2016. **42**(9): p. 1253-60.
339. Van Cutsem, E., et al., *Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group*. *J Clin Oncol*, 2006. **24**(31): p. 4991-7.

8. Anhang

8.1. Abkürzungsverzeichnis

18F-FDG:	2-Fluor-2-Desoxyglucose
5-FU:	5-Fluoruracil
95%-KI:	95%-Konfidenzintervall
AEG:	Adenokarzinom des oesophagogastralen Überganges
AI:	Anastomoseninsuffizienz
AJCC:	American Joint Committee of Cancer
AWMF:	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V
CEA:	Carcinoembryonic Antigen
CA:	Carbohydrate Antigen
CT:	Computertomographie
DCF:	Chemotherapieschema bestehend aus Docetaxel, Cisplatin und 5-Fluoruracil
DSF:	Disease free Survival, krankheitsfreies Überleben
EBX:	Eppstein-Barr-Virus
ECF:	Chemotherapieschema bestehend aus Epirubicin, Cisplatin und 5-Fluoruracil

EMR:	Endoskopische Mukosaresektion
EOX:	Chemotherapieschema bestehend aus Epirubicin, Oxaliplatin und Capecitabin
ESD:	Endoskopische Submukosadisektion
FFP:	Fresh Frozen Plasma, Gefrierplasma
EUS:	Endoskopische Ultraschalluntersuchung
FLO:	Chemotherapieschema bestehend aus 5-Fluoruracil, Leucovorin und Oxaliplatin
FLOT:	Chemotherapieschema bestehend aus FLO sowie Docetaxel
GERD:	Gastroösophageale Refluxerkrankung
HR:	Hazard Ratio
HDGC:	Hereditäres diffuses Magenkarzinom
HGD:	High-grade Dysplasie
HR:	Hazard Ratio
HIPEC:	Hypertherme intraperitoneale Chemoperfusion
IL-10:	Interleukin 10
IL-1 β :	Interleukin 1Beta
IM:	Intestinale Metaplasie
ISGPF:	International Study Group on Pancreatic Fistula Definition
JGCA:	Japanese Gastric Cancer Association
KI:	Konfidenzintervall
LGD:	Low-grade Dysplasie
M:	Mittelwert
MD:	Mittlere Differenz
NII.	Nodi lymphoidei
NeoFLOT:	neoadjuvantes, intensiviertes FLOT-Schema
OR:	Odds Ratio
PET:	Positronen-Emissions-Tomographie
PPSB:	Prothrombinkomplexkonzentrat
SD:	Standardabweichung
SP:	Schätzwert
TAS:	Tumorassoziierte Sterblichkeit
TNF- α :	Tumornekrosefaktor alpha
WHO:	World Health Organization
xChT:	primär operativ versorgt

8.2. Tabellenverzeichnis

TAB. 1: EPIDEMIOLOGISCHE MAßZAHLEN 1 DES MAGENKARZINOMS IN DEUTSCHLAND ANHAND DER DATEN DES RKI SOWIE DER GESELLSCHAFT DER EPIDEMIOLOGISCHEN KREBSREGISTER IN DEUTSCHLAND E.V. [16]	5
TAB. 2: AUSDEHNUNG DES PRIMÄRTUMORS UND ZUGEHÖRIGES T- UND N-STADIUM	14
TAB. 3: UICC-STADIUM DER MAGENKARZINOME UND IHR TNM-ÄQUIVALENT [98, 99].....	15
TAB. 4: DIFFERENZIERUNGSGRADE GEMÄß DER KLASSIFIKATION DES AJCC.....	16
TAB. 5: DEFINITION UND INDIKATION DER LYMPHADENECTOMIEVERFAHREN	17
TAB. 6: FAKTOREN DES RISIKO SCORE, IHRE GEWICHTUNG UND MEDIANES ÜBERLEBEN NACH BENNET ET AL.	28
TAB. 7: REGRESSIONSGRAD NACH BECKER ET AL. [294, 313].....	31
TAB. 8: KLASSIFIKATION CHIRURGISCHER KOMPLIKATIONEN NACH CLAVIEN-DINDO [314].....	33
TAB. 9: ANZAHL DER TATSÄCHLICH DURCHGEFÜHRTEN ZYKLEN VOR	35
TAB. 10: ALTERSVERTEILUNG	36
TAB. 11: VORLIEGENDE KOMORBIDITÄTEN IM STUDIENKOLLEKTIV (N, %).....	37
TAB. 12: VERTEILUNG DER OPERATIVEN VERFAHREN IM STUDIENKOLLEKTIV SOWIE	40
TAB. 13: AUSMAß DER LYMPHADENECTOMIE IN DEN THERAPIEGRUPPEN	41
TAB. 14: ZUSÄTZLICHE ORGANRESEKTIONEN IM RAHMEN DER GASTREKTOMIE.....	42
TAB. 15: HÄUFIGKEIT DER VERSCHIEDENEN KOMPLIKATIONEN IN DEN UNTERSCHIEDLICHEN THERAPIEGRUPPEN	43
TAB. 16: VORLIEGEN UND AUSMAß DES LYMPHKNOTENBEFALLS	54
TAB. 17: PM-STATUS DER UNTERSCHIEDLICHEN THERAPIEGRUPPEN	55
TAB. 18: VERGLEICH DES M-STATUS AUS STAGING UND HISTOLOGIE (cM vs. pM)	55
TAB. 19: FALLZAHL UND MITTLERER DIFFERENZIERUNGSGRAD DER THERAPIEGRUPPEN	56
TAB. 20: VERTEILUNG BEZÜGLICH PN-, V- UND L-STATUS.....	56
TAB. 21: REGRESSIONSGRAD NACH BECKER IN DER NEOFLOT- UND STANDARDGRUPPE.....	58

8.3. Abbildungsverzeichnis

ABB. 1: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DER LYMPHKNOTENSTATIONEN DES MAGENS [74].....	10
ABB. 2: GESCHLECHTERVERTEILUNG IN DEN EINZELNEN THERAPIEGRUPPEN.....	35
ABB. 3: ALTERSVERTEILUNG IN DEN EINZELNEN THERAPIEGRUPPEN	36
ABB. 4: HÄUFIGKEITSVERTEILUNG DER TUMORLOKALISATIONEN (%).....	38
ABB. 5: VERTEILUNG DER VERSCHIEDENEN TUMORTYPEN IN DEN EINZELNEN THERAPIEGRUPPEN (%)	38
ABB. 6: THERAPIESCHEMA IN ABHÄNGIGKEIT VOM LYMPHKNOTENSTATUS (%).....	39
ABB. 7: ODDS RATIO FÜR AI IM VERGLEICH.....	44
ABB. 8: ODDS RATIO FÜR PNEUMONIE IM VERGLEICH	45
ABB. 9: ODDS RATIO FÜR ILEUS IM VERGLEICH.....	46
ABB. 10: PROZENTUALER TRANSFUSIONSBEDARF IN DEN EINZELNEN THERAPIEGRUPPEN	48
ABB. 11: ODDS RATIO FÜR TRANSFUSIONSPFLICHTIGKEIT IM VERGLEICH.....	48
ABB. 12: POSTOPERATIVE AUFENTHALTSDAUER AUF DER INTENSIVSTATION (%).....	49
ABB. 13: TUMORSTADIUM, LYMPHKNOTENSTATUS, METASTASIERUNG.....	50

ABB. 14: PTNM-STADIUM SOWIE GRADING IN DER XCHT-GRUPPE.....	50
ABB. 15: PTNM-STADIUM SOWIE GRADING IN DER STANDARD-GRUPPE.....	51
ABB. 16: PTNM-STADIUM SOWIE GRADING IN DER NEOFLOT-GRUPPE	52
ABB. 17: PT-STADIEN IN DEN THERAPIEGRUPPEN (%)	53
ABB. 18: RESEKTIONSSTATUS IN DEN EINZELNEN THERAPIEGRUPPEN (N, %).....	57

Danksagung

Für die Möglichkeit, meine Dissertation an der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie des Klinikums der Universität München schreiben zu dürfen, möchte ich zunächst dem Direktor der Klinik, Herrn Univ-Prof. Dr. med. Jens Werner danken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Martin Angele und Frau Dr. med. Petra Ganschow, die durch ihre ausgezeichnete Betreuung und wertvolle Unterstützung während der gesamten Durchführung dazu beigetragen haben, dass ich dieses Thema mit Freude bearbeiten konnte.

Herrn Dr. med. Alexander Crispin (IBE, LMU München) danke ich insbesondere auch für seine unermüdliche Hilfe bei der Auswertung der statistischen Daten.

Nicht zuletzt gilt mein Dank allen Mitarbeitern des Klinikarchivs für ihre Unterstützung bei der Aktenrecherche.

Eidesstattliche Versicherung

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Operatives Outcome und perioperative Morbidität nach intensivierter neoadjuvanter Chemotherapie mit FLOT-Schema bei gastroösophagealen Karzinomen

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den 19.02.2021

Lena A. Hofmann