

Aus der  
Universitätsklinik für Allgemeine, Viszeral- und  
Transplantationschirurgie Tübingen

**Überlebenszeitanalyse von Patienten mit Adenokarzinom  
des Gastroösophagealen Überganges**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von  
Denecke, Barbara**

**2024**

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professorin Dr. K. M. Thiel

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. C. P. Reinert

Tag der Disputation: 18.11.2024

pro fontibus

Im Sinne einer besseren Lesbarkeit wurde im Text die männliche Form gewählt, selbstverständlich sind stets Personen männlichen und weiblichen Geschlechts gleichermaßen gemeint.

# I. Inhaltsverzeichnis

I.	Inhaltsverzeichnis .....	I
II.	Abbildungsverzeichnis .....	VI
III.	Tabellenverzeichnis .....	VII
IV.	Abkürzungsverzeichnis .....	VIII
1	Einleitung.....	1
1.1	Risikofaktoren.....	1
1.2	Anatomische Klassifikation von Adenokarzinomen des gastroösophagealen Überganges (AEG).....	1
1.3	Anatomische Grundlagen .....	2
1.3.1	Gastroösophagealer Übergang.....	2
1.3.2	Histologie.....	4
1.4	Primärdiagnostik.....	5
1.5	Staging .....	6
1.5.1	TNM - Klassifikation.....	6
1.6	Mikroskopische Einteilung .....	8
1.6.1	WHO .....	8
1.6.2	Laurén .....	8
1.7	Molekulare Klassifikation .....	8
1.8	Therapie .....	10
1.8.1	Endoskopische Therapie .....	11
1.8.2	Chirurgische Therapie .....	11
1.8.3	Multimodale Therapie .....	12
1.9	Prognosefaktoren .....	13
1.10	Ziele der Arbeit .....	15
2	Methoden.....	16
2.1	Datensatzerstellung .....	16
2.1.1	Datenquellen .....	16
2.1.2	Studienendpunkt.....	17
2.1.3	Datensatzerstellung .....	17
2.1.4	Statistische Berechnungen .....	19
2.2	Grafikerstellung .....	19
2.3	Untersuchte Parameter.....	19
2.3.1	Patientencharakteristika .....	19

2.3.1.1	Alter .....	19
2.3.1.2	Geschlecht.....	19
2.3.1.3	Body Mass Index.....	19
2.3.1.4	prädiagnostischer Gewichtsverlust.....	20
2.3.1.5	Symptomatischer Tumor zur Erstdiagnose .....	20
2.3.1.6	abdominelle Voroperationen.....	20
2.3.1.6.1	Verweildauer in Abhängigkeit von abdominalen Voroperationen ..	20
2.3.1.6.2	Auftreten von Komplikationen in Abhängigkeit von abdominalen Voroperationen .....	20
2.3.2	Tumorcharakteristika .....	21
2.3.2.1	Tumorlokalisation .....	21
2.3.2.1.1	Verteilung des klinischen Initialstadiums abhängig von der Tumorlokalisation.....	21
2.3.2.1.2	Angabe von Symptomen abhängig von der Tumorlokalisation.....	21
2.3.2.2	Klinisches Stadium zur Erstdiagnose .....	21
2.3.2.3	Laparoskopie .....	21
2.3.2.4	prätherapeutisches Grading .....	22
2.3.2.5	Klassifikation nach Laurén .....	22
2.3.2.6	muzinöser Tumor .....	22
2.3.2.7	siegelringzellige Tumorzellen .....	22
2.3.3	Perioperative Therapie .....	22
2.3.3.1	neoadjuvante Therapie.....	22
2.3.3.2	Vergleich klinisches zu pathologischem Stadium c/uT2 cN0 .....	23
2.3.3.3	neoadjuvante Therapie bei Indikation.....	23
2.3.3.4	Art der neoadjuvanten Therapie .....	23
2.3.3.5	Anzahl der Therapiezyklen bei perioperativer Chemotherapie.....	23
2.3.3.6	komplette Therapiedurchführung.....	25
2.4	Operation.....	25
2.4.1	Art der Operation .....	25
2.4.2	Operationszugang für AEG II - Karzinome.....	25
2.4.3	Offener vs. thorakoskopischer Zugang .....	26
2.4.4	hybrid thorakoskopisch vs. total minimalinvasive Operation.....	26
2.4.5	Offener vs. laparoskopischer Zugang .....	26
2.4.6	Operationsdauer .....	26
2.5	Postoperative Komplikationen .....	26
2.5.1	postoperative Komplikationen allgemein.....	26

2.5.2	postoperative Komplikationen innerhalb der ersten 30 Tage.....	27
2.5.2.1	Anastomoseninsuffizienz.....	27
2.5.2.2	Lungenembolie .....	27
2.5.2.3	Pneumonie.....	27
2.5.2.4	Allgemeiner Infekt .....	27
2.5.2.5	Andere Komplikationen .....	27
2.5.3	Auftreten postoperativer Komplikationen in Abhängigkeit von der perioperativen Therapie .....	27
2.6	Histopathologisches Ergebnis.....	28
2.6.1	Resektionsstatus .....	28
2.6.1.1	Resektionsstatus nach Tumorlokalisierung.....	28
2.6.1.2	Resektionsstatus nach Initialstadium.....	28
2.6.1.3	Resektionsstatus nach Laurén-Typ .....	28
2.6.1.4	Resektionsstatus nach Operationszugang offen vs. minimalinvasiv ...	28
2.6.1.5	Resektionsstatus nach Siewert und Operationskategorie.....	29
2.6.1.6	Resektionsstatus nach Vorbehandlung .....	29
2.6.2	Regressionsgrad nach Becker .....	29
2.6.3	Komplette Remission.....	29
2.6.4	ypUICC - Stadium.....	29
2.6.4.1	pT- und ypT- Stadium.....	29
2.6.4.2	pN und ypN - Stadium.....	29
2.7	Rezidivhäufigkeit abhängig von der Vortherapie .....	30
3	Ergebnisse.....	31
3.1	Studienpopulation .....	31
3.2	Patientenbezogene Einflussfaktoren.....	32
3.2.1	Alter .....	32
3.2.2	BMI .....	33
3.2.3	Abdominelle Operation vor Diagnosestellung .....	34
3.2.4	Symptomatischer Tumor.....	36
3.2.5	Überlebenswahrscheinlichkeit in Bezug zu Tumorphöhe und endoskopische Befunde.....	37
3.2.5.1	Tumorphöhe.....	37
3.2.5.2	Endoskopische Veränderungen.....	38
3.2.6	Überlebenswahrscheinlichkeit in Bezug zum Staging .....	39
3.2.6.1	Klinisches Staging.....	39

3.2.6.2	UICC - Stadium bei Erstdiagnose.....	40
3.2.6.3	Vergleich klinisches zu pathologischem Staging .....	40
3.2.6.3.1	Laparoskopie.....	41
3.2.7	Überlebenswahrscheinlichkeit in Bezug zu histopathologischen Faktoren an der Biopsie.....	43
3.2.7.1	Grading.....	43
3.2.7.2	Laurén - Klassifikation.....	44
3.2.7.3	Muzinöser Tumor .....	44
3.2.7.4	Siegelringzellen.....	45
3.3	Perioperative Therapie .....	45
3.3.1	Neoadjuvante Therapie .....	47
3.3.1.1	Sonderfall cT2 cN0 cM0.....	47
3.3.1.2	Art der neoadjuvanten Therapie .....	48
3.3.1.3	Anzahl der Chemotherapiezyklen.....	48
3.3.1.4	Effekt einer kompletten Therapiedurchführung.....	49
3.4	Operation.....	49
3.4.1	Minimalinvasive vs. offene Operation .....	51
3.4.1.1	Thoraxzugang .....	51
3.4.1.2	Abdomenzugang.....	51
3.4.1.3	Zweihöhleneingriff.....	52
3.4.1.4	Komplikationshäufigkeit nach Zugangsweg.....	52
3.4.2	Postoperative Komplikationen .....	54
3.4.2.1	Komplikation 30 Tage.....	55
3.4.2.2	Anastomoseninsuffizienz.....	56
3.4.2.3	Lungenembolie .....	56
3.4.2.4	Pneumonie.....	57
3.4.2.5	Infekt allgemein.....	57
3.4.2.6	Seltene Komplikationen.....	57
3.4.2.7	Komplikationen abhängig von der Vortherapie .....	58
3.5	Histopathologisches Ergebnis.....	59
3.5.1	Resektionsrandstatus .....	60
3.5.1.1	Resektionsstatus nach Tumorlokalisierung.....	60
3.5.1.2	Resektionsstatus nach Initialstadium.....	61
3.5.1.3	Resektionsstatus nach Laurén - Klassifikation .....	61
3.5.1.4	Resektionsstatus nach Zugangsart (offen vs. minimalinvasiv).....	61
3.5.1.5	Resektionsstatus nach Operationsverfahren .....	62

3.5.1.6	Resektionsstatus nach Vorbehandlung .....	62
3.5.2	Regressionsgrad .....	62
3.5.3	Komplette Remission.....	63
3.5.4	ypUICC - Stadium.....	63
3.5.5	pT - und ypT - Stadium .....	63
3.5.6	pN - und ypN - Stadium .....	63
3.5.6.1	Absolute Anzahl befallener Lymphknoten.....	63
3.5.6.2	Lymphknotenratio.....	63
3.6	Rezidive.....	64
4	Diskussion .....	66
4.1	Gesamtüberleben nach kurativer Gastrektomie .....	66
4.1.1	Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben .....	66
4.1.2	Endoskopie.....	68
4.1.2.1	Tumorhöhe nach Siewert .....	68
4.1.2.2	Endoskopische Veränderungen.....	69
4.1.3	Staging .....	69
4.1.3.1	Klinisches TNM - Stadium .....	69
4.1.4	Chirurgische Therapie .....	70
4.1.5	Multimodale Therapie .....	72
4.1.6	Sonderfall lokalisiertes AEG .....	73
4.1.7	Histopathologische Auswertung.....	74
4.1.8	Einfluss postoperativer Komplikationen auf die Überlebenschance.....	75
4.2	Fazit .....	76
5	Zusammenfassung .....	78
6	Literaturverzeichnis.....	80
7	Erklärung Eigenanteil.....	91
8	Danksagung .....	92

## II. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Einteilung der AEG - Karzinome nach Siewert .....	2
Abbildung 2: Lokale Lymphknotenstationen des abdominalen Ösophagus. ....	4
Abbildung 3: Flussdiagramm der Behandlungsstruktur von Karzinomen des gastroösophagealen Überganges .....	10
Abbildung 4: CONSORT - Diagramm der Studienpopulation. ....	16
Abbildung 5: CONSORT - Diagramm der Studienpopulation. ....	31
Abbildung 6: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Alter. ....	33
Abbildung 7: Überlebenswahrscheinlichkeit abhängig von abdominalen Voroperationen .....	35
Abbildung 8: Überlebenswahrscheinlichkeit abhängig von der Tumorphöhe nach Siewert/ AEG - Klassifikation. ....	37
Abbildung 9: Überlebenswahrscheinlichkeit abhängig vom cUICC - Stadium.....	40
Abbildung 10: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Tumorgrading (G)	44
Abbildung 11: Überlebenswahrscheinlichkeit für Patienten im Stadium c/uT2 c/uN0 ..	48
Abbildung 12: Überlebenswahrscheinlichkeit abhängig von der durchgeführten Operation.....	50
Abbildung 13: Überlebenswahrscheinlichkeit für Patienten mit offen vs. thorakoskopisch operierter Ösophagektomie .....	51
Abbildung 14: Überlebenswahrscheinlichkeit nach abdominalem Operationsverfahren .....	52
Abbildung 15: Überlebenswahrscheinlichkeit bei Auftreten einer Lungenembolie .....	57
Abbildung 16: Überlebenswahrscheinlichkeit neoadjuvant vorbehandelter Patienten..	64

### III. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klinische TNM - Klassifikation .....	7
Tabelle 2: Leitlinienkriterien und erweiterte Kriterien für Magenfrühkarzinome.....	11
Tabelle 3: Prognostische Parameter hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens. ....	14
Tabelle 4: Aus der Patientenakte erhobene Parameter.....	18
Tabelle 5: Anzahl der applizierten Chemotherapiezyklen perioperativ .....	24
Tabelle 6: Gruppierung der Chemotherapiezyklen zur statistischen Berechnung.....	24
Tabelle 7: statistische Auswertung der analysierten Altersgruppen.....	32
Tabelle 8: Verteilung des BMI in der Studienpopulation und Überlebenswahrscheinlichkeit nach BMI.....	34
Tabelle 9: Analyse der Überlebenswahrscheinlichkeit abhängig von abdominellen Voroperationen der Patienten. ....	34
Tabelle 10: Vergleich der Patienten mit und ohne Voroperation.....	35
Tabelle 11: Überlebenswahrscheinlichkeit nach Angabe von Tumorsymptomatik zur Erstanamnese.....	36
Tabelle 12: Endoskopische Befunde.....	39
Tabelle 13: Tumorcharakteristika und Staging. ....	42
Tabelle 14: Analyse der Überlebenswahrscheinlichkeit anhand histopathologischer Faktoren an der Biopsie.....	43
Tabelle 15: Perioperative Therapie .....	46
Tabelle 16: Operationsverfahren.....	49
Tabelle 17: Durchführung der Operation.....	51
Tabelle 18: postoperative Komplikationen.....	54
Tabelle 19: histopathologische Ergebnisse und postoperatives Tumorstadium.....	59
Tabelle 20: Auftreten von Rezidiven nach neoadjuvanter Therapie.....	65
Tabelle 21: medianes Überleben nach Regressionsgrad .....	74

## IV. Abkürzungsverzeichnis

AEG	Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs
AI	Anastomoseninsuffizienz
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BMI	Body Mass Index
bzw.	beziehungsweise
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CPS	Combined positive score
d.h.	das heißt
DNA	Desoxyribonucleic acid, dt.: Desoxyribonucleinsäure
dt.	deutsch
EBV	Epstein-Barr-Virus
ECF - Schema	E: Epirubicin, C: Cisplatin, F: 5-Fluorouracil
FLO(T)	F: 5-Fluorouracil, L: Folinsäure, O: Oxaliplatin, T: Docetaxel
ggf.	gegebenenfalls
HER2/neu	Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor Typ 2
ICD-10	International Statistical Classification of Disease and Related Health Problems, 10. Revision
IQA	Interquartilsabstand
IS	Intensivstation
KH	Krankenhaus
Lig.	Ligamentum
Mon	Monat(e)
Nr	nicht erreicht
nz	nicht zutreffend
OP	Operation
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel

PD-L1	Programmed cell death - ligand 1
PNG	portable network graphic
SAP	Systemanalyse Programmentwicklung
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrom
SVG	scalable vector graphics
TCGA	The Cancer Genome Atlas
TNM-Klassifikation	Tumorinvasionstiefe (T), Anzahl tumorsuspekter Lymphknoten (N) und Nachweis von Fernmetastasen (M)
UICC, cUICC, pUICC	Union internationale contre le cancer, c: klinisch, p: pathologisch
UKT	Universitätsklinikum Tübingen
VAC	Vacuum assisted closure
VELPI	Lymphovaskuläre oder perineurale Ausbreitung von Tumorzellen
vs.	Versus, verglichen gegen
WHO	World Health Organization - dt.: Weltgesundheitsorganisation

## 1 Einleitung

Karzinome des gastroösophagealen Überganges entstehen am Übergang des ösophagealen Plattenepithels in die Magenmukosa. Einzig kurative Option ist die vollständige Resektion (Moehler et al., 2019). Doch trotz optimaler Therapie beträgt das mediane Überleben für Patienten mit lokal fortgeschrittenen Tumoren nur etwa 50 Monate nach Diagnosestellung (Al-Batran et al., 2019b). Das 5-Jahres-Überleben für lokal fortgeschrittene Tumore betrug in den Jahren 2003 - 2008 12 %, für metastasierte Stadien 2 % (Buas and Vaughan, 2013). Die niedrigen Überlebenszahlen zeigen den hohen Bedarf an einer sorgfältigen, frühzeitigen Diagnostik und Behandlung, um ein bestmögliches Therapieergebnis zu erreichen.

### 1.1 Risikofaktoren

Risikofaktoren für die Entwicklung eines Adenokarzinomes werden nur in wenigen Studien dezidiert für den gastroösophagealen Übergang betrachtet. Für Magen-Adenokarzinome ist ein erhöhtes Risiko durch *Helicobacter pylori* - Befall und die dadurch hervorgerufene chronische Gastritis nachgewiesen (Uemura et al., 2001). Adenokarzinome des distalen Ösophagus treten gehäuft bei Patienten mit Barrettösophagus durch chronischen Reflux auf (Yousef et al., 2008). Für die Pathogenese der Karzinome des gastroösophagealen Überganges scheint abhängig von der Höhe sowohl die chronische Gastritis als auch chronischer Reflux eine Rolle zu spielen (Derakhshan et al., 2008).

### 1.2 Anatomische Klassifikation von Adenokarzinomen des gastroösophagealen Überganges (AEG)

Auf Grund ihrer Lage wurden Adenokarzinome des gastroösophagealen Überganges (AEG) lange inkonsistent dem Ösophagus- oder Magenkarzinom zugeordnet. 1987 beschrieb die Münchner Arbeitsgruppe um den Chirurgen Jörg Rüdiger Siewert eine Einteilung der Karzinome des gastroösophagealen Überganges (Siewert et al., 1987) als Entscheidungshilfe bezüglich der adäquaten Resektion lokal fortgeschrittener Karzinome. Diese wurde 1998 in der Konsen-

# Einleitung

---

suskonferenz der „International Society for Diseases of the Esophagus and International Gastric Cancer Association“ als Standard übernommen (Stein and Experts, 1998).

Die Klassifikation nach Siewert teilt Karzinome des gastroösophagealen Überganges ein in Typ I, Typ II und Typ III - Karzinome. Typ I beschreibt ein Adenokarzinom mit Schwerpunkt 5 cm bis 1 cm proximal der Z-Linie beziehungsweise der anatomischen Cardia. Typ II - Karzinome liegen mit Schwerpunkt 1 cm proximal bis 2 cm distal der Z-Linie und bezeichnen das eigentliche Cardiakarzinom. Ein Typ III - Karzinom ist ein Adenokarzinom mit Schwerpunkt 2 cm bis 5 cm distal der Z-Linie (Abbildung 1).

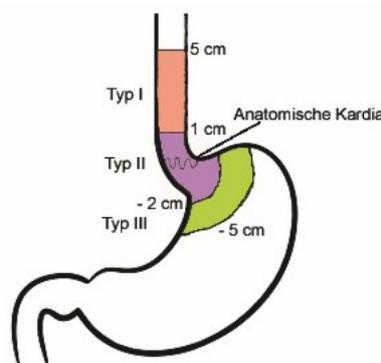


Abbildung 1: Einteilung der AEG - Karzinome nach Siewert Typ I, Typ II, Typ III (modifiziert nach Mariette et al., 2011)

Diese Einteilung beeinflusst stark die Wahl der chirurgischen Therapie. Typ I - Karzinome werden mittels rechts transthorakaler subtotaler Ösophagektomie behandelt (Omloo et al., 2007, Kutup et al., 2014, Hölscher et al., 2003). Für Typ II - Karzinome wird die transthorakale Ösophagektomie favorisiert, oder alternativ die transhiatal erweiterte totale Gastrektomie vorgeschlagen (Omloo et al., 2007, Biere et al., 2012). Bei Typ III - Karzinomen ist eine transhiatal erweiterte totale Gastrektomie empfohlen (Sasako et al., 2006, Kurokawa et al., 2015).

## 1.3 Anatomische Grundlagen

### 1.3.1 Gastroösophagealer Übergang

Nach dem cervicalen und mediastinalen Verlauf des Ösophagus tritt der abdominelle Anteil im Hiatus oesophagei durch das Zwerchfell. Der Magen liegt intraperitoneal und wird in die Cardia, den Fundus, den Corpus und das Antrum mit dem

## Einleitung

---

Pylorus gegliedert. Endoskopisch wird im Bereich des Überganges vom Plattenepithel des Ösophagus in die Magenmucosa die Z-Linie (Ora serrata) dargestellt. Diese ist ein wichtiger Bezugspunkt zur Lagediagnostik von Veränderungen des distalen Ösophagus und proximalen Magens (Clémenton and Gloor, 1977).

Die Metastasierungswege folgen der Blutversorgung und den lymphatischen Abflusswegen. Bei Magenkarzinomen sind zusätzlich zur hämatogenen und lymphogenen Metastasierung auch Abtropfmetastasen bekannt, sogenannte Krukenbergtumore. Die lokalen Lymphknoten werden nach der „Japanese classification for esophageal cancer“ in Stationen eingeteilt (Japan Esophageal Society, 2017) (Abbildung 2).

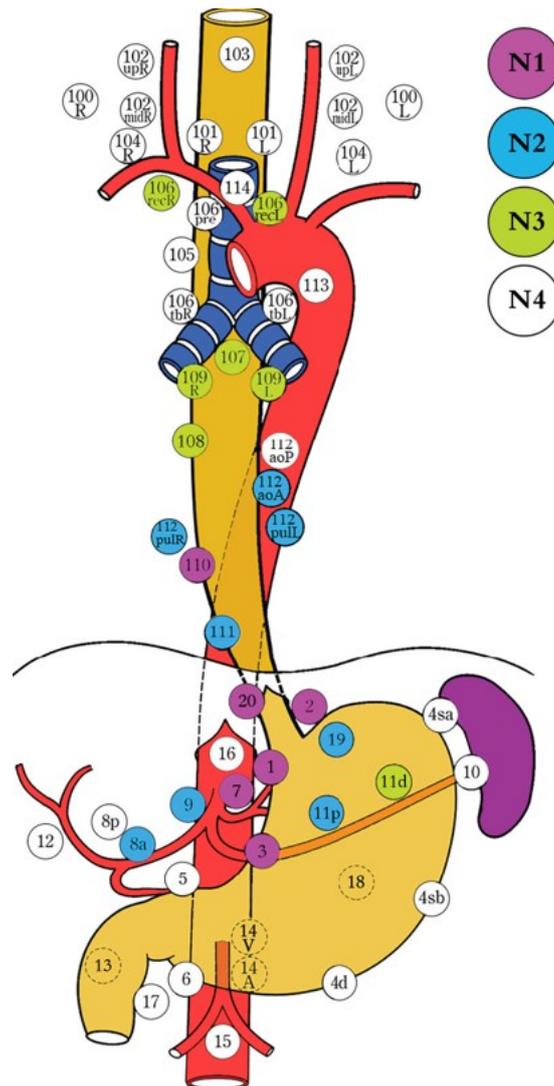


Abbildung 2: Lokale Lymphknotenstationen des abdominalen Ösophagus. Die Nummern der Lymphknotenstationen wie angegeben in der japanischen Klassifikation für Ösophaguskarzinome (modifiziert nach Japan Esophageal Society, 2017). Gruppen N1 - 4 entsprechen den D-Gruppen der Lymphadenektomie.

## 1.3.2 Histologie

Histologisch besteht die Wand des distalen Ösophagus aus Mucosa (unverhorntes Plattenepithel), Submucosa, Muscularis und Adventitia und ist erst im abdominalen Anteil von einer Serosa überkleidet. Die Magenwand ist aus Mucosa (Drüsenepithel), dreilagiger Muscularis und Serosa aufgebaut.

Adenokarzinome des gastroösophagealen Überganges entstehen aus der Tunica mucosa. Die endosonografisch bestimmte Infiltrationstiefe durch die Ösophagus- oder Magenwand und der Lymphknotenbefall liefern wichtige Angaben zum Staging und damit zur Therapieentscheidung.

### 1.4 Primärdiagnostik

Wichtige Primärdiagnostik bei histologisch gesichertem Adenokarzinom des gastroösophagealen Überganges ist die Angabe der Höhenlokalisation und Tumorausdehnung in der Gastroskopie. Moderne endoskopische Verfahren wie die hochauflösende Videoendoskopie und Chromoendoskopie sind der Weißlichtendoskopie überlegen. Diese sollte als alleinige Untersuchung nicht mehr eingesetzt werden (Denzer et al., 2015). Zusätzlich wird eine Endosonografie zur Bestimmung des T- und N - Stadiums durchgeführt.

Eine CT oder PET - CT dient dem Ausschluss von Fernmetastasen (Moehler et al., 2019). Die Wertigkeit der PET - CT im Initialstaging ist umstritten. Ein PET - CT wird ausschließlich durchgeführt, wenn die vorhergehenden Staginguntersuchungen keine eindeutige Aussage zur Fernmetastasierung ergeben haben (Moehler et al., 2019, Smyth et al., 2012, Findlay et al., 2019). Bei nicht primär resektablen AEG II -/ III - und Magenkarzinomen erfolgt zusätzlich eine Laparoskopie zum Ausschluss einer in den vorgenannten Untersuchungen okkulten Peritonealkarzinose (Moehler et al., 2019).

## 1.5 Staging

### 1.5.1 TNM - Klassifikation

Die in der Primärdiagnostik erfasste Tumorausdehnung wird in der TNM - Klassifikation standardisiert beschrieben. Grundlage der TNM - Klassifikation ist die Einteilung nach der im Staging detektierten Tumordinvasionstiefe (T), Anzahl tumorsuspekter Lymphknoten (N) und Nachweis von Fernmetastasen (M).

Die TNM - Klassifikation für Tumor des Verdauungssystems liegt aktuell in der 8. Auflage vor (Brierley et al., 2017). Tumore des Ösophagus und AEG Typ I / Typ II - Karzinome werden gemeinsam klassifiziert. Die Klassifikation der AEG Typ III - Karzinome erfolgt gemeinsam mit dem Magenkarzinom (Lam et al., 2019, Brierley et al., 2017). Unterschieden wird die Einteilung nach klinischen Kriterien (cTNM) (Tabelle 1) von einer Einteilung nach histopathologischen Kriterien nach primärer Resektion (pTNM) sowie der histopathologischen Einteilung nach neoadjuvanter Therapie (ypTNM). Aus der TNM - Klassifikation werden Prognosegruppen nach dem internationalen Standard der „Union internationale contre le cancer“ (UICC) abgeleitet. Hieraus ergeben sich die Therapieempfehlungen (Moehler et al., 2019, Porschen et al., 2023).

# Einleitung

Tabelle 1: Klinische TNM - Klassifikation nach (Brierley et al., 2017)

## KLINISCHE TNM - KLASSIFIKATION

	<b>AEG I/ II</b>	<b>Magenkarzinom/ AEG III</b>
<b>TX</b>	Primärtumor nicht beurteilbar	
<b>T0</b>	Kein Primärtumor nachweisbar	
<b>TIS</b>	Carcinoma in situ oder high-grade Dysplasie	Carcinoma in situ: high-grade Dysplasie oder intraepithelialer Tumor ohne Nachweis einer Invasion der Lamina propria
<b>T1</b>	Tumorbefall der Lamina propria, Muscularis mucosae (T1a) oder Submucosa (T1b)	
<b>T2</b>	Tumorbefall der muscularis propria	
<b>T3</b>	Tumorinvasion der Adventitia	Tumorinvasion der Subserosa (incl. Lig. Gastrocolicum, gastrohepaticum, Omentum)
<b>T4</b>	Invasion benachbarter Strukturen: Pleura, Perikard, V. azygos, Diaphragma, Peritoneum (T4a), andere (T4b)	Tumorperforation der Serosa (viscerales Peritoneum, T4a) oder Invasion benachbarter Strukturen (Milz C. transversum, Leber, Diaphragma, Pankreas, Bauchwand, Nebennieren, Niere, Dünndarm, Retroperitoneum, T4b)
<b>NX</b>	Regionale Lymphknoten nicht beurteilbar	
<b>N0</b>	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen	
<b>N1</b>	1-2 regionale Lymphknoten befallen	
<b>N2</b>	3-6 regionale Lymphknoten befallen	
<b>N3</b>	7 oder mehr regionale Lymphknoten befallen	
<b>N3A</b>		7 - 15 regionale Lymphknoten befallen
<b>N3B</b>		16 oder mehr regionale Lymphknoten befallen
<b>M0</b>	Keine Fernmetastasen	
<b>M1</b>	Fernmetastasen	

### 1.6 Mikroskopische Einteilung

Die histologische Einteilung der Neoplasien in Ösophagus und Magen erfolgt nach der WHO - Klassifikation (Nagtegaal et al., 2020). Für Adenokarzinome ist zusätzlich die Klassifikation nach Laurén etabliert (Lauren, 1965).

#### 1.6.1 WHO

Die WHO - Klassifikation unterscheidet im Bereich der malignen epithelialen Ösophagustumore Adenokarzinome, adenoid-zystische Karzinome, adenosquamöse und Mukoepidermoidkarzinome, Plattenepithelkarzinome, undifferenzierte Karzinome und neuroendokrine Neoplasien (Lam et al., 2019). Im Bereich der malignen epithelialen Magen neoplasien werden Adenokarzinome, Plattenepithelkarzinome, adenosquamöse Karzinome, undifferenzierte Karzinome, neuroendokrine Neoplasien und sehr selten Gastroblastome beschrieben (Rugge and Fukayama, 2019). Für Adenokarzinome können mikroskopische Subtypen wie siegelringzellige oder medulläre Karzinome differenziert werden. Insbesondere für siegelringzellige Karzinome des Magens wurde eine schlechtere Prognose hinsichtlich des Überlebens in gastrektomierten Patienten diskutiert (Piessen et al., 2009, Li et al., 2021b).

#### 1.6.2 Laurén

80 % der Magenadenokarzinome können nach der Laurén - Klassifikation in einen intestinalen oder diffusen Typ eingeteilt werden (Lauren, 1965). Während der intestinale Typ eine glanduläre Struktur aufweist, wächst der diffuse Typ dissoziiert und häufig in isolierten Zellgruppen (Lauren, 1965). Mischtypen werden ebenfalls beschrieben (Stelzner and Emmrich, 1997).

### 1.7 Molekulare Klassifikation

Über die oben genannten Aspekte hinaus ist es heutzutage möglich, Karzinome molekular zu charakterisieren. The Cancer Genome Atlas (TCGA) postuliert vier Subtypen für das Magenkarzinom (Sohn et al., 2017):

EBV - positiv (9 %)

Mikrosatelliten - instabil (22 %)

Genomisch stabil (20 %)

## Einleitung

---

Chromosomal instabil (50 %).

Diese unterscheiden sich jeweils in der Histologie, Methylierung, Auftreten von „Copy-number variations“ und genetischen Alterationen. Ob diese Klassifikation für Karzinome des gastroösophagealen Überganges eingesetzt werden kann, bleibt kontrovers diskutiert. In molekularen Analysen können gastrische versus ösophageale Signaturen auch bei diesen Tumoren differenziert werden (Suh et al., 2022).

Zunehmend relevant werden molekulare Marker auch für therapeutische Entscheidungen. Dies sind für Karzinome des gastroösophagealen Überganges die Expression von HER2/neu und DNA-Mismatch-Reparaturproteinen, die Mikrosatelliteninstabilität sowie der PD-L1 - Status, insbesondere der „combined positive score“ (CPS) zur Therapiestratifizierung für palliative Stadien und im Rahmen von Studien zur neoadjuvanten Therapie (Gravalos and Jimeno, 2008, Chao et al., 2021, Janjigian et al., 2021). Bisläng sind molekular stratifizierte Therapien kein Standard im kurativen Setting, sondern palliativen Situationen vorbehalten. Daher spielen molekulare Analysen in dieser Arbeit keine Rolle.

### 1.8 Therapie

Das folgende Flussdiagramm (Abbildung 3) fasst den Behandlungspfad nach Diagnose eines Karzinomes des gastroösophagealen Überganges zusammen:

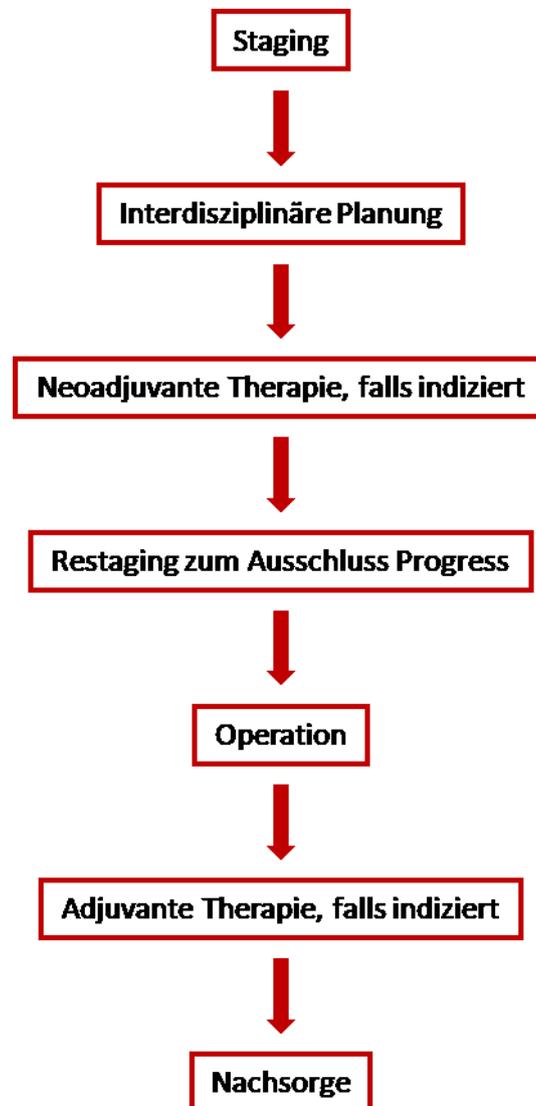


Abbildung 3: Flussdiagramm der Behandlungsstruktur von Karzinomen des gastroösophagealen Überganges von Diagnosestellung bis Nachsorge.

# Einleitung

## 1.8.1 Endoskopische Therapie

Werden Dysplasien oder Karzinome des gastroösophagealen Überganges im Frühstadium diagnostiziert, kann eine endoskopische Therapie durchgeführt werden. Diese Empfehlung gilt für Neoplasien  $\leq 2\text{cm}$  im Durchmesser, ohne Ulzeration, mit intramukosaler Lokalisation und vom intestinalen Typ nach Laurén mit guter oder mäßiger Differenzierung (Moehler et al., 2019). Zusätzlich werden erweiterte Kriterien für eine endoskopische Therapie definiert, von denen maximal ein Kriterium erfüllt sein darf (Moehler et al., 2019) (Tabelle 2). Ist eine endoskopische Therapie indiziert, wird als Therapie der Wahl eine endoskopische Submukosa - Dissektion durchgeführt (Soetikno et al., 2005).

Tabelle 2: Leitlinienkriterien und erweiterte Kriterien für Magenfrühkarzinome - Algorithmus zur Therapiefestlegung aus (Moehler et al., 2019).

Tiefe / Histologie	Mukosakarzinom				Submukosakarzinom	
	nicht ulzeriert		ulzeriert		SM 1	SM 2
	$\leq 20$	$> 20$	$\leq 30$	$> 30$	$\leq 30$	beliebige Größe
intestinal	Leitlinienkriterien für ER	Erweiterte Kriterien für ER	Erweiterte Kriterien für ER	Magenresektion mit Lymphknotendissektion	Erweiterte Kriterien für ER	Magenresektion mit Lymphknotendissektion
diffus	Operation in Betracht ziehen	Magenresektion mit Lymphknotendissektion				

## 1.8.2 Chirurgische Therapie

Sind die Kriterien für eine endoskopische Submukosa - Dissektion nicht erfüllt, besteht die Indikation für eine chirurgische Therapie. Aktueller Standard der Operation maligner Ösophagustumore ist die transthorakale Ösophagektomie nach Ivor Lewis (Lewis, 1945).

## Einleitung

---

Auf Grund der anatomischen Beziehungen werden AEG I - Karzinome analog der Ösophaguskarzinome mit einer rechts transthorakalen subtotalen Ösophagektomie mit Resektion des proximalen Magens behandelt. Bei distaleren Lagen kann alternativ eine transhiatale Ösophagusteilresektion vorgenommen werden (Omloo et al., 2007, Hulscher et al., 2002). AEG II - Karzinome können mittels Ösophagektomie und proximaler Magenresektion oder mittels transhiatal erweiterter totaler Gastrektomie reseziert werden (Hulscher et al., 2002, Omloo et al., 2007). Kritisch ist das Erreichen eines tumorfreien Resektionsrandes (Hornig et al., 1987, Hermanek, 1995). AEG III - Karzinome werden mittels transhiatal erweiterter totaler Gastrektomie behandelt (Moehler et al., 2019). Die Operationen können technisch total offen, hybrid thorakoskopisch, hybrid laparoskopisch oder total minimalinvasiv ausgeführt werden. Das Ausmaß der Lymphadenektomie für Tumorgastrektomien wird durch die „Japanese Classification of Gastric Carcinoma“ beschrieben. Standard ist die D2 - Lymphadenektomie, die die komplette Dissektion der Lymphknoten der Gruppen 1 und 2 umfasst (Abbildung 2) (Japan Esophageal Society, 2017). Für Karzinome des gastroösophagealen Überganges ist das Ausmaß der Lymphadenektomie weniger klar definiert (Japanese Gastric Cancer Association, 2023). Für Ösophaguskarzinome und AEG I - Karzinome wird die 2-Feld-Lymphadenektomie mit den Gruppen 1, 2 und 3 angestrebt (Lerut et al., 2004, Li et al., 2021a).

Postoperative Komplikationen treten häufig pulmonal, kardiovaskulär oder als Wundinfektion auf oder betreffen Anastomoseninsuffizienzen (Bailey et al., 2003, Seely et al., 2010). Für das Auftreten einer schweren Anastomoseninsuffizienz ist nicht nur ein negativer Einfluss auf das Gesamtüberleben nachgewiesen, sondern ebenso ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Rezidiven (Markar et al., 2015, Booka et al., 2018). Nebst einem hohen Bedarf an Maßnahmen zur Vermeidung postoperativer Komplikationen ist heutzutage für die perioperative Mortalität vor allem ein hervorragendes Komplikationsmanagement entscheidend.

### 1.8.3 Multimodale Therapie

Die kurative Therapie lokal fortgeschrittener AEG- und Magenkarzinome hat sich in den letzten Jahrzehnten von einer rein chirurgischen Therapie zu interdisziplinären Ansätzen mit Einbindung von Radiotherapie, Chemotherapie und aktuell

## Einleitung

---

Studien zur Immuntherapie verändert (Cunningham et al., 2006, Al-Batran et al., 2019b, van Hagen et al., 2012, Kelly et al., 2021). Aktuell werden nicht - endoskopisch zu therapierende Karzinome im Initialstadium T1N0M0 sicher primär entfernt (Ajani et al., 2022, Smyth et al., 2016, Moehler et al., 2019). Ab Stadium T2N0M0 kann eine neoadjuvante Therapie diskutiert werden. Sobald lokale Lymphknoten tumorsuspekt sind (cN+) oder der Primarius ein Stadium T3 aufweist, besteht sicher die Indikation für eine neoadjuvante Therapie (Ajani et al., 2022, Smyth et al., 2016, Moehler et al., 2019). Dies kann je nach Lokalisation als neoadjuvante Radiochemotherapie oder als perioperative Chemotherapie erfolgen (Moehler et al., 2019, Porschen et al., 2023). Diese sind bezüglich Gesamtüberleben als gleichwertig anzusehen (Kumagai et al., 2014, Reynolds et al., 2021).

Referenzstudie für die Radiochemotherapie stellt die CROSS –Studie dar (Eyck et al., 2021). Seit 2019 die Daten der FLOT4 - Studie veröffentlicht wurden, gilt 5-FU, Folinsäure, Oxaliplatin und Docetaxel als Standard der perioperativen Chemotherapie und löste das ECF - Schema ab (Al-Batran et al., 2019a).

Studien zur Integration von HER2/neu - gerichteten Therapien oder Immuntherapien in der Neoadjuvanz haben bislang keinen eindeutigen Vorteil im Gesamt- oder krankheitsfreien Überleben gezeigt oder waren mit einer höheren Toxizität behaftet, so dass eine zielgerichtete oder Immuntherapie noch nicht als Standard betrachtet werden kann. (Hofheinz et al., 2021, Hofheinz et al., 2017)

### 1.9 Prognosefaktoren

Durch verschiedene Arbeitsgruppen wird kontinuierlich an der Identifikation prognostischer Marker gearbeitet mit dem Ziel, diese zu schärfen und zu verbessern (Guo et al., 2022, Spoerl et al., 2018). Die Arbeitsgruppe von Guo et al erarbeitete für lokal fortgeschrittene AEG II - und III - Karzinome zwei Nomogramme zur Abschätzung der Prognose hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens. In diesen Nomogrammen kann die Prognoseabschätzung entweder mit prätherapeutischen Variablen oder mit Integration von postoperativen und histopathologischen Variablen berechnet werden (Tabelle 3).

## Einleitung

---

*Tabelle 3: Prognostische Parameter hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens. VELPI: lymphovaskuläre/ perineurale Tumorausbreitung. (nach Guo et al., 2022)*

Prätherapeutisch	Posttherapeutisch
Alter	Alter
cT-Stadium	cN-Stadium
cN-Stadium	Staginglaparoskopie
Staginglaparoskopie	ypT-Stadium
Borrmann-Typ	Klinisches Ansprechen
	Anzahl der negativen Lymphknoten
	Anzahl der positiven Lymphknoten
	Laurén-Typ
	VELPI

Internationaler Konsens besteht für die prognostische Wertigkeit der in der TNM-Klassifikation genannten Kriterien Tumorinvasionstiefe, Lymphknotenbefall, Metastasen, lymphovaskuläre und perineurale Infiltration. Die UICC-Klassifikation berücksichtigt zudem das Ansprechen auf eine neoadjuvante Therapie in der Einteilung in Prognosegruppen (Amin et al., 2017). Weitere Faktoren wie höheres Alter (Zhang et al., 2012, Lagarde et al., 2007) oder extrakapsuläre lymphatische Ausbreitung (Lagarde et al., 2007) werden von anderen Arbeitsgruppen ebenfalls als prognostisch gewertet. Die Bestimmung der Lymphknotenratio, d. h. das Verhältnis der befallenen zu allen entnommenen Lymphknoten, ist bislang kein Routineparameter. Es gibt Hinweise auf eine prognostische Wertigkeit hinsichtlich des Gesamtüberlebens im Stadium III (Wu et al., 2015). Jedoch besteht für die prognostische Wertigkeit diese Faktoren noch kein Konsens. Um die Vorhersagegenauigkeit der Prognoseschemata zu verbessern, wird fortlaufend an der

Identifikation neuer Faktoren geforscht. Die TNM-Klassifikation wird darum kontinuierlich kritisch diskutiert und verbessert, zum Beispiel durch das International Gastric Cancer Staging Project (Sano et al., 2017, Rice et al., 2017).

### **1.10 Ziele der Arbeit**

In dieser Arbeit werden die Ergebnisse nach kurativ intendierter Therapie von Karzinomen des gastroösophagealen Überganges am Universitätsklinikum Tübingen im Zeitraum 01.01.2015 bis 30.06.2020 ausgewertet. Damit sollen folgende Fragen geklärt werden:

1. Wie ist die Überlebenszeit unserer Patienten, die operativ behandelt wurden?
2. Welche prognostischen Faktoren können bei unseren Patienten identifiziert werden?
3. Ergibt sich ein Unterschied im Überleben durch eine neoadjuvante Radiochemotherapie versus perioperative Chemotherapie?
4. Besteht bei unseren Patienten im Stadium cT2 cN0 mit Neoadjuvanz eine höhere Überlebenswahrscheinlichkeit als ohne Neoadjuvanz?

## 2 Methoden

### 2.1 Datensatzerstellung

#### 2.1.1 Datenquellen

Es handelt sich um eine Single Center Study. Daten zur Studienpopulation wurden aus den Datenbeständen des Universitätsklinikums Tübingen entnommen. Eingeschlossen wurden Patienten mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Überganges (ICD-10 C16.0) nach kurativ intendierter chirurgischer Intervention (OPS 5-42 bis OPS 5-44). Betrachtet wurde der Zeitraum 01.01.2015 bis 30.06.2020. Die Recherche nach oben genannten Kriterien ergab 124 Patienten. Es wurden 14 Patienten aus der Studie ausgeschlossen (Abbildung 4). Gründe hierfür waren der fehlende Nachweis eines Adenokarzinomes (n = 12) und Nachweis einer Peritonealkarzinose (n = 2). Folglich bezieht sich diese Arbeit auf eine Studienpopulation von 110 Patienten.

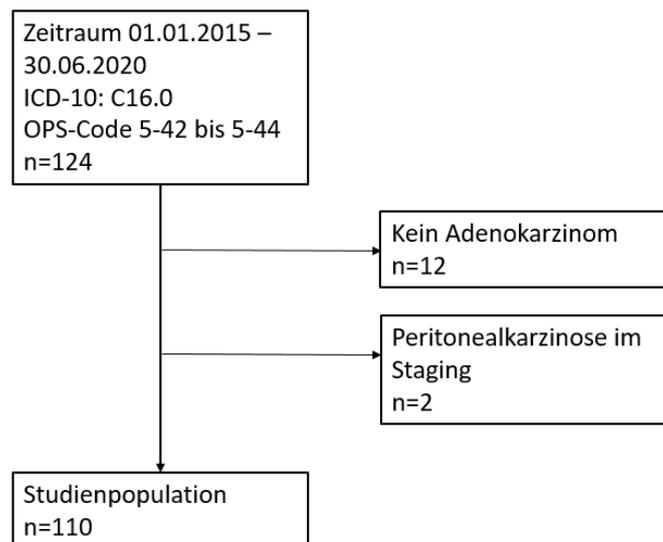


Abbildung 4: CONSORT - Diagramm der Studienpopulation.

Die Datenerhebung und -analyse erfolgte nach Zustimmung der Ethikkommission des Universitätsklinikums Tübingen zum Ethikantrag unter der Nummer 543/2019BO2.

### 2.1.2 Studienendpunkt

Die Studienpopulation wurde vom Zeitpunkt der Erstdiagnose bis zum 30.03.2021 (Stichtag) beobachtet. Als Studienendpunkt wurde das Versterben der Patienten gesetzt. Das Todesdatum wurde der Dokumentation des Universitätsklinikums Tübingen oder, sofern dort nicht bekannt, durch Abfrage der Krebsregisterdaten Stand 08.01.2021 erhoben. Sofern am Universitätsklinikum Tübingen keine Daten zum Verlauf nach Operation (mindestens eine Nachsorge bzw. adjuvante Therapie) und kein Sterbedatum vorlagen, erfolgte eine telefonische Kontaktaufnahme in maximal zwei Versuchen mit dem Patienten/ der Patientin bzw. den Angehörigen unter der im SAP hinterlegten Telefonnummer. Patienten, für die kein Todesdatum vorlag, wurden zensiert. Die Todesursachen wurden nicht analysiert.

### 2.1.3 Datensatzerstellung

Im Rahmen der Dissertation wurden folgende Parameter erhoben: Epidemiologische Daten, Daten zum Staging, zur neoadjuvanten Therapie, zu Operation, zum histopathologischen Ergebnis und zur adjuvanten Therapie sowie Daten zu postoperativen Komplikationen und Rezidiven (Tabelle 4). Die histologische Aufarbeitung der Operationspräparate und das postoperative Staging erfolgten durch das Institut für Pathologie des Universitätsklinikums Tübingen nach jeweils gültigen Standards (TNM - AJCC 7. Auflage 2008 und TNM - AJCC 8. Auflage 2017) (Abbildung 4). Zur besseren Vergleichbarkeit wurde das Staging, falls von den vorliegenden Daten her möglich, auf die aktuellere Einteilung angeglichen. Details zu Verlauf und Komplikationen wurden der elektronischen Patientenakte SAP entnommen.

## Methoden

Tabelle 4: Aus der Patientenakte erhobene Parameter.

	<b>Erhobene Parameter</b>
<b>Basisdaten</b>	Nachname, Vorname, Geburtsdatum, Geschlecht, Erstdiagnose, Sterbedatum, Größe, Gewicht, Abdominelle Voroperation
<b>Endoskopie</b>	AEG endoskopisch, stenosierend, Hernie, Refluxösophagitis, Barrettösophagus, HP - Befall
<b>Chirurgisches Staging</b>	Laparoskopie, Spülzytologie
<b>Histologie</b>	cT, cN, uT, uN, Grading präoperativ, Laurén, muzinöser Tumor, Siegelringzellen
<b>Symptome</b>	Dysphagie, Reflux, Erbrechen, Dyspnoe, Anämie/Blutung, Gewichtsverlust, Druck/ Schmerz epigastrisch
<b>Therapie bis zur Operation</b>	Neoadjuvante Therapie, Art der neoadjuvanten Therapie, Substanz, Anzahl Zyklen, Abbruch der Neoadjuvanz
<b>Operation</b>	Operation, Dauer der Operation, Dauer Aufenthalt Krankenhaus, Dauer Aufenthalt Intensivstation, Thoraxeingriff thorakoskopisch oder offen, Abdomeneingriff laparoskopisch oder offen, transhiatal erweiterte Gastrektomie
<b>Pathologie</b>	pT, pN, L, V, Pn, R, pCR, ypCR, Lymphknoten entnommen, Lymphknoten befallen, Regressionsgrad nach Becker
<b>Postoperativ</b>	Art der Adjuvanz, Adjuvanz Zyklanzahl, komplette Therapie, Follow-up in Monaten
<b>Komplikationen</b>	Gesamtkomplikationen, Komplikationen innerhalb 30 Tagen, Anastomoseninsuffizienz, Therapie endoskopisch/ chirurgisch, Pneumonie, Chylothorax, Ösophago-tracheale Fistel, Ischämie, Lungenembolie, Infekt, Kardial/ Reanimation, Blutung, andere Komplikation
<b>Rezidiv</b>	Rezidiv gesamt, Datum des Auftretens eines Fernrezidives, Datum des Auftretens eines Lokalrezidives.

### 2.1.4 Statistische Berechnungen

Die Berechnung der Überlebenswahrscheinlichkeit erfolgte nach Kaplan - Meier. Um in der Studienpopulation vergleichbare Überlebenswahrscheinlichkeiten zu haben, wurden diese jeweils ab dem Tag der Operation berechnet. Die statistische Signifikanz wurden mittels Wilcoxon - Test mit einem Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  ermittelt. Weitere berechnete statistische Daten waren Verteilung, Mittelwert, Standardabweichung und Quantile. Die Berechnung der statistischen Daten wurde mit JMP Version 15 (SAS Institute, Cary, NC USA) durchgeführt.

### 2.2 Grafikerstellung

Die Grafiken wurden aus JMP als SVG (scalable vector graphics) exportiert. Anschließend wurden sie mit Inkscape als PNG (portable network graphic) bearbeitet und eingefügt.

### 2.3 Untersuchte Parameter

#### 2.3.1 Patientencharakteristika

##### 2.3.1.1 Alter

Zur Berechnung der Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Alter zur Erstdiagnose wurde mit der Definition nach WHO ein Cut-off bei 60 Jahren gesetzt. Verglichen wurde die Gruppe der Patienten  $< 60$  Jahre mit der Gruppe  $\geq 60$  Jahre.

##### 2.3.1.2 Geschlecht

Zur Berechnung der Korrelation des Geschlechts mit der Überlebenswahrscheinlichkeit wurden männliche gegen weibliche Patienten verglichen.

##### 2.3.1.3 Body Mass Index

Zur Berechnung der Korrelation des Body Mass Index (BMI) mit der Überlebenswahrscheinlichkeit wurden Größe und Gewicht aus der präoperativen Anästhesiedokumentation entnommen und der BMI berechnet nach der Formel

$$\text{BMI} = \text{Gewicht [kg]} / (\text{Größe [m]})^2$$

Es wurden Gruppen nach der Definition der WHO gebildet (WHO-Consultation, 2000): Untergewicht:  $< 18,5 \text{ kg/m}^2$ . Normalgewicht:  $18,5 \text{ kg/m}^2 \leq \text{BMI} < 25 \text{ kg/m}^2$ . Übergewicht:  $25 \text{ kg/m}^2 \leq \text{BMI} < 30 \text{ kg/m}^2$ . Adipositas:  $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ .

## Methoden

---

### 2.3.1.4 prädiagnostischer Gewichtsverlust

Patienten, bei denen keine Angaben zu einem Gewichtsverlust vorlagen, wurden von dieser Analyse ausgeschlossen. In die Analyse gingen 75 Patienten mit anamnestisch dokumentiertem präoperativem Gewichtsverlust ein. Zur Berechnung des Einflusses des anamnestischen prädiagnostischen Gewichtsverlustes wurde die Patientengruppe, die einen Gewichtsverlust bemerkt hatte, gegen die Patientengruppe, die keinen Gewichtsverlust bemerkt hatte, verglichen.

### 2.3.1.5 Symptomatischer Tumor zur Erstdiagnose

Verglichen wurde die Gruppe der Patienten, bei denen keine Tumorsymptomatik bestand, mit der Gruppe der Patienten, die mindestens ein Symptom angegeben hatten.

### 2.3.1.6 abdominelle Voroperationen

Dem Arztbericht zur Erstdiagnose und dem Anästhesieaufklärungsprotokoll wurden anamnestische Angaben zu Voroperationen vor Diagnose der Tumorerkrankung entnommen. Da die Patienten diverse, zum Teil nicht detailliert einzuordnende Operationen angaben, wurden zwei Kategorien gebildet. Kategorie 0 bezeichnete Patienten ohne abdominelle Voroperationen, Kategorie 1 bezeichnete Patienten mit jeglicher abdominellen Voroperation. Die diagnostische Laparoskopie im Rahmen des Stagings ist explizit nicht als Operation im Sinne der Analyse gewertet. Verglichen wurde die Überlebenswahrscheinlichkeit mit oder ohne abdominelle Voroperation.

#### 2.3.1.6.1 Verweildauer in Abhängigkeit von abdominellen Voroperationen

In der Folge wurde analysiert, ob nach abdominellen Voroperationen eine verlängerte OP - Dauer, längerer Krankenhausaufenthalt oder Aufenthalt auf Intensivstation als Hinweis auf einen Einfluss auf den Heilungsverlauf auftraten. Verglichen wurden die mittlere Dauer des Krankenhausaufenthaltes in Tagen und die mittlere Verweildauer auf Intensivstation in Tagen für die Gruppe mit gegen die Gruppe ohne abdominelle Voroperationen.

#### 2.3.1.6.2 Auftreten von Komplikationen in Abhängigkeit von abdominellen Voroperationen

Als möglicher Hinweis für Unterschiede zwischen den Patienten mit und ohne abdominelle Voroperation wurde das Auftreten von Komplikationen in den ersten

30 Tagen bei Patienten mit abdominellen Voroperationen gegen das Auftreten von Komplikationen bei Patienten ohne abdominelle Voroperationen verglichen.

### **2.3.2 Tumorcharakteristika**

#### **2.3.2.1 Tumorlokalisation**

Verglichen wurde die Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Lokalisation des Primarius im gastroösophagealen Übergang nach Siewert. Die Angaben wurden dem Endoskopiebericht zur Erstdiagnose entnommen.

##### **2.3.2.1.1 *Verteilung des klinischen Initialstadiums abhängig von der Tumorlokalisation***

Als möglich Ursache für das geringere mediane Überleben wurde die Verteilung der klinischen Tumorstadien innerhalb der AEG I, II und III - Karzinome verglichen.

##### **2.3.2.1.2 *Angabe von Symptomen abhängig von der Tumorlokalisation***

Es wurde die Verteilung der Angabe von Symptomen abhängig von der Angabe der Tumorlokalisation zur Erstdiagnose verglichen.

#### **2.3.2.2 Klinisches Stadium zur Erstdiagnose**

Die Einteilung der Patienten erfolgte anhand der TNM - Klassifikation, 8. Auflage 2017, in Prognosegruppen analog klinischem UICC - Stadium. Verglichen wurde die Überlebenswahrscheinlichkeit stratifiziert nach klinischem UICC - Stadium.

#### **2.3.2.3 Laparoskopie**

Analysiert wurde das Überleben in Abhängigkeit davon, ob eine Staginglaparoskopie durchgeführt wurde oder nicht. Zwei Patienten, bei denen im Rahmen der Laparoskopie eine Peritonealkarzinose festgestellt wurde, wurden aus der Datenbank ausgeschlossen und waren in keiner Analyse enthalten.

Zur detaillierteren Analyse wurden die Untersuchung wiederholt unter Ausschluss der primär operierten Patienten und der Patienten mit einem AEG I - Karzinom, für die keine Indikation zur Staging - Laparoskopie bestand. Somit wurden in der zweiten Analyse nur Patienten verglichen, für die die Indikation zur Staginglaparoskopie vorlag. Verglichen wurde die Gruppe, bei der die Laparoskopie durchgeführt worden war, mit der Gruppe, bei der trotz bestehender Indikation keine Laparoskopie durchgeführt worden war.

### 2.3.2.4 prätherapeutisches Grading

Der Grad der Differenzierung der Tumorzellen wird histologisch an der entnommenen Probe festgelegt. Analysiert wurde die Überlebenswahrscheinlichkeit anhand des angegebenen Gradings. Da ein G1 - Tumor nur bei 2 Patienten vorkam, wurde der Vergleich in einem zweiten Schritt nur zwischen mäßig und gering differenzierten Tumoren durchgeführt.

### 2.3.2.5 Klassifikation nach Laurén

Verglichen wurde die Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Tumortyp nach Laurén in der initialen Biopsie. Bei 46 Patienten wurden keine ausreichenden Angaben dokumentiert, um die Laurén - Klassifikation anzuwenden. 64 Patienten konnten in die Analyse aufgenommen werden.

### 2.3.2.6 muzinöser Tumor

Bei 87 Patienten lagen explizite Angaben zu muzinösem Tumor in der initialen Biopsie vor. Dabei erfolgte in 19 Fällen der Nachweis von muzinösen Tumorzellen. Verglichen wurde die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten mit und ohne muzinösen Tumor.

### 2.3.2.7 siegelringzellige Tumorzellen

Bei 89 Patienten lagen Daten zum Vorliegen von Siegelringzellen in der initialen Biopsie vor. Bei 23 Patienten wurden Siegelringzellen nachgewiesen, bei 66 explizit nicht. Verglichen wurde die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten mit und ohne Nachweis von siegelringzelligem Tumor.

## 2.3.3 **Perioperative Therapie**

### 2.3.3.1 neoadjuvante Therapie

Verglichen wurde die Überlebenswahrscheinlichkeit abhängig davon, ob eine neoadjuvante Therapie durchgeführt worden war oder nicht. Bei 97 Patienten war eine neoadjuvante Therapie durchgeführt worden, bei 13 Patienten war keine neoadjuvante Therapie durchgeführt worden. Die Überlebenswahrscheinlichkeit der beiden Gruppen wurde verglichen.

### 2.3.3.2 Vergleich klinisches zu pathologischem Stadium c/uT2 cN0

Verglichen wurde das Überleben der Patienten mit klinischem Initialstadium c/uT2 cN0 mit oder ohne neoadjuvante Therapie. Der Anteil der Patienten mit histopathologisch höherem Staging wurde für Patienten mit oder ohne neoadjuvante Therapie verglichen.

### 2.3.3.3 neoadjuvante Therapie bei Indikation

In dieser Analyse wurden die 92 Patienten untersucht, bei denen auf Grund des Initialstadiums UICC II - IV die Indikation für eine neoadjuvante Therapie bestand. Ausgeschlossen wurden Patienten im Initialstadium UICC IA und IB (n = 18). Alle Patienten mit höheren Tumorstadien gingen in die Analyse ein. Verglichen wurde die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten, für die eine neoadjuvante Therapie durchgeführt wurde mit der der Patienten, bei denen trotz bestehender Indikation keine neoadjuvante Therapie durchgeführt wurde.

### 2.3.3.4 Art der neoadjuvanten Therapie

Analysiert wurde der Effekt der Art der neoadjuvanten Therapie auf die Überlebenswahrscheinlichkeit. Verglichen wurde die Gruppe der Patienten mit Radiochemotherapie (1; n = 15) gegen die Gruppe der Patienten mit Chemotherapie (2; n = 82).

### 2.3.3.5 Anzahl der Therapiezyklen bei perioperativer Chemotherapie

Angegeben wurde die Anzahl der insgesamt dokumentierten Chemotherapiezyklen bei Patienten mit perioperativer Therapie (Tabelle 5). Für 25 Patienten lagen keine hinreichenden Informationen für eine Auswertung vor. 22 Patienten konnten wie geplant 8 Zyklen FLO(T) perioperativ durchführen. 33 Patienten erhielten weniger als die geplanten 8 Zyklen perioperativer Chemotherapie. Zwei Patienten wurden im Studienrahmen mit einer anschließenden Erhaltungstherapie behandelt (7+9 bzw. 8+9 Zyklen). Zwei Patienten erhielten mehr als 8 Zyklen perioperativer Chemotherapie.

## Methoden

---

Tabelle 5: Anzahl der applizierten Chemotherapiezyklen perioperativ

Anzahl der applizierten Zyklen	Anzahl Patienten
2	1
3	1
4	16
5	2
6	10
7	3
7+9 (Studientherapie, Antikörper-Erhaltungstherapie)	1
8	22
8+9 (Studientherapie, Antikörper-Erhaltungstherapie)	1
9	1
10	1

Analysiert wurde die Überlebenswahrscheinlichkeit der chemotherapierten Patienten in Abhängigkeit von der Zyklenzahl. Da die einzelnen Kategorien nur wenige Patienten enthielten und in Studien bislang kein Nachweis des Einflusses einzelner Therapiezyklen erbracht wurde, wurden die Kategorien zum Vergleich zusammengefasst (Tabelle 6).

Tabelle 6: Gruppierung der Chemotherapiezyklen zur statistischen Berechnung

Anzahl der applizierten Zyklen	Anzahl Patienten
bis 4	18
5 bis 6	12
7 bis 8	27
9 bis 10	3

## Methoden

---

Verglichen wurden die Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Anzahl der perioperativ insgesamt applizierten Chemotherapiezyklen. 13 Patienten konnten eine Radiochemotherapie abschließen.

### 2.3.3.6 komplette Therapiedurchführung

Abschließend wurde analysiert, ob die Durchführung einer kompletten Therapie in Sinne einer abgeschlossenen neoadjuvanten Radiochemotherapie oder perioperativen Chemotherapie mit mindestens 6 Zyklen vs. abgebrochene Therapien einen signifikanten Unterschied in der Überlebenswahrscheinlichkeit ergab. Für 85 Patienten lagen sichere Angaben vor. Davon erhielten 60 Patienten die vorgesehene Therapie, 25 Patienten konnten die Therapie nicht wie geplant beenden.

Verglichen wurde die Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit kompletter versus abgebrochener Therapie.

## 2.4 Operation

Im folgenden Abschnitt wurde der Einfluss verschiedener mit der Operation assoziierter Faktoren auf die Überlebenswahrscheinlichkeit analysiert.

### 2.4.1 Art der Operation

Bei 66 Patienten wurde eine transthorakale subtotale Ösophagektomie durchgeführt, bei 29 Patienten eine transhiatal erweiterte Gastrektomie und bei 15 Patienten eine Gastrektomie. Verglichen wurde die Überlebenswahrscheinlichkeit abhängig von der Art der durchgeführten Operation.

### 2.4.2 Operationszugang für AEG II - Karzinome

Abhängig von der Tumorphöhe kann nicht frei zwischen den Operationstechniken gewählt werden. Darum wurde der Effekt der Operationstechnik separat für AEG II - Karzinome ausgewertet, bei denen sowohl transhiatal erweiterte Gastrektomien als auch totale Gastrektomien durchgeführt wurden. Verglichen wurde hier die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten mit einem AEG II - Karzinom und transhiatal erweiterter Gastrektomie versus totale Gastrektomie.

### **2.4.3 Offener vs. thorakoskopischer Zugang**

Bei 66 Patienten wurde eine Ösophagektomie durchgeführt. Davon waren 26 Operationen thorakoskopisch assistiert. Bei einem Patienten wurde eine thorakoskopisch begonnene Operation auf offen konvertiert. Bei 39 Patienten erfolgte eine primär offene Resektion. Verglichen wurde die Überlebenswahrscheinlichkeit bei offen versus thorakoskopisch assistiert durchgeführten Operationen.

### **2.4.4 hybrid thorakoskopisch vs. total minimalinvasive Operation**

Bei den 26 Patienten, bei denen ein thorakoskopischer Zugang gewählt worden war, wurde untersucht, ob die Art der Durchführung der abdominalen Operation einen Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit hatte. Verglichen wurde die Überlebenswahrscheinlichkeit der 19 Patienten mit offener abdominaler Operation gegen die Überlebenswahrscheinlichkeit der sieben Patienten mit einem laparoskopischen Zugang.

### **2.4.5 Offener vs. laparoskopischer Zugang**

Zuletzt wurde der Einfluss des abdominalen Zuganges untersucht. Hierbei wurde unabhängig von der Art oder Durchführung eines Thoraxeingriffes die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten mit offenem versus laparoskopischem abdominalem Zugang verglichen. Verglichen wurden 45 Patienten mit laparoskopischem oder laparoskopisch assistiertem Zugang versus 65 Patienten mit offener und sekundär offener Operation.

### **2.4.6 Operationsdauer**

Als weiterer möglicher Einflussfaktor wurde die Dauer der Operation betrachtet. Verglichen wurde die Überlebenswahrscheinlichkeit über alle Operationstechniken hinweg zwischen dem ersten und dem vierten Quartil der Operationsdauer als Schnitt-Naht-Zeit.

## **2.5 Postoperative Komplikationen**

### **2.5.1 postoperative Komplikationen allgemein**

Verglichen wurde die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten ohne Komplikation versus Patienten mit jeglicher Komplikation.

### **2.5.2 postoperative Komplikationen innerhalb der ersten 30 Tage**

Das Auftreten von Komplikationen innerhalb der ersten 30 Tage wird als Qualitätsindikator in der S3 - Leitlinie betrachtet. Wir werteten darum gesondert aus, ob das Auftreten von jeglicher Komplikation in den ersten 30 Tagen versus keine Komplikation in den ersten 30 Tagen einen Einfluss auf die Überlebenschance zeigte. Im Folgenden wurden der Effekt der bei uns am häufigsten auftretenden Komplikationen sowie die 30 - Tage - Mortalität separat untersucht.

#### **2.5.2.1 Anastomoseninsuffizienz**

Untersucht wurde die Überlebenschance mit Anastomoseninsuffizienz verglichen gegen Patienten ohne Komplikation.

#### **2.5.2.2 Lungenembolie**

Verglichen wurde die Überlebenschance der Patienten mit Lungenembolie in den ersten 30 Tagen gegen die der Patienten ohne Komplikation.

#### **2.5.2.3 Pneumonie**

Verglichen wurde die Überlebenschance der Patienten mit Pneumonie in den ersten 30 Tagen gegen die der Patienten ohne Komplikation.

#### **2.5.2.4 Allgemeiner Infekt**

Enthalten sind Patienten mit Milzabszess, Endokarditis, Sepsis oder septischem Schock, Portinfekt, Pleuraempyem, SIRS. Oberflächliche Wundheilungsstörungen wurden nicht analysiert, Pneumonien separat bewertet. Verglichen wurde die Überlebenschance mit Auftreten eines allgemeinen Infektes postoperativ in den ersten 30 Tagen gegen die der Patienten ohne Komplikation.

#### **2.5.2.5 Andere Komplikationen**

Relevante Komplikationen wie Rhythmusstörungen, Blutdruckentgleisungen, Reanimation und postoperative Blutungen konnten auf Grund des geringen Vorkommens bei unseren Patienten nicht hinsichtlich einer Korrelation mit der Überlebenschance ausgewertet werden.

### **2.5.3 Auftreten postoperativer Komplikationen in Abhängigkeit von der perioperativen Therapie**

Als weiterer Einflussfaktor wurde das Auftreten postoperativer Komplikationen allgemein und insbesondere Anastomoseninsuffizienzen in Hinsicht auf die

## Methoden

---

durchgeführte neoadjuvante Therapie untersucht. Verglichen wurde die Häufigkeit von Komplikationen in Abhängigkeit davon, ob eine neoadjuvante Radiochemotherapie oder Chemotherapie durchgeführt worden war.

### 2.6 Histopathologisches Ergebnis

#### 2.6.1 Resektionsstatus

Bei 96 Patienten wurde ein R0 - Status erreicht, bei 14 Patienten ein R1 - Status. R2 - Resektionen kamen nicht vor. Verglichen wurde die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten mit R0 - gegen die der Patienten mit R1 - Resektion. Im Folgenden werden mögliche Faktoren aufgeführt, die eine komplette Resektion begünstigen:

##### 2.6.1.1 Resektionsstatus nach Tumorlokalisierung

Ausgewertet wurde, in welcher AEG - Gruppe nach Siewert R1 - Resektionen vorkamen. Die Lokalisation des positiven Resektionsrandes (oral, aboral oder zirkumferenziell) wurde analysiert.

##### 2.6.1.2 Resektionsstatus nach Initialstadium

Ausgewertet wurde, in welchem klinischen UICC - Stadium es zu R1 - Resektionen kam.

##### 2.6.1.3 Resektionsstatus nach Laurén-Typ

Geplant war eine Analyse, ob bei einem intestinalen oder diffusen Tumor nach Laurén R1 - Resektionen häufiger waren. Auf Grund der geringen Anzahl auswertbarer Patienten (Angaben nur zu zwei mit intestinalem, drei mit diffusem Typ) konnte keine sinnvolle Auswertung erfolgen.

##### 2.6.1.4 Resektionsstatus nach Operationszugang offen vs. minimalinvasiv

Verglichen wurde die Häufigkeit des Auftretens einer R1 - Resektion bei thorakoskopisch assistiertem (n = 26) vs. offenem (n = 41) Thoraxzugang sowie bei laparoskopischem (n = 45) vs. offenem abdominellem (n = 65) Zugang. Eine statistische Auswertung war auf Grund der geringen Anzahl an R1 - Resektionen pro Kategorie nicht sinnvoll möglich.

## Methoden

---

### 2.6.1.5 Resektionsstatus nach Siewert und Operationskategorie

Untersucht wurde die Häufigkeit von R1 - Resektionen bei AEG I, II und III - Tumoren in Abhängigkeit von der durchgeführten Operation.

### 2.6.1.6 Resektionsstatus nach Vorbehandlung

Untersucht wurde die Häufigkeit des Auftretens von R1 - Resektionen mit oder ohne neoadjuvante Therapie. Die Häufigkeit des Auftretens von R1 - Resektionen nach neoadjuvanter Radiochemotherapie versus neoadjuvanter Chemotherapie wurde verglichen.

### **2.6.2 Regressionsgrad nach Becker**

Verglichen wurde die Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit des erreichten Regressionsgrades nach Becker. Zur Validation der Daten erfolgte ein direkter Vergleich mit den Angaben der Originalpublikation (Becker et al., 2003).

### **2.6.3 Komplette Remission**

Verglichen wurde die Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen Patienten mit kompletter Remission gegen Patienten, die keine komplette Remission erreicht hatten.

### **2.6.4 ypUICC - Stadium**

Verglichen wurden die Überlebenswahrscheinlichkeiten der neoadjuvant therapierten Patienten stratifiziert nach ypUICC - Stadium.

#### 2.6.4.1 pT- und ypT- Stadium

Verglichen wurde die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten stratifiziert nach T - Stadium im postoperativen Histologiebericht. Dabei wurde für nicht vorbehandelte Patienten das pT - Stadium angegeben. Für vorbehandelte Patienten wurde das ypT - Stadium angegeben.

#### 2.6.4.2 pN und ypN - Stadium

Verglichen wurde die Überlebenswahrscheinlichkeit stratifiziert nach Angabe der Lymphknoten im Operationspräparat. Für nicht vorbehandelte Patienten wurden das pN - Stadium angegeben, für vorbehandelte Patienten das ypN - Stadium.

Dabei erfolgte die Gruppeneinteilung in einer ersten Berechnung zunächst nach der WHO - Klassifikation. In einer zweiten Berechnung erfolgte die Angabe der

## Methoden

---

Lymphknotenratio der befallenen zu allen entnommenen Lymphknoten. Die Einteilung erfolgte in drei Gruppen mit einer Ratio von 0, < 0,3 und  $\geq 0,3$  analog aktueller Publikationen (Jiang et al., 2022). Die Überlebenswahrscheinlichkeit der drei Gruppen wurde verglichen.

### **2.7 Rezidivhäufigkeit abhängig von der Vortherapie**

Angegeben wurde die Häufigkeit des Auftretens von Rezidiven nach neoadjuvanter Radiochemotherapie und nach perioperativer Chemotherapie. Die Angaben wurden differenziert nach Lokal- und Fernrezidiven.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Studienpopulation

Die Auswahl der Studienpopulation erfolgte wie in Material und Methoden beschrieben (Abbildung 5).

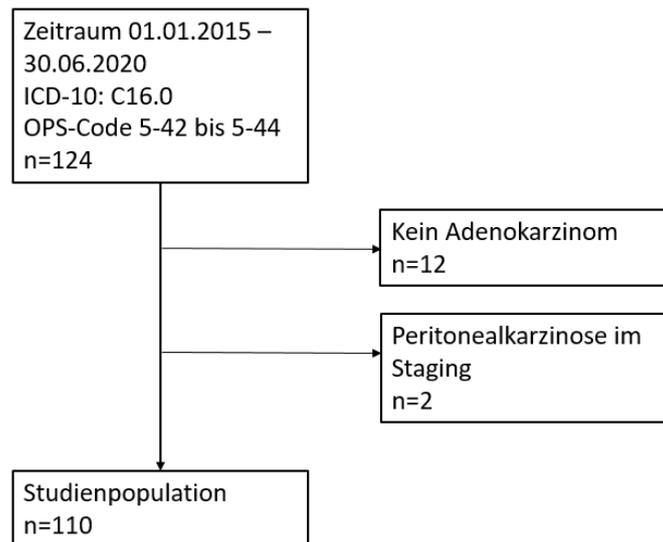


Abbildung 5: CONSORT - Diagramm der Studienpopulation. n = Anzahl

Zwischen dem 01.01.2015 und dem 30.06.2020 wurden 110 Patienten im Rahmen der Studie beobachtet. Bei allen Patienten war eine kurativ intendierte Operation eines Karzinomes des ösophagogastralen Überganges erfolgt. Dabei waren 13 von 110 Patienten (12 %) primär operiert worden. Bei 97 von 110 Patienten (88 %) wurde eine zusätzliche neoadjuvante Radiochemotherapie oder perioperative Chemotherapie durchgeführt. Das mediane Alter der Patienten zur Erstdiagnose betrug 66 Jahre. 91 Patienten (83 %) waren männlich, 19 weiblich (17 %).

Die mediane Beobachtungszeit ab Erstdiagnose betrug 22,8 Monate (3,7 - 67,9). Zum Datenbankschluss waren 42 % der Patienten verstorben. Das mediane Gesamtüberleben der Patienten in unserem Kollektiv betrug 557 (10 - 1648) Tage gemessen ab Operation. Dies entsprach 18,6 (0,33 - 54,9) Monaten.

# Ergebnisse

---

## 3.2 Patientenbezogene Einflussfaktoren

Um Einflussfaktoren auf das Überleben zu untersuchen, wurden zunächst die patientenbezogenen Faktoren Alter, BMI, abdominelle Voroperationen vor Diagnosestellung und Tumorsymptomatik analysiert.

### 3.2.1 Alter

Der Definition der WHO für Alter folgend, wurde der Cut-off für die Auswertung bei  $\geq 60$  Jahren gelegt. Danach waren 27 % der Patienten  $< 60$  Jahre, 73 % der Patienten  $\geq 60$  Jahre alt. Das mediane Überleben für Patienten  $< 60$  Jahre wurde nicht erreicht. Das erste Quartil lag bei 897 Tagen nach Operation. Das mediane Überleben für Patienten  $\geq 60$  Jahre betrug 792 Tage ab Operation (IQA 352 - nr) (Tabelle 7).

*Tabelle 7: statistische Auswertung der analysierten Altersgruppen. Cut-off bei 60 Jahren analog der Definition der WHO. nr: nicht erreicht. IQA: Interquartilsabstand.*

	Anzahl n (%)	Mediane Überlebenszeit in Tagen (IQA)	p (Wilcoxon)
<b>Alter</b>			0,09
< 60 Jahre	30 (27 %)	nr (897 - nr)	
$\geq 60$ Jahre	80 (73 %)	792 (352 - nr)	

Bis 189 Tage nach Operation war der Verlauf der Kaplan-Meier-Kurve zwischen älteren und jüngeren Patienten identisch (Abbildung 6). Ab 189 Tagen nach der Operation zeigte sich eine höhere Überlebenschance für Patienten  $< 60$  Jahre. Eine Korrelation des postoperativen Überlebens zum Alter ließ sich nicht feststellen ( $p = 0,09$ ).

## Ergebnisse

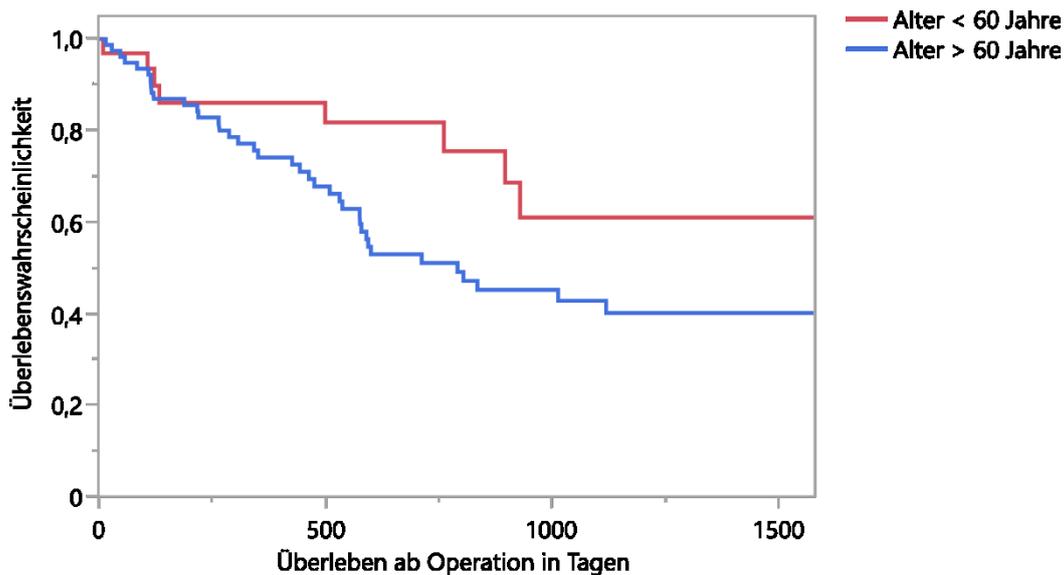


Abbildung 6: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Alter. Cut-off Definition nach WHO bei 60 Jahren.

### 3.2.2 BMI

Die Definition der Gewichtsklassen erfolgte entsprechend der WHO - Klassifikation. Bei 4 Patienten (4 %) lag zur Diagnosestellung Untergewicht vor. Das mediane Überleben ab Operation wurde nicht erreicht. Bei 45 Patienten (41 %) lag zur Diagnosestellung Normalgewicht vor. Das mediane Überleben betrug 762 (IQA 343 - 1581) Tage. Bei 44 Patienten (40 %) lag zur Diagnosestellung Übergewicht vor. Das mediane Überleben betrug 1120 (IQA 538 - nr) Tage. Für die 17 (15 %) adipösen Patienten betrug das mediane Überleben 601 (IQA 308 - nr) Tage ab Operation (Tabelle 8). Ein signifikanter Unterschied der Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen den BMI - Kategorien nach WHO ließ sich nicht darstellen ( $p = 0,43$ ).

## Ergebnisse

Tabelle 8: Verteilung des BMI in der Studienpopulation und Überlebenswahrscheinlichkeit nach BMI zur Diagnosestellung, nr: nicht erreicht.

	Anzahl (%)	Überleben in Tagen, Median (IQA)	p (Wilcoxon)
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>) präoperativ</b>			0,43
< 18,5 (Untergewicht)	4 (4 %)	nr (576 - nr)	
18,5 bis < 25 (Normalgewicht)	45 (41 %)	762 (343 - 1581)	
25 bis < 30 (Übergewicht)	44 (40 %)	1120 (538 - nr)	
≥ 30 (Adipositas)	17 (15 %)	601 (308 - nr)	

### 3.2.3 Abdominelle Operation vor Diagnosestellung

Eine abdominelle Operation vor Diagnosestellung war bei 37 Patienten (34 %) durchgeführt worden. Das mediane Überleben für Patienten ohne abdominelle Voroperationen betrug 1120 (IQA 532 - nr) Tage. Das mediane Überleben für Patienten mit abdomineller Voroperation betrug 601 (IQA 267 - nr) Tage (Tabelle 9). Eine Korrelation der Überlebenswahrscheinlichkeit mit abdominellen Operationen vor Diagnosestellung ließ sich nicht ableiten ( $p = 0,1$ ).

Tabelle 9: Analyse der Überlebenswahrscheinlichkeit abhängig von abdominellen Voroperationen der Patienten.

	Anzahl (%)	Überleben in Tagen, Median (IQA)	p (Wilcoxon)
<b>Abdominelle Voroperation</b>			0,1
Nein	73 (66)	1120 (532 - nr)	
Ja	37 (34)	601 (267 - nr)	

Bis 1580 Tage nach Operation war die Überlebenswahrscheinlichkeit der voroperierten Patienten geringer als die der nicht voroperierten Patienten (Abbildung 7).

## Ergebnisse

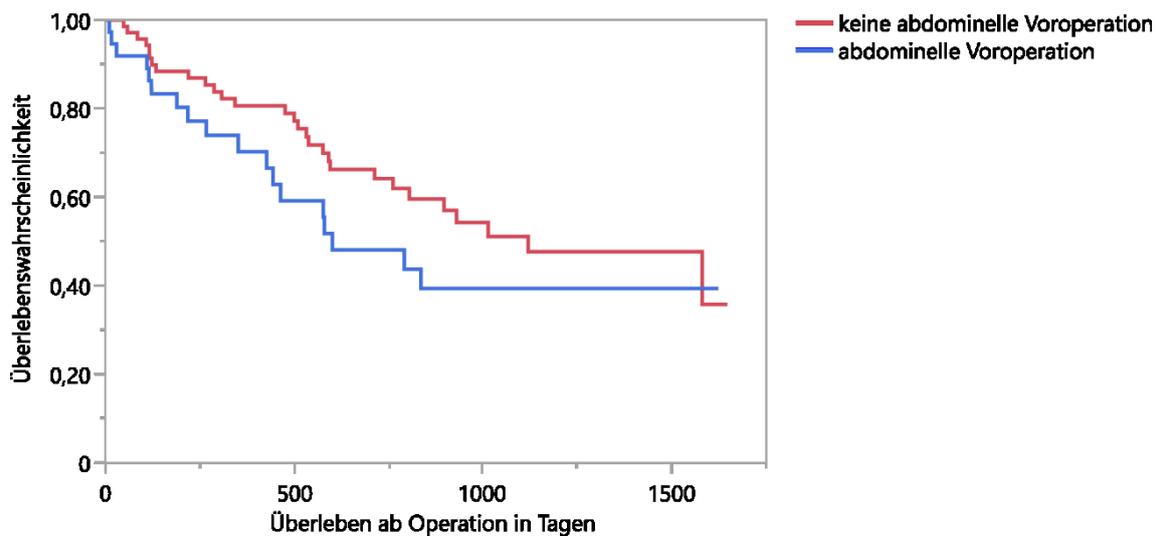


Abbildung 7: Überlebenswahrscheinlichkeit abhängig von abdominellen Voroperationen vor Diagnosestellung.

Auf Grund des konstanten Verlaufes der Überlebenskurve für abdominell voroperierte Patienten unterhalb der Kurve für nicht voroperierte Patienten erfolgte eine detailliertere Untersuchung. Es wurde analysiert, ob bei den Patienten nach abdominellen Voroperationen eine verlängerte Operationsdauer, verlängerter Krankenhausaufenthalt oder Aufenthalt auf Intensivstation sowie das Auftreten postoperativer Komplikationen als Hinweis auf einen Einfluss auf das Überleben auftraten (Tabelle 10).

Tabelle 10: Vergleich der Patienten mit und ohne Voroperation hinsichtlich Dauer der onkologischen Operation, Dauer des Aufenthaltes auf Intensivstation (IS), Dauer des Krankenhausaufenthaltes (KH) und Auftreten von Komplikationen in den ersten 30 Tagen.

Vor-operation	Dauer der OP	IS	KH	Komplikationen
ohne	300 Minuten [SD 125,3, 95 % KI 271,38 - 329,87]	7,3 Tage [SD 11,66, 95 % KI 4,5 - 10,19]	23,5 Tage [SD 16,23, 95 % KI 19,7 - 27,3]	55 % (p = 0,84)
mit	297 Minuten [SD 115,09, 95 % KI 259,3 - 336,04]	7,22 Tage [SD 8,76, 95 % KI 4,26 - 10,19]	20,7 Tage [SD 10,23, 95 % KI 17,32 - 24,14]	57 % (p = 0,84)

## Ergebnisse

---

Hinsichtlich des operativen Ergebnisses trat bei nicht-voroperierten Patienten in 14 % (10 / 73) der Operationen eine R1 - Resektion auf. Bei voroperierten Patienten trat in 11 % (4 / 37) der Operationen eine R1 - Resektion auf. Bei nicht-voroperierten Patienten wurden im Median 25 Lymphknoten entnommen, bei voroperierten Patienten 23 Lymphknoten. Somit konnte kein wesentlicher Unterschied zwischen den Gruppen gefunden werden, der das niedrigere mediane Gesamtüberleben der abdominell voroperierten Patienten erklärt.

### 3.2.4 Symptomatischer Tumor

Tumorsymptome wurden von 86 Patienten (78 %) in der Erstanamnese angegeben (Tabelle 11). Häufige Symptome waren Dysphagie bei 44 Patienten (40 %), Gewichtsverlust bei 35 Patienten (32 %) und epigastrischer Druck oder Schmerz bei 33 Patienten (30 %). Die Patienten mit einem Gewichtsverlust verloren im Median 10kg (IQA 6 - 14 kg). Eine Korrelation der Überlebenswahrscheinlichkeit mit Tumorsymptomen zur Erstdiagnose ließ sich nicht darstellen ( $p = 0,74$ ).

*Tabelle 11: Überlebenswahrscheinlichkeit nach Angabe von Tumorsymptomatik zur Erstanamnese.*

	Anzahl (%)	Überleben in Tagen, Median (IQA)	p (Wilcoxon)
<b>Symptomatischer Tumor</b>			0,74
Nein	24 (22 %)	nr (267 - nr)	
Ja	86 (78 %)	897 (476 - nr)	

## Ergebnisse

### 3.2.5 Überlebenswahrscheinlichkeit in Bezug zu Tumorstadium und endoskopische Befunde

#### 3.2.5.1 Tumorstadium

Bei 53 Patienten (48 %) lag ein AEG I - Tumor vor. Für Patienten mit einem AEG I - Tumor betrug das mediane Überleben 1581 (IQA 444 - nr) Tage ab Operation. Bei 30 Patienten (27 %) lag ein AEG II - Karzinom vor. Für Patienten mit einem AEG II - Tumor wurde das mediane Überleben nicht erreicht (1. Quartil nach 577 Tagen). Bei 27 Patienten (25 %) lag ein AEG III - Karzinom vor. Für Patienten mit einem AEG III - Karzinom betrug das mediane Überleben 595 (IQA 265 - nr) Tage (Tabelle 12). Es zeigte sich kein Unterschied in der Überlebenswahrscheinlichkeit stratifiziert nach Tumorstadium ( $p = 0,31$ ).

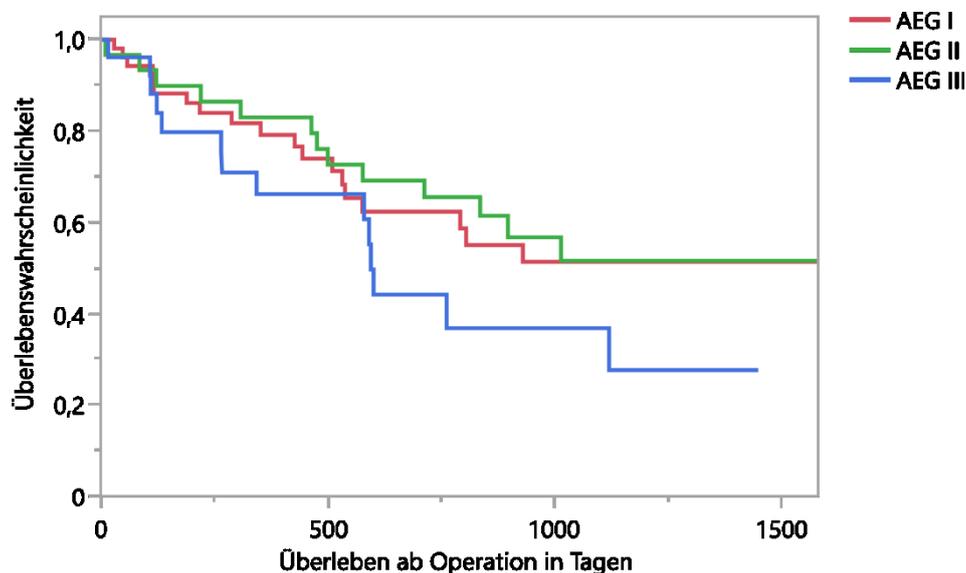


Abbildung 8: Überlebenswahrscheinlichkeit abhängig von der Tumorstadium nach Siewert/AEG - Klassifikation.

Auch bei einem direkten Vergleich von AEG II - gegen AEG III - Patienten, deren Kurven sich visuell deutlich trennten (Abbildung 8) ergab sich kein signifikanter Unterschied in der Überlebenswahrscheinlichkeit ( $p = 0,06$ ).

In der Detailanalyse der Subpopulationen zeigte sich, dass AEG III - Tumore in höherem Stadium diagnostiziert wurden. Im Stadium III und IV befanden sich 76 % der AEG I - Karzinom, 81,5 % der AEG II - Karzinome und 82,4 % der AEG III - Karzinome ( $p = 0,69$ ). Operierte Tumore im Stadium 0 und I fanden sich nur unter den AEG I - Karzinomen.

## Ergebnisse

---

### 3.2.5.2 Endoskopische Veränderungen

Neben der Tumorphöhe wurde auch das Vorkommen endoskopisch nachweisbarer Veränderungen untersucht. Diese waren Barrettösophagus bei AEG I - Karzinomen (n = 32), endoskopische Stenose (n = 42), Hernie (n = 32) und Refluxösophagitis (n = 22).

Bei Patienten mit einem AEG I - Karzinom ohne Barrettösophagus betrug das mediane Überleben 1014 (IQA 601 - nr) Tage. Für Patienten mit AEG I - Karzinom mit Barrettösophagus betrug das mediane Überleben 903 (501 - nr) Tage. Die Überlebenswahrscheinlichkeit war dadurch nicht signifikant beeinflusst ( $p = 0,27$ ).

Das mediane Überleben betrug für Patienten ohne Stenose 1014 (IQA 476 - nr) Tage. Für Patienten mit Stenose betrug das mediane Überleben 1581 (IQA 576 - nr) Tage. Eine Korrelation zwischen Stenose und Überlebenswahrscheinlichkeit ließ sich nicht nachweisen ( $p = 0,65$ ).

Für Patienten ohne Hernie wurde ein medianes Überleben von 1120 (IQA 464 - nr) Tagen gemessen. Für Patienten mit Hernie ergab sich ein medianes Überleben von 1014 (IQA 577 - nr) Tagen. Auch das Vorliegen einer Hernie korrelierte nicht mit der Überlebenswahrscheinlichkeit ( $p = 0,55$ ).

Für Patienten ohne Refluxösophagitis betrug das mediane Überleben 1120 (IQA 591 - nr) Tage. Für Patienten mit Refluxösophagitis betrug das mediane Überleben 1014 (IQA 510 - nr) Tage. Eine Korrelation zur Überlebenswahrscheinlichkeit ließ sich daraus nicht ableiten ( $p = 0,55$ ).

Zusammenfassend zeigte sich keine Korrelation zwischen den häufigsten endoskopisch beschriebenen Veränderungen und der Überlebenswahrscheinlichkeit der Studienpopulation.

## Ergebnisse

Tabelle 12: Endoskopische Befunde. \* Angaben extrahiert aus den Arztberichten zur Erstvorstellung. Da nicht in allen Fällen die gesuchten Angaben dokumentiert wurden, ist die Summe der definitiven Anzahl ggf. abweichend von 110. Prozentuale Angaben wurden bezogen auf die definitiv dokumentierte Anzahl ohne fehlende Angaben. AEG: Tumorphöhe nach Siewert. IQA: Interquartilsabstand. nr: nicht erreicht.

	Anzahl (%)*	Medianes Überleben in Tagen (IQA)	p (Wilcoxon)
<b>Tumorphöhe</b>			0,31
AEG I	53 (48 %)	1581 (444 - nr)	} 0,06
AEG II	30 (27 %)	nr (577 - nr)	
AEG III	27 (25 %)	595 (265 - nr)	
<b>Refluxösophagitis</b>			0,53
Nein	47 (68 %)	1120 (591 - nr)	
Ja	22 (32 %)	1014 (510 - nr)	
<b>Barrettösophagus</b>			0,27
Nein	39 (55 %)	1014 (601 - nr)	
Ja	32 (45 %)	930 (510 - nr)	
<b>Endoskopisch stenosierend</b>			0,65
Nein	42 (50 %)	1014 (476 - nr)	
Ja	42 (50 %)	1582 (576 - nr)	
<b>Hiatushernie</b>			0,55
Nein	58 (72 %)	1120 (464 - nr)	
Ja	23 (28 %)	1014 (577 - nr)	

### 3.2.6 Überlebenswahrscheinlichkeit in Bezug zum Staging

#### 3.2.6.1 Klinisches Staging

Untersucht wurde die Korrelation des cT - und cN - Stadiums mit der Überlebenswahrscheinlichkeit (Tabelle 13). Ein cT1 - Stadium wurde lediglich bei einem Patienten nachgewiesen, der am Ende der Analyse nicht verstorben war. cT2 - Tumore lagen bei 9 Patienten (13 %) vor. Das mediane Überleben wurde nicht erreicht (IQA 713 - nr Tage). cT3 - Tumore lagen bei 52 Patienten (78 %) vor. Das mediane Überleben betrug 1014 (IQA 500 - nr) Tage. Bei 5 Patienten (7 %) lag ein cT4 - Tumor vor. Das mediane Überleben betrug 123 (IQA 108 - 591) Tage.

## Ergebnisse

Für das cT - Stadium ergab sich ein signifikanter Unterschied in der Überlebenswahrscheinlichkeit ( $p = 0,02$ ). Es ergab sich kein signifikanter Unterschied in der Überlebenswahrscheinlichkeit abhängig vom cN - Stadium ( $p = 0,2$ ).

### 3.2.6.2 UICC - Stadium bei Erstdiagnose

Ein komplettes Staging lag für 82 unserer Patienten vor, so dass eine Einteilung nach UICC 8. Auflage 2017 möglich war (Abbildung 9).

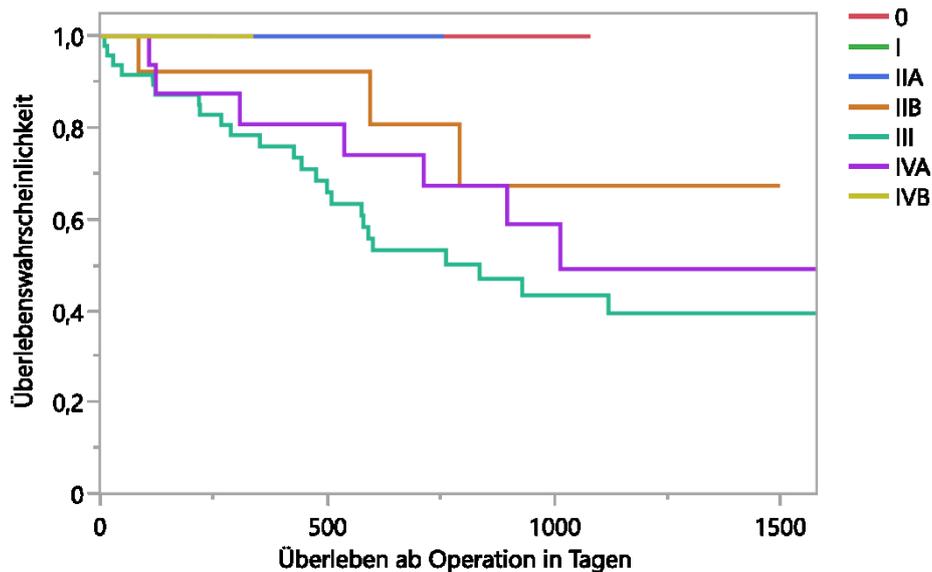


Abbildung 9: Überlebenswahrscheinlichkeit abhängig vom cUICC - Stadium

Eine Korrelation der Überlebenswahrscheinlichkeit zum klinischen UICC - Stadium ergab sich in der Studienpopulation nicht ( $p = 0,57$ ). Die geringste Überlebenswahrscheinlichkeit hatten Patienten im Stadium UICC III.

### 3.2.6.3 Vergleich klinisches zu pathologischem Staging

Selbst bei gründlichem, vollständig dokumentiertem Staging werden immer wieder Unterschiede zwischen dem klinischen und dem pathologischen Stadium dokumentiert. Darum wurden untersucht, welches pathologische Stadium (pUICC) sich bei primär operierten Patienten im Vergleich zu dem vorher festgelegten klinischen Stadium (cUICC) ergab.

Bei 13 Patienten wurde die primäre Operation indiziert. Bei sieben dieser Patienten (54 %) wurde kein höheres pathologisches Stadium dokumentiert als zuvor klinisch festgelegt. Bei sechs Patienten (46 %) ergab sich ein höheres pathologisches Stadium als zuvor klinisch bestimmt. Von den sechs Patienten mit einem

## Ergebnisse

---

höheren pathologischen Stadium war für drei Patienten (50 %) ein komplettes Staging durchgeführt worden. Für die anderen drei Patienten (50 %) war kein endosonografisches Staging vorliegend. Von den sieben Patienten mit primärer Operation, bei denen kein postoperativ höheres pathologisches Stadium dokumentiert worden war, verstarben zwei (30 %) im Zeitraum der Untersuchung. Von den sechs Patienten, bei denen nach primärer Operation ein höheres pathologisches Stadium dokumentiert worden war, verstarben 5 (83 %). Auf Grund der geringen Patientenzahlen erfolgte keine statistische Auswertung.

### 3.2.6.3.1 Laparoskopie

Analysiert wurde das Überleben abhängig davon, ob eine Staginglaparoskopie durchgeführt worden war.

Das mediane Überleben betrug für alle Patienten der Studienpopulation ohne Staginglaparoskopie 1014 (IQA 343 - nr) Tage, für Patienten mit durchgeführter Staginglaparoskopie 836 (IQA 476 - nr) Tage.

Eine Staginglaparoskopie ist jedoch für Patienten mit einem niedrigen Tumorstadium (UICC I) und für AEG I - Patienten nicht indiziert.

Die Analyse wurde darum ohne AEG I - und primär operierte Patienten wiederholt. Es verblieben 17 neoadjuvant therapierte Patienten mit AEG II - oder III - Karzinom ohne dokumentierte Staginglaparoskopie. Für diese Patienten wurde das mediane Überleben nicht erreicht (1. Quartil 762 Tage). Demgegenüber betrug das mediane Überleben der 29 neoadjuvant therapierten Patienten mit dokumentierter Staginglaparoskopie 897 (476 - nr) Tage. Ein signifikanter Unterschied ergab sich nicht ( $p = 0,33$ ).

## Ergebnisse

Tabelle 13: Tumorcharakteristika und Staging. \*Angaben aus den vorliegenden Untersuchungen entnommen und nicht in allen Fällen vollständig vorliegend. Summe ggf abweichend von 110. Prozentuale Angaben beziehen sich auf die dokumentierten Angaben ohne die fehlenden Fälle. nr: nicht erreicht. -: keine sinnvolle statistische Auswertung möglich. \*\*im klinischen Staging Verdacht auf Fernmetastasen. Diese wurden jedoch histologisch ausgeschlossen, darum wurde der Patient in die Auswertung aufgenommen.

	Anzahl (%)	Medianes Überleben in Tagen (IQ)	p (Wilcoxon)
<b>cT</b>			0,02
1	1 (1)	nr	
2	9 (13)	nr (713 - nr)	
3	52 (78)	1014 (500 - nr)	
4	5 (7)	123 (108 - 591)	
<b>cN</b>			0,2
0	30 (29)	nr (577 - nr)	
1	62 (61)	805 (265 - nr)	
2	7 (7)	nr (538 - nr)	
3	3 (3)	nr	
<b>Klinisches Stadium (UICC 8. Auflage 2017)</b>			0,57
0	1 (1)	-	
I	1 (1)	-	
IIA	1 (1)	-	
IIB	14 (17)	nr (792 - nr)	
III	48 (59)	836 (427 - 1581)	
IVA	16 (20)	1014 (538 - nr)	
IVB**	1 (1)	-	
<b>Laparoskopisches Staging für AEG II, III mit Neoadjuvanz</b>			0,33
Nicht durchgeführt	17 (37)	nr (762 - nr)	
durchgeführt	29 (63)	897 (476 - nr)	

## Ergebnisse

### 3.2.7 Überlebenswahrscheinlichkeit in Bezug zu histopathologischen Faktoren an der Biopsie

Tabelle 14: Analyse der Überlebenswahrscheinlichkeit anhand histopathologischer Faktoren an der Biopsie. -: keine sinnvolle statistische Auswertung möglich.

	Anzahl (%)	Medianes Überleben in Tagen (IQA)	p (Wilcoxon)
<b>Grading präOP</b>			0,14
G1	2 (2)	-	
G2	41 (39)	nr (532 - nr)	
G3	62 (59)	762 (288 - nr)	
<b>Laurén</b>			0,11
diffus	11 (17)	591 (122 - 792)	
intestinal	48 (75)	nr (577 - nr)	
Mischtyp	5 (8)	500 (404 - 713)	
<b>Muzinöser Tumor</b>			0,96
Nein	68 (78)	713 (352 - nr)	
Ja	19 (22)	1120 (444 - nr)	
<b>Siegelringzellen</b>			0,02
Nein	66 (74)	nr (538 - nr)	
Ja	23 (26)	591 (134 - nr)	

#### 3.2.7.1 Grading

In der Studienpopulation lagen für 105 Patienten Angaben zum prätherapeutischen Grading vor. Bei zwei Patienten (2 %) wurde ein hochdifferenzierter Tumor (G1) beschrieben, bei 41 Patienten (39 %) ein mäßig differenzierter Tumor (G2) und bei 62 Patienten (59 %) ein gering differenzierter Tumor (G3).

Für Patienten mit einem mäßig differenzierten Tumor wurde das mediane Überleben nicht erreicht (IQA 532 - nr). Für Patienten mit einem gering differenzierten Tumor betrug das mediane Überleben 762 Tage (IQA 288 - nr) (Abbildung 10). Es ergab sich keine Korrelation des Differenzierungsgrades der Tumorzellen mit der Überlebenswahrscheinlichkeit ( $p = 0,13$ ).

## Ergebnisse

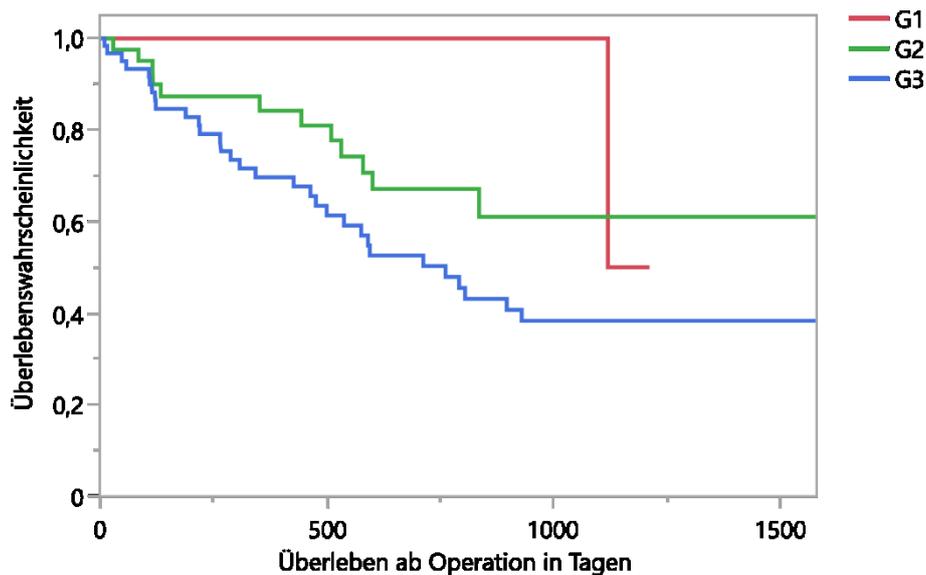


Abbildung 10: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Tumorgrading (G) in der Biopsie. G1 = gut differenziert. G2 = mäßig differenziert. G3 = gering differenziert.

### 3.2.7.2 Laurén - Klassifikation

Angaben zur Laurén - Klassifikation konnten für 64 Patienten erhoben werden. Dabei lag bei 11 Patienten (17 %) ein diffuser Typ vor. Das mediane Überleben dieser Patientengruppe betrug 591 (IQA 122 - 792) Tage. Bei 48 Patienten (75 %) lag ein intestinaler Typ vor. Das mediane Überleben dieser Patientengruppe wurde nicht erreicht (IQA 577 - nr Tage). Bei fünf Patienten (8 %) lag ein Mischtyp vor. Für diese Patientengruppe betrug das mediane Überleben 500 (IQA 404 - 713) Tage. Eine Korrelation zwischen der Überlebenswahrscheinlichkeit und den Typen der Laurén -Klassifikation zeigte sich nicht ( $p = 0,11$ ).

### 3.2.7.3 Muzinöser Tumor

Bei 87 Patienten lagen Angaben zu muzinösen Tumorzellen in der initialen Biopsie vor. Diese wurden in 19 Fällen (22 %) beschrieben. Das mediane Überleben dieser 19 Patienten betrug 1120 (444 - nr) Tage. Das mediane Überleben für Patienten ohne Nachweis von muzinösem Tumor betrug 713 (352 - nr) Tage. Es konnte keine Korrelation zur Überlebenswahrscheinlichkeit ( $p = 0,96$ ) gezeigt werden.

## Ergebnisse

---

### 3.2.7.4 Siegelringzellen

Bei 89 Patienten lagen Daten zum Vorkommen von Siegelringzellen in der initialen Biopsie vor. Bei 23 von 89 Patienten (26 %) wurden Siegelringzellen nachgewiesen, bei 66 von 89 Patienten (74 %) explizit nicht.

Für Patienten ohne Nachweis von Siegelringzellen wurde das mediane Überleben nicht erreicht (1. Quartil 538 Tage). Patienten mit Nachweis von Siegelringzellen lebten im Median 591 Tage (IQA 134 - nr). Das Vorkommen von Siegelringzellen in der Biopsie korrelierte somit mit einem kürzeren medianen Überleben ( $p = 0,02$ ).

### **3.3 Perioperative Therapie**

Untersucht wurde, ob die Art der perioperativen Therapie einen Einfluss auf das Überleben unserer Patienten zeigte. Zusätzlich wurde analysiert, ob der Abbruch einer geplanten Therapie oder die Anzahl der applizierten Chemotherapiezyklen einen Einfluss auf das Überleben zeigten (Tabelle 15).

## Ergebnisse

*Tabelle 15: Perioperative Therapie \*Daten nicht für alle Patienten vorliegend bzw. sinnvoll auswertbar, darum Summe ggf. abweichend von 110. Prozentzahlen beziehen sich auf die dokumentierten Daten. -: Analyse nicht sinnvoll auf Grund geringer Patientenzahl.*

	Anzahl (%) <sup>*</sup>	Medianes Überleben, Tage (IQA)	p (Wilcoxon)
<b>Neoadjuvante Therapie</b>			0,2
Nein	13 (12)	577 (220 - nr)	
Ja	97 (88)	1014 (476 - nr)	
<b>Art der perioperativen Therapie</b>			0,44
Radiochemotherapie	15 (15)	nr (538 - nr)	
Chemotherapie	82 (85)	930 (476 - nr)	
<b>Neoadjuvanz im Stadium cUICC II - IV</b>			0,0006
Durchgeführt	88 (96)	930 (464 - nr)	
Nicht durchgeführt	4 (4)	177 (122 - 282)	
<b>Abbruch der Neoadjuvanz</b>			-
Nein	94 (97)	1014 (476 - nr)	
Ja	3 (3)	-	
<b>Klinisches Ansprechen auf neoadjuvante Therapie</b>			0,5
Nein	17 (19)	805 (242,5 - nr)	
Ja	74 (81)	1014 (476 - nr)	
<b>Art der Adjuvanz</b>			0,6
Keine indiziert nach Radiochemotherapie	15 (29)	nr (1120 - nr)	
Radiochemotherapie	2 (4)	-	
Chemotherapie	34 (67)	897 (601 - nr)	
<b>Zyklen gesamt dokumentiert (für Patienten mit bekannter perioperativer Chemotherapie)</b>			0,8
Bis 4	17 (31)	792 (427 - 1581)	
5 bis 6	13 (24)	nr (500 - nr)	
7 bis 8	25 (45)	930 (532 - nr)	
<b>Komplette Therapiedurchführung</b>			0,02
Nein	25 (29)	591 [218 - 1581]	
Ja	60 (71)	1014 [577 - nr]	

### 3.3.1 Neoadjuvante Therapie

Die Korrelation der Durchführung einer neoadjuvanten Therapie mit der Überlebenswahrscheinlichkeit wurde untersucht. Für Patienten, die eine neoadjuvante Therapie bekommen hatten ( $n = 97, 88 \%$ ), betrug das mediane Überleben 1014 (476 - nr) Tage. Für Patienten, die keine neoadjuvante Therapie bekommen hatten ( $n = 13, 12 \%$ ), betrug das mediane Überleben 577 (122 - nr) Tage. Dieser Unterschied war nicht signifikant ( $p = 0,2$ ).

Für Patienten im Stadium UICC I ist die primäre kurative Tumorresektion empfohlen. Die Analyse der Überlebenswahrscheinlichkeit wurde darum wiederholt nur für Patienten, bei denen auf Grund des Initialstadiums UICC II - IV die Indikation für eine neoadjuvante Therapie bestand. Hier zeigte sich ein medianes Überleben von 930 (IQA 464 - nr) Tagen für Patienten, bei denen die neoadjuvante Therapie durchgeführt worden war ( $n = 88, 96 \%$ ). Für Patienten, bei denen die neoadjuvante Therapie trotz bestehender Indikation nicht durchgeführt worden war ( $n = 4, 4 \%$ ), betrug das mediane Überleben 177 (IQA 122 - 282) Tage. Dieser Unterschied war signifikant ( $p = 0,0006$ ).

#### 3.3.1.1 Sonderfall cT2 cN0 cM0

Bei neun Patienten wurde im klinischem Tumorstadium c/uT2 c/uN0 eine neoadjuvante Therapie durchgeführt. Hier zeigte sich bei vier Patienten (44 %) ein höheres pathologisches Stadium als klinisch festgelegt. Bei zwei dieser Patienten (50 %) war das prätherapeutische Staging mit Endosonografie, bei den restlichen zwei (50%) ohne Endosonografie festgelegt worden.

Die mediane Überlebenswahrscheinlichkeit der Gruppe der im Stadium cT2 cN0 neoadjuvant vorbehandelten Patienten wurde nicht erreicht (Abbildung 11). Es verstarb nur ein Patient. Für diesen hatte sich kein pathologisches Upstaging ergeben. Für Patienten dieser Gruppe ohne neoadjuvante Therapie betrug das mediane Überleben 577 (220 - nr) Tage. Somit zeigte sich eine Korrelation zwischen neoadjuvanter Therapie und verlängertem Überleben im Stadium cT2 cN0 ( $p = 0,04$ ).

## Ergebnisse

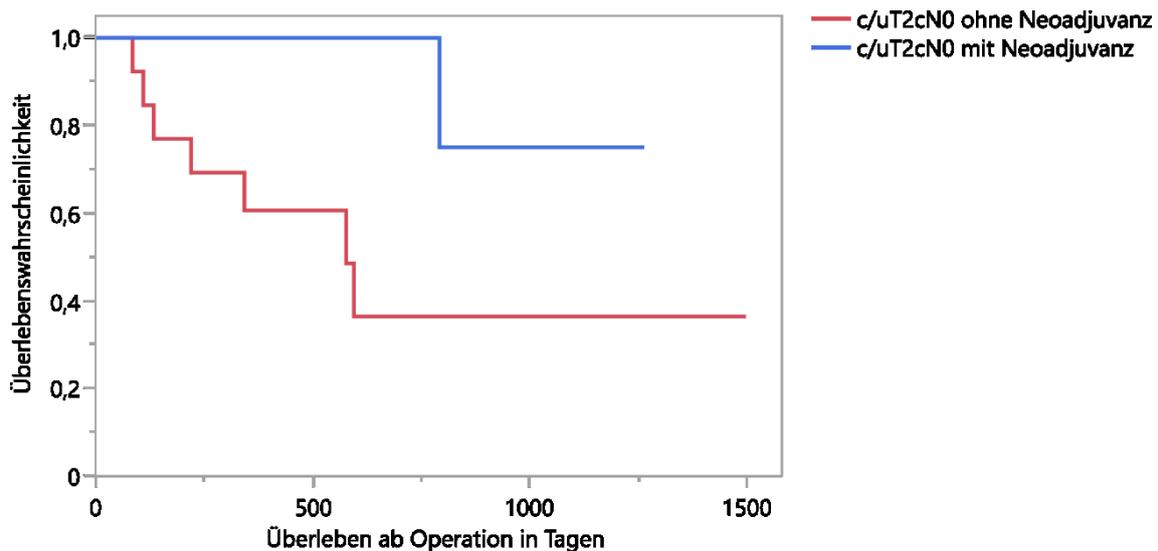


Abbildung 11: Überlebenswahrscheinlichkeit für Patienten im Stadium c/uT2 c/uN0 mit versus ohne neoadjuvante Behandlung.

### 3.3.1.2 Art der neoadjuvanten Therapie

15 Patienten erhielten eine neoadjuvante Radiochemotherapie und 82 Patienten eine neoadjuvante Chemotherapie. Für Patienten nach neoadjuvanter Radiochemotherapie wurde das mediane Überleben nicht erreicht (1. Quartil 538 Tage). Für Patienten nach neoadjuvanter Chemotherapie betrug das mediane Überleben 930 (IQA 476 - nr) Tage. Eine Korrelation ergab sich nicht ( $p = 0,44$ ).

### 3.3.1.3 Anzahl der Chemotherapiezyklen

22 Patienten konnten wie geplant 8 Zyklen FLO(T) perioperativ durchführen. 33 Patienten erhielten weniger als die geplanten acht Zyklen perioperativer Chemotherapie. Analysiert wurde die Überlebenswahrscheinlichkeit der chemotherapierten Patienten in Abhängigkeit von der Zyklenzahl. Wegen der geringen Patientenzahl pro Kategorie wurden Subkategorien in Zweierschritten gebildet.

17 Patienten (31 %) wurden mit 2 - 4 Zyklen perioperativer Chemotherapie behandelt. Diese Patienten hatten ein medianes Überleben von 792 (IQA 427 - 1581) Tagen. Für 13 Patienten (24 %) mit 5 - 6 Zyklen perioperativer Chemotherapie wurde das mediane Überleben nicht erreicht (1. Quartil 500 Tage). 25 Patienten (45 %) waren mit 7 - 8 Zyklen Chemotherapie behandelt worden. Diese Patienten hatten ein medianes Überleben von 930 (IQA 532 - nr) Tagen. Eine Korrelation der Überlebenswahrscheinlichkeit mit der Anzahl der Zyklen der Chemotherapie konnte nicht nachgewiesen werden ( $p = 0,8$ ).

## Ergebnisse

---

### 3.3.1.4 Effekt einer kompletten Therapiedurchführung

Abschließend wurde analysiert, ob die Durchführung einer kompletten Therapie in Sinne einer abgeschlossenen neoadjuvanten Radiochemotherapie oder perioperativen Chemotherapie mit mindestens sechs Zyklen versus abgebrochene Therapien einen Unterschied in der Überlebenswahrscheinlichkeit ergab. Für 85 Patienten lagen sichere Angaben vor. Davon erhielten 60 Patienten (71 %) eine komplette Therapie. Das mediane Überleben für diese Patienten betrug 1014 (IQA 577 - nr) Tage. 25 Patienten (29 %) konnten die Therapie nicht wie geplant beenden. Für diese Patienten mit nicht kompletter Therapie betrug das mediane Überleben 591 (IQA 218 - 1581) Tage. Eine kurativ intendierte Operation wurde in jedem Fall durchgeführt. Es zeigte sich ein Unterschied in der Überlebenswahrscheinlichkeit ( $p = 0,018$ ).

### 3.4 Operation

Untersucht wurde das Operationsverfahren mit den Kategorien Ösophagektomie, transhiatal erweiterte Gastrektomie und Gastrektomie in Bezug auf das Überleben der Patienten. Ausgewertet wurde auch die Durchführung als minimalinvasive oder offene Operation. Details sind in Tabelle 16 und Tabelle 17 aufgeführt.

Tabelle 16: Operationsverfahren. nr: nicht erreicht

	Anzahl Patienten, n (%)	Medianes Überleben in Tagen (IQA)	p (Wilcoxon)
<b>Operationsverfahren</b>			0,4
Ösophagektomie	66 (60 %)	1014 (510 - nr)	
Transhiatal erweiterte Gastrektomie	29 (26 %)	1120 (464 - 1581)	
Gastrektomie	15 (14 %)	591 (267 - nr)	

## Ergebnisse

Das mediane Überleben von Patienten nach Ösophagektomie (n = 66) betrug 1014 (IQA 519 - nr) Tage. Das mediane Überleben nach transhiatal erweiterter Gastrektomie (n = 29) betrug 1120 (464 - 1581) Tage. Nach Gastrektomie (n = 15) betrug das mediane Überleben 591 (267 - nr) Tage. Es ergab sich keine Korrelation zwischen dem Operationsverfahren und der Überlebenswahrscheinlichkeit ( $p = 0,4$ ). Auffällig ist das schlechtere mediane Überleben für Patienten nach einer Gastrektomie (Abbildung 12).

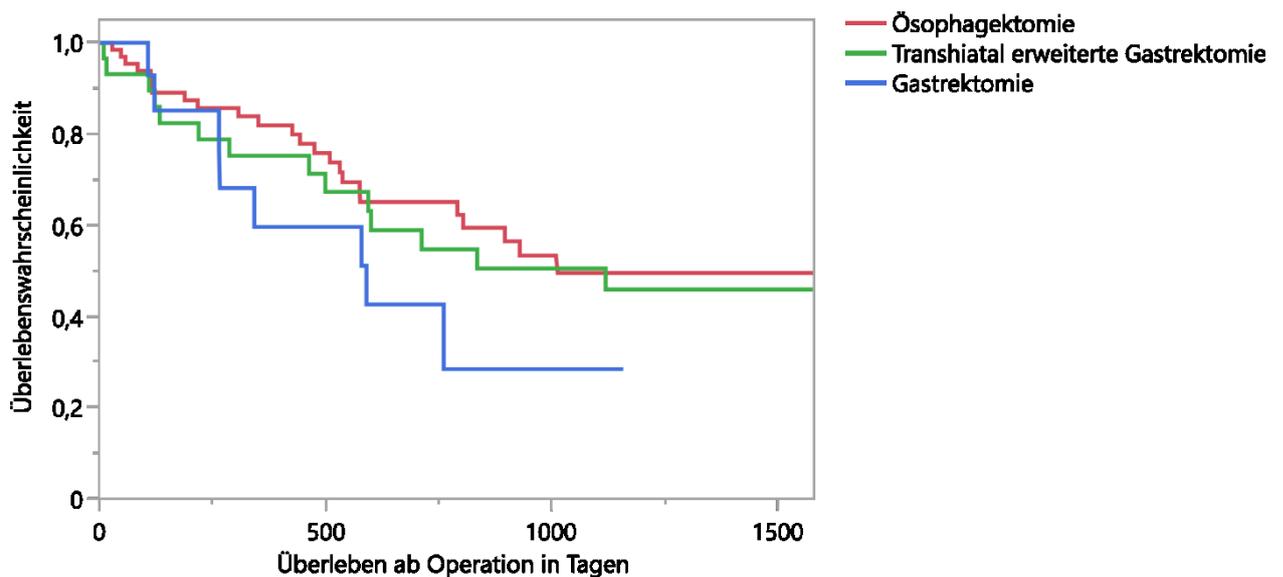


Abbildung 12: Überlebenswahrscheinlichkeit abhängig von der durchgeführten Operation.

Bei AEG II - Karzinomen kann situativ eine Ösophagektomie oder transhiatal erweiterter Gastrektomie durchgeführt werden. Darum wurde zum Erreichen einer homogenen Population die Gruppe der AEG II - Karzinome separat untersucht. 15 dieser Patienten wurden mittels Ösophagektomie behandelt, 14 mittels transhiatal erweiterter Gastrektomie. Das mediane Überleben betrug 1014 (577 - nr) Tage für Patienten mit AEG II - Karzinom nach Ösophagektomie und wurde für Patienten mit AEG II - Karzinom nach transhiatal erweiterter Gastrektomie nicht erreicht (1. Quartil 500 Tage). Ein Unterschied in der Überlebenswahrscheinlichkeit war nicht festzustellen ( $p = 0,85$ ).

# Ergebnisse

## 3.4.1 Minimalinvasive vs. offene Operation

Tabelle 17: Durchführung der Operation

	Anzahl Patienten, n (%)	Medianes Überleben in Tagen (IQA)	p (Wilcoxon)
<b>Thorax</b>			0,79
Offen	41 (61 %)	nr (444 - nr)	
thorakoskopisch assistiert	26 (39 %)	930 (538 - nr)	
<b>Abdomen</b>			0,2
Offen	65 (59 %)	805 (343 - nr)	
Laparoskopisch	45 (41 %)	930 (577 - nr)	

### 3.4.1.1 Thoraxzugang

Ausgewertet wurden 66 Patienten mit Ösophagektomie. 26 Operationen (39 %) wurden thorakoskopisch assistiert durchgeführt. 41 Patienten (61 %) wurden offen operiert. Die Überlebenswahrscheinlichkeit wurde durch die Wahl des Operationsverfahrens nicht beeinflusst (Abbildung 13).

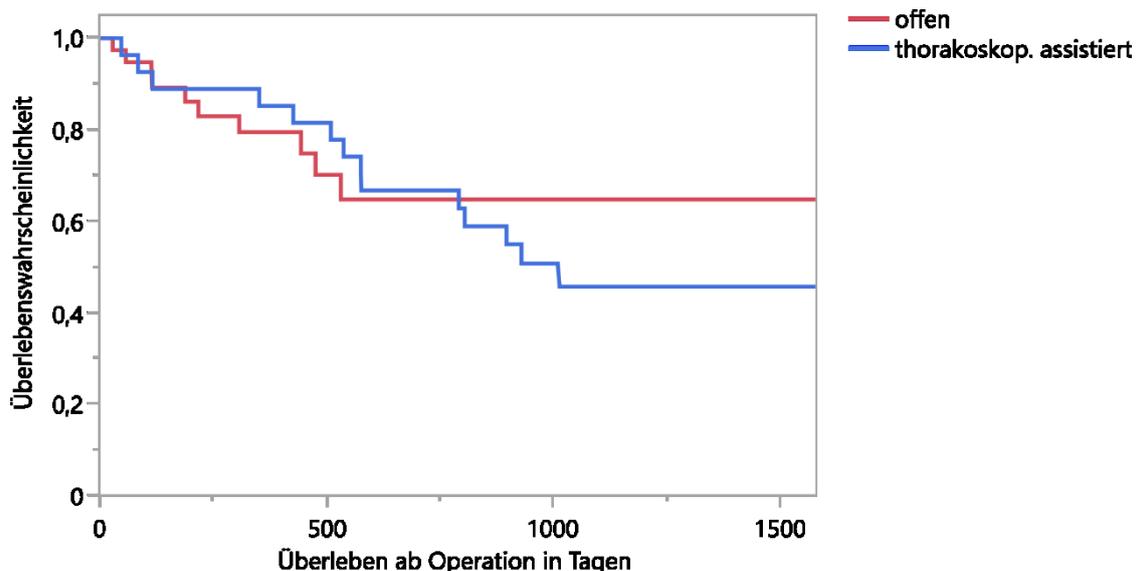


Abbildung 13: Überlebenswahrscheinlichkeit für Patienten mit offen vs. thorakoskopisch operierter Ösophagektomie

### 3.4.1.2 Abdomenzugang

Bei 45 Patienten (41 %) wurden das Abdomen laparoskopisch operiert. Bei 65 Patienten (59 %) wurde die abdominelle Operation offen durchgeführt. Ein signifikanter Unterschied in der Überlebenswahrscheinlichkeit zeigte sich nicht. Die

## Ergebnisse

laparoskopisch operierten Patienten hatten bis 930 Tage nach Operation eine höhere Überlebenswahrscheinlichkeit (Abbildung 14).

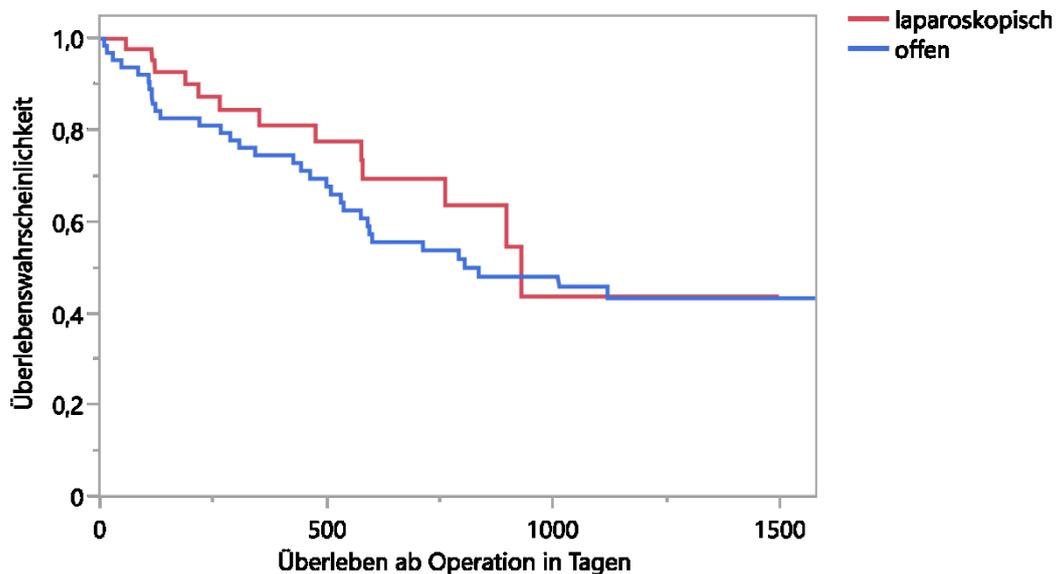


Abbildung 14: Überlebenswahrscheinlichkeit nach abdominellem Operationsverfahren: laparoskopisch vs. offen

### 3.4.1.3 Zweihöhleneingriff

Bei 67 Patienten wurde ein Zweihöhleneingriff durchgeführt. Dabei handelte es sich um 65 Patienten mit Ösophagektomie, einen Patienten mit transhiatal erweiterter Gastrektomie und einen Patienten mit intendierter Gastrektomie, bei dem die Operation wegen des oral nicht tumorfreien Resektionsrandes erweitert werden musste. Sieben Patienten (10 %) wurden bei einem Zweihöhleneingriff komplett minimalinvasiv operiert. 12 Patienten (18 %) wurden bei einem Zweihöhleneingriff komplett offen operiert. Auf Grund der geringen Patientenzahl erfolgte keine statistische Analyse.

### 3.4.1.4 Komplikationshäufigkeit nach Zugangsweg

Als mögliche Ursache für die Unterschiede im medianen Überleben zwischen offen und minimalinvasiv operierten Patienten wurde die Komplikationshäufigkeit zwischen minimalinvasiv und offen operierten Patienten verglichen. Es zeigte sich kein Unterschied im Auftreten von Komplikationen abhängig davon, ob der thorakale Eingriff offen oder minimalinvasiv durchgeführt wurde (66 % vs. 56 %,

## Ergebnisse

---

$p = 0,5$ ). Ebenso ergab sich kein signifikanter Unterschied in der Komplikationshäufigkeit bei abdominell offen vs. laparoskopisch operierten Patienten (68 % vs. 57 %,  $p = 0,5$ ).

## Ergebnisse

### 3.4.2 Postoperative Komplikationen

Tabelle 18: postoperative Komplikationen. -: nicht sinnvoll auswertbar wegen geringer Patientenzahl. nz: nicht zutreffend.

	Anzahl	Medianes Überleben in Tagen (IQA)	p (Wilcoxon)
<b>Postoperative Komplikation</b>			0,05
Nein	47	1120 (577 - nr)	
Ja	63	805 (288 - nr)	
<b>Komplikation innerhalb von 30 Tagen</b>			0,02
Nein	49	1581 (595 - nr)	
Ja	61	792 (265 - nr)	
<b>Anastomoseninsuffizienz</b>			0,09
keine Komplikation	49	1581 (595 - nr)	
AI	24	nr (134 - nr)	
<b>Therapie endoskopisch / chirurgisch</b>			
nz.	86		
Endoskopisch	19		0,32
Chirurgisch	5	-	
<b>Pneumonie</b>			0,02
Keine Komplikation	49	1581 (595 - nr)	
Pneumonie	21	792 (110 - nr)	
<b>Chylothorax</b>			-
Keine Komplikation	49	1581 (595 - nr)	
Chylothorax	1	-	
<b>Ösophagotracheale Fistel</b>			-
Keine Komplikation	49	1581 (595 - nr)	
Ösophagotracheale Fistel	1	-	
<b>Cerebrale Ischämie</b>			-
Keine Komplikation	49	1581 (595 - nr)	
Ischämie	2	-	

Fortsetzung Tabelle 18 auf nächster Seite.

## Ergebnisse

	Anzahl	Medianes Überleben in Tagen (IQA)	p (Wilcoxon)
<b>Lungenembolie</b>			0,006
keine Komplikation	49	1581 (595 - nr)	
Lungenembolie	10	683 (217 - nr)	
<b>Infekt allgemein</b>			0,23
keine Komplikation	49	1581 (595 - nr)	
Allgemeiner Infekt	13	nr (189 - nr)	
<b>Kardial und Reanimation</b>			0,22
Keine Komplikation	49	1581 (595 - nr)	
Ja - kardiale Komplikation außer Reanimation	6	-	
Ja - Reanimation	3	-	
<b>Blutung</b>			-
Keine Komplikation	49	1581 (595 - nr)	
Blutung	2	-	

Drei von 110 Patienten verstarben innerhalb der ersten 30 Tage. Die 30 - Tage - Mortalität betrug somit 2 %. Eine postoperative Komplikation trat bei 63 Patienten (57 %) auf, davon bei 61 Patienten innerhalb der ersten 30 Tage (55 %). Die häufigsten behandlungsbedürftigen Komplikationen betrafen Anastomoseninsuffizienzen (22 %), Pneumonien (19 %), allgemeine Infekte (12 %) und Lungenembolien (9 %). Weitere seltene, aber zum Teil schwerwiegende Komplikationen waren Bildung einer ösophagotrachealen Fistel (n = 1), Ischämie (n = 2), Blutung (n = 2) und Reanimation (n = 3) im Zeitraum von 30 Tagen nach Operation.

Zur Beurteilung einer Korrelation einer Komplikation mit der Überlebenswahrscheinlichkeit wurde jeweils die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten mit der genannten Komplikation gegen die der Patienten ohne Komplikation in den ersten 30 Tagen postoperativ verglichen.

### 3.4.2.1 Komplikation 30 Tage

Das mediane Überleben für Patienten ohne Komplikation in den ersten 30 Tagen betrug 1581 (595 - nr) Tage. Patienten, bei denen in den ersten 30 Tagen eine

## Ergebnisse

---

Komplikation auftrat, lebten im Median 792 (444 - nr) Tage. Dieser Unterschied ist signifikant ( $p = 0,02$ ).

### 3.4.2.2 Anastomoseninsuffizienz

Das mediane Überleben für Patienten mit einer Anastomoseninsuffizienz ( $n = 24$ ) wurde nicht erreicht (1. Quartil 134 Tage). Das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz führte nicht zu einer signifikanten Verringerung der Überlebenschance im Vergleich zu den Patienten, bei denen keine Komplikation auftrat ( $p = 0,09$ ). Anastomoseninsuffizienzen können endoskopisch oder chirurgisch therapiert werden. In unserem Kollektiv wurden fünf Anastomoseninsuffizienzen chirurgisch und 19 endoskopisch therapiert. Für einen statistischen Vergleich war die Gruppe der chirurgisch therapierten Patienten mit Anastomoseninsuffizienz zu klein ( $n = 5$ ). Man sah für diese Patienten eine höhere Überlebenschance im Vergleich zu Patienten mit einer endoskopischen Therapie ( $p = 0,32$ ). Der Median wurde in keiner Gruppe erreicht.

### 3.4.2.3 Lungenembolie

Lungenembolien traten bei 10 Patienten postoperativ auf. Für Patienten mit einer Lungenembolie in den ersten 30 Tagen postoperativ betrug das mediane Überleben 538 (48 - nr) Tage. Gegenüber Patienten ohne Komplikation zeigte sich eine statistisch signifikant geringere Überlebenschance ( $p = 0,006$ ) (Abbildung 15). Die steil abfallende Kurve zeigt die Relevanz des Auftretens einer Lungenembolie für das Überleben kurz nach Operation.

## Ergebnisse

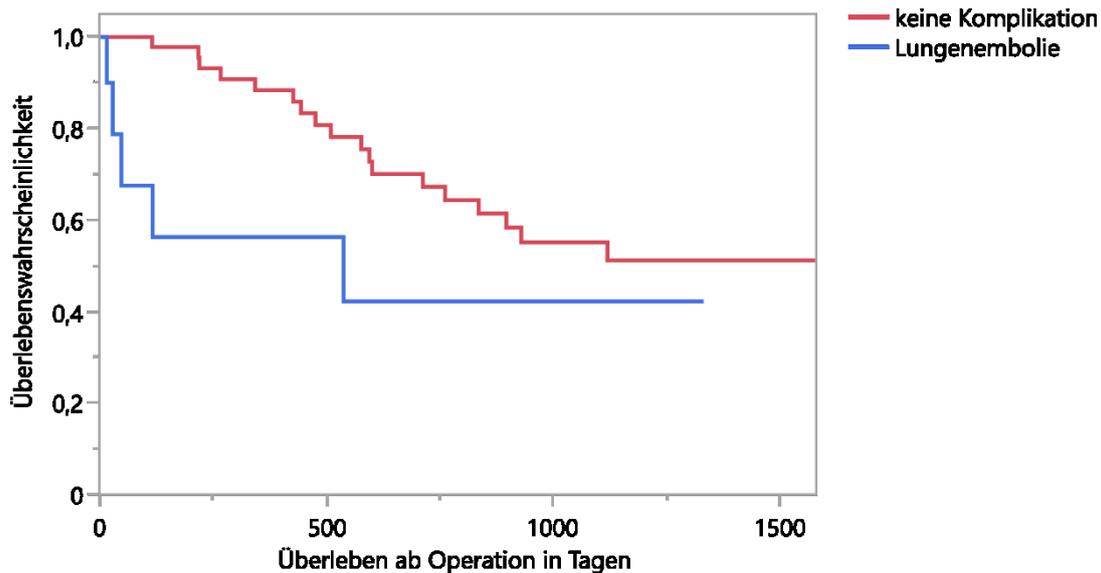


Abbildung 15: Überlebenswahrscheinlichkeit bei Auftreten einer Lungenembolie

### 3.4.2.4 Pneumonie

Pneumonien traten postoperativ bei 21 Patienten auf. Das mediane Überleben für Patienten mit Pneumonie betrug 792 (110 - nr) Tage. Auch das Auftreten einer Pneumonie verringerte die Überlebenswahrscheinlichkeit signifikant ( $p = 0,03$ ).

### 3.4.2.5 Infekt allgemein

Weitere postoperative Infekte, die in Einzelfällen auftraten, wurden im Rahmen der Auswertung zusammengefasst. Enthalten sind 13 Patienten mit Milzabszess, Endokarditis, Sepsis oder septischem Schock, Portinfekt, Pleuraempyem, SIRS. Das mediane Überleben für Patienten mit einem allgemeinen Infekt innerhalb 30 Tagen nach Operation wurde nicht erreicht (1. Quartil 189 Tage). Statistische Signifikanz hinsichtlich der Überlebenswahrscheinlichkeit mit oder ohne postoperativen allgemeinen Infekt ergab sich nicht ( $p = 0,23$ ).

### 3.4.2.6 Seltene Komplikationen

Kardiale Komplikationen im Sinne von Rhythmusstörungen oder Blutdruckentgleisungen traten bei sechs Patienten postoperativ auf. Zusätzlich mussten drei Patienten reanimiert werden. Einer der reanimierten Patienten verstarb im Beobachtungszeitraum, die anderen beiden überlebten.

## Ergebnisse

---

Postoperative Blutungen traten in unserem Kollektiv nur bei zwei Patienten auf, waren aber in diesen beiden Fällen letal. In einem Fall kam es zu einer Aortenarrosionsblutung, im zweiten Fall handelte es sich um einen Patienten mit Lungenembolie, Pneumonie und konsekutiver Blutung aus dem Magenschlauch im Bereich der Anastomose unter Antikoagulation.

### 3.4.2.7 Komplikationen abhängig von der Vortherapie

Es wurde untersucht, ob sich in Abhängigkeit von der Vorbehandlung ein Unterschied im Auftreten von postoperativen Komplikationen zeigte.

Postoperative Komplikationen traten bei 60 % der Patienten nach Radiochemotherapie und 59,8% der Patienten nach neoadjuvanter Chemotherapie auf ( $p = 0,85$ ).

Die zwei Patienten mit Komplikationen > 30 Tage wurden beide mit neoadjuvanter Chemotherapie behandelt. Es kam in einem Fall zu einer ausgedehnten Narbenhernie mit Reoperation, im zweiten Fall zu einem Pleuraempyem mit Indikation zur thoraxchirurgischen Therapie.

Es traten Anastomoseninsuffizienzen bei 6 % der mit Radiochemotherapie behandelten Patienten gegenüber 22 % der chemotherapierten Patienten auf ( $p = 0,17$ ). Eine Korrelation zwischen perioperativer Therapie und Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz konnte somit nicht gezeigt werden.

## Ergebnisse

### 3.5 Histopathologisches Ergebnis

Nach den operationsassoziierten Parametern wurde die Überlebenswahrscheinlichkeit in Beziehung zum histopathologischen Ergebnis der Operation untersucht (Tabelle 19).

*Tabelle 19: histopathologische Ergebnisse und postoperatives Tumorstadium. R - Status: Resektionsrandstatus. UICC: Union internationale contre le cancer. IQA: Interquartilsabstand*

	Anzahl (%)	Medianes Überleben in Tagen, (IQA)	p (Wilcoxon)
<b>R - Status</b>			<b>&lt; 0,0001</b>
	0 96 (87)	1581 (576 - nr)	
	1 14 (13)	288 (115 - 510)	
	2 0	-	
<b>Regressionsgrad nach Becker</b>			<b>0,0003</b>
	1a 16 (17)	nr (1581 - nr)	
	1b 24 (25)	nr (713 - nr)	
	2 20 (21)	601 (476 - 836)	
	3 36 (38)	532 (218 - 1120)	
<b>Komplette Remission</b>			<b>0,003</b>
	Nein 94 (85)	805 (427 - nr)	
	ja 16 (15)	nr (1581 - nr)	
<b>ypUICC 8. Aufl. 2017</b>			<b>&lt;0,0001</b>
	I 35 (36)	nr (1581 - nr)	
	II 14 (14)	nr (464 - nr)	
	IIIA 5 (5)	nr (288 - nr)	
	IIIB 26 (27)	836 (576 - 1120)	
	IVA 13 (13)	427 (123 - 532)	
	IVB 4 (4)	230 (83 - nr)	

Fortsetzung Tabelle 19 auf nächster Seite

## Ergebnisse

	Anzahl ( %)	Medianes Überleben in Tagen, (IQA)	p (Wilcoxon)
<b>ypT</b>			<b>&lt;0,0001</b>
	0	16 (16)	
	1	2 (2)	
	1a	2 (2)	
	1b	11 (11)	
	2	12 (12)	
	3	47 (48)	
	4	2 (2)	
	4a	4 (4)	
<b>ypN</b>			<b>&lt;0,0001</b>
	0	49 (50) nr (792 - nr)	
	1	16 (16) 805 (577 - 1014)	
	2	20 (21) 580 (343 - 930)	
	3	9 (10) 220 (122 - 532)	
	3a	1 (1) -	
	3b	2 (2) -	

### 3.5.1 Resektionsrandstatus

Bei 96 Patienten (87 %) wurde eine komplette mikroskopische Resektion des Primarius (R0 - Resektion) erreicht. Bei 14 Patienten (13 %) kam es zu einer R1 - Resektion mit mikroskopisch noch nachweisbarem Tumor am Resektionsrand. Palliative R2 - Resektionen mit makroskopischem Nachweis von Resttumor lagen nicht vor.

Das mediane Überleben für Patienten mit R1 - Resektionen betrug 288 (115 - 510) Tage. Für R0 - resezierte Patienten betrug das mediane Überleben 1581 (575 - nr) Tage. Das Auftreten einer R1 - Resektion korrelierte mit einer verkürzten Überlebenswahrscheinlichkeit ( $p < 0,0001$ ). Untersucht wurden im Folgenden, welche Faktoren zum Erreichen einer R0 - Resektion beitragen konnten.

#### 3.5.1.1 Resektionsstatus nach Tumorlokalisation

Kein Patient der R1 - resezierten Patienten hatte ein AEG II - Karzinom. In 8 Fällen waren AEG I - Patienten, in 6 Fällen AEG III - Patienten betroffen.

## Ergebnisse

---

Bei den acht AEG I - Patienten mit R1 - Resektion kam es zweimal oral, dreimal aboral zu einer R1 - Situation. Bei drei Patienten lag ein zirkumferenzieller R1 - Status vor.

Bei den sechs AEG III - Patienten kam es jeweils oral zu einer R1 - Situation. Zur präoperativen Festlegung des optimalen OP - Zuganges wurde ein präoperatives endoskopisches Restaging etabliert.

### 3.5.1.2 Resektionsstatus nach Initialstadium

Betroffen waren ausschließlich Patienten in lokal fortgeschrittenen Tumorstadien III und IVA nach UICC 8. Auflage 2017. Bei Patienten im Stadium I und II trat keine R1 - Resektion auf. Die Daten für sieben Patienten konnten nicht ausgewertet werden, da die Angaben zur Einordnung in das klinische Tumorstadium nicht ausreichend waren.

### 3.5.1.3 Resektionsstatus nach Laurén - Klassifikation

Der Zusammenhang zum Vorliegen eines intestinalen oder diffusen Subtyps nach Laurén konnte nicht ausgewertet werden, da von den 14 Patienten mit R1 - Resektion nur bei fünf diese Angabe vorlag. Bei zwei dieser Patienten lag ein intestinaler, bei dreien ein diffuser Typ vor).

### 3.5.1.4 Resektionsstatus nach Zugangsart (offen vs. minimalinvasiv)

#### Thoraxzugang

Bei thorakoskopisch assistiertem Thoraxzugang ergab sich bei zwei von 26 Patienten (8 %) eine R1 - Situation. Bei offenem Zugang ergab sich bei fünf von 41 Patienten (12 %) eine R1 - Situation.

#### Abdomenzugang

Bei laparoskopischem abdominellem Zugang erfolgten R1 - Resektionen in drei von 45 Operationen (7 %). Bei offenem Abdomenzugang erfolgte in 11 von 65 Operationen (17 %) eine R1 - Resektion.

Auf Grund der geringen Patientenzahl konnte eine sinnvolle statistische Auswertung nicht erfolgen.

## Ergebnisse

---

### 3.5.1.5 Resektionsstatus nach Operationsverfahren

Bei AEG I - Karzinomen wurden 50 Ösophagektomien und drei transhiatal erweiterte Gastrektomien durchgeführt. Die R0 - Rate für Ösophagektomien betrug 88 %. Die R0 - Rate für transhiatal erweiterte Gastrektomien betrug 33 %. Wegen der geringen Patientenzahl wurde die Signifikanz nicht berechnet.

Bei AEG II - Karzinomen wurden 15 Ösophagektomien und 14 transhiatal erweiterte Gastrektomien durchgeführt. Die R0 - Rate betrug 100 % für beide Operationskategorien.

Bei AEG III - Karzinomen wurde einmal eine Ösophagektomie durchgeführt, da intraoperativ die Tumorage korrigiert werden musste. Es wurde eine R0 - Resektion erreicht. Zwölfmal wurde eine transhiatal erweiterte Gastrektomie durchgeführt mit einer R0 - Rate von 75 %. Fünfzehnmal wurde eine Gastrektomie durchgeführt mit einer R0 - Rate von 80 %.

### 3.5.1.6 Resektionsstatus nach Vorbehandlung

Bei 15,4 % der Patienten ohne Neoadjuvanz ergab sich eine R1 - Resektion gegenüber 12,4 % der Patienten mit Neoadjuvanz ( $p = 0,76$ ). Unter den Patienten mit Neoadjuvanz erlitten 6,7 % der Patienten nach neoadjuvanter Radiochemotherapie gegenüber 13,4 % der Patienten nach neoadjuvanter Chemotherapie eine R1 - Resektion.

## 3.5.2 Regressionsgrad

Auswertbar waren 96 Patienten nach neoadjuvanter Therapie. Eine komplette Regression des Primarius (Regressionsgrad 1a) wurde von 18 Patienten (15,5 %) erreicht. Ein Anteil vitaler Tumorzellen  $< 10$  % (Regressionsgrad 1b) wurde von 22 Patienten erreicht. Ein Anteil vitaler Tumorzellen (Regressionsgrad 2) zwischen 10 und 50 % wurde von 20 Patienten erreicht. Bei 36 Patienten überwog der Anteil vitaler Tumorzellen ( $>50$  %) gegenüber der Nekrose (Regressionsgrad 3). Eine höhere Regression korrelierte deutlich mit einer verlängerten Überlebenswahrscheinlichkeit ( $p = 0,0004$ ).

### 3.5.3 Komplette Remission

15,5 % unserer vorbehandelten Patienten hatten eine komplette Remission (CR) erreicht. Das mediane Überleben wurde in dieser Patientengruppe nicht erreicht (1. Quartil 1581 Tage). Für Patienten ohne komplette Remission betrug das mediane Überleben 805 (427 - nr) Tage.

Das Auftreten einer kompletten Remission nach neoadjuvanter Therapie war mit einer signifikant verbesserten Überlebenswahrscheinlichkeit assoziiert ( $p = 0,003$ ). Nur ein Patient mit kompletter Remission verstarb im Beobachtungszeitraum.

### 3.5.4 ypUICC - Stadium

Im ypUICC - Stadium wird das histopathologische Tumorstadium vorbehandelter Patienten zusammengefasst. Es ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Stadien mit  $p < 0,001$ .

### 3.5.5 pT - und ypT - Stadium

Für Patienten ohne neoadjuvante Therapie ergab sich eine Korrelation der Überlebenswahrscheinlichkeit stratifiziert nach pathologischem T - Stadium (UICC 8. Auflage 2017) ( $p = 0,02$ ), jedoch waren in dieser Kategorie nur insgesamt 13 Patienten enthalten, so dass eine weitere Analyse nicht zulässig war bei kleinen Subgruppen. Das ypT - Stadium für Patienten nach neoadjuvanter Therapie ergab eine deutliche Korrelation mit der Überlebenswahrscheinlichkeit ( $p < 0,0001$ ).

### 3.5.6 pN - und ypN - Stadium

Bei unseren Patienten wurden im Median 25 Lymphknoten entnommen (Range 8 - 92). Die Anzahl der befallenen Lymphknoten betrug im Mittelwert 3 (SD 5,47, 95 % KI 2,03 - 4,09).

#### 3.5.6.1 Absolute Anzahl befallener Lymphknoten

Die Überlebenswahrscheinlichkeit zeigte eine deutliche Korrelation zu den pN - und ypN - Stadien der TNM - Klassifikation ( $p < 0,0001$ ).

#### 3.5.6.2 Lymphknotenratio

Die Lymphknotenratio der befallenen zu allen entnommenen Lymphknoten betrug im Mittelwert 0,12 (SD 0,2, Varianz 0,04; Min 0, Max 1).

## Ergebnisse

Erfolgte die Einteilung in drei Subgruppen mit einem postoperativen ypLNR von 0,  $0 < \text{ypLNR} < 0,3$  und  $\text{ypLNR} \geq 0,3$  für neoadjuvant therapierte Patienten, zeigte sich eine deutliche Korrelation der Lymphknotenratio zur Überlebenswahrscheinlichkeit ( $p < 0,001$ ) (Abbildung 16). Das mediane Überleben wurde für Patienten ohne Lymphknotenbefall ( $n = 49$ , 51 %) nicht erreicht (1. Quartil 1581 Tage). Für Patienten mit einer Lymphknotenratio  $< 0,3$  nach Neoadjuvanz ( $n = 34$ , 35 %) betrug das mediane Überleben 713 Tage (IQA 352 - 1120). Für Patienten mit einer Lymphknotenratio  $\geq 0,3$  nach Neoadjuvanz ( $n = 14$ , 14 %) betrug das mediane Überleben 267 Tage (IQA 115 - 897).

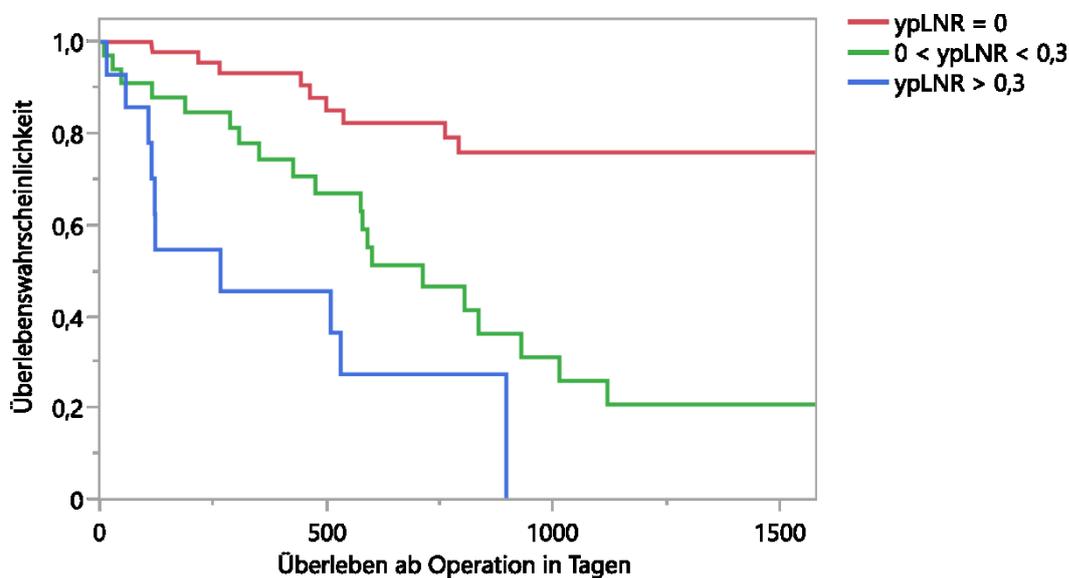


Abbildung 16: Überlebenswahrscheinlichkeit neoadjuvant vorbehandelter Patienten stratifiziert nach der postoperativen Lymphknotenratio (ypLNR).

### 3.6 Rezidive

Abschließend wurde die Rezidivhäufigkeit für Patienten nach neoadjuvanter Radiochemotherapie vs. perioperativer Chemotherapie analysiert (Tabelle 20).

Ausreichend Daten zur Untersuchung der Rezidivhäufigkeit lagen bei 69 Patienten (63 %) vor. Bei 26 Patienten trat ein Rezidiv im Beobachtungszeitraum auf. 43 Patienten blieben rezidivfrei. Ein Rezidiv trat bei vier von 12 Patienten (33 %) nach Radiochemotherapie und 21 von 46 Patienten (46 %) nach Chemotherapie auf. Ein relevanter Unterschied der Rezidivhäufigkeit nach Art der Vorbehand-

## Ergebnisse

---

lung ergab sich nicht ( $p = 0,2$ ). Die mediane Zeit bis zum nachgewiesenen Fernrezidiv betrug nach Radiochemotherapie 323 Tage ( $n = 4$ ), nach Chemotherapie 262 Tage ( $n = 21$ ).

*Tabelle 20: Auftreten von Rezidiven nach neoadjuvanter Therapie*

	<b>Neoadj. Radiochemotherapie</b> (12 Patienten im Langzeitverlauf auswertbar)	<b>Perioperative Chemotherapie</b> (46 Patienten im Langzeitverlauf auswertbar)
	Anzahl (%)	Anzahl (%)
<b>Rezidiv</b>	4 (33)	21 (46)
Fernrezidiv	3 (25)	21 (46)
Lokalrezidiv	1 (8)	3 (6)

### 4 Diskussion

#### 4.1 Gesamtüberleben nach kurativer Gastrektomie

Das mediane Gesamtüberleben unserer Patienten betrug 557 Tage (19 Monate) ab Operation beziehungsweise 35 Monate ab Erstdiagnose.

Für unsere Patienten ergab sich eine 1 - Jahres - Überlebenswahrscheinlichkeit von 77 % und eine 3 - Jahres - Überlebenswahrscheinlichkeit von 48 %. Diese sind vergleichbar mit der 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 87 % (Zhang et al., 2012) und den 3 - Jahres - Überlebenswahrscheinlichkeiten zwischen 54 % (Zhang et al., 2012) und 32 % (Xiang et al., 2020) asiatischer Studien. Eine Auswertung westlicher Daten zeigte ebenfalls vergleichbare Überlebenswahrscheinlichkeiten von 76 % (1 Jahr), 55 % (2 Jahre) und 39 % (5 Jahre) (Lagarde et al., 2007). Somit ergaben sich Überlebenswahrscheinlichkeiten, die zu den Daten anderer retrospektiver Auswertungen passen.

Dies ist geringer als das in der FLOT4 - Studie ermittelte Gesamtüberleben von 50 Monaten (Al-Batran et al., 2019b), welches als Zeitraum zwischen Randomisierung und Tod definiert wurde. Somit kann festgestellt werden, dass die Überlebenswahrscheinlichkeit unserer Patienten geringer ist als die der Studienpopulation. Es handelt sich bei uns jedoch um retrospektive Daten. Die Patientenselektion erfüllte nicht die strengen Einschlusskriterien einer stratifizierten, randomisierten Studie. Ein direkter Vergleich mit dieser Studie ist daher nicht zulässig.

##### 4.1.1 Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben

Ein signifikanter Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit durch die patientenbezogenen Faktoren Alter, BMI, abdominelle Voroperationen und Tumorsymptomatik zeigte sich nicht. In der univariaten Analyse fanden sich Trends mit einer höheren medianen Überlebenszeit für Patienten < 60 Jahre, für Patienten mit leichtem Übergewicht im Sinne eines BMI von 25 - < 30 kg/m<sup>2</sup> und für Patienten ohne abdominelle Voroperation.

## Diskussion

---

Auch wenn sich ein deutlich geringeres medianes Überleben bereits mit einem Alterscutoff von 60 Jahren zeigte, ist das Alter als alleiniger prognostischer Faktor hinsichtlich der Überlebenswahrscheinlichkeit kritisch zu sehen. Vorbekannt ist ein höheres Risiko für Nebenwirkungen sowie Einschränkung durch Komorbiditäten hinsichtlich Chemotherapie für ältere Patienten, so dass deren Therapie häufiger modifiziert wird und nicht in optimaler Dosierung appliziert werden kann. In der palliativen Situation kann durch angepasste Schemata ähnliche Therapieeffizienz erreicht werden wie bei jüngeren Patienten (Visa et al., 2018). Die postoperative Mortalität ist höher für Patienten im Alter von > 60 Jahren und insbesondere für geriatrische Patienten mit einem Alter > 76 Jahre (Ciesielski et al., 2019, Jeong et al., 2022). Dabei wird zunehmend bewusst, dass hierbei nicht das numerische Alter allein entscheidend ist, sondern die „Gebrechlichkeit“ (Jeong et al., 2022, Tegels et al., 2014, Visa et al., 2018). Etliche geriatrische Assessment-Tools stehen zur präoperativen Beurteilung zur Verfügung (Tegels et al., 2014, Hurria et al., 2005). Das „Gastric Cancer Italian Network (GAIN)“ erstellte 2021 einen über die Guidelines hinausreichenden Konsens, in dem auf den Nutzen der perioperativen Therapie auch für ältere Patienten eingegangen wurde (Fornaro et al., 2021). Ein spezifisches geriatrisches Assessment ist in unseren Unterlagen für den untersuchten Zeitraum nicht etabliert. Der Einsatz sollte aber zur Darstellung des Grades der Gebrechlichkeit und Anpassung der optimalen Therapie aufgrund vorliegender Daten für Patienten im Alter oberhalb 60 Jahren im prätherapeutischen Assessment etabliert werden.

In unserer Analyse wiesen 17 Patienten einen BMI > 30 kg/m<sup>2</sup> auf. Nur vier Patienten hatten einen BMI < 18,5 kg/m<sup>2</sup>. Eine vergleichende Analyse war auf Grund der geringen Gruppengröße schwierig. Die Gruppe der Patienten mit einem BMI > 30 kg/m<sup>2</sup> zeigte jedoch das niedrigste mediane Überleben, während die Gruppe der leicht übergewichtigen Patienten mit einem BMI zwischen 25 und 30 kg/m<sup>2</sup> das längste mediane Überleben zeigte. Hinsichtlich des Einflusses des BMI auf das onkologische Ergebnis liegen widersprüchliche Ergebnisse vor. Während in manchen Arbeiten kein Effekt auf das Ansprechen auf neoadjuvante Therapie und auf das Überleben abhängig vom BMI nachgewiesen wurde (Sakin et al., 2020, EuroSurg Collaborative et al., 2018), zeigten andere Studien

## Diskussion

---

(Nakauchi et al., 2021) eine schlechtere Tumorregression sowie eine höhere Rate an postoperativen Komplikationen und reduziertem Gesamtüberleben für Patienten mit einem BMI  $> 35\text{kg/m}^2$  nach neoadjuvanter Chemotherapie. Somit sollte der Einfluss des präoperativen Ernährungszustandes auf das Tumorsprechen und den postoperativen Verlauf detaillierter betrachtet werden. Hierfür können beispielsweise in Zukunft die Daten einer prätherapeutischen ernährungsmedizinischen Evaluation genutzt werden.

Das mediane Überleben der Patienten ohne abdominelle Voroperationen war länger als das der voroperierten Patienten. Es gab keine Unterschiede in der Operationsdauer, im Auftreten von Komplikationen oder in der Dauer des Aufenthaltes auf Intensivstation oder der gesamten postoperativen Aufenthaltsdauer. Einzig auffällig war eine leicht verminderte Anzahl an intraoperativ entnommenen Lymphknoten bei den voroperierten Patienten im Vergleich zu den nicht voroperierten Patienten (23 vs. 25). Beide Werte entsprechen den Empfehlungen der S3-Leitlinie (Moehler et al., 2019). Somit zeigte sich kein Hinweis auf eine schlechtere Behandlungsqualität der abdominell voroperierten Patienten. Für das bessere mediane Überleben der Patienten ohne abdominelle Voroperationen konnte keine Begründung herausgearbeitet werden.

Hinsichtlich der in der Erstanamnese beschriebenen Tumorsymptome ließ sich für keine der beschriebenen Beschwerden statistische Signifikanz hinsichtlich der Überlebenschance ableiten. Denkbar gewesen wäre zum Beispiel ein Zusammenhang zwischen Dysphagie bei fortgeschritteneren Tumoren mit geringerer Überlebenschance. Auf Grund des retrospektiven Charakters wurden Symptome nicht standardisiert erfasst, so dass diese Auswertung durch unvollständige Daten eingeschränkt wurde.

### 4.1.2 Endoskopie

#### 4.1.2.1 Tumorhöhe nach Siewert

Die Tumorhöhe nach Siewert ergab keinen Unterschied in der Überlebenschance. Das geringste mediane Überleben zeigte sich für AEG III-Karzinome. Da die Studie retrospektiv durchgeführt wurde, konnte eine Stratifizierung

nicht durchgeführt werden. Somit war der höchste Anteil an Erkrankungen im Initialstadium III und IV unter den AEG III - Patienten zu finden, während Tumore im Stadium 0 und I nur unter den AEG I - Patienten zu finden waren. Möglicherweise besteht ein Zusammenhang zur leitliniengerechten endoskopischen Überwachung von Patienten mit einem Barrettkarzinom und somit Diagnosestellung und Therapie bereits von frühen AEG I - Karzinomen (Kastelein et al., 2016). Jedoch ist nicht bekannt, wie viele unserer Patienten an einem Überwachungsprogramm bei Barrettösophagus teilnahmen.

### 4.1.2.2 Endoskopische Veränderungen

Hinsichtlich der endoskopisch dokumentierten Veränderungen Refluxösophagitis, Barrettösophagus, endoskopische Stenose und transhiatale Hernie zeigte sich kein Unterschied in der Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen Patienten mit der Veränderung im Vergleich zu den Patienten ohne Nachweis der Veränderung. Bekanntermaßen erfolgt der Nachweis eines Karzinomes nur in einem geringen Anteil von ca. 2 % endoskopisch untersuchter Patienten mit epigastrischen Beschwerden. Häufige Ursachen sind Gastritis oder peptische Ulcera (Lee et al., 2017). Somit kann aus den Beschwerden kein Rückschluss auf ein Karzinom, noch viel weniger auf dessen Ausbreitung gezogen werden.

### 4.1.3 Staging

#### 4.1.3.1 Klinisches TNM - Stadium

Die Daten der tumor- und stagingbezogenen Parameter wurden in großen Studien validiert und gelten als prognostisch (Kato et al., 1993, Donlon et al., 2021, Yoon et al., 2010, In et al., 2017). Erwartungsgemäß zeigte das cT - Stadium in unserer Studienpopulation eine positive Korrelation zur Überlebenswahrscheinlichkeit. Im Gegensatz dazu zeigten cN - Stadium und cUICC - Stadium unserer Patienten keine signifikante Korrelation mit der Überlebenswahrscheinlichkeit. Da die Zählung der im CT - Staging angegebenen Lymphknoten für unsere Patienten in vielen Fällen vereinfacht als N0 vs. N+ angegeben wurde, war eine sichere Einordnung in die cN - Klassifikation nicht in jedem Fall möglich. Daraus ergab sich eine Unschärfe der Zuordnung in die Stadien, die die Auswertung erschwerte und möglicherweise die Begründung für die fehlende, eigentlich erwartete Korrelation darstellt.

In unseren Daten zeigten Tumorgrading, Laurén - Klassifikation und Nachweis von muzinösem Tumor keine Korrelation zur Überlebenswahrscheinlichkeit. Einzig der Nachweis von Siegelringzellen in der Biopsie ergab eine signifikante Korrelation mit der Überlebenswahrscheinlichkeit. Für das Tumorgrading liegen Daten für eine prognostische Aussagekraft vor (Dickson et al., 2001). Ein Vergleich mit unseren Daten wurde jedoch durch die geringe Anzahl von Patienten mit einem G1 - Tumor (n = 2) unter den untersuchten Biopsien eingeschränkt. Die histologischen Typen nach Laurén zeigten sich bei uns ebenfalls nicht signifikant, wobei der intestinale Typ die beste Tendenz hinsichtlich des Überlebens aufwies.

Unklar blieb, warum Patienten ohne Staginglaparoskopie ein besseres medianes Überleben zeigten, da sich unter diesen Patienten auch Personen mit okkulten Peritonealkarzinomen befinden können. Möglicherweise handelte es sich zumindest teilweise um Patienten, deren extern durchgeführte Staginglaparoskopie bei uns nicht dokumentiert war. Insgesamt konnte dieser Parameter nur für 46 Patienten untersucht werden. Auf eine sorgfältige Dokumentation auch externer Ergebnisse ist zu achten, um ein leitliniengerechtes Vorgehen mit optimaler Behandlung sicherzustellen.

#### **4.1.4 Chirurgische Therapie**

In der Analyse der operationsbezogenen Parameter ließen sich keine signifikanten Unterschiede in der Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen der Art der Operation (Ösophagektomie, transhiatal erweiterte Gastrektomie, Gastrektomie) und auch zwischen einem offenen versus minimalinvasiven Eingriff zeigen. Es zeigte sich bei den laparoskopisch durchgeführten Eingriffen eine höhere mediane Überlebenswahrscheinlichkeit. Der p-Wert erreichte jedoch keine statistische Signifikanz. Sowohl in der CLASS-01 - Studie (Huang et al., 2022) als auch in der KLASS-01 - Studie (Hyung et al., 2020) konnte in der Auswertung über 5 beziehungsweise 3 Jahre kein Unterschied im Gesamtüberleben zwischen Patienten mit offener gegenüber laparoskopisch durchgeführter distaler Gastrektomie nachgewiesen werden. Die Autoren sehen die Techniken in erfahrenen Zentren als gleichwertig an. Für Ösophaguskarzinome wird aktuell die ROMIO - Studie durchgeführt (Brierley et al., 2019) zum direkten Vergleich zwischen offener Öso-

## Diskussion

---

phagektomie, laparoskopisch assistierter Ösophagektomie und total minimalinvasiver Ösophagektomie. Ergebnisse liegen noch nicht vor. Aktuelle Leitlinienempfehlungen können zur laparoskopischen Therapie von Magenfrühkarzinomen gegeben werden. Eindeutige Daten für lokal fortgeschrittene Tumore insbesondere im Bereich des gastroösophagealen Überganges liegen nicht vor (Moehler et al., 2019). Bei unseren Patienten, bei denen ein komplett minimalinvasiver Zweihöhleneingriff durchgeführt wurde, konnte eine Korrelation der Art des Eingriffs mit der Überlebenswahrscheinlichkeit nicht sicher nachgewiesen werden.

Die differenzierte Analyse des Resektionsrandstatus ergab einen R0 - Status für alle Patienten mit AEG II - Karzinom unabhängig von der durchgeführten Operation. Interessanterweise traten bei AEG I - Patienten Tumorresiduen an diversen Lokalisationen (oral, aboral, zirkumferenziell) auf, während bei AEG III - Tumoren lediglich orale R1 - Resektionen vorkamen. Es ist im Rahmen von Tumorgastrektomien somit streng auf den oralen Schnitttrand zu achten. Zusätzlich ist eine prä- oder intraoperative Endoskopie zum Restaging und Festlegen der Resttumor- masse und der Höhenlokalisierung zum Entscheid hinsichtlich des Operationsverfahrens vorgeschlagen.

Das Operationsverfahren für AEG II - Karzinome ist nicht festgelegt wie für AEG I - oder AEG III - Karzinome. Abgewogen wird zwischen einer transthorakalen Ösophagektomie nach Ivor Lewis oder einer transhiatal erweiterten Gastrektomie (Moehler et al., 2019, Sasako et al., 2006). Voraussetzung für die Durchführung einer transhiatal erweiterten Gastrektomie ist das Erreichen eines tumorfreien Resektionsrandes im Schnellschnitt (Moehler et al., 2019). Beide Verfahren werden hinsichtlich der Überlebenswahrscheinlichkeit als gleichwertig betrachtet. Jedoch hatte bei offener Operation die transthorakale Resektion eine höhere Morbidität (Sasako et al., 2006). Auch die Lebensqualität nach Gastrektomie scheint besser zu sein als nach Ösophagektomie (Fuchs et al., 2016, Jezerskyte et al., 2020). Ein direkter Vergleich wird in der CARDIA-Studie unternommen, deren Ergebnisse noch ausstehen (Leers et al., 2020). In Prüfung sind aktuell minimalinvasive Eingriffe, die eine reduzierte Morbidität versprechen. Dies

## Diskussion

---

ermöglicht eine geringere Rate an postoperativen Pneumonien, kürzeren Krankenhausaufenthalt sowie gebesserte Lebensqualität bei gleichbleibendem histopathologischem Ergebnis (Biere et al., 2012, Bras Harriott et al., 2022).

### 4.1.5 Multimodale Therapie

Der Einfluss der perioperativen und multimodalen Therapie wird intensiv diskutiert. Durch die Diversität der eingesetzten Schemata ist eine direkt vergleichende Analyse dringend notwendig. Diese wird zum Beispiel im RACE - Trial angestrebt, dessen Ergebnisse noch ausstehend sind (Lorenzen et al., 2020). Eine Inferiorität von Chemotherapie gegenüber Radiochemotherapie konnte sowohl in retrospektiven (Al-Sukhni et al., 2016) als auch in prospektiven (Reynolds et al., 2021) Studien nicht nachgewiesen werden.

Der Nutzen einer perioperativen Chemotherapie gegenüber der alleinigen Operation für resektable gastroösophageale Karzinome wurde unter anderem in der MAGIC - Studie belegt (Cunningham et al., 2006). In unserer Untersuchung konnte ein signifikanter Einfluss der indizierten neoadjuvanten Therapie unabhängig vom eingesetzten Schema nachgewiesen werden. Wurde bei bestehender Therapieindikation nach aktuellen Leitlinien keine perioperative Therapie durchgeführt, zeigte sich die Überlebenswahrscheinlichkeit trotz onkologisch korrekt durchgeführter Operation deutlich reduziert. Signifikant besser ist auch das Überleben nach einer kompletten Therapie, definiert als abgeschlossene neoadjuvante Radiochemotherapie oder mindestens 6 Zyklen perioperativer Chemotherapie mit onkologischer Resektion, im Vergleich zu einem Therapieabbruch. Die Anzahl der Zyklen perioperativer Chemotherapie allein zeigte in unseren Daten keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben der Patienten. In der FLOT4 - Studie, die zum Zeitpunkt der Datenerhebung als Goldstandard galt, konnte nur in 60 % der Patienten die adjuvante Therapie mit FLOT begonnen werden. Nur 46 % der Patienten konnten alle vorgesehenen 8 Zyklen FLOT erhalten (Al-Batran et al., 2019b). Das mediane Überleben bei unseren Patienten zeigte sich mit 5-6 Zyklen perioperativer Chemotherapie höher als mit 3-4 bzw. 7-8 Zyklen. Zu bedenken ist, dass in der Gruppe der mit 5-8 Zyklen behandelten Patienten diejenigen Patienten enthalten sind, bei denen keinen relevanten post-

operativen Komplikationen und keine höhergradigen Toxizitäten der perioperativen Therapie auftraten, so dass diese Effekte in unseren kleinen Patientengruppen nicht weiter zu bewerten, aber kritisch zu betrachten sind. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung wurde nach Radiochemotherapie keine standardisierte adjuvante Therapie durchgeführt. Heutzutage ist nach den Daten der CheckMate 577 –Studie bei Patienten, die durch die neoadjuvante Radiochemotherapie keine komplette Remission erreicht haben, eine adjuvante Therapie mit Nivolumab empfohlen (Kelly et al., 2021).

### **4.1.6 Sonderfall lokalisiertes AEG**

Als Sonderfall gilt ein lokalisiertes Stadium cT2 cN0. In diesem Stadium ist eine neoadjuvante Therapie fakultativ durchzuführen (Moehler et al., 2019). Der Einsatz einer multimodalen Therapie ist individuell abzuwägen, da der Nutzen nicht belegt ist (Mariette et al., 2014). Eine perioperative Therapie wurde darum in individueller Entscheidung nur bei einem Teil unserer Patienten dieses Stadiums durchgeführt. Wurde diese Patientengruppe genauer untersucht, zeigte sich kein Unterschied im postoperativen Upstaging zwischen der Gruppe mit neoadjuvanter Therapie (44 %) verglichen mit der Gruppe ohne neoadjuvante Therapie (46 %). Der Anteil ist vergleichbar mit den Angaben anderer Studiengruppen von 46 % (Perez Holguin et al., 2022). Die Überlebenswahrscheinlichkeit der primär operierten Patienten ist dabei signifikant geringer als die Überlebenswahrscheinlichkeit der neoadjuvant vorbehandelten Patienten, in deren Gruppe nur ein Patient verstarb. Deutlich zeigte sich die Relevanz des sorgfältigen Stagings zur Therapieentscheidung und im Zweifel Entscheidung zu Gunsten einer neoadjuvanten Therapie, wenn klinisch möglich.

Der Stellenwert der adjuvanten Therapie bei Patienten mit primärer Operation und postoperativem Upstaging ist umstritten, da der nachgewiesene Nutzen gegen die oft hohe Toxizität abgewogen werden muss (Perez Holguin et al., 2022). Daten zur adjuvanten Radiochemotherapie zeigten ein verbessertes Gesamtüberleben im Vergleich zur alleinigen Operation (Macdonald et al., 2001). Auf Grund der Toxizität der adjuvanten Therapie und des besseren Ergebnisses der perioperativen bzw. neoadjuvanten Therapie hat sich die adjuvante Therapie jedoch nicht als Standard etabliert. Der verbesserte Nutzen einer neoadjuvanten

## Diskussion

---

gegenüber einer rein adjuvanten Therapie wurde in der koreanischen PRODIGY - Studie belegt (Kang et al., 2021).

### 4.1.7 Histopathologische Auswertung

In der Auswertung der histopathologischen Befunde unserer Patienten ergaben sich signifikante Ergebnisse hinsichtlich des Erreichens eines R0 - Status, einer kompletten Regression (Becker 1a / CR) und der Anzahl der entnommenen Lymphknoten sowohl nach UICC - Stadium als auch nach der Lymphknotenratio.

Für eine kurative Therapie von AEG - Karzinomen ist eine komplette Tumorsektion (R0) wichtigstes Ziel (Mariette et al., 2003, Dexter et al., 2001). Die Korrelation einer R0 - Resektion mit der Überlebenswahrscheinlichkeit wurde bei unserer Studienpopulation gezeigt.

Der Regressionsgrad nach Becker ist ebenfalls ein prognostisch relevanter Parameter als Zeichen des Ansprechens auf die neoadjuvante Therapie (Becker et al., 2012). Bei unseren Patienten bestätigte sich die Korrelation zwischen dem Regressionsgrad und der Überlebenswahrscheinlichkeit. Auch wenn in der Originalpublikation unter den analysierten 39 Patienten kein Patient mit kompletter Remission (Becker 1a) enthalten ist (Becker et al., 2003), hat sich diese Klassifikation etabliert und ist in zahlreichen weiteren Studien validiert worden (Steffen et al., 2019, Becker et al., 2012, Berger et al., 2005).

*Tabelle 21: medianes Überleben nach Regressionsgrad - Vergleich der Überlebensdaten Becker et al (Becker et al., 2003) und UKT*

<b>Becker</b>	<b>Vitaler Tumor (%)</b>	<b>Medianes Überleben Becker (mon)</b>	<b>Anzahl Patienten Becker</b>	<b>Medianes Überleben UKT in Monaten = d/30</b>	<b>Anzahl Patienten UKT</b>
1a	0	-	0	Nicht erreicht	16
1b	<10	Nicht erreicht	4	Nicht erreicht	24
2	10-50	40,3	9	20,0	20
3	>50	17,1	23	17,7	36

## Diskussion

---

Im Vergleich unserer Patienten mit der Originalpublikation zeigte sich ein leicht verschobenes Überleben mit 20 statt 40 Monaten in Gruppe 2 mit 10-50% Regression (Tabelle 21). Für unsere Patienten mit einem mittleren Regressionsgrad (Becker 2) zeigte sich ein niedrigeres medianes Überleben als in der Originalpublikation beschrieben. Die Klassifikation wurde durch die publizierende Arbeitsgruppe in Folge mit mehr Patienten überarbeitet. Der Regressionsgrad stellt nun nur noch einen von mehreren Prognosefaktoren im überarbeiteten Prognosescore dar (Becker et al., 2012).

Damit wurde gezeigt, wie relevant das Ansprechen auf die neoadjuvante Therapie als prognostischer Marker ist. In unseren Daten zeigte sich eine positive Korrelation der Überlebenswahrscheinlichkeit mit dem pN - und dem pUICC - beziehungsweise ypUICC - Stadium. Dies bestätigt die valide Auswertung unserer Daten und weist gleichzeitig auf eine Unschärfe in der Bestimmung des klinischen UICC - Stadiums hin, welches für unsere Patienten keine Korrelation zur Überlebenswahrscheinlichkeit zeigte.

Für die TNM-basierten Klassifikationen wird die absolute Anzahl der tumorbefallenen Lymphknoten angegeben. Dabei wurde insbesondere für die Anzahl der befallenen Lymphknoten nach neoadjuvanter Therapie eine bessere Assoziation zum Überleben der Patienten nachgewiesen als durch die Tumorregression (Fujitani et al., 2012). In Diskussion ist der Stellenwert der Lymphknotenratio, welche das Verhältnis der befallenen zu den resezierten Lymphknoten angibt (Hyung et al., 2002, Jiang et al., 2022, von Holzen et al., 2022). Unsere Ergebnisse zeigten eine hohe Korrelation der Lymphknotenratio mit der Überlebenswahrscheinlichkeit. Hiermit werden sowohl Aussagen zur Tumorausbreitung in die lokalen Lymphknoten als auch zum Ausmaß der Lymphadenektomie getroffen. Um zu klären, ob ein auf der Lymphknotenratio basiertes Stagingsystem etabliert werden sollte und insbesondere, mit welchem Cutoff der Ratio, sind größere Studien notwendig (Chen et al., 2022).

### **4.1.8 Einfluss postoperativer Komplikationen auf die Überlebenswahrscheinlichkeit**

Signifikante Unterschiede in der Überlebenswahrscheinlichkeit zeigten sich für das Auftreten von Komplikationen innerhalb der ersten 30 Tage postoperativ,

## Diskussion

---

wenn man das Auftreten jeglicher Komplikation betrachtete. In der Auswertung der einzelnen Komplikationen zeigte sich eine Korrelation mit der Überlebenschance lediglich für das Auftreten von Lungenembolien. Diese sind kritisch vor allem, wenn sie kurz postoperativ auftreten.

Das Auftreten früh postoperativer Blutungen war ein seltenes Ereignis bei nur zwei Patienten. Darum war eine statistische Aussage zum Auftreten von Blutungen nicht sinnvoll. Beide Fälle verliefen jedoch letal. In einem Fall handelte es sich um eine Aortenarrosionsblutung unter VAC-Therapie bei Anastomoseninsuffizienz. Als Konsequenz wurde das Management bei Patienten nach Ösophagektomie angepasst, so dass die Indikation für eine prophylaktische VAC-Therapie nach Ösophagektomie sehr zurückhaltend gestellt wurde. Im zweiten Fall handelte es sich um einen Patienten mit Blutung aus dem Magenschlauch unter Antikoagulation bei postoperativ aufgetretener Lungenembolie. Ein Einfluss postoperativer Komplikationen auf Morbidität und Mortalität wurde in mehreren Studien nachgewiesen. In einer großen Metaanalyse zeigten Booka et al den negativen Einfluss von Komplikationen allgemein sowie speziell pulmonaler Komplikationen und Anastomoseninsuffizienz auf das postoperative Überleben (Booka et al., 2018). Durch ein sensibles postoperatives Management können Komplikationen mit einem signifikanten Einfluss auf die Überlebenschance beeinflusst werden.

### 4.2 Fazit

Zusammenfassend zeigte sich eine Überlebenschance unserer Patienten, die mit den Angaben aktueller vergleichbarer Studien übereinstimmt. Hinweis auf ein signifikant schlechteres Überleben unserer Patienten ergab sich nicht. Es konnten bekannte prognostische Faktoren für Patienten mit Karzinomen des gastroösophagealen Überganges in unserer Auswertung bestätigt werden. Besonderes Augenmerk muss auf ein sorgfältiges prätherapeutisches Staging gelegt werden. Hinweise für die Superiorität einer neoadjuvanten Therapiemodalität ergaben sich weder aus unseren Daten noch aus aktuellen Studien, so dass

## Diskussion

---

die Modalität den Stagingergebnissen und den individuellen Patientenvoraussetzungen angepasst werden muss. Die optimale Anzahl der neoadjuvanten Therapiezyklen entspricht den aus den Studien bekannten Ergebnissen. Eine Untertherapie ist zwingend zu vermeiden, da dies zur einem massiv verschlechterten Therapieergebnis führt, während eine Übertherapie für den Patienten mit einer deutlich höheren Toxizität einhergeht im Sinne eines Patientenschadens.

Für die Untergruppe der Patienten mit einem lokalisierten Tumorstadium cT2 ohne Lymphknotenbefall zeichnete sich in unseren Daten ein verbessertes Überleben durch eine multimodale Therapie ab. Darum sollte diese für Patienten ohne klinische Kontraindikation empfohlen werden.

Hinsichtlich der minimalinvasiven oder offenen Durchführung der Operation zeichnete sich in unseren Daten kein signifikanter Unterschied bezüglich der Überlebenschance ab.

Der R - Status als bekanntes prognostisches Merkmal ließ sich in unseren Daten bestätigen. Hierbei war auffällig, dass abhängig von der Tumorstärke verschiedene Lokalisationen der mikroskopisch unvollständigen Resektion auftraten und bei AEG III - Karzinomen insbesondere auf den oralen Resektionsrand geachtet werden muss, während bei AEG I - Karzinomen mikroskopisch unvollständige Resektionsränder in allen Lokalisationen auftraten. Hier wäre in einer prospektiven Folgestudie zu untersuchen, ob ein direkt präoperatives endoskopisches Restaging zur Lokalisation der verbleibenden Haupttumormasse und Planung der Operation eine Verbesserung dieses relevanten Parameters erreichen würde. Auch die Lymphknotenratio ergab eine deutliche Korrelation mit der Überlebenschance, so dass dieser momentan noch diskutierte Parameter als prognostisch wertvoll erachtet wird.

Das postoperative Management ist hochrelevant zum Vermeiden von frühen postoperativen Komplikationen mit Auswirkung auf das Überleben. Hierbei zeichnete sich in unserer Untersuchung vor allem das Gerinnungsmanagement zum Vermeiden von Embolien, aber auch Blutungen als signifikant aus.

### 5 Zusammenfassung

Die Therapie lokalisierter und lokal fortgeschrittener Adenokarzinome des gastroösophagealen Überganges erfolgt interdisziplinär in kurativer Intention. Ziel ist die komplette operative Entfernung des Tumors. Das Gesamtüberleben der 110 im Zeitraum 01.01.2015 - 03.06.2020 am Universitätsklinikum operierten Patienten wurde ausgewertet und hinsichtlich Einflussfaktoren analysiert. Dabei wurden folgende Fragen gestellt:

1. Wie ist die Überlebenszeit unserer Patienten, die operativ behandelt wurden?
2. Welche prognostischen Faktoren können bei unseren Patienten identifiziert werden?
3. Ergibt sich ein Unterschied im Überleben durch eine neoadjuvante Radiochemotherapie versus perioperative Chemotherapie?
4. Besteht bei unseren Patienten im Stadium cT2 cN0 mit Neoadjuvanz eine höhere Überlebenschance als ohne Neoadjuvanz?

Es handelt sich um eine retrospektive Single Center Study. Eingeschlossen wurden Patienten mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Überganges (ICD-10 C16.0) nach kurativ intendierter chirurgischer Intervention (OPS 5-42 bis OPS 5-44). Es konnten 110 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Die Studienpopulation wurde vom Zeitpunkt der Erstdiagnose bis zum 30.03.2021 (Stichtag) beobachtet. Als Studienendpunkt wurde das Versterben der Patienten gesetzt. Die Berechnung der Überlebenschance erfolgte nach Kaplan - Meier. Die Überlebenschance wurde ab dem Tag der Operation berechnet. Die statistische Signifikanz wurde mittels Wilcoxon - Test mit einem Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  ermittelt.

Die Auswertung ergab ein medianes Überleben unserer Patienten von 18,6 Monaten. Die Überlebensdaten sind vergleichbar mit publizierten retrospektiven Auswertungen außerhalb von randomisierten Studien. Darum liegt das mediane Überleben der am Universitätsklinikum Tübingen im Studienzeitraum behandel-

## Zusammenfassung

---

ten Patienten innerhalb des zu erwartenden Ergebnisses. Als wichtigster prognostischer Faktor für ein verlängertes medianes Überleben konnten ein negativer Resektionsrandstatus (R0,  $p < 0,0001$ ) sowie eine komplette Tumorregression nach neoadjuvanter Therapie (CR,  $p = 0,003$ ) bestätigt werden. Ein Unterschied im medianen Überleben zwischen Patienten mit neoadjuvanter Radiochemotherapie oder mit perioperativer Chemotherapie hinsichtlich Überlebenschance (p = 0,44) oder Komplikationshäufigkeit (p = 0,85) ließ sich nicht darstellen. Die neoadjuvante Therapie darf somit dem Tumorstaging und den individuellen Patientencharakteristika entsprechend ausgewählt werden. Für Patienten im Stadium cT2 cN0 (UICC IIb) wurde eine Korrelation zwischen einer verlängerten Überlebenschance und der Durchführung einer neoadjuvanten Therapie nachgewiesen werden (p = 0,04). Die Daten weisen auf einen Nutzen der neoadjuvanten Therapie auch bei dieser Gruppe hin, so dass bei fehlender Kontraindikation zugunsten einer neoadjuvanten Therapie entschieden werden sollte. Die Lymphknotenratio als noch diskutierter prognostischer Parameter zeigte eine deutliche Korrelation zur Überlebenschance (p < 0,001), so dass die Aufnahme in reguläre Stagingssysteme befürwortet wird. Die Auswertung des postoperativen Verlaufes ergab eine höhere Mortalität bei früh-postoperativen Komplikationen, so dass neben der optimalen Vorbehandlung und R0 - Tumorresektion ein hervorragendes Komplikationsmanagement für das Überleben der Patienten essentiell ist.

### 6 Literaturverzeichnis

- AJANI, J. A., D'AMICO, T. A., BENTREM, D. J., CHAO, J., COOKE, D., CORVERA, C., DAS, P., ENZINGER, P. C., ENZLER, T., FANTA, P., FARJAH, F., GERDES, H., GIBSON, M. K., HOCHWALD, S., HOFSTETTER, W. L., ILSON, D. H., KESWANI, R. N., KIM, S., KLEINBERG, L. R., KLEMPNER, S. J., LACY, J., LY, Q. P., MATKOWSKYJ, K. A., MCNAMARA, M., MULCAHY, M. F., OUTLAW, D., PARK, H., PERRY, K. A., PIMIENTO, J., POULTSIDES, G. A., REZNIK, S., ROSES, R. E., STRONG, V. E., SU, S., WANG, H. L., WIESNER, G., WILLETT, C. G., YAKOUB, D., YOON, H., MCMILLIAN, N. & PLUCHINO, L. A. 2022. Gastric Cancer, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*, 20, 167-192.
- AL-BATRAN, S.-E., PAULIGK, C., HOFHEINZ, R., LORENZEN, S., WICKI, A., SIEBENHUENER, A. R., SCHENK, M., THUSS-PATIENCE, P., KRETZSCHMAR, A. & BOLLING, C. 2019a. Perioperative atezolizumab in combination with FLOT versus FLOT alone in patients with resectable esophagogastric adenocarcinoma: DANTE, a randomized, open-label phase II trial of the German Gastric Group of the AIO and the SAKK. *Annals of Oncology*, 30, v324.
- AL-BATRAN, S. E., HOMANN, N., PAULIGK, C., GOETZE, T. O., MEILER, J., KASPER, S., KOPP, H. G., MAYER, F., HAAG, G. M., LULEY, K., LINDIG, U., SCHMIEGEL, W., POHL, M., STOEHLMACHER, J., FOLPRECHT, G., PROBST, S., PRASNIKAR, N., FISCHBACH, W., MAHLBERG, R., TROJAN, J., KOENIGSMANN, M., MARTENS, U. M., THUSS-PATIENCE, P., EGGER, M., BLOCK, A., HEINEMANN, V., ILLERHAUS, G., MOEHLER, M., SCHENK, M., KULLMANN, F., BEHRINGER, D. M., HEIKE, M., PINK, D., TESCHENDORF, C., LÖHR, C., BERNHARD, H., SCHUCH, G., RETHWISCH, V., VON WEIKERSTHAL, L. F., HARTMANN, J. T., KNEBA, M., DAUM, S., SCHULMANN, K., WENIGER, J., BELLE, S., GAISER, T., ODUNCU, F. S., GÜNTNER, M., HOZAEEL, W., REICHART, A., JÄGER, E., KRAUS, T., MÖNIG, S., BECHSTEIN, W. O., SCHULER, M., SCHMALENBERG, H. & HOFHEINZ, R. D. 2019b. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet*, 393, 1948-1957.
- AL-SUKHNI, E., GABRIEL, E., ATTWOOD, K., KUKAR, M., NURKIN, S. J. & HOCHWALD, S. N. 2016. No Survival Difference with Neoadjuvant Chemoradiotherapy Compared with Chemotherapy in Resectable Esophageal and Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma: Results from the National Cancer Data Base. *Journal of the American College of Surgeons*, 223, 784-792.e1.
- AMIN, M. B., EDGE, S. B., GREENE, F. L., BYRD, D. R., BROOKLAND, R. K., WASHINGTON, M. K., GERSHENWALD, J. E., COMPTON, C. C., HESS, K. R. & SULLIVAN, D. C. 2017. *AJCC cancer staging manual*, Springer.
- BAILEY, S. H., BULL, D. A., HARPOLE, D. H., RENTZ, J. J., NEUMAYER, L. A., PAPPAS, T. N., DALEY, J., HENDERSON, W. G., KRASNICKA, B. & KHURI, S. F. 2003. Outcomes after esophagectomy: a ten-year prospective cohort. *Ann Thorac Surg*, 75, 217-22; discussion 222.
- BECKER, K., MUELLER, J. D., SCHULMACHER, C., OTT, K., FINK, U., BUSCH, R., BÖTTCHER, K., SIEWERT, J. R. & HÖFLER, H. 2003. Histomorphology and

## Literaturverzeichnis

---

- grading of regression in gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer*, 98, 1521-30.
- BECKER, K., REIM, D., NOVOTNY, A., ZUM BÜSCHENFELDE, C. M., ENGEL, J., FRIESS, H., HÖFLER, H. & LANGER, R. 2012. Proposal for a Multifactorial Prognostic Score That Accurately Classifies 3 Groups of Gastric Carcinoma Patients With Different Outcomes After Neoadjuvant Chemotherapy and Surgery. *Annals of Surgery*, 256.
- BERGER, A. C., FARMA, J., SCOTT, W. J., FREEDMAN, G., WEINER, L., CHENG, J. D., WANG, H. & GOLDBERG, M. 2005. Complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy in esophageal carcinoma is associated with significantly improved survival. *J Clin Oncol*, 23, 4330-7.
- BIERE, S. S., VAN BERGE HENEGOUWEN, M. I., MAAS, K. W., BONAVINA, L., ROSMAN, C., GARCIA, J. R., GISBERTZ, S. S., KLINKENBIJL, J. H., HOLLMANN, M. W., DE LANGE, E. S., BONJER, H. J., VAN DER PEET, D. L. & CUESTA, M. A. 2012. Minimally invasive versus open oesophagectomy for patients with oesophageal cancer: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*, 379, 1887-92.
- BOOKA, E., TAKEUCHI, H., SUDA, K., FUKUDA, K., NAKAMURA, R., WADA, N., KAWAKUBO, H. & KITAGAWA, Y. 2018. Meta-analysis of the impact of postoperative complications on survival after oesophagectomy for cancer. *BJS Open*, 2, 276-284.
- BRAS HARRIOTT, C., ANGERAMO, C. A., CASAS, M. A. & SCHLOTTMANN, F. 2022. Open versus hybrid versus totally minimally invasive Ivor Lewis esophagectomy: Systematic review and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 164, e233-e254.
- BRIERLEY, J., GOSPODAROWICZ, M., WITTEKIND, C. & EDITORS 2017. *TNM classification of malignant tumours. 8th ed.*, Oxford (UK), Wiley-Blackwell.
- BRIERLEY, R. C., GAUNT, D., METCALFE, C., BLAZEYBY, J. M., BLENCOWE, N. S., JEPSON, M., BERRISFORD, R. G., AVERY, K. N. L., HOLLINGWORTH, W., RICE, C. T., MOURE-FERNANDEZ, A., WONG, N., NICKLIN, J., SKILTON, A., BODDY, A., BYRNE, J. P., UNDERWOOD, T., VOHRA, R., CATTON, J. A., PURSNANI, K., MELHADO, R., ALKHAFFAF, B., KRYSZTOPIK, R., LAMB, P., CULLIFORD, L., ROGERS, C., HOWES, B., CHALMERS, K., COUSINS, S., ELLIOTT, J., DONOVAN, J., HEYS, R., WICKENS, R. A., WILKERSON, P., HOLLOWOOD, A., STREETS, C., TITCOMB, D., HUMPHREYS, M. L., WHEATLEY, T., SANDERS, G., ARIYARATHENAM, A., KELLY, J., NOBLE, F., COUPER, G., SKIPWORTH, R. J. E., DEANS, C., UBHI, S., WILLIAMS, R., BOWREY, D., EXON, D., TURNER, P., DAYA SHETTY, V., CHAPARALA, R., AKHTAR, K., FAROOQ, N., PARSONS, S. L., WELCH, N. T., HOULIHAN, R. J., SMITH, J., SCHRANZ, R., REA, N., COOKE, J., WILLIAMS, A., HINDMARSH, C., MAITLAND, S., HOWIE, L. & BARHAM, C. P. 2019. Laparoscopically assisted versus open oesophagectomy for patients with oesophageal cancer-the Randomised Oesophagectomy: Minimally Invasive or Open (ROMIO) study: protocol for a randomised controlled trial (RCT). *BMJ Open*, 9, e030907.
- BUAS, M. F. & VAUGHAN, T. L. 2013. Epidemiology and Risk Factors for Gastroesophageal Junction Tumors: Understanding the Rising Incidence of This Disease. *Seminars in Radiation Oncology*, 23, 3-9.
- CHAO, J., FUCHS, C. S., SHITARA, K., TABERNERO, J., MURO, K., VAN CUTSEM, E., BANG, Y. J., DE VITA, F., LANDERS, G., YEN, C. J., CHAU, I., ELME, A., LEE, J., ÖZGÜROGLU, M., CATENACCI, D., YOON, H. H., CHEN, E., ADELBERG, D., SHIH, C. S., SHAH, S., BHAGIA, P. & WAINBERG, Z. A. 2021. Assessment of Pembrolizumab Therapy for the Treatment of

## Literaturverzeichnis

---

- Microsatellite Instability-High Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer Among Patients in the KEYNOTE-059, KEYNOTE-061, and KEYNOTE-062 Clinical Trials. *JAMA Oncol*, 7, 895-902.
- CHEN, J. X., SUN, J. W., WANG, Y., PAN, T., ZHUANG, L. P., LIN, L. Z. & LV, B. C. 2022. Lymph node ratio-based the ypTNrM staging system for gastric cancer after neoadjuvant therapy: a large population-based study. *Surg Today*, 52, 783-794.
- CIESIELSKI, M., KRUSZEWSKI, W. J., SZAJEWSKI, M., WALCZAK, J., SPYCHALSKA, N., SZEFEŁ, J. & ZIELIŃSKI, J. 2019. Extremely High Mortality Rate after a Successful Gastrectomy for Cancer in Older Adults. *J Gastric Cancer*, 19, 202-211.
- CLÉMENÇON, G. & GLOOR, F. 1977. Endoskopische und histologische Befunde an der Z-Linie. *Dtsch Med Wochenschr*, 102, 609-612.
- CUNNINGHAM, D., ALLUM, W. H., STENNING, S. P., THOMPSON, J. N., VAN DE VELDE, C. J., NICOLSON, M., SCARFFE, J. H., LOFTS, F. J., FALK, S. J., IVESON, T. J., SMITH, D. B., LANGLEY, R. E., VERMA, M., WEEDEN, S., CHUA, Y. J. & PARTICIPANTS, M. T. 2006. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*, 355, 11-20.
- DENZER, U., BEILENHOF, U., EICKHOFF, A., FAISS, S., HÜTTL, P., DER SMITTEN, S. I., JAKOBS, R., JENSSEN, C., KEUCHEL, M. & LANGER, F. 2015. S2k guideline: quality requirements for gastrointestinal endoscopy, AWMF registry no. 021-022. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 53, 1496-1530.
- DERAKHSHAN, M. H., MALEKZADEH, R., WATABE, H., YAZDANBOD, A., FYFE, V., KAZEMI, A., RAKHSHANI, N., DIDEVAR, R., SOTOUDEH, M., ZOLFEGHARI, A. A. & MCCOLL, K. E. 2008. Combination of gastric atrophy, reflux symptoms and histological subtype indicates two distinct aetiologies of gastric cardia cancer. *Gut*, 57, 298-305.
- DEXTER, S. P. L., SUE-LING, H., MCMAHON, M. J., QUIRKE, P., MAPSTONE, N. & MARTIN, I. G. 2001. Circumferential resection margin involvement: an independent predictor of survival following surgery for oesophageal cancer. *Gut*, 48, 667-670.
- DICKSON, G. H., SINGH, K. K., ESCOFET, X. & KELLEY, K. 2001. Validation of a modified GTNM classification in peri-junctional oesophago-gastric carcinoma and its use as a prognostic indicator. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, 27, 641-644.
- DONLON, N. E., DAVERN, M., SHEPPARD, A., POWER, R., O'CONNELL, F., HEERAN, A. B., KING, R., HAYES, C., BHARDWAJ, A., PHELAN, J. J., DUNNE, M. R., RAVI, N., DONOHOE, C. L., O'SULLIVAN, J., REYNOLDS, J. V. & LYSAGHT, J. 2021. The Prognostic Value of the Lymph Node in Oesophageal Adenocarcinoma; Incorporating Clinicopathological and Immunological Profiling. *Cancers (Basel)*, 13.
- EUROSURG COLLABORATIVE, BLANCO-COLINO, R., LEE, S., KAMARAJAH, S., VASKO, P., KUIPER, S., FARINA, V., CHAPMAN, S., DRAKE, T. & GAVAGNA, L. 2018. Body mass index and complications following major gastrointestinal surgery: a prospective, international cohort study and meta-analysis. *Colorectal Disease*, 20, O215-O225.
- EYCK, B. M., VAN LANSCHOT, J. J. B., HULSHOF, M., VAN DER WILK, B. J., SHAPIRO, J., VAN HAGEN, P., VAN BERGE HENEGOUWEN, M. I., WIJNHOFEN, B. P. L., VAN LAARHOVEN, H. W. M., NIEUWENHUIJZEN, G. A. P., HOSPERS, G. A. P., BONENKAMP, J. J., CUESTA, M. A., BLAISSE, R. J. B., BUSCH, O. R., CREEMERS, G. M., PUNT, C. J. A., PLUKKER, J. T. M., VERHEUL, H. M. W., SPILLENAAR BILGEN, E. J., VAN DER SANGEN, M. J.

## Literaturverzeichnis

---

- C., ROZEMA, T., TEN KATE, F. J. W., BEUKEMA, J. C., PIET, A. H. M., VAN RIJ, C. M., REINDERS, J. G., TILANUS, H. W., STEYERBERG, E. W. & VAN DER GAAST, A. 2021. Ten-Year Outcome of Neoadjuvant Chemoradiotherapy Plus Surgery for Esophageal Cancer: The Randomized Controlled CROSS Trial. *J Clin Oncol*, 39, 1995-2004.
- FINDLAY, J. M., ANTONOWICZ, S., SEGARAN, A., EL KAFSI, J., ZHANG, A., BRADLEY, K. M., GILLIES, R. S., MAYNARD, N. D. & MIDDLETON, M. R. 2019. Routinely staging gastric cancer with (18)F-FDG PET-CT detects additional metastases and predicts early recurrence and death after surgery. *Eur Radiol*, 29, 2490-2498.
- FORNARO, L., SPALLANZANI, A., DE VITA, F., D'UGO, D., FALCONE, A., LORENZON, L., TIRINO, G., CASCINU, S. & GAIN, O. B. O. 2021. Beyond the Guidelines: The Grey Zones of the Management of Gastric Cancer. Consensus Statements from the Gastric Cancer Italian Network (GAIN). *Cancers*, 13, 1304.
- FUCHS, H., HÖLSCHER, A. H., LEERS, J., BLUDAU, M., BRINKMANN, S., SCHRÖDER, W., ALAKUS, H., MÖNIG, S. & GUTSCHOW, C. A. 2016. Long-term quality of life after surgery for adenocarcinoma of the esophagogastric junction: extended gastrectomy or transthoracic esophagectomy? *Gastric Cancer*, 19, 312-7.
- FUJITANI, K., MANO, M., HIRAO, M., KODAMA, Y. & TSUJINAKA, T. 2012. Posttherapy nodal status, not graded histologic response, predicts survival after neoadjuvant chemotherapy for advanced gastric cancer. *Ann Surg Oncol*, 19, 1936-43.
- GRAVALOS, C. & JIMENO, A. 2008. HER2 in gastric cancer: a new prognostic factor and a novel therapeutic target. *Ann Oncol*, 19, 1523-9.
- GUO, Z., GUO, H., TIAN, Y., ZHANG, Z. & ZHAO, Q. 2022. Nomograms for Predicting Disease-Free Survival in Patients With Siewert Type II/III Adenocarcinoma of the Esophagogastric Junction Receiving Neoadjuvant Therapy and Radical Surgery. *Front Oncol*, 12, 908229.
- HERMANEK, P. 1995. pTNM and residual tumor classifications: problems of assessment and prognostic significance. *World journal of surgery*, 19, 184-190.
- HOFHEINZ, R.-D., HEGEWISCH-BECKER, S., KUNZMANN, V., THUSS-PATIENCE, P., FUCHS, M., HOMANN, N., GRAEVEN, U., SCHULTE, N., MERX, K., POHL, M., HELD, S., KELLER, R., TANNAPFEL, A. & AL-BATRAN, S.-E. 2021. Trastuzumab in combination with 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and docetaxel as perioperative treatment for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive locally advanced esophagogastric adenocarcinoma: A phase II trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie Gastric Cancer Study Group. *International Journal of Cancer*, 149, 1322-1331.
- HOFHEINZ, R., ZUR HAUSEN, G., BORCHERT, K., KRETZSCHMAR, A., EBERT, M. P., ETTRICH, T. J., KOENIGSMANN, M., HAAG, G. M., HAGEN, V. A., HOEHLER, T., HOMANN, N., KROENING, H., REICHARDT, P., RIEGER, M., TESCHENDORF, C., GOEKKURT, E., LINDIG, U., SCHMIEGEL, W. H., PAULIGK, C. & AL-BATRAN, S.-E. 2017. Perioperative trastuzumab and pertuzumab in combination with FLOT versus FLOT alone for HER2 positive resectable esophagogastric adenocarcinoma: Petrarca—A phase II trial of the German AIO. *Journal of Clinical Oncology*, 35, TPS4133-TPS4133.
- HÖLSCHER, A. H., SCHRÖDER, W., BOLLSCHWEILER, E., BECKURTS, K. T. & SCHNEIDER, P. M. 2003. [How safe is high intrathoracic esophagogastric resection?]. *Chirurg*, 74, 726-33.

## Literaturverzeichnis

---

- HORNIG, D., HERMANEK, P. & GALL, F. P. 1987. The Significance of the Extent of Proximal Margins of Clearance in Gastric Cancer Surgery. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 22, 69-71.
- HUANG, C., LIU, H., HU, Y., SUN, Y., SU, X., CAO, H., HU, J., WANG, K., SUO, J., TAO, K., HE, X., WEI, H., YING, M., HU, W., DU, X., YU, J., ZHENG, C., LIU, F., LI, Z., ZHAO, G., ZHANG, J., CHEN, P. & LI, G. 2022. Laparoscopic vs Open Distal Gastrectomy for Locally Advanced Gastric Cancer: Five-Year Outcomes From the CLASS-01 Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg*, 157, 9-17.
- HULSCHER, J. B., VAN SANDICK, J. W., DE BOER, A. G., WIJNHOFEN, B. P., TIJSSSEN, J. G., FOCKENS, P., STALMEIER, P. F., TEN KATE, F. J., VAN DEKKEN, H., OBERTOP, H., TILANUS, H. W. & VAN LANSCHOT, J. J. 2002. Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the esophagus. *N Engl J Med*, 347, 1662-9.
- HURRIA, A., GUPTA, S., ZAUDERER, M., ZUCKERMAN, E. L., COHEN, H. J., MUSS, H., RODIN, M., PANAGEAS, K. S., HOLLAND, J. C., SALTZ, L., KRIS, M. G., NOY, A., GOMEZ, J., JAKUBOWSKI, A., HUDIS, C. & KORNBLITH, A. B. 2005. Developing a cancer-specific geriatric assessment: a feasibility study. *Cancer*, 104, 1998-2005.
- HYUNG, W. J., NOH, S. H., YOO, C. H., HUH, J. H., SHIN, D. W., LAH, K. H., LEE, J. H., CHOI, S. H. & MIN, J. S. 2002. Prognostic significance of metastatic lymph node ratio in T3 gastric cancer. *World J Surg*, 26, 323-9.
- HYUNG, W. J., YANG, H. K., PARK, Y. K., LEE, H. J., AN, J. Y., KIM, W., KIM, H. I., KIM, H. H., RYU, S. W., HUR, H., KIM, M. C., KONG, S. H., CHO, G. S., KIM, J. J., PARK, D. J., RYU, K. W., KIM, Y. W., KIM, J. W., LEE, J. H. & HAN, S. U. 2020. Long-Term Outcomes of Laparoscopic Distal Gastrectomy for Locally Advanced Gastric Cancer: The KLASS-02-RCT Randomized Clinical Trial. *J Clin Oncol*, 38, 3304-3313.
- IN, H., SOLSKY, I., PALIS, B., LANGDON-EMBRY, M., AJANI, J. & SANO, T. 2017. Validation of the 8th Edition of the AJCC TNM Staging System for Gastric Cancer using the National Cancer Database. *Ann Surg Oncol*, 24, 3683-3691.
- JANJIGIAN, Y. Y., KAWAZOE, A., YAÑEZ, P., LI, N., LONARDI, S., KOLESNIK, O., BARAJAS, O., BAI, Y., SHEN, L., TANG, Y., WYRWICZ, L. S., XU, J., SHITARA, K., QIN, S., VAN CUTSEM, E., TABERNERO, J., LI, L., SHAH, S., BHAGIA, P. & CHUNG, H. C. 2021. The KEYNOTE-811 trial of dual PD-1 and HER2 blockade in HER2-positive gastric cancer. *Nature*, 600, 727-730.
- JAPAN ESOPHAGEAL SOCIETY 2017. Japanese Classification of Esophageal Cancer, 11th Edition: part I. *Esophagus*, 14, 1-36.
- JAPANESE GASTRIC CANCER ASSOCIATION 2023. Japanese Gastric Cancer Treatment Guidelines 2021 (6th edition). *Gastric Cancer*, 26, 1-25.
- JEONG, J.-R., CHOI, J.-W., RYU, S.-Y. & CHOE, Y.-R. 2022. Relationship between frailty and mortality after gastrectomy in older patients with gastric cancer. *Journal of Geriatric Oncology*, 13, 67-73.
- JEZERSKYTE, E., SAADEH, L. M., HAGENS, E. R. C., SPRANGERS, M. A. G., NOTEBOOM, L., VAN LAARHOVEN, H. W. M., ESHUIS, W. J., VAN BERGE HENEGOUWEN, M. I. & GISBERTZ, S. S. 2020. Long-Term Quality of Life After Total Gastrectomy Versus Ivor Lewis Esophagectomy. *World Journal of Surgery*, 44, 838-848.
- JIANG, Q., ZENG, X., ZHANG, C., YANG, M., FAN, J., MAO, G., SHEN, Q., YIN, Y., LIU, W., TAO, K. & ZHANG, P. 2022. Lymph node ratio is a prospective prognostic indicator for locally advanced gastric cancer patients after neoadjuvant chemotherapy. *World J Surg Oncol*, 20, 261.

## Literaturverzeichnis

---

- KANG, Y.-K., YOON, J. H., PARK, Y.-K., LEE, J. S., KIM, Y.-W., KIM, J. Y., RYU, M.-H., RHA, S. Y., CHUNG, I. J., KIM, I.-H., OH, S. C., PARK, Y. S., SON, T., JUNG, M. R., HEO, M. H., KIM, H. K., PARK, C., YOO, C. H., CHOI, J.-H., ZANG, D. Y., JANG, Y. J., SUL, J. Y., KIM, J. G., KIM, B. S., BEOM, S.-H., CHO, S. H., RYU, S. W., KOOK, M.-C., RYOO, B.-Y., KIM, H. K., YOO, M.-W., LEE, N. S., LEE, S. H., KIM, G., LEE, Y., LEE, J. H. & NOH, S. H. 2021. PRODIGY: A Phase III Study of Neoadjuvant Docetaxel, Oxaliplatin, and S-1 Plus Surgery and Adjuvant S-1 Versus Surgery and Adjuvant S-1 for Resectable Advanced Gastric Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 39, 2903-2913.
- KASTELEIN, F., OLPHEN, S. H. V., STEYERBERG, E. W., SPAANDER, M. C. W. & BRUNO, M. J. 2016. Impact of surveillance for Barrett's oesophagus on tumour stage and survival of patients with neoplastic progression. *Gut*, 65, 548-554.
- KATO, H., TACHIMORI, Y., WATANABE, H. & IIZUKA, T. 1993. Evaluation of the new (1987) TNM classification for thoracic esophageal tumors. *Int J Cancer*, 53, 220-3.
- KELLY, R. J., AJANI, J. A., KUZDZAL, J., ZANDER, T., VAN CUTSEM, E., PIESSEN, G., MENDEZ, G., FELICIANO, J., MOTOYAMA, S., LIÈVRE, A., URONIS, H., ELIMOVA, E., GROOTSCHOLTEN, C., GEBOES, K., ZAFAR, S., SNOW, S., KO, A. H., FEENEY, K., SCHENKER, M., KOCON, P., ZHANG, J., ZHU, L., LEI, M., SINGH, P., KONDO, K., CLEARY, J. M. & MOEHLER, M. 2021. Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. *N Engl J Med*, 384, 1191-1203.
- KUMAGAI, K., ROUVELAS, I., TSAI, J. A., MARIOSIA, D., KLEVEBRO, F., LINDBLAD, M., YE, W., LUNDELL, L. & NILSSON, M. 2014. Meta-analysis of postoperative morbidity and perioperative mortality in patients receiving neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancers. *Br J Surg*, 101, 321-38.
- KUROKAWA, Y., SASAKO, M., SANO, T., YOSHIKAWA, T., IWASAKI, Y., NASHIMOTO, A., ITO, S., KURITA, A., MIZUSAWA, J. & NAKAMURA, K. 2015. Ten-year follow-up results of a randomized clinical trial comparing left thoracoabdominal and abdominal transhiatal approaches to total gastrectomy for adenocarcinoma of the oesophagogastric junction or gastric cardia. *Br J Surg*, 102, 341-8.
- KUTUP, A., NENTWICH, M. F., BOLLSCHWEILER, E., BOGOEVSKI, D., IZBICKI, J. R. & HÖLSCHER, A. H. 2014. What should be the gold standard for the surgical component in the treatment of locally advanced esophageal cancer: transthoracic versus transhiatal esophagectomy. *Ann Surg*, 260, 1016-22.
- LAGARDE, S. M., REITSMA, J. B., DE CASTRO, S. M., TEN KATE, F. J., BUSCH, O. R. & VAN LANSCHOT, J. J. 2007. Prognostic nomogram for patients undergoing esophagectomy for adenocarcinoma of the oesophagus or gastro-oesophageal junction. *Br J Surg*, 94, 1361-8.
- LAM, A. K., OCHIAI, A. & ODZE, R. D. 2019. *Tumors of the Esophagus*. In: *WHO Classification of Tumours Editorial Board. Digestive system tumours [Internet]. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer, 2019. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 1)*. [Online]. Available: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/31> [Accessed October 11 2022].
- LAUREN, P. 1965. THE TWO HISTOLOGICAL MAIN TYPES OF GASTRIC CARCINOMA: DIFFUSE AND SO-CALLED INTESTINAL-TYPE CARCINOMA. AN ATTEMPT AT A HISTO-CLINICAL CLASSIFICATION. *Acta Pathol Microbiol Scand*, 64, 31-49.

## Literaturverzeichnis

---

- LEE, S. W., CHANG, C. S., YEH, H. J., LIEN, H. C., LEE, T. Y. & PENG, Y. C. 2017. The Diagnostic Value of Alarm Features for Identifying Types and Stages of Upper Gastrointestinal Malignancies. *Gastroenterology Res*, 10, 120-125.
- LEERS, J. M., KNEPPER, L., VAN DER VEEN, A., SCHRÖDER, W., FUCHS, H., SCHILLER, P., HELLMICH, M., ZETTELMEYER, U., BROSENS, L. A. A., QUAAS, A., RUURDA, J. P., VAN HILLEGERSBERG, R. & BRUNS, C. J. 2020. The CARDIA-trial protocol: a multinational, prospective, randomized, clinical trial comparing transthoracic esophagectomy with transhiatal extended gastrectomy in adenocarcinoma of the gastroesophageal junction (GEJ) type II. *BMC Cancer*, 20, 781.
- LERUT, T., NAFTEUX, P., MOONS, J., COOSEMANS, W., DECKER, G., DE LEYN, P., VAN RAEMDONCK, D. & ECTORS, N. 2004. Three-field lymphadenectomy for carcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction in 174 R0 resections: impact on staging, disease-free survival, and outcome: a plea for adaptation of TNM classification in upper-half esophageal carcinoma. *Ann Surg*, 240, 962-72; discussion 972-4.
- LEWIS, I. 1945. Carcinoma of lower end of Oesophagus. Radical resection with Oesophagogastrotomy by a left transpleural approach. SAGE Publications.
- LI, B., ZHANG, Y., MIAO, L., MA, L., LUO, X., ZHANG, Y., YE, T., LI, H., ZHANG, J., LI, Y., ZHAO, K., FAN, M., ZHU, Z., WANG, J., XU, J., DENG, Y., LU, Q., LI, H., ZHANG, Y., PAN, Y., LIU, S., SHAO, L., SUN, Y., XIANG, J., HU, H. & CHEN, H. 2021a. Esophagectomy With Three-Field Versus Two-Field Lymphadenectomy for Middle and Lower Thoracic Esophageal Cancer: Long-Term Outcomes of a Randomized Clinical Trial. *J Thorac Oncol*, 16, 310-317.
- LI, Y., ZHONG, Y., XU, Q., ZHU, Z. & TIAN, Y. 2021b. Prognostic Significance of Signet Ring Cells in Gastric Cancer: The Higher Proportion, The Better Survival. *Front Oncol*, 11, 713587.
- LORENZEN, S., BIEDERSTÄDT, A., RONELLENFITSCH, U., REIßFELDER, C., MÖNIG, S., WENZ, F., PAULIGK, C., WALKER, M., AL-BATRAN, S. E., HALLER, B. & HOFHEINZ, R. D. 2020. RACE-trial: neoadjuvant radiochemotherapy versus chemotherapy for patients with locally advanced, potentially resectable adenocarcinoma of the gastroesophageal junction - a randomized phase III joint study of the AIO, ARO and DGAV. *BMC Cancer*, 20, 886.
- MACDONALD, J. S., SMALLEY, S. R., BENEDETTI, J., HUNDAHL, S. A., ESTES, N. C., STEMMERMANN, G. N., HALLER, D. G., AJANI, J. A., GUNDERSON, L. L., JESSUP, J. M. & MARTENSON, J. A. 2001. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med*, 345, 725-30.
- MARIETTE, C., CASTEL, B., BALON, J. M., VAN SEUNINGEN, I. & TRIBOULET, J. P. 2003. Extent of oesophageal resection for adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *Eur J Surg Oncol*, 29, 588-93.
- MARIETTE, C., DAHAN, L., MORNEX, F., MAILLARD, E., THOMAS, P.-A., MEUNIER, B., BOIGE, V., PEZET, D., ROBB, W. B., LE BRUN-LY, V., BOSSET, J.-F., MABRUT, J.-Y., TRIBOULET, J.-P., BEDENNE, L. & SEITZ, J.-F. 2014. Surgery Alone Versus Chemoradiotherapy Followed by Surgery for Stage I and II Esophageal Cancer: Final Analysis of Randomized Controlled Phase III Trial FFCD 9901. *Journal of Clinical Oncology*, 32, 2416-2422.
- MARIETTE, C., PIESSEN, G., BRIEZ, N., GRONNIER, C. & TRIBOULET, J. P. 2011. Oesophagogastric junction adenocarcinoma: which therapeutic approach? *The Lancet Oncology*, 12, 296-305.
- MARKAR, S., GRONNIER, C., DUHAMEL, A., MABRUT, J.-Y., BAIL, J.-P., CARRERE, N., LEFEVRE, J. H., BRIGAND, C., VAILLANT, J.-C., ADHAM, M.,

## Literaturverzeichnis

---

- MSIKA, S., DEMARTINES, N., NAKADI, I. E., MEUNIER, B., COLLET, D., MARIETTE, C., ON BEHALF OF THE FREGAT WORKING GROUP, F. & AFC 2015. The Impact of Severe Anastomotic Leak on Long-term Survival and Cancer Recurrence After Surgical Resection for Esophageal Malignancy. *Annals of Surgery*, 262, 972-980.
- MOEHLER, M., AL-BATRAN, S.-E., ANDUS, T., ARENDS, J., ARNOLD, D., BARETTON, G., BORNSCHEIN, J., BUDACH, W., DAUM, S. & DIETRICH, C. 2019. S3-Leitlinie Magenkarzinom–Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und des ösophagogastralen Übergangs–Langversion 2.0–August 2019. AWMF-Registernummer: 032/009OL. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 57, 1517-1632.
- NAGTEGAAL, I. D., ODZE, R. D., KLIMSTRA, D., PARADIS, V., RUGGE, M., SCHIRMACHER, P., WASHINGTON, K. M., CARNEIRO, F. & CREE, I. A. 2020. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*, 76, 182-188.
- NAKAUCHI, M., VOS, E. L., TANG, L. H., GONEN, M., JANJIGIAN, Y. Y., KU, G. Y., ILSON, D. H., MARON, S. B., YOON, S. S., BRENNAN, M. F., COIT, D. G. & STRONG, V. E. 2021. Association of Obesity with Worse Operative and Oncologic Outcomes for Patients Undergoing Gastric Cancer Resection. *Ann Surg Oncol*, 28, 7040-7050.
- OMLOO, J. M., LAGARDE, S. M., HULSCHER, J. B., REITSMA, J. B., FOCKENS, P., VAN DEKKEN, H., TEN KATE, F. J., OBERTOP, H., TILANUS, H. W. & VAN LANSCHOT, J. J. 2007. Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the mid/distal esophagus: five-year survival of a randomized clinical trial. *Ann Surg*, 246, 992-1000; discussion 1000-1.
- PEREZ HOLGUIN, R. A., OLECKI, E. J., STAHL, K. A., WONG, W. G., VINING, C. C., DIXON, M. E. B. & PENG, J. S. 2022. Management of Clinical T2N0 Esophageal and Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma: What Is the Optimal Treatment? *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 26, 2050-2060.
- PIESSEN, G., MESSEGER, M., LETEURTRE, E., JEAN-PIERRE, T. & MARIETTE, C. 2009. Signet ring cell histology is an independent predictor of poor prognosis in gastric adenocarcinoma regardless of tumoral clinical presentation. *Ann Surg*, 250, 878-87.
- PORSCHEN, R., FISCHBACH, W., GOCKEL, I., HOLLERBACH, S., HÖLSCHER, A., JANSEN, P. L., MIEHLKE, S., PECH, O., STAHL, M., VANHOEFER, U., EBERT, M. P. A., UND DIE MITARBEITER DER, L., COLLABORATORS, BARETTON, G., BOSTEL, T., ELL, C., GOERLING, U., GRENACHER, L., KADE, B., KNOEFEL, W. T., KÖRBER, J., LENZ, P., LORDICK, F., LORENZ, D., LORENZEN, S., MEINING, A., MENZEL, J., MESSMANN, H., MEYER, H.-J., MÖNIG, S. P., NÖTHLINGS, U., SCHMIDBERGER, H., SCHMIDT, M., SEUFFERLEIN, T., STEINGRÄBER, M., STUSCHKE, M., THOLEN, R., THUSS-PATIENCE, P., TROJAN, J., WAGENER, C., WEIMANN, A., WENZ, F. & WERNER, M. 2023. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus. *Version 3.1 - Juni 2022 - AWMF-Registernummer: 021/023OL*, 61, 701-745.
- REYNOLDS, J. V., PRESTON, S. R., O'NEILL, B., LOWERY, M. A., BAEKSGAARD, L., CROSBY, T., CUNNINGHAM, M., CUFFE, S., GRIFFITHS, G. O., ROY, R., FALK, S., HANNA, G., BARTLETT, F. R., PARKER, I., ALVAREZ-IGLESIAS, A., NILSSON, M., PIESSEN, G., RISUM, S., RAVI, N. & MCDERMOTT, R. S. 2021. Neo-AEGIS (Neoadjuvant trial in Adenocarcinoma of the Esophagus and Esophago-Gastric Junction International Study): Preliminary results of phase III

## Literaturverzeichnis

---

- RCT of CROSS versus perioperative chemotherapy (Modified MAGIC or FLOT protocol). (NCT01726452). *Journal of Clinical Oncology*, 39, 4004-4004.
- RICE, T. W., PATIL, D. T. & BLACKSTONE, E. H. 2017. 8th edition AJCC/UICC staging of cancers of the esophagus and esophagogastric junction: application to clinical practice. *Ann Cardiothorac Surg*, 6, 119-130.
- RUGGE, M. & FUKAYAMA, M. 2019. *Tumours of the stomach*. In: *WHO Classification of Tumours Editorial Board. Digestive system tumours [Internet]. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer, 2019. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 1)*. [Online]. <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/31>. [Accessed October 11 2022].
- SAKIN, A., SAHIN, S., SAKIN, A., ALDEMIR, M. N., BAYRAM, I. & KOTAN, C. 2020. The Effect of Obesity on Response to Neoadjuvant Therapy in Locally Advanced Gastric Cancer. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 21, 2723-2731.
- SANO, T., COIT, D. G., KIM, H. H., ROVIELLO, F., KASSAB, P., WITTEKIND, C., YAMAMOTO, Y. & OHASHI, Y. 2017. Proposal of a new stage grouping of gastric cancer for TNM classification: International Gastric Cancer Association staging project. *Gastric Cancer*, 20, 217-225.
- SASAKO, M., SANO, T., YAMAMOTO, S., SAIRENJI, M., ARAI, K., KINOSHITA, T., NASHIMOTO, A. & HIRATSUKA, M. 2006. Left thoracoabdominal approach versus abdominal-transhiatal approach for gastric cancer of the cardia or subcardia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 7, 644-51.
- SEELY, A. J., IVANOVIC, J., THREADER, J., AL-HUSSAINI, A., AL-SHEHAB, D., RAMSAY, T., GILBERT, S., MAZIAK, D. E., SHAMJI, F. M. & SUNDARESAN, R. S. 2010. Systematic classification of morbidity and mortality after thoracic surgery. *Ann Thorac Surg*, 90, 936-42; discussion 942.
- SEWERT, J. R., HÖLSCHER, A. H., BECKER, K. & GÖSSNER, W. 1987. [Cardia cancer: attempt at a therapeutically relevant classification]. *Chirurg*, 58, 25-32.
- SMYTH, E., SCHÖDER, H., STRONG, V. E., CAPANU, M., KELSEN, D. P., COIT, D. G. & SHAH, M. A. 2012. A prospective evaluation of the utility of 2-deoxy-2-[(18)F]fluoro-D-glucose positron emission tomography and computed tomography in staging locally advanced gastric cancer. *Cancer*, 118, 5481-8.
- SMYTH, E. C., VERHEIJ, M., ALLUM, W., CUNNINGHAM, D., CERVANTES, A. & ARNOLD, D. 2016. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up<sup>2020</sup>. *Annals of Oncology*, 27, v38-v49.
- SOETIKNO, R., KALTENBACH, T., YEH, R. & GOTODA, T. 2005. Endoscopic mucosal resection for early cancers of the upper gastrointestinal tract. *J Clin Oncol*, 2023, 4490-8.
- SOHN, B. H., HWANG, J.-E., JANG, H.-J., LEE, H.-S., OH, S. C., SHIM, J.-J., LEE, K.-W., KIM, E. H., YIM, S. Y., LEE, S. H., CHEONG, J.-H., JEONG, W., CHO, J. Y., KIM, J., CHAE, J., LEE, J., KANG, W. K., KIM, S., NOH, S. H., AJANI, J. A. & LEE, J.-S. 2017. Clinical Significance of Four Molecular Subtypes of Gastric Cancer Identified by The Cancer Genome Atlas Project. *Clinical Cancer Research*, 23, 4441-4449.
- SPOERL, S., NOVOTNY, A., AL-BATRAN, S.-E., LORDICK, F., THUSS-PATIENCE, P., PAULIGK, C., HALLER, B., FEITH, M. & LORENZEN, S. 2018. Histopathological regression predicts treatment outcome in locally advanced esophagogastric adenocarcinoma. *European Journal of Cancer*, 90, 26-33.
- STEFFEN, T., DIETRICH, D., SCHNIDER, A., KETTELHACK, C., HUBER, O., MARTI, W. R., FURRER, M., GLOOR, B., SCHIESSER, M., THIERSTEIN, S., BRAUCHLI, P., RUHSTALLER, T. & RESEARCH, O. B. O. T. S. G. F. C. C.

## Literaturverzeichnis

---

2019. Recurrence Patterns and Long-term Results After Induction Chemotherapy, Chemoradiotherapy, and Curative Surgery in Patients With Locally Advanced Esophageal Cancer. *Annals of Surgery*, 269, 83-87.
- STEIN, H. & EXPERTS, P. O. 1998. Epidemiology, classification, pathogenesis, pathology, and surveillance for adenocarcinoma of the esophagogastric junction: results of a Consensus Conference of the International Society for Diseases of the Esophagus and International Gastric Cancer Association. *Dis Esoph*, 10.
- STELZNER, S. & EMMRICH, P. 1997. The mixed type in Laurén's classification of gastric carcinoma. Histologic description and biologic behavior. *Gen Diagn Pathol*, 143, 39-48.
- SUH, Y. S., NA, D., LEE, J. S., CHAE, J., KIM, E., JANG, G., LEE, J., MIN, J., OCK, C. Y., KONG, S. H., GEORGE, J., ZHANG, C., LEE, H. J., KIM, J. I., KIM, S. J., KIM, W. H., LEE, C. & YANG, H. K. 2022. Comprehensive Molecular Characterization of Adenocarcinoma of the Gastroesophageal Junction Between Esophageal and Gastric Adenocarcinomas. *Ann Surg*, 275, 706-717.
- TEGELS, J. J. W., DE MAAT, M. F. G., HULSEWÉ, K. W. E., HOOFWIJK, A. G. M. & STOOT, J. H. M. B. 2014. Value of Geriatric Frailty and Nutritional Status Assessment in Predicting Postoperative Mortality in Gastric Cancer Surgery. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 18, 439-446.
- UEMURA, N., OKAMOTO, S., YAMAMOTO, S., MATSUMURA, N., YAMAGUCHI, S., YAMAKIDO, M., TANIYAMA, K., SASAKI, N. & SCHLEMPER, R. J. 2001. Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med*, 345, 784-9.
- VAN HAGEN, P., HULSHOF, M. C., VAN LANSCHOT, J. J., STEYERBERG, E. W., VAN BERGE HENEGOUWEN, M. I., WIJNHOFEN, B. P., RICHEL, D. J., NIEUWENHUIJZEN, G. A., HOSPERS, G. A., BONENKAMP, J. J., CUESTA, M. A., BLAISSE, R. J., BUSCH, O. R., TEN KATE, F. J., CREEMERS, G. J., PUNT, C. J., PLUKKER, J. T., VERHEUL, H. M., SPILLENNAAR BILGEN, E. J., VAN DEKKEN, H., VAN DER SANGEN, M. J., ROZEMA, T., BIERMANN, K., BEUKEMA, J. C., PIET, A. H., VAN RIJ, C. M., REINDERS, J. G., TILANUS, H. W. & VAN DER GAAST, A. 2012. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med*, 366, 2074-84.
- VISA, L., JIMÉNEZ-FONSECA, P., MARTÍNEZ, E. A., HERNÁNDEZ, R., CUSTODIO, A., GARRIDO, M., VIUDEZ, A., BUJO, E., ECHAVARRIA, I., CANO, J. M., MACIAS, I., MANGAS, M., DE CASTRO, E. M., GARCÍA, T., MANCENÍDO, F. Á., MONTES, A. F., AZKARATE, A., LONGO, F., SERRANO, A. D., LÓPEZ, C., HURTADO, A., CERDÁ, P., SERRANO, R., GIL-NEGRETE, A., CARNICERO, A. M., PIMENTEL, P., RAMCHANDANI, A. & CARMONA-BAYONAS, A. 2018. Efficacy and safety of chemotherapy in older versus non-older patients with advanced gastric cancer: A real-world data, non-inferiority analysis. *Journal of Geriatric Oncology*, 9, 254-264.
- VON HOLZEN, U., SCHMIDT, S., HAYOZ, S., STEFFEN, T., GRIEDER, F., BARTSCH, D., SCHNIDER, A., KNOEFEL, W. T., PIESSEN, G., KETTELHACK, C., MARTI, W. R., SCHÄFER, M., FÜGGER, R., KÖIGSRÄINER, A., GLOOR, B., FURRER, M., GÉRARD, M. A., HAWLE, H., WALZ, M. K., ALESINA, P. & RUHSTALLER, T. 2022. Surgical Outcomes After Neoadjuvant Chemoradiation Followed by Curative Surgery in Patients With Esophageal Cancer: An Intergroup Phase III Trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK 75/08). *Ann Surg*, 275, 1130-1136.
- WHO-CONSULTATION 2000. Obesity: preventing and managing the global epidemic. *World Health Organization technical report series*, 894, 1-253.

## Literaturverzeichnis

---

- WU, X. J., MIAO, R. L., LI, Z. Y., BU, Z. D., ZHANG, L. H., WU, A. W., ZONG, X. L., LI, S. X., SHAN, F., JI, X., REN, H. & JI, J. F. 2015. Prognostic value of metastatic lymph node ratio as an additional tool to the TNM stage system in gastric cancer. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, 41, 927-933.
- XIANG, M., CHANG, D. T., HEESTAND, G. M. & POLLOM, E. L. 2020. Survival after neoadjuvant approaches to gastroesophageal junction cancer. *Gastric Cancer*, 23, 175-183.
- YOON, H. H., KHAN, M., SHI, Q., CASSIVI, S. D., WU, T.-T., QUEVEDO, J. F., BURCH, P. A., SINICROPE, F. A. & DIASIO, R. B. 2010. The Prognostic Value of Clinical and Pathologic Factors in Esophageal Adenocarcinoma: A Mayo Cohort of 796 Patients With Extended Follow-up After Surgical Resection. *Mayo Clinic Proceedings*, 85, 1080-1089.
- YOUSEF, F., CARDWELL, C., CANTWELL, M. M., GALWAY, K., JOHNSTON, B. T. & MURRAY, L. 2008. The incidence of esophageal cancer and high-grade dysplasia in Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol*, 168, 237-49.
- ZHANG, Y. F., SHI, J., YU, H. P., FENG, A. N., FAN, X. S., LAUWERS, G. Y., MASHIMO, H., GOLD, J. S., CHEN, G. & HUANG, Q. 2012. Factors predicting survival in patients with proximal gastric carcinoma involving the esophagus. *World J Gastroenterol*, 18, 3602-9.

### **7 Erklärung Eigenanteil**

Die Arbeit wurde an der Universitätsklinik für Allgemeine, Viszeral- und Transplantationschirurgie Tübingen unter der Betreuung von Frau Prof. Dr. med. Karolin Thiel durchgeführt. Die Konzeption der Studie erfolgte durch Frau Prof. Dr. med. Karolin Thiel und durch mich.

Die Tabelle zur Datenerhebung wurde von mir auf Basis eines Entwurfes von Herrn Dr. med. Florian Struller erstellt und von Frau Prof. Dr. med. Karolin Thiel und Herrn PD Dr. rer. nat. Martin Schenk überprüft. Die retrospektive Datenerhebung erfolgte durch mich. Die statistische Auswertung führte ich mit fachlicher und methodischer Unterstützung von Herrn PD Dr. rer. nat. Martin Schenk und einmaliger Beratung von Herrn Dr. Gunnar Blumenstock selbst durch. Die verwendeten Grafiken und Tabellen sind, sofern nicht anders angegeben, von mir erstellt worden.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben. Frau Prof. Dr. med. Karolin Thiel und Herr PD Dr. rer. nat. Martin Schenk haben das Manuskript Korrektur gelesen.

### 8 Danksagung

Ganz herzlichen Dank möchte ich an erster Stelle Prof. Dr. Karolin Thiel und PD Dr. Martin Schenk aussprechen. Sie haben mich mit Geduld und Fachwissen unterstützt und inspiriert. Meinem Ziel, als Onkologin mehr Verständnis für die onkologische Chirurgie zu gewinnen, bin ich durch sie nähergekommen.

PD Dr. Martin Schenk und Dr. Gunnar Blumenstock danke ich zudem für ihre konstruktive und kompetente Beratung bei der statistischen Auswertung.

Ute Berger danke ich für Unterstützung bei Fragen des Onlinezuganges und Kontakt zum Zentrum für Gastrointestinale Onkologie, das sie als wichtige Anlaufstelle für gastrointestinale Tumore pflegt und mit viel persönlichem Einsatz voranbringt.

Dr. Christian Weisshaupt, PD Dr. Thomas Steffen und vielen weiteren Kollegen der Onkologie und Viszeralchirurgie am Kantonsspital St. Gallen danke ich für die Möglichkeiten zur Diskussion und Gewinnung spannender neuer Perspektiven.

Natürlich danke ich auch Dr. Ronja Ratzbor, Hannes Becker und Dr. Franziska Schopf für ihre fortwährende Unterstützung in vieler Hinsicht und meiner wunderbaren Familie für ihren Humor, ihre Geduld und viel Zeit, die sie mir für die Fertigstellung der Arbeit geschenkt hat.