

Chirurgische Klinik und Poliklinik
der Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar
(Direktor: Univ.- Prof. Dr. h.c. J.R. Siewert)

**Einfluss der neoadjuvanten Chemotherapie auf peri- und postoperative
Komplikationen beim Magenkarzinom**

Ulrike Gaus

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der
Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Medizin
genehmigten Dissertation

Vorsitzender: Univ.- Prof. Dr. D. Neumeier
Prüfer der Dissertation: 1.) Priv.- Doz. Dr. Chr. P. Schuhmacher
2.) Univ.- Prof. Dr. H. Bartels

Die Dissertation wurde am 28.06.07 bei der Technischen Universität eingereicht und
durch die Fakultät für Medizin am 26.09.07 angenommen.

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG	4
2. FRAGESTELLUNG	14
3. PATIENTENGUT UND METHODEN	15
3.1 Diagnostik und Staging	15
3.2 Chemotherapieschemata	15
3.3 Operationsverfahren	18
3.4 Pathologie	19
3.5 Postoperativer Verlauf	19
3.6 Tumornachsorge	20
3.7 Komplikationen	20
3.8 Magenkarzinom Datenbank	21
3.9 Studiendesign	22
3.10 Statistik	24
4. ERGEBNISSE	25
4.1 Patienten- und Tumorcharakteristika	25
4.2 Morbidität	28
4.3 Inzidenz von Komplikationen innerhalb beider Gruppen	29
4.4 Einfluss vorbestehender Faktoren auf die Inzidenz von Komplikationen	31
4.5 Einfluss einer OP- Erweiterung auf das Vorkommen von Komplikationen in den Behandlungsgruppen	33
4.6 Einfluss der Art der Rekonstruktion auf das Auftreten von Komplikationen in den Behandlungsgruppen	34
4.7 Auftreten von Komplikationen in Abhängigkeit des Residualtumorstatus	35
	2

4.8 Einfluss von Begleiterkrankungen auf die Inzidenz der Komplikationen in beiden Behandlungsgruppen	35
4.9 Mortalität und Krankenhausaufenthalt	36
4.10 Einfluss der Komplikationen auf das Überleben in Abhängigkeit von der Behandlungsgruppe	37
4.11 Einfluss der Komplikationen auf das Überleben abhängig vom Residualtumorstatus	38
4.12 Überleben nach neoadjuvanter Chemotherapie bzw. primärer Chirurgie in Abhängigkeit von Komplikationen u. Tumorstadium bei R0- resezierten Patienten	39
5. DISKUSSION	42
5.1 Einführende Bemerkungen	42
5.2 Diskussion der Methoden	49
5.3 Diskussion der Ergebnisse	52
5.3.1 Patienten- und Tumorcharakteristika	52
5.3.2 Morbidität und Mortalität	53
5.3.3 Inzidenz von Komplikationen innerhalb beider Gruppen	54
5.3.4 Beeinflussung der Komplikationen durch einzelne Variablen	55
5.3.5 Einfluss der Chemotherapie auf den Krankenhausaufenthalt	61
5.3.6 Einfluss der Komplikationen auf das Überleben	61
5.4 Ausblick	64
6. ZUSAMMENFASSUNG	66
7. ANHANG	68
7.1 Abkürzungsverzeichnis	68
7.2 Wissenschaftliche Tabellen	69
8. LITERATURVERZEICHNIS	73
9. LEBENS LAUF	84
10. DANKSAGUNG	85

1. Einleitung

Das Magenkarzinom ist in den westlichen Ländern und Asien eine der häufigsten malignen Erkrankungen. Die Inzidenz des Magenkarzinoms ist in den letzten Jahren gesunken, wobei die Zahl der Tumore im proximalen Magenabschnitt und der Kardia relativ und absolut steigt, während die Häufigkeit der distalen Tumore abnimmt [41] [53]. Die Zunahme bei den Kardiakarzinomen zeigt sich vor allem bei Männern im höheren Alter, und nähert sich damit der Zahl aller sonstigen Magenkarzinome [27]. Trotz verbesserter chirurgischer Resektionsverfahren und zahlreicher neuer Therapieansätze im Rahmen von multimodalen Konzepten bleibt das Langzeitüberleben von operierten Patienten mit lokal fortgeschrittenen Magenkarzinomen unbefriedigend [34] [62].

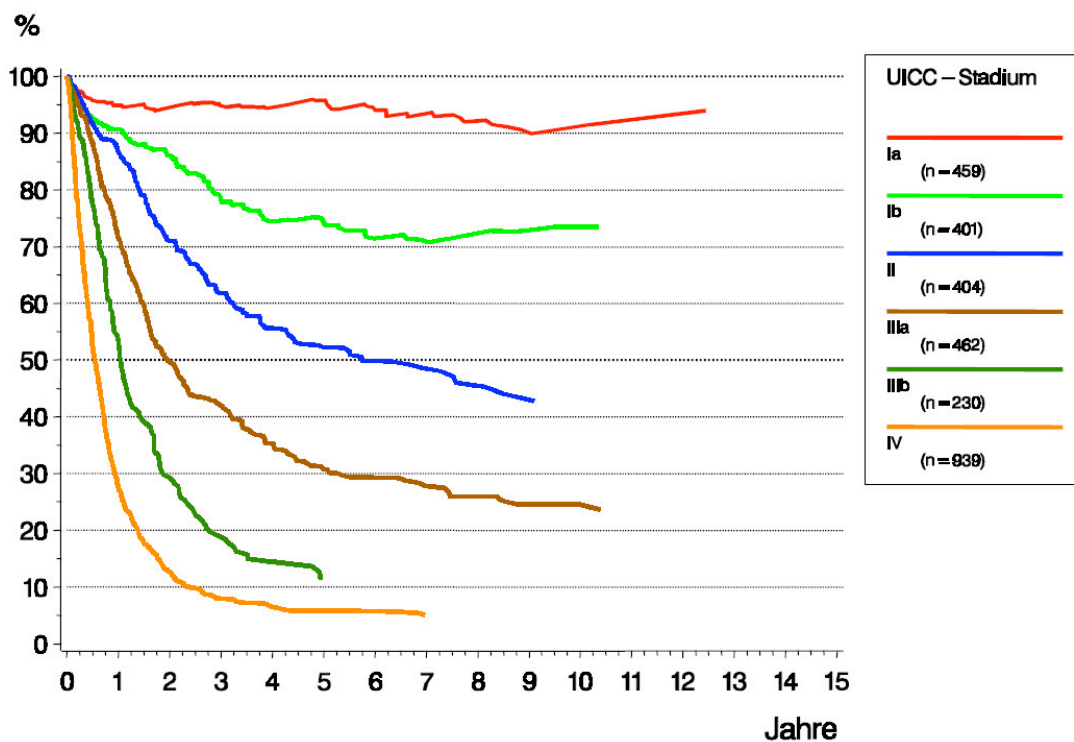


Abbildung 1: Relatives Überleben in Abhängigkeit vom differenzierten UICC-Stadium seit 1988 [93]

Eine Abweichung hiervon zeigt sich jedoch in Japan. Hier hat das Magenkarzinom im Vergleich mit den westlichen Ländern eine deutlich bessere Prognose [104]. Die relativ niedrigeren Mortalitätsraten in Japan sind statistisch auf eine frühere Entdeckung der Tumoren zurückzuführen. In Japan liegt die Zahl der

Magenfrühkarzinome deutlich höher als in den westlichen Ländern. In Europa hingegen sind die Tumore bei der Diagnosestellung größtenteils schon lokal fortgeschritten, häufig schon metastasiert [18]. Hinsichtlich der Stadienverteilung findet sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei über 60 % der Betroffenen bereits ein Stadium III oder IV, während sich nur knapp über 30% der Patienten in den prognostisch günstigeren Stadien I und II befinden.

Eine weitere Ursache für die bessere Prognose in Japan ist die radikalere chirurgische Vorgehensweise auf der Ebene des Lymphabflusses [78]. Anhand der Deutschen Magenkarzinomstudie 1992 wurden verschiedene unabhängige Prognosefaktoren erarbeitet. Der Lymphknotenbefall gilt hier als wichtigster Faktor, ferner die Residualtumorfreiheit (UICC- R0 Resektion), das Vorhandensein von Fernmetastasen, die pT Kategorie und interessanterweise die postoperativen Komplikationen [87]. Entscheidend für die Prognose des Patienten sind also unter den vom Tumor vorgegebenen Faktoren, die der Chirurg selber beeinflussen kann, wie z.B. die Einhaltung eines ausreichenden Sicherheitsabstandes, eine ausreichende Lymphadenektomie, blutsparende Operationstechniken und ein komplikationsarmer Verlauf. Die Kompetenz und Erfahrung des Chirurgen und der Klinik als übergeordneter Faktor spiegelt sich in der Bedeutung des „High Volume“-Faktors wider [95].

Bei der Gastrektomie handelt es sich um einen großen und schwerwiegenden Eingriff, der eine große Belastung für den Patienten darstellt. Die Kombination einer Operation mit einer neoadjuvanten Chemotherapie scheint eine noch größere Belastung für den Patienten und insbesondere das Immunsystem zu sein und könnte möglicherweise Komplikationen begünstigen. Daher sollte der Einsatz sorgfältig geprüft und die Vor- und Nachteile der Therapie abgewogen werden. Wichtige Neuigkeiten auf dem Gebiet der Therapie des Magenkarzinoms sind die erst kürzlich erschienenen Ergebnisse der MAGIC Studie (Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy). Die Daten belegen eine eindeutige Prognoseverbesserung durch eine zusätzliche perioperative Chemotherapie gegenüber der alleinigen Resektion und sprechen für den Einsatz von perioperativer Chemotherapie beim Magenkarzinom. Hauptthema der Arbeit war der Vergleich des Überlebens zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Die Komplikationsraten wurden in beiden Gruppen als gleich hoch beschrieben [23]. Dennoch fehlt eine

detaillierte Untersuchung der Unterschiede bei den Komplikationen, mit oder ohne Chemotherapie, wie es Ziel der vorliegenden Arbeit war.

Das Magenkarzinom

Tumore, welche die Submukosa überschreiten und somit die Muscularis propria bzw. tiefere Wandschichten infiltrieren, werden als eigentliche Magenkarzinome bezeichnet. Erstreckt sich die Infiltration lediglich bis zur Submukosa, spricht man von Magenfrühkarzinomen (T1-Kategorie). Histologisch lassen sich nach der WHO Klassifikation verschiedene Karzinomtypen unterscheiden:

- Adenokarzinom (ca. 70%) mit den Subgruppen papillär, tubulär und muzinös,
- Siegelringzellkarzinom,
- adenosquamöses Karzinom,
- Plattenepithelkarzinom,
- kleinzelliges Karzinom,
- undifferenziertes Karzinom.

Klinisch wird das Karzinom gemäß der makroskopischen Erscheinung nach Borrmann in vier verschiedene Typen eingeteilt (siehe Tab. A1 im Anh.). Eine weitere Einteilung erfolgt nach der TNM- Klassifikation, wodurch die Karzinome je nach Prognose den verschiedenen UICC-Stadien zugeordnet werden können (siehe Tab. A2 und A3 im Anh.). Wichtig für die Festlegung des Resektionsausmaßes ist die Unterteilung der Tumore in einen intestinalen (ca. 40%) und einen diffusen Wachstumstyp mit schlechter Prognose (ca. 60%) nach Lauren [57]. 10-15% der Karzinome sind nach Lauren nicht klassifizierbar und entsprechen sogenannten Mischtypen, werden aber dem diffusen Subtyp zugeordnet. Der intestinale Typ wird auch als epidemisches Karzinom bezeichnet, für dessen Entstehung vor allem exogene Faktoren eine Rolle zu spielen scheinen. Der diffuse Typ wird nach dem ätiologischen Einfluss von genetischen Faktoren als endemische Form bezeichnet. Die Karzinome des gastroösophagealen Übergangs werden nach Siewert in drei verschiedene Typen eingeteilt (AEG- Typ I-III) (siehe Abbildung 2), wobei der AEG Typ I ein distales Ösophaguskarzinom darstellt (sog. Barrettkarzinom) und entsprechend unterschiedlich zum Magenkarzinom therapiert wird [100].

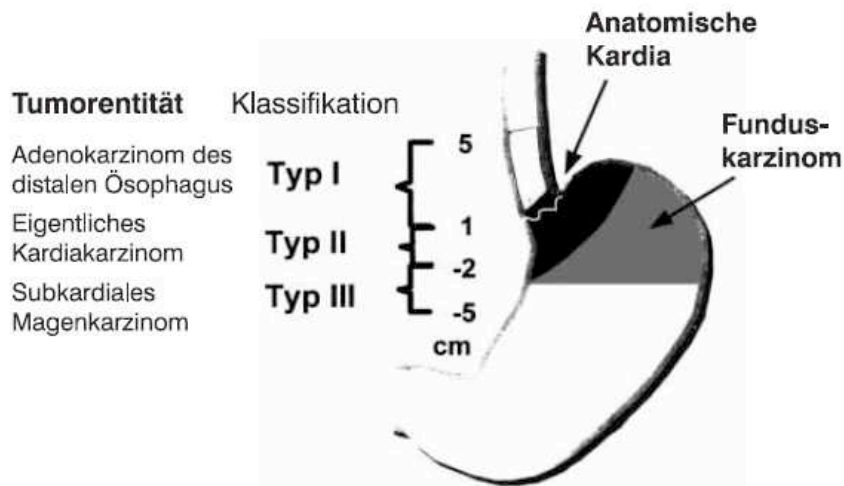


Abbildung 2: Einteilung des proximalen Magenkarzinoms in das Karzinom des ösophagogastralen Übergangs (AEG) und das Funduskarzinom nach Siewert [17].

Die lymphogene Metastasierung erfolgt entlang den regionären Lymphknoten, wobei das Lymphabflussgebiet nach der Japanese Gastric Cancer Society in 3 Kompartimente unterteilt wird.

- Kompartiment 1: alle direkt an der großen und kleinen Kurvatur lokalisierten LK, Lymphabflussstationen 1-6.
- Kompartiment 2: alle Lymphabflussstationen im Bereich des Truncus coeliacus, A. hepatica propria und A. lienalis, Lymphabflussstationen 7-12.
- Kompartiment 3: paraaortale und mesenteriale Lymphabflussstationen 13-16.

Zielorgane der Metastasierung sind hauptsächlich Leber, Lunge, Nebenniere, Peritoneum, Nieren, Ovarien (Krukenberg-Tumore) und das Skelett.

Chirurgische Standardverfahren

Nach wie vor stellt die radikale Chirurgie die Grundlage der Therapie des Magenkarzinoms dar [78]. In vielen Ländern haben sich die Ergebnisse der Chirurgie beim Magenkarzinom im Laufe der letzten Jahre deutlich verbessert. Dies liegt zum einen an den sich stetig weiterentwickelnden Operationsmethoden und dem besseren postoperativen Management, zum anderen an der steigenden Anzahl von sehr früh diagnostizierten Tumoren [1]. Unterschieden wird zwischen subtotaler

Gastrektomie bei distalen Tumoren, sogenannten Antrumkarzinomen, und der totalen Gastrektomie, welche bei den lokal fortgeschrittenen Magenkarzinomen und diffusen Karzinomen jeglicher Lokalisation angewandt wird [20]. Je nach Lokalisation des Tumors kann über eine Erweiterung der Resektion, der Versuch eine R0-Resektionen zu erreichen, unternommen werden. Eine R0-Resektion bedeutet eine komplette Resektion des Primärtumors im Gesunden und verbessert die Prognose des Patienten erheblich [87]. Standard ist des Weiteren die Lymphadenektomie im Kompartiment 1 und 2 (D2 Lymphadenektomie). Erfahrungen aus Japan, aber auch aus der deutschen Magenkarzinomstudie, belegen die Wertigkeit einer ausreichenden (D2) Entfernung der Lymphknoten [98] [89] [44]. Dennoch geht die Diskussion um das Ausmaß der Lymphadenektomie besonders unter Berücksichtigung des zusätzlichen Faktors „Komplikationen“ bis zum jetzigen Zeitpunkt weiter. Umstritten bleibt, ob sich das Risiko bezüglich Morbidität und Mortalität bei ausgedehnterer Resektion erhöht. In mehreren Studien wurde die D1- gegenüber der D2-Resektion hinsichtlich dieser Frage verglichen. In einer prospektiv angelegten Studie von 32 verschiedenen Chirurgen in Europa [24] mit je 200 Patienten in der D1 und der D2 Gruppe zeigte sich eine deutlich erhöhte Krankenhausmortalität bei einer D2 Resektion (13% gegenüber 6,5% $p=0,04$) sowie eine erhöhte postoperative Morbidität (46% gegenüber 28%; $p<0,001$). Auch der postoperative Krankenhausaufenthalt war länger als in der D1 Gruppe. Eine Analyse der Überlebenszeit ergab in einzelnen Untersuchungen in westlichen Ländern keine Verbesserung bei ausgedehnter Resektion [25]. Berücksichtigt man komplizierte Verläufe nicht, dann konnte in beiden großen europäischen Studien ein Überlebensvorteil in den Stadien UICC IIIA und II erarbeitet werden [97]. Neu hinzugekommen und erstmals in einer randomisierten Studie geprüft ist der Einsatz multimodaler Therapiekonzepte [34] [23].

Neoadjuvante Chemotherapie

Den aktuellsten Ansatz unter der multimodalen Therapie stellt neben der vor allem in den USA propagierten adjuvanten Radiochemotherapie [69] zurzeit die neoadjuvante Chemotherapie dar. Ziel der Therapie ist es, einen nicht sicher kurativ (R0) resezierbaren Tumor in seiner Größe und Ausdehnung zu verkleinern, um ihn so in ein resektables Stadium umzuwandeln (sog. Downstaging) [54] [90]. Dieser Effekt konnte erstmals in einer randomisierten Untersuchung bewiesen werden [23]. Zum

Einsatz kommen hier in erster Linie cisplatinhaltige Chemotherapeutika. Anfangs wurde eine Therapie nach dem relativ toxischem EAP Schema (Etoposid, Adriamycin, Cisplatin) durchgeführt, wobei ein Überlebensvorteil nur für Patienten mit nachfolgender R-0 Resektion gezeigt werden konnte [33] [96]. Inzwischen hat sich gezeigt, dass die Kombination von Cisplatin mit 5-FU und Leukovorin (PLF) oder Epirubicin mit Cisplatin und 5-FU (ECF) ein ähnlich gutes Ansprechen des Tumors mit einer besseren Verträglichkeit aufweist [84] [23]. ECF und PLF stellen beim Magenkarzinom die zurzeit am meisten verwendeten Protokolle auf dem europäischen Kontinent dar. Weitere Substanzen werden derzeit in mehreren Phase-II- und -III Studien geprüft. So konnte in einer älteren Studie z.B. für die Kombination aus 5-FU, Doxorubicin und Methotrexat (FAMTX) kein positiver Effekt belegt werden [39]. Erst kürzlich veröffentlichte Ergebnisse der MAGIC Studie erbrachten nach einer Beobachtungszeit von fünf Jahren eine deutlich erhöhte Fünf-Jahres-Überlebensrate (36% gegenüber 23%) sowie eine Verlängerung des rezidivfreien Überlebens für die Patientengruppe, die zusätzlich zur Operation je drei Zyklen präoperativer und postoperativer Chemotherapie (ECF) in Kombination erhalten hatte im Vergleich zu den Patienten mit alleiniger Operation. Dennoch bleibt die Frage nach dem wirksamsten und bestverträglichen Therapieregime offen [23]. Mögliche Nachteile im Sinne einer Erhöhung der Komplikationsrate sind nicht bewiesen. Neueste Bemühungen zielen darauf ab, Methoden zu entwickeln, das Ansprechen des Tumors auf die Chemotherapie frühzeitig vorherzusagen auch um wirkungslose Therapien vorzeitig abubrechen und damit eine zusätzliche Belastung zu vermeiden. Dies wird anhand der Messung der Genexpression verschiedener Enzyme versucht. Es findet sich ein hoher Spiegel an Dihydropyrimidin-Dehydrogenase häufiger unter den Nonrespondern, also Patienten, deren Tumor nicht auf die Therapie angesprochen hat. Tumore mit einem hohen Spiegel an Thymidilatsynthase und insbesondere der Kombination an Thymidinphosphorylase und dem Enzym GADD45A sind mit einer kürzeren Überlebenszeit assoziiert [79]. Die Messung des Glukoseumsatzes im Tumor mittels PET (sog. „Bioimaging“) bietet aktuell die klinisch am besten anwendbare Möglichkeit zur Vorhersage des Ansprechens auf die Chemotherapie [83] [106].

Postoperative Chemotherapie

Ein weiterer Ansatz der multimodalen Therapie ist die adjuvant verabreichte Therapie. Bis zum jetzigen Zeitpunkt ist die Wirksamkeit der adjuvanten Chemotherapie beim Magenkarzinom nicht bewiesen [70]. In einer Studie von Macdonald mit einem Vergleich von ausschließlich chirurgischer Resektion und Resektion mit postoperativer Chemotherapie zeigten sich nur minimale Effekte. Die Fünfjahres-Überlebensrate blieb in beiden Gruppen gleich bei 35% [66]. In der 1993 von Hermans publizierte Metaanalyse wurde keine signifikante Überlegenheit der adjuvanten Therapie nachgewiesen [40]. Eine später durchgeführte Metaanalyse von Earle und Maroun, die ein größeres Patientenkollektiv einschloss, zeigte einen leichten, aber statistisch signifikanten Vorteil der adjuvanten Therapie insbesondere bei nodal positiven Tumoren [30]. Dieses Ergebnis erwies sich jedoch aus Sicht anderer Autoren als klinisch nicht signifikant [67]. Auch neueste Evaluationen zur adjuvanten Therapie belegen, dass keine Prognoseverbesserung bezüglich des Überlebens durch die adjuvante Chemotherapie erreichbar war [110]. Zudem stellt sie eine enorme Belastung für den durch die Operation ohnehin geschwächten Körper dar und wird oft schlecht vertragen. In den Vereinigten Staaten wird aktuell die kombinierte postoperative Radiochemotherapie nach den Ergebnissen der United States Intergroup Study (INT-0116) als Standard angesehen [69].

Radiotherapie

Nach den Ergebnissen der INT-0116 hat die postoperative Radiochemotherapie in Amerika einen festen Stellenwert in der Behandlung der Magenkarzinompatienten. In dieser Studie wurden 309 Tumorpatienten entweder in den Studienarm mit alleiniger Operation oder mit kombinierter Radiochemotherapie nach Operation randomisiert [69]. Das mediane rezidivfreie Überleben verbesserte sich durch die Radiochemotherapie von 19 Monaten auf 30 Monate und die Dreijahres-Überlebensrate steigerte sich von 41% auf 50%. Da die Kombination von Radiotherapie und postoperativer Chemotherapie zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens führt, sollte sie nach Meinung amerikanischer Wissenschaftler trotz hoher Toxizität eine Therapieoption für Patienten auch außerhalb der USA darstellen [68]. Auch die Kombination von Radiotherapie mit neoadjuvanter Chemotherapie zeigte in mehreren Studien eine Verlängerung des rezidivfreien Überlebens, jedoch ist dieser

Vorteil mit einem deutlichen Anstieg der postoperativen Morbidität und Mortalität verbunden [111].

Palliative Therapie

Beim metastasierten inoperablen Magenkarzinom ist die palliative Chemotherapie bei Patienten mit ausreichendem Allgemeinzustand die einzige Therapieoption. Sie führt zu einer Verbesserung des Überlebens bei gleichzeitig verbesserter Lebensqualität für die Betroffenen [107]. Auch hier gehört das PLF-Protokoll in Europa zu den gebräuchlichsten Behandlungskonzepten. Eine Reihe von neuen viel versprechenden Substanzen wie Taxane, Irinotecan, Oxaliplatin und Capecitabine befinden sich derzeit in Erprobung [75].

Neue Therapieansätze:

Intraoperative Radiotherapie

Die intraoperative Strahlentherapie zeigte in mehreren experimentellen Studien eine Verringerung des Risikos für Lokalrezidive [21], eine Verlängerung des Überlebens konnte jedoch an großen Patientenkollektiven bisher nicht belegt werden [55].

Intraperitoneale Chemotherapie

Die intraperitoneale Chemotherapie kommt als experimenteller Therapieansatz beim in das Peritoneum metastasierten Magenkarzinom zum Einsatz. Durch die postoperative Therapie konnte in einer Studie die Inzidenz von Rezidiven in der Peritonealhöhle gesenkt und dadurch die Überlebensrate verbessert werden [110]. Erste Erkenntnisse aus einzelnen Phase II- Studien lassen darauf schließen, dass auch die neoadjuvante intraperitoneale Chemotherapie kombiniert mit systemischer Therapie zum Rückgang der Tumorausdehnung im Peritoneum führen könnte und so bei der nachfolgenden Resektion eher eine komplette chirurgische Resektion mit Überlebensvorteilen erreicht werden kann [109] [35]. Die häufigsten Komplikationen, die sich dabei ergaben, waren Peritonitis und Fistelbildung im Intestinaltrakt [35].

Immuntherapie

Derzeit untersuchen mehrere Arbeitsgruppen den Einfluss bestimmter Immunmodulatoren auf das Magenkarzinom. Eine kürzlich veröffentlichte Phase I-Studie von Ajani [4] ergab positive Resultate für eine Impfung mit Antikörpern gegen Gastrin bei Kombination mit systemischer Chemotherapie. Da Gastrin auf den Tumor wachstumsstimulierend wirkt, kann durch die Impfung bei Ansprechen das mediane Überleben und die Zeit bis zum Fortschreiten der Krankheit verlängert werden. Einen weiteren Ansatzpunkt bieten Tyrosinkinase-Rezeptorinhibitoren und Angiogenesehemmer. Allerdings existieren zum jetzigen Zeitpunkt nur wenige klinische Daten über den Einsatz der bisher auf dem Markt zugelassenen Substanzen beim Magenkarzinom wie Trastuzumab, Cetuximab, Imatinib u.a. [9]. Sie werden bei anderen Tumorentitäten schon erfolgreich eingesetzt, so z.B. Imatinib zur Behandlung des GIST [64]. Erste Untersuchungen deuten auf einen potentiellen Nutzen bei der Kombination mit der konventionellen Chemotherapie auch beim Magenkarzinom hin [51].

Komplikationen der Therapie

Die chirurgische Therapie des Magenkarzinoms ist mit einer relevanten Morbidität verbunden. Am häufigsten treten Anastomoseninsuffizienzen und kardiopulmonale Komplikationen auf, gefolgt von Wundheilungsstörungen, Abszessen, Blutungen und sonstigen Komplikationen. Die Komplikationsrate war bei der erweiterten totalen Gastrektomie am höchsten. Insbesondere in Zusammenhang mit der Pankreas-Linksresektion kam es zu einer erhöhten Morbidität [19]. Diese Tatsache bestätigte sich in einer Vielzahl von Untersuchungen [46] [52]. Obgleich das Konzept der totalen Gastrektomie mit Pankreatikosplenektomie verlassen wurde, kann auch dieses Verfahren von erfahrenen Chirurgen mit einem akzeptablen Risiko durchgeführt werden [61]. Es stellt sich trotz der Prognoseverbesserung unverändert die Frage des Einflusses einer präoperativen CTX auf die postoperative Morbidität. Die Durchführbarkeit und Wirksamkeit verschiedener neoadjuvanter Chemotherapien wurde im Rahmen mehrerer Phase II- und III-Studien überprüft [2]. Es stellte sich in den überwiegenden Fällen heraus, dass die neoadjuvante Behandlung zumindest in den Stadien II und III zu einer signifikanten Erhöhung der Lebenserwartung führt. Beim Ösophaguskarzinom beispielsweise führt die neoadjuvant durchgeführte

Radiochemotherapie zwar zu einer höheren Rate an R-0 Resektionen, erhöht gleichermaßen aber die Morbidität und Mortalität deutlich [16]. Hierbei ist die Chemotherapie vorrangig Ursache der akuten hämatologischen Toxizitätserscheinungen, die Hauptursache der späten Komplikationen stellt jedoch offensichtlich die Radiotherapie dar. Auch bei Lebermetastasen colorektaler Karzinome zeigte sich durch die Behandlung neben den positiven Effekten der Chemotherapie eine Zunahme der Fälle von Fettleberhepatitis und Gefäßveränderungen, die die Gefahr von Blutungskomplikationen im Rahmen einer Metastasenresektion mit sich bringen [13]. Ob durch die Chemotherapie Komplikationen begünstigt werden, wurde beim Magenkarzinom in den bisherigen Studien nicht ausführlich analysiert. Eine Evaluation mehrerer Studien zur neoadjuvanten Therapie brachte in einer retrospektiv durchgeführten Erhebung keine exzessiv gesteigerten Morbiditäts- und Mortalitätsraten [63]. In einer ersten Untersuchung zum Vergleich der Morbidität und Mortalität mit und ohne neoadjuvante Chemotherapie an einem sehr kleinen Patientengut zeigte sich kein wesentlicher Unterschied [72]. Prospektiv durchgeführte Analysen zur Quantität und Qualität der Komplikationen bei der Therapie mit oder ohne neoadjuvanter CTX bei einem statistisch relevanten Patientenkollektiv wurden bisher nicht durchgeführt. Deshalb sollen im Rahmen dieser Arbeit speziell die Komplikationen und der Einfluss der Chemotherapie auf diese genauer untersucht werden.

2. Fragestellung

Im Rahmen einer Analyse der prospektiv gesammelten Daten sollen folgende Fragen beantwortet werden:

- Beeinflusst neoadjuvante Chemotherapie die Rate an perioperativen und postoperativen Komplikationen?
- Hat die neoadjuvante Chemotherapie Einfluss auf die Schwere der peri- und postoperativen Komplikationen?
- Haben vorbestehende Faktoren wie Alter, Geschlecht und Tumorlokalisierung; sowie prognostisch wichtige Parameter wie Tumorstadium nach der TNM- Klassifikation und Lymphknotenbefall einen Einfluss auf die Komplikationsrate nach neoadjuvanter Chemotherapie?
- Wird die Komplikationsrate durch Operationserweiterungen, Art der Rekonstruktion und Begleiterkrankungen nach neoadjuvanter Chemotherapie erhöht?
- Hat der Residualtumorstatus Einfluss auf die Höhe der Komplikationsrate nach neoadjuvanter Chemotherapie?
- Hat die neoadjuvante Chemotherapie eine Auswirkung auf die postoperative Mortalität?
- Verlängert die neoadjuvante Chemotherapie die Dauer des Krankenhausaufenthaltes nach der Resektion?
- Haben das Auftreten von Komplikationen eine Auswirkung auf das Langzeitüberleben?

3. Patientengut und Methoden

3.1 Diagnostik und Staging

Das Magenkarzinom führt meist erst spät zu Symptomen, entsprechend wird es in zwei Drittel der Fälle in einem chirurgischen Krankengut erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert. Die Diagnosestellung erfolgte bei den Studienteilnehmern wie bei allen Magenkarzinompatienten im Klinikum RDI durch eine Endoskopie mit gleichzeitiger Biopsieentnahme zur histologischen Aufarbeitung. Nach der bioptischen Sicherung folgt ein Staging zur Erfassung der Ausdehnung des Tumors und eventuell bestehender Metastasierung. Die klinische T-Kategorie wird über die Endosonographie ermittelt. Des Weiteren erlaubt diese Methode eine grobe Darstellung der regionären Lymphknoten, die so, zumindest wenn vergrößert, präoperativ dargestellt werden können.

Einen hohen Stellenwert zur Beurteilung einer peritonealen Dissemination im präoperativen Staging nimmt die diagnostische Laparoskopie für lokal fortgeschrittene Tumore ein. Deren Aussagen sind wichtig für die Prognose der Erkrankung und entscheiden über die Durchführung eines kurativen oder palliativen Therapiekonzeptes.

Weitere Untersuchungen zum Ausschluss von Fernmetastasen sind eine konventionelle röntgenologische Untersuchung des Thorax sowie perkutane Sonographie des Abdomens bzw. Computertomographie von Abdomen, Becken und evtl. Thorax. Die Bestimmung der Tumormarker eignet sich im Rahmen des Gesamtverlaufes zur Einschätzung einer Rezidivierung der Erkrankung im Zusammenhang mit der Bildgebung.

3.2 Chemotherapieschemata

Die meisten Patienten wurden nach dem klinikeinheitlichen Protokoll mit dem PLF-Schema behandelt. Hierbei erhalten die Patienten in einem Zeitraum von 86 Tagen zwei Zyklen von Cisplatin, 5-Fluoruracil und Folinsäure. Den Patienten wird vor Beginn der Chemotherapie ein intravenöses Portsystem implantiert, über welches die Substanzen als Kurz- bzw. Dauerinfusion gegeben werden können. Vor Cisplatingabe werden zur Verhinderung von Toxizitätserscheinungen und

Nebenwirkungen eine intravenöse Hydrierung und eine antiemetische Therapie mit 5-HT3- Antagonisten und Dexamethason durchgeführt.

Die Verabreichung der Substanzen erfolgt nach einem festgelegten Protokoll (Tabelle 1).

Tabelle 1: PLF – Therapieplan [84]

Substanz	Dosis	Tag
Cisplatin	50mg/qm	1, 15, 29
Folinsäure	500mg/qm	1, 8, 15, 22, 29, 36
5- Fluoruracil	200mg/qm	1, 8, 15, 22, 29, 36
Wiederholung am Tag 50		

Weitere gebräuchliche Schemata der neoadjuvanten Chemotherapie waren zu Beginn des neoadjuvanten Therapiekonzeptes das EAP-Schema (Etoposid, Doxorubicin und Cisplatin), das ECF-Schema (Epirubicin, Cisplatin und 5-Fluoruracil) oder PLF kombiniert mit Taxol.

Eine neoadjuvante Chemotherapie wurde bei Patienten mit Tumoren \geq dem klinischen Stadium cT3 durchgeführt, wenn der Allgemeinzustand der Patienten ausreichend gut war und sie einer Behandlung zustimmten. Für die Entscheidung über die Gabe von neoadjuvanter CTX bestanden im Hause folgende Richtlinien:

Einschlusskriterien:

- Histologisch gesichertes Adenokarzinom des Magens, einschließlich Kardiakarzinome des Typs II und III.
- Patienten mit Tumoren der Stadien T3 und T4, basierend auf endoskopischer Ultraschalldiagnostik, ohne Anzeichen lokaler Inoperabilität oder Fernmetastasen. Das Ausmaß der Erkrankung muss bestätigt sein durch eine erweiterte chirurgische Laparoskopie und die Kombination von abdomineller Ultraschalluntersuchung und Computertomographie des Abdomens und des Beckens, Röntgenuntersuchung des Thorax (thorakales CT optional) und Knochenszintigraphie (optional). Klinische Stadien IIIa / b und IV

(ausgeschlossen sind Fernmetastasen oder Lymphknotenmetastasen außerhalb der Lymphknotenkompartimente I+II)

- Alter: 18- 70 Jahre
- Allgemeinzustand: WHO Grad 0 und 1
- Ausreichende Knochenmarkfunktion (Leukozyten $> 4 \times 10^9/l$, neutrophile Granulozyten $> 2 \times 10^9/l$, Thrombozyten $> 100 \times 10^9/l$).
- Ausreichende Nierenfunktion, Kreatininclearance > 60 ml/min, Serumkreatinin $< 1,25 \times$ des kliniküblichen Grenzwertes.
- Ausreichende Leberfunktion, Bilirubin $< 1,25 \times$ des kliniküblichen Grenzwertes, Quick- Wert $> 70\%$.
- Frauen im gebärfähigen Alter ohne bestehende Schwangerschaft (negativer Serum- oder Urintest dokumentiert 72 Stunden vor Therapiebeginn)
- Patienteneinverständniserklärung gemäß den Anforderungen der Ethikkommission.

Ausschlusskriterien:

Patienten, auf die einer der folgenden Punkte zutraf, wurden von der neoadjuvanten Behandlung ausgeschlossen.

- Frühere Chemo- und/ oder Radiotherapie.
- Andere Malignitäten in der Anamnese (Ausnahme: kurativ behandelte Hautkrebs vom Nicht-Melanomtyp oder Carcinoma in situ des Gebärmutterhalses)
- Histologische Bestätigung von malignitätsverdächtigen peritonealen Läsionen bei der diagnostischen Laparoskopie (die Beobachtung von freien Tumorzellen in der Peritonellavage stellt jedoch kein Ausschlusskriterium dar).
- Fehlen einer histologisch gesicherten Biopsie trotz klinisch hochverdächtiger Befunde (z.B. Linitis plastica).
- Nachweis von Fernmetastasen
- Nichtstillbare Blutung des Primärtumors
- Hochgradige Passagestörung oder totale Tumorstenose, welche vollständige parenterale Ernährung erforderlich machten.

- Floride Infektion oder anderer gravierender medizinischer Zustand, der die Anwendung der Substanzen nach Behandlungsprotokoll einschränkt, einschließlich einer vorangegangenen allergischen Reaktion auf Wirkstoffe, die im Protokoll enthalten sind.
- Vorhof- oder Kammerarrhythmien und/ oder Herzversagen in der Vorgeschichte, auch bei ausreichendem Behandlungserfolg.
- Elektrokardiographisch dokumentierter Myokardinfarkt innerhalb der letzten sechs Monate.
- Demenz oder wesentlich veränderter mentaler Status, der einen „informed Consent“ verhindert.

Eine vorzeitige Beendigung und Komplikationen der Therapie wurden in der Datenbank erfasst und dokumentiert.

3.3 Operationsverfahren

Die Therapie des einzelnen Patienten wird individuell und stadienspezifisch nach klinikeinheitlichen Operationstechniken durchgeführt. Prinzipiell stehen hinsichtlich des luminalen Resektionsausmaßes folgende Operationsmethoden zur Verfügung:

- Subtotale Magenresektion (4/5- Resektion)
- Totale Gastrektomie
- Erweiterte Gastrektomie

Die subtotale Resektion ist dem intestinalen Magenkarzinom bei distalem Tumorsitz bis zur uT2-Kategorie vorbehalten. Bei anderen Tumorlokalisationen bzw. diffusen Magenkarzinomen wird eine totale Gastrektomie durchgeführt. Proximale Magenkarzinome und Karzinome des gastroösophagealen Übergangs (AEG II und III) werden durch eine transhiatal erweiterte Gastrektomie behandelt. Erweiterungen je nach Tumorlokalisation stellen die Pankreaslinksresektion mit Splenektomie bzw. die pankreaserhaltende Splenektomie dar.

Zusätzlich müssen bei jeder Operation die regionären Lymphknoten entfernt werden. Hierbei unterscheidet man nach der oben genannten Einteilung der Japanese Gastric Cancer Society in die Kompartimente zwischen D1-, D2- und D3- Resektion. Der Standard im Klinikum RDI stellt eine Dissektion der ersten beiden Kompartimente, also eine D2- Resektion dar.

Zur Rekonstruktion der Intestinalpassage stehen verschiedene Möglichkeiten zur Verfügung. Am gebräuchlichsten ist nach Gastrektomie die End-zu-Seit-Ösophagojejunostomie mit Einleitung der duodenalen Schlinge nach Roux-Y mit oder ohne Bildung eines Pouches. Eine Bauchdrainage mit Lage im Bereich der Ösophagojejunostomie erfolgt in allen Fällen.

3.4 Pathologie

Die histopathologische Aufarbeitung des Operationspräparates erfolgte im Pathologischen Institut des Klinikums RDI nach einheitlichen Richtlinien. Erfasst wurde die lokale Ausbreitung des Tumors, die mikroskopische Tumorfreiheit der Absetzungsrän­der (Residualtumorstatus), histopathologisches Grading und der Lymphknotenstatus.

Die histopathologische Differenzierung wird in vier Grade unterteilt:

- G1: gut differenziert
- G2: mäßig differenziert
- G3: schlecht differenziert
- G4: undifferenziert

Bezüglich des Residualtumorstatus ergeben sich nach der UICC- Klassifikation folgende Kategorien:

- R0: kein Residualtumor
- R1: mikroskopisch invasiver Residualtumor
- R2: makroskopisch invasiver Residualtumor

Die resezierten Lymphknoten wurden gezählt und einzeln aufgearbeitet und im Verhältnis von entnommenen zu befallenen LK als Lymphknotenquotient dokumentiert.

3.5 Postoperativer Verlauf

Postoperativ werden die Patienten zunächst auf der Intensivstation überwacht, dann am ersten postoperativen Tag weiter im Bereich der Intermediate Care mobilisiert und gepflegt. Am 4. postoperativen Tag erfolgt der schrittweise Kostaufbau. Die Verlegung auf die Normalpflegestation ist bei ungestörtem postoperativem Verlauf am 4. bis 5. Tag nach dem Eingriff möglich.

3.6 Tumornachsorge

Nach der Entlassung aus der Klinik werden die Patienten in regelmäßigen Abständen nachuntersucht. Die Nachsorge erfolgt anfangs in ¼-, dann ½-jährlichen Abständen. Sie umfasst eine ausführliche Anamnese, eine körperliche Untersuchung, Laborkontrollen bestehend aus Blutbild, Serumchemie und der Bestimmung von Tumormarkern. Zur Verlaufskontrolle beim Magenkarzinom können die Marker CA 19-9, CA50, CA 72-4 und CEA verwendet werden. An apparativen Untersuchungen werden eine Sonographie des Abdomens, evtl. Computertomographie von Abdomen und Becken, Röntgenübersicht des Thorax und eine Endoskopie durchgeführt.

3.7 Komplikationen

Sowohl auf der Intensivstation als auch auf der Normalstation erfolgt prospektiv die Dokumentation der allgemeinen und chirurgischen Komplikationen.

Die chirurgischen Komplikationen können nach folgenden Gesichtspunkten unterteilt werden (Tabelle 2):

Tabelle 2: Postoperatives Komplikationsspektrum nach Resektion wegen eines Magenkarzinoms (modifiziert nach [43])

Nachblutung	Lokalisation: - intraluminal - extraluminal
Anastomoseninsuffizienz	Lokalisation: - Ösophagojejunostomie - Duodenalstumpf - Roux Y- Anastomose
Intraabdomineller Abszess	
Pankreasfistel	
Peritonitis	
Wundinfektion	
Ileus	- paralytisch - mechanisch

Zu erwartende allgemeine Komplikationen sind vor allem pulmonaler, kardialer oder renaler Natur (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Komplikationen der Magenresektion [86]

Komplikation	Prozentzahl der Patienten
Pulmonal	3-55%
Infektiös	3-22%
Anastomose	3-21%
Kardial	1-10%
Renal	1-8%
Blutung	0,3-5%
Lungenembolie	1-4%

3.8 Magenkarzinom Datenbank

Die Basis dieser Arbeit sind prospektiv, in einer MS-Access Datenbank, erfasste Daten zu Patienten, die seit 1982 wegen eines Magenkarzinoms im Klinikum Rechts der Isar in München operativ behandelt wurden.

Die Eingabemaske besteht aus fünf verschiedenen Modulen. Das erste Modul dient der Erfassung der allgemeinen Informationen wie Alter, Geschlecht, Körpergröße und Gewicht, Vorerkrankungen und Begleiterkrankungen, frühere Malignome, bisherige Radio- oder Chemotherapien, Voroperationen am Magen, Tumormarker, Stadium des Tumors nach den Staginguntersuchungen etc. Hier werden auch Informationen über den Allgemeinzustand des Patienten mittels der Angabe des Karnofsky-Index und des WHO - Leistungsindex erfasst (Tabelle A4 und A5 im Anhang).

In einem weiteren Modul werden alle Daten der Operation dokumentiert, wie Art der OP, Operateur, Dauer, Resektions- und Rekonstruktionstechniken, befallene Strukturen, genaue Lokalisation des Tumors, Organinfiltration, Fernmetastasierung, mitresezierte Organe etc. Des Weiteren wird im zweiten Modul dokumentiert, ob der Patient mit Chemotherapie neoadjuvant vorbehandelt und welches Chemotherapieschema angewandt wurde. Die Tumore werden postoperativ nach

der TNM Klassifikation (Tab. A2 im Anh.) eingeordnet und die postoperative R-Kategorie dokumentiert (Pathologie).

Ein weiteres Modul bezieht sich auf Häufigkeit, Art und Management von postoperativen Komplikationen. Hierbei wird differenziert nach Nahtinsuffizienzen, Nachblutungen intra- oder extraluminal, dem Auftreten intraabdomineller Abszesse, Peritonitis, Ileus, Platzbauch, Wundheilungsstörungen, kardiopulmonalen und sonstigen (allgemeinen) Komplikationen. Des Weiteren ist dokumentiert, wie die Komplikation therapiert wurde, ob und wann die Patienten an den Komplikationen verstorben sind und, falls vorhanden, das Ergebnis einer Obduktion.

Das nächste Modul erfasst weitere histopathologische Daten des Resektats, wie die genaue Lokalisation des Tumors, Größe des Tumors, Infiltrationstiefe bzw. Organinfiltrationen, Fernmetastasen, Anzahl der resezierten und der befallenen Lymphknoten, Lymphangiosis carcinomatosa und der Abstand zu den Absetzungsändern. Weiterhin erfasst werden das Tumorstadium (TNM), das Grading (G 1-4), die Borrmann- (Tab. A1 im Anh.) und die Lauren-Klassifikation.

Zuletzt werden die Tumoren anhand der TNM- Kategorie einem UICC- Stadium (Tab. A3 im Anh.) zugeordnet und der definitive R- Status sowie die Lokalisation in die Magendrittel und der Subtyp n. Siewert (I-III) bei Adenokarzinomen des gastroösophagealen Übergangs festgehalten. Des Weiteren werden die Daten für das Follow-up vermerkt: Das Todesdatum, der letzte Kontakt, das Datum eines Rezidivs und dessen Behandlung.

3.9 Studiendesign

In der Datenbank sind zwischen 1982 und 2003 insgesamt 2087 Magentumorpatienten prospektiv erfasst worden, deren Magenkarzinom reseziert wurde. Aus diesem unselektionierten und fortlaufend erfassten Kollektiv wurden alle Patienten herausgefiltert, die mit einer cisplatinhaltigen neoadjuvanten Chemotherapie vorbehandelt wurden (n=340). In die Analyse miteingeschlossen wurden nur Patienten mit vollständig abgeschlossener neoadjuvanter Chemotherapie und anschließender Resektion sowie vollständig dokumentierten Daten. Als Magenkarzinome wurden Tumoren im Bereich der Cardia (AEG II und III) und klassische Magenkarzinome definiert. Ausgeschlossen wurden andere Magentumoren wie z.B. gastrointestinale Stromatumoren oder neuroendokrine Tumoren. Diesen Fällen wurden nach den Kriterien Alter, Geschlecht,

Tumorlokalisation, Lauren Subtyp und primäre Tumorkategorie (siehe Tabelle 4) ein Vergleichskollektiv ("matched Pairs") aus demselben Zeitraum gegenübergestellt, die nur reseziert, aber nicht vorbehandelt wurden. Die Zahl passender Patientenpaare belief sich nach Berücksichtigung oben genannter Einschlusskriterien auf 246 vorbehandelte Patienten und entsprechend 246 nur resezierte Partner, die in die Analyse miteingeschlossen wurden.

Tabelle 4: Matching Kriterien

Kriterien zur Paarbildung
<ul style="list-style-type: none"> • Alter • Geschlecht • Tumorlokalisation • Lauren Subtyp • klinische Tumorkategorie c T

Die Paarbildung wurde anhand der oben genannten Kriterien durchgeführt, es war jedoch naturgemäß nicht immer möglich, alle Kriterien exakt zu erfüllen. So ergaben sich gewisse Abweichungen zwischen den Gruppen bezüglich des Alters durch die Gegenüberstellung von Patienten vergleichbaren Alters anstelle eines exakt identischen Alters.

Ein weiteres Kriterium war die primäre Tumorkategorie, festgelegt durch das klinische Staging. Hier befanden sich alle Patienten vor der Therapie mindestens im Stadium cT3. Im Nachhinein ausgewertet wurde das histologische T-Stadium (pT). Abweichungen des pT-Stadiums vom cT-Stadium sind erklärbar durch overstaging der Tumore im klinischen Staging bzw. in der vorbehandelten Gruppe durch downsizing der Tumore durch die Chemotherapie.

Im August 2003 wurden alle in die Analyse eingeschlossenen Patienten hinsichtlich des Überlebensstatus nachgesorgt (follow up). 95,7% der Studienteilnehmer konnten zurückverfolgt werden, nur 21 Patienten gingen der Nachsorge aus Gründen wie z.B. ausländische Herkunft oder Abwanderung ins Ausland verloren („lost to follow up“).

Das Follow-up der Patienten umfasste mindestens 2 Jahre und beinhaltete das Überleben der Patienten, den Todeszeitpunkt, Art, Lokalisation und Zeitpunkt eines Rezidivs und dessen Behandlung.

3.10 Statistik

Die Erfassung der Patientendaten erfolgte prospektiv in einer Computerdatenbank (MS-Access).

Für diese Analyse wurde zunächst das neoadjuvant vorbehandelte Patientenkollektiv identifiziert und diesen Patienten Vergleichspartner gegenübergestellt, die primär reseziert wurden. Zur Ermittlung dieser Partner dienten die Kriterien Alter, Geschlecht, Tumorlokalisation, Laurenstyp und die T- Kategorie.

Die statistische Auswertung der Daten wurde mit dem Statistikprogramm SPSS Version 14.0 durchgeführt.

Die verschiedenen Komplikationsraten der einzelnen Gruppen wurden für qualitative Variablen mittels des Chi-Quadrat Tests verglichen.

Die Daten zur Überlebenszeit wurden nach dem Modell von Kaplan Meier berechnet und mit dem log-rank Test auf Signifikanz verglichen.

Es wurde stets 2- seitig getestet, das Signifikanzniveau aller Tests wurde auf $p < 0,05$ festgelegt.

4. Ergebnisse

Nach der Durchführung der Paarbildung anhand der Kriterien Alter, Geschlecht, Tumorlokalisation, Laurensotyp und T-Kategorie konnten

- 246 mit Chemotherapie vorbehandelte Patienten mit nachfolgender Tumorresektion (nachfolgend CTX/OP- Gruppe genannt)
- 246 primär resezierten Patienten ohne Vorbehandlung (nachfolgend OP- Gruppe genannt)

gegenübergestellt werden.

4.1 Patienten- und Tumorcharakteristika

Geschlecht: Unter den 492 Patienten befanden sich 352 Männer und 140 Frauen, dementsprechend 176 Männer und 70 Frauen in jeder Behandlungsgruppe.

Altersverteilung: Das mediane Alter lag für beide Gruppen zusammen bei 57,96 Jahren. Das minimale Alter betrug 17,2 Jahre, das maximale Alter 76,6 Jahre. Getrennt nach der Behandlungsgruppe ergab sich für die OP-Gruppe ein um zwei Jahre höheres medianes Alter als in der CTX/OP-Gruppe. Die genaue Altersverteilung zeigt Tabelle 5.

Tabelle 5: Altersverteilung innerhalb beider Behandlungsgruppen

	CTX/OP-Gruppe		OP-Gruppe	
	(n)	%	(n)	%
Alter				
- unter 29 Jahre	6	2,4%	3	1,2%
- 30 – 39 Jahre	22	8,9%	8	3,3%
- 40 – 49 Jahre	42	17,1%	49	19,9%
- 50 – 59 Jahre	80	32,5%	67	27,2%
- 60 – 69 Jahre	79	32,1%	80	32,5%
- über 70 Jahre	17	6,9%	39	15,9%

Tumorlokalisation: Analog dem Schwerpunkt der Klinik waren proximale Magenkarzinome am häufigsten vertreten (siehe Tabelle 6). Diese fanden sich bei

60,2% der neoadjuvant vorbehandelten Patienten und bei 57,7% der primär resezierten Patienten. Im mittleren Drittel waren 21,5% der Tumore der vorbehandelten Patienten und 20,7% der Tumore der primär Resezierten lokalisiert. Im distalen Drittel befanden sich die Tumore bei 10,6% der Patienten in der CTX/OP-Gruppe und bei 14,6% der Patienten in der OP-Gruppe. Der gesamte Magen war bei 7,7% der vorbehandelten Patienten und bei 6,9% der primär resezierten Patienten befallen.

Tabelle 6: Tumorlokalisation

	CTX/OP-Gruppe		OP-Gruppe		P-Wert
	(n)	%	(n)	%	
Lokalisation					0,60
-Proximales Drittel	148	60,2%	142	57,7%	
-Mittleres Drittel	53	21,5%	51	20,7%	
-distales Drittel	26	10,6%	36	14,6%	
-totaler Befall	19	7,7%	17	6,9%	

Resektionsausmaß: Eine OP- Erweiterung war bei 66,7% der neoadjuvant vorbehandelten und bei 68,3% der primär resezierten Patienten erforderlich (p= 0,7). Die genaue Verteilung der OP-Erweiterungen gibt Tabelle 7 wieder.

Tabelle 7: Resektionsausmaß in den Behandlungsgruppen

Erweiterung	CTX/OP-Gruppe		OP/-Gruppe		p-Wert
	(n)	%	(n)	%	
Transhiatale Erw.	117	47,6%	106	43,1%	0,32
Splenektomie	74	30,1%	63	25,6%	0,27
Pankreasresektion	29	11,8%	20	8,1%	0,18
Kolonresektion	11	4,5%	18	7,3%	0,18
Andere Erw.	75	30,5%	70	28,5%	0,62

Rekonstruktionstechnik: Unterschieden wurden folgende Arten der Rekonstruktion, die zu den jeweiligen Häufigkeiten in den beiden Behandlungsgruppen durchgeführt wurden (Tabelle 8):

Tabelle 8: Verteilung der Rekonstruktionsarten in den Behandlungsgruppen

Rekonstruktion	CTX/OP-Gruppe		OP-Gruppe		p-Wert
	(n)	%	(n)	%	
Gastrojejunostomie (BII, Roux Y)	3	1,2%	8	3,3%	0,05
Ösophagojejunostomie (Roux-Y)	212	86,2%	222	90,3%	
Andere	31	12,6%	16	6,5%	

Tumorstadium: In der neoadjuvant vorbehandelten Gruppe konnten nach dem histopathologischen Ergebnis 57,7% der Tumore den Kategorien T1 oder T2 zugeordnet werden, 42,3% wurden als Tumore der Kategorien T3 und T4 klassifiziert. Bei den primär resezierten Patienten wiesen 42,3% der Tumoren eine T1 oder T2 Kategorie auf, 57,7% der Tumore befanden sich in den weiter fortgeschrittenen Primärtumorkategorien T3 und T4.

Nodalstatus: Keinen Lymphknotenbefall hatten 33,3% der Patienten der CTX/OP-Gruppe und 15,4% der Patienten der OP-Gruppe (N0). Vom Tumor befallene Lymphknoten zeigten sich bei 66,7% der Fälle in der CTX/OP-Gruppe und bei 84,6% in der OP-Gruppe (N+). Bei den Patienten der OP-Gruppe waren durchschnittlich mehr Lymphknoten befallen als bei den Patienten der CTX/OP-Gruppe. Die genauen Zahlen sind in Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 9: Anzahl der befallenen Lymphknoten

	CTX/OP-Gruppe	OP-Gruppe	Total
Median	3	8	6
Minimum	0	0	0
Maximum	116	70	116

Der mediane Durchschnitt der untersuchten Lymphknoten lag in der CTX/OP-Gruppe bei 34 und in der OP-Gruppe bei 35 Lymphknoten ($p= 0,81$).

Residualtumorstatus: Die Analyse der Daten ergaben für die postoperative Residualtumorkategorie folgende Verteilung (siehe Tabelle 10):

Tabelle 10: Verteilung des R- Status in den Behandlungsgruppen

Resektion	CTX/OP-Gruppe		OP-Gruppe		p-Wert
	(n)	%	(n)	%	
R0-Resektion	180	73,2%	142	57,7%	0,001
R1- Resektion	36	14,6%	40	16,3%	0,001
R2- Resektion	29	11,8%	62	25,2%	0,001

Follow up: Der mediane Durchschnitt der Nachbeobachtungszeit lag bei unseren Patienten bei 79 Monaten.

4.2 Morbidität

Die Gesamtkomplikationsrate war in beiden Gruppen ähnlich und lag bei den vorbehandelten Patienten bei 29,3%, in der primär resezierten Gruppe bei 28,9% ($p= 0,92$) (Tabelle 11).

Tabelle 11: Morbidität in den Behandlungsgruppen

	CTX/OP-Gruppe		OP-Gruppe		p-Wert
	(n)	%	(n)	%	
Komplikationen	72	29,3%	71	28,9%	0,92

4.3 Inzidenz von Komplikationen innerhalb beider Gruppen

Das Vorkommen von Komplikationen verteilte sich je nach Art der Komplikation wie folgt auf die beiden Gruppen (Tabelle 12):

- **Nachblutungen** zeigten sich in der CTX/OP-Gruppe bei 0,8% im intraluminalen Bereich, bei 1,2% im extraluminalen Bereich, hingegen traten in der OP-Gruppe intraluminale Blutungen bei 1,6% und extraluminale Blutungen bei 3,3% der Fälle auf.
- **Nahtinsuffizienzen** traten insgesamt bei 30 der 492 Patienten auf. Dies entsprach einer Rate von 6,1% in beiden Gruppen. Differenziert wurde bei der Insuffizienz nach der Lokalisation:
 - Ösophagojejunostomie: Bei 4,1% der Patienten in der CTX/OP-Gruppe, und bei 3,7% der Patienten in der OP-Gruppe zeigten sich an dieser Anastomosenlokalisierung Insuffizienzen.
 - Duodenalstumpf: Hier trat bei 0,8% in der CTX/OP- Gruppe und bei 0,4% der Patienten in der OP-Gruppe eine Insuffizienz auf.
 - Enteroanastomose: An dieser Lokalisation kam es zu Insuffizienzen in 0,8% in der CTX/OP-Gruppe und in 2,0% der Fälle in der OP-Gruppe.
 - andere Lokalisationen: Auftreten von Insuffizienzen bei 0,4% der Patienten in beiden Gruppen.

Insgesamt waren die Unterschiede der Nahtinsuffizienzen an den verschiedenen Lokalisationen statistisch nicht signifikant.

- Ein **intraabdominaler Abszess** ohne Nahtinsuffizienz kam bei 6,9% des CTX/OP-Kollektivs im Vergleich zu 5,3% des OP-Kollektivs vor ($p=0,45$).
- Eine postoperative revisionspflichtige **Darmatonie** zeigte sich in beiden Gruppen gleich häufig mit 1,2%.
- **Eine Störung der Wundheilung** zeigte sich häufiger in der OP-Gruppe (5,3%), in der CTX/OP-Gruppe hingegen bei 3,3%.
- **Wundrupturen (Platzbauch)** traten im ganzen Patientengut nur bei 3 Patienten auf, davon gehörten 1 Patient zur CTX/OP- Gruppe, die restlichen 2 Patienten zur OP-Gruppe, entsprechend 0,4% vs. 0,8%.
- **Kardiopulmonale Komplikationen** gab es bei 6,5% der neoadjuvant vorbehandelten Patienten und bei 8,5% der primär resezierten Patienten, wobei der Unterschied wiederum nicht signifikant war ($p= 0,39$).

- **Sonstige Komplikationen** wie Harnwegsinfekte etc. zeigten sich in der CTX/OP- Gruppe bei 10,5%, in der OP-Gruppe bei 8,4% der Patienten ($p=0,43$).

Tabelle 12: Inzidenz der Komplikationen

Komplikation	CTX/OP- Gruppe		OP-Gruppe		p- Wert
	(n)	%	(n)	%	
Nachblutungen					
- intraluminal	2	0,8%	4	1,6%	0,41
- extraluminal	3	1,2%	8	3,3%	0,13
Nahtinsuffizienz	15	6,1%	15	6,1%	1,0
-Ösophagojejunostomie	10	4,1%	9	3,7%	0,81
-Duodenalstumpf	2	0,8%	1	0,4%	0,56
-Enteroanastomose	2	0,8%	5	2,0%	0,25
-andere Lokalisationen	1	0,4%	1	0,4%	1,0
Intraabdomineller Abszess (ohne Nahtinsuffizienz)	17	6,9%	13	5,3%	0,45
Ileus	3	1,2%	3	1,2%	1,0
Wundheilungsstörungen	8	3,3%	13	5,3%	0,27
Wundruptur	1	0,4%	2	0,8%	0,56
Kardiopulmonale Kompl.	16	6,5%	21	8,5%	0,39
Andere Komplikationen	26	10,6%	20	8,1%	0,35

4.4 Einfluss vorbestehender Faktoren auf die Inzidenz von Komplikationen

Folgende Faktoren wurden untersucht (siehe Tabelle 13):

1. Alter
2. Geschlecht
3. Lokalisation des Tumors
4. pT- Kategorie
5. pN- Kategorie

Zu Alter: In der Klasse der Patienten bis sechzig Jahre befanden sich 61,0% der neoadjuvant vorbehandelten und 51,6% der primär resezierten Patienten. Der Altersklasse ab sechzig Jahre gehörten 39,0% der vorbehandelten und 48,4% der primär resezierten Patienten an ($p=0,04$). Komplikationen fanden sich bei den jüngeren Patienten in 29,3% in der CTX/OP-Gruppe und in 29,9% in der OP-Gruppe ($p=0,92$). Bei den älteren Patienten traten Komplikationen in der CTX/OP-Gruppe bei 29,2% und in der OP-Gruppe bei 27,7% der Fälle auf ($p=0,82$).

Zu Geschlecht: Im männlichen Patientenkollektiv traten Komplikationen bei 29,0% in der vorbehandelten Gruppe und bei 30,7% in der primär resezierten Gruppe auf ($p=0,73$). Im weiblichen Patientenkollektiv zeigten sich Komplikationen bei 30% der vorbehandelten Patientinnen und bei 24,3% der primär resezierten Patientinnen, was zu einem p-Wert von 0,45 führt.

Zu Lokalisation: Bei einer Lokalisation des Tumors im proximalen Drittel des Magens kamen Komplikationen in 33,1% in der CTX/OP-Gruppe und in 28,2% der Fälle in der OP-Gruppe vor ($p=0,36$).

Im mittleren Drittel des Magens traten bei 22,6% der CTX/OP-Patienten und bei 25,5% der OP-Patienten Komplikationen auf ($p=0,73$).

Im unteren Drittel betrug die Zahlen für die Komplikationen 15,4% in der CTX/OP-Gruppe und 25,0% in der OP-Gruppe ($p=0,36$). Bei einem Totalkarzinom traten in der CTX/OP-Gruppe bei 36,8% und in der OP-Gruppe bei 52,9% der Patienten Komplikationen auf ($p=0,33$).

Zu Tumorkategorie: Bei den Patienten, die an einem Tumor im Stadium pT 1 und 2 litten, fanden sich Komplikationen bei 28,9% der vorbehandelten Patienten und bei 24,0% der primär resezierten Patienten.

Im Stadium pT 3 und 4 zeigten sich in der CTX/OP-Gruppe bei 29,8% und in der OP-Gruppe bei 32,4% der Patienten Komplikationen.

Zu Lymphknotenbefall: Die Berechnungen wurden für die Klassen N0 und N+ durchgeführt. Die Klasse N+ beinhaltet die Kategorien N1, N2 und N3.

In der CTX/OP-Gruppe gehörten 33,3% der Patienten der Klasse N0 und 66,7% der Klasse N+ an. In der OP-Gruppe befanden sich in der Klasse N0 15,4% und in der Klasse N+ 84,6% der Patienten ($p < 0,001$). Zu Komplikationen kam es ohne befallene Lymphknoten in der CTX/OP-Gruppe bei 21,8% und in der OP-Gruppe bei 13,5% der Patienten ($p = 0,23$). Waren Lymphknoten befallen (N+), traten in der CTX/OP-Gruppe bei 31,4% und in der OP-Gruppe bei 31,5% der Patienten Komplikationen auf ($p = 0,98$).

Tabelle 13: Inzidenz der Komplikationen in Korrelation zu Patienten- und Tumorcharakteristika

Faktor	CTX/OP-Gruppe		OP-Gruppe		p-Wert
	(n)	%	(n)	%	
Alter					
- ≤ 59 Jahre	44	29,3%	38	29,9%	0,92
- ≥ 60 Jahre	28	29,2%	33	27,7%	0,82
Geschlecht					
- männlich	51	29,0%	54	30,7%	0,73
- weiblich	21	30,0%	17	24,3%	0,45
Tumorlokalisation					
- proximales Drittel	49	33,1%	40	28,2%	0,36
- mittleres Drittel	12	22,6%	13	25,5%	0,73
- distales Drittel	4	15,4%	9	25,0%	0,36
- totaler Befall	7	36,8%	9	52,9%	0,33
T- Stadium					
- T1/2	41	28,9%	25	24,0%	0,40
- T3/4	31	29,8%	46	32,4%	0,67
N- Stadium					
- N0	17	21,8%	5	13,5%	0,23
- N+	49	31,4%	64	31,5%	0,98

4.5 Einfluss einer OP- Erweiterung auf das Vorkommen von Komplikationen in den Behandlungsgruppen

Bei Erweiterung der Operation kam es in der CTX/OP- Gruppe bei 35,4% und in der OP-Gruppe bei 31,0% der Fälle zu Komplikationen ($p=0,39$). Es wurden folgende Formen der Erweiterung einzeln untersucht, die genauen Zahlen können der Tabelle 14 entnommen werden:

- **Transhiatale OP-Erweiterung:** Der distale Teil des Ösophagus wurde in der CTX/OP-Gruppe bei 47,6% und in der OP-Gruppe bei 43,1% der Patienten reseziert. Dies führte in der CTX/OP-Gruppe in 35,9% und in der OP-Gruppe in 29,2% der Fälle zu Komplikationen ($p=0,29$). Bei klassischer intraabdominaler Gastrektomie traten in der CTX/OP-Gruppe bei 23,3% und in der OP-Gruppe bei 28,6% der Patienten Komplikationen auf ($p=0,32$).
- **Splenektomie:** Die Milz wurde in der neoadjuvant vorbehandelten Gruppe bei 30,1% der Patienten und in der primär resezierten Gruppe bei 25,6% der Patienten entfernt ($p= 0,27$). Danach kam es in der CTX/OP-Gruppe bei 39,2% und in der OP-Gruppe bei 36,5% zu Komplikationen. Demgegenüber standen Komplikationsraten von 25,0% und 26,2% bei Belassen der Milz ($p= 0,79$).
- **Pankreasresektion:** Eine Pankreasresektion war in der CTX/OP-Gruppe bei 11,8% und in der OP-Gruppe bei 8,1% der Patienten notwendig. Dies führte in der CTX/OP-Gruppe bei 41,4% und in der OP-Gruppe bei 55,0% der Fälle zum Auftreten von Komplikationen ($p=0,35$). Ohne Pankreasresektion betrug die Komplikationsrate in der CTX/OP-Gruppe 27,6% und in der OP-Gruppe 26,5% ($p= 0,79$).
- **Kolonresektion:** Eine Kolonresektion war bei 4,5% der neoadjuvant vorbehandelten Patienten und bei 7,3% der primär resezierten Patienten erforderlich ($p= 0,18$). In der CTX/OP-Gruppe ergaben sich dabei bei 45,5% und in der OP-Gruppe bei 66,7% der Fälle Komplikationen ($p=0,26$). Ohne Kolonresektion waren es je nach Gruppe 28,5% bzw. 25,9%.
- **Andere Erweiterungen:** Andere Erweiterungen fanden bei 30,5% in der CTX/OP-Gruppe und bei 28,5% in der OP-Gruppe statt ($p= 0,62$). Sie führten in der CTX/OP-Gruppe bei 44,0% und in der OP-Gruppe bei 41,4% der Patienten zu Komplikationen.

Tabelle 14: *Komplikationen in Korrelation zu OP- Erweiterungen*

OP- Erweiterung	CTX/OP- Gruppe		OP-Gruppe		P-Wert
	(n)	%	(n)	%	
Erweiterung allg.	58	35,4%	52	31,0%	0,39
-transhiatale Erw.	42	35,9%	31	29,2%	0,29
-Splenektomie	29	39,2%	23	36,5%	0,74
-Pankreasresektion	12	41,4%	11	55,0%	0,35
-Kolonresektion	5	45,5%	12	66,7%	0,26
-Andere	33	44,0%	29	41,4%	0,75

4.6 Einfluss der Art der Rekonstruktion auf das Auftreten von Komplikationen in den Behandlungsgruppen

Zu Komplikationen kam es bei der subtotalen Gastrektomie nach Billroth (B II) in der vorbehandelten Gruppe bei 33,3% und in der primär resezierten Gruppe bei 25% der Patienten ($p = 0,78$). Bei der am häufigsten angewendeten Ösophagojejunostomie nach Roux-Y zeigten sich bei 25,9% in der CTX/OP-Gruppe und bei 27,9% der Fälle in der OP-Gruppe Komplikationen. Im Rahmen von anderen Rekonstruktionstechniken fanden sich in der CTX/OP-Gruppe bei 51,6% und in der OP-Gruppe bei 43,8% der Fälle Komplikationen (siehe Tabelle 15).

Tabelle 15: *Komplikationsrate bei den verschiedenen Rekonstruktionsarten*

Rekonstruktion	CTX/OP- Gruppe		OP-Gruppe		p-Wert
	(n)	%	(n)	%	
Subtot. Gastrektomie (B II, Roux Y)	1	33,3%	2	25,0%	0,78
Ösophagojejunostomie (Roux Y)	55	25,9%	62	27,9%	0,55
Andere	16	51,6%	7	43,8%	0,61

4.7 Auftreten von Komplikationen in Abhängigkeit des Residualtumorstatus

In der mit Chemotherapie neoadjuvant vorbehandelten Patientengruppe wurde bei 73,2% der Patienten eine R0- Resektion erreicht. In 14,6% war der Resektionsrand mikroskopisch tumorbefallen (R1), bei 11,8% war makroskopisch ein Tumorrest (R2) nachweisbar. Die Komplikationsrate lag bei 26,7% der R0- Fälle, bei 36,1% der R1- und bei 37,9% der R2- resezierten Patienten.

Bei den Patienten, die nur der primären Resektion unterzogen wurden, wurde in 57,7% der Patienten eine R0-Resektion erreicht. 16,3% bzw. 25,2% der Tumore wurden R1- bzw. R2- reseziert. In dieser Behandlungsgruppe ergaben sich Komplikationen bei 24,6% der R0- resezierten, bei 40,0% der R1- und bei 32,3% der R2- resezierten Patienten (siehe Tabelle 16).

Ein Patient in der CTX/OP-Gruppe und zwei Patienten in der OP-Gruppe wurden postoperativ als Rx eingestuft, sie wurden nicht in die Berechnung der Komplikationsraten miteinbezogen.

Tabelle 16: Komplikationen in Korrelation zum Residualtumorstatus

	CTX/OP-Gruppe		OP-Gruppe		p-Wert
	(n)	%	(n)	%	
R0-Resektion	48	26,7%	35	24,6%	0,68
R1-Resektion	13	36,1%	16	40,0%	0,73
R2-Resektion	11	37,9%	20	32,3%	0,60

4.8 Einfluss von Begleiterkrankungen auf die Inzidenz der Komplikationen in beiden Behandlungsgruppen

Innerhalb des gesamten Patientengutes wiesen 43,5% der Studienteilnehmer Begleiterkrankungen auf. Bezogen auf die Behandlungsgruppen waren 37,4 % der neoadjuvant vorbehandelten Patienten und 49,6% der primär resezierten Patienten von Begleiterkrankungen betroffen. Bei diesen Patienten betrug die Komplikationsrate in der CTX/OP-Gruppe 34,8% und in der OP-Gruppe 25,4%.

Diese Tendenz einer erhöhten Komplikationsrate bei multimorbiden Patienten erwies sich als nicht signifikant ($p=0,14$) (Tabelle 17).

Tabelle 17: Inzidenz der Komplikationen in Korrelation zu Begleiterkrankungen

	CTX/OP-Gruppe		OP-Gruppe		p-Wert
	(n)	%	(n)	%	
Komplikationen mit Begleiterkrankungen	32	34,8%	31	25,4%	0,14
Komplikationen ohne Begleiterkrankungen	40	26,0%	40	32,3%	0,25

4.9 Mortalität und Krankenhausaufenthalt

Im Krankenhaus verstarben 3,7% der Patienten der CTX/OP-Gruppe und 6,5% der OP-Gruppe ($p=0,15$). Dies entspricht 9 Patienten der CTX/OP-Gruppe und 16 Patienten der OP-Gruppe. Nachweislich an Komplikationen verstorben sind sieben Patienten in der CTX/OP-Gruppe und 13 Patienten in der OP-Gruppe. Zwei bzw. drei Patienten verstarben an einer Tumorprogression.

Die mittlere Krankenhausaufenthaltsdauer betrug in beiden Gruppen 14 Tage (siehe Tabelle 18).

Tabelle 18: Morbidität, Mortalität und Krankenhausaufenthalt

	CTX/OP-Gruppe		OP-Gruppe		p-Wert
	(n)	%	(n)	%	
Krankenhausmortalität	9	3,7%	16	6,5%	0,15
nachweislich an Komplikationen verstorben	7	2,8%	13	5,3%	0,17
Krankenhausaufenthalt	14 Tage (10-38) Tage		14 Tage (11-23) Tage		

4.10 Einfluss der Komplikationen auf das Überleben in Abhängigkeit von der Behandlungsgruppe

Die Untersuchungen ergaben für das mediane Überleben innerhalb der Gruppe der neoadjuvant vorbehandelten Patienten einen Wert von 31,4 Monaten bei komplikationslosem Verlauf. Traten jedoch Komplikationen im Verlauf auf, verkürzte sich das mediane Überleben signifikant auf 18,4 Monate ($p=0,005$).

In der Gruppe der primär Resezierten fand sich bei den komplikationslosen Fällen ein medianes Überleben von 22,8 Monaten, beim Hinzutreten von Komplikationen verkürzte sich die Dauer ebenfalls drastisch auf 9,8 Monate ($p < 0,001$) (siehe Abbildung 3).

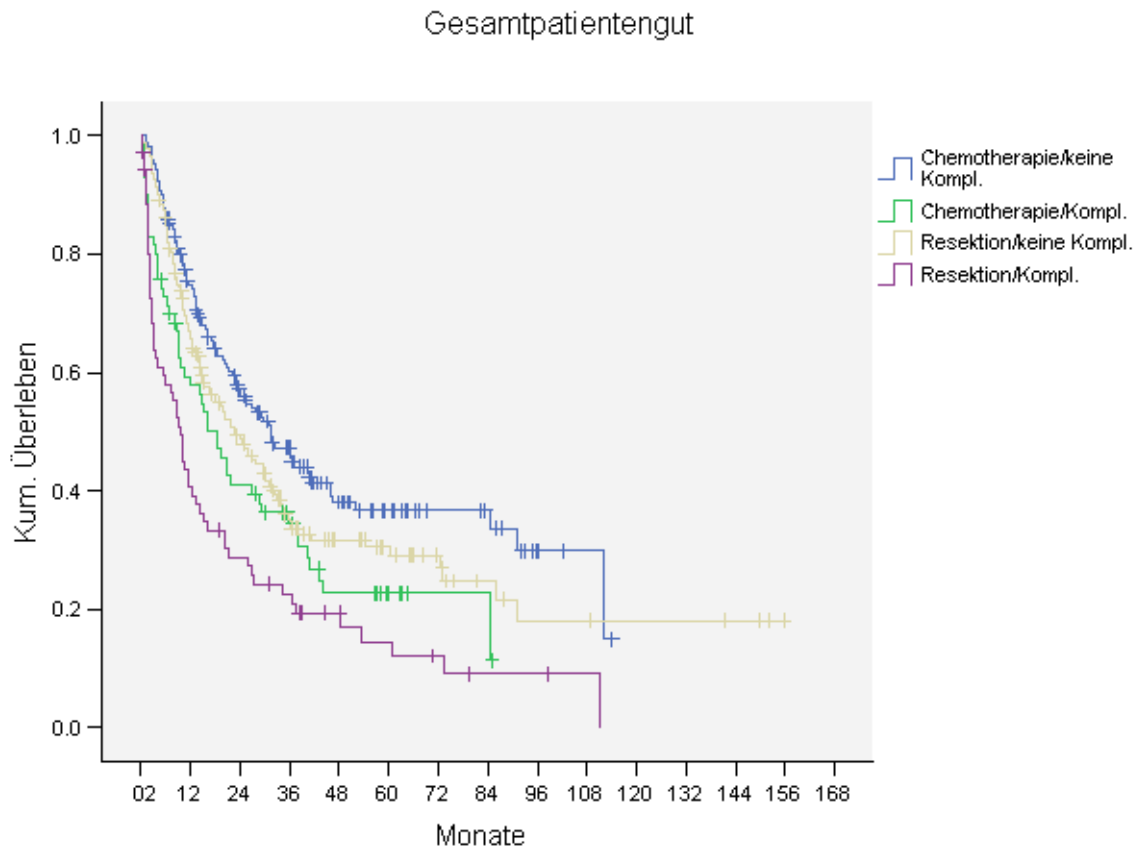


Abbildung 3: Überleben in den Behandlungsgruppen abhängig vom Auftreten von Komplikationen

4.11 Einfluss der Komplikationen auf das Überleben abhängig vom Residualtumorstatus

Bei den Patienten, deren postoperatives Ergebnis einer R0-Resektion entsprach, verkürzte sich in der CTX/OP-Gruppe das mediane Überleben durch Auftreten von Komplikationen von 41,2 auf 20,9 Monate. Auch in der OP-Gruppe war das mediane Überleben bei den Patienten mit Komplikationen im Verlauf schlechter (35,6 vs. 20,5 Monate) ($p=0,002$) (siehe Abbildung 4).

Konnte nur eine R1 oder R2 Resektion erreicht werden, betrug das Überleben in der CTX/OP-Gruppe ohne Komplikationen 8,1 Monate, mit Komplikationen 8,2 Monate. In der OP-Gruppe waren es 10,3 vs. 8,7 Monate ($p=0,224$) (siehe Abbildung 5).

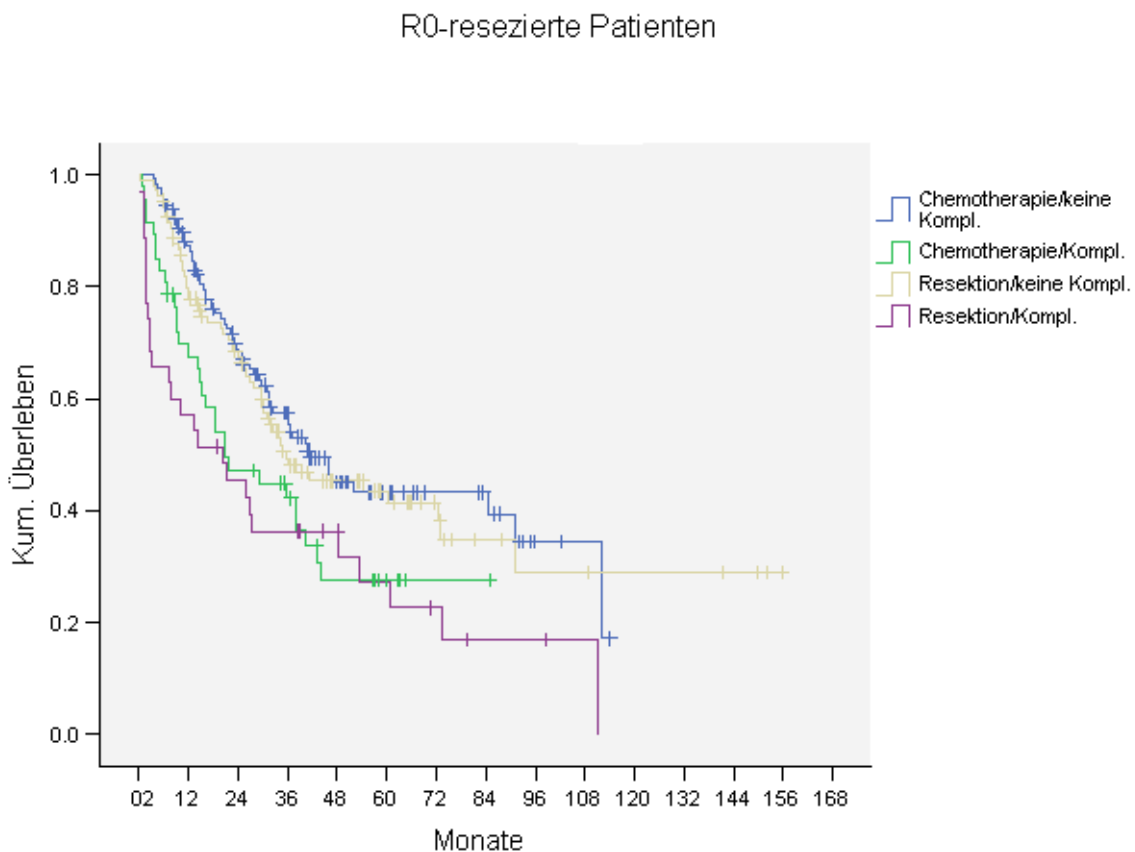


Abbildung 4: Überleben in den Behandlungsgruppen abhängig vom Auftreten von Komplikationen bei R0- resezierten Patienten

R1-/R2-resezierte Patienten

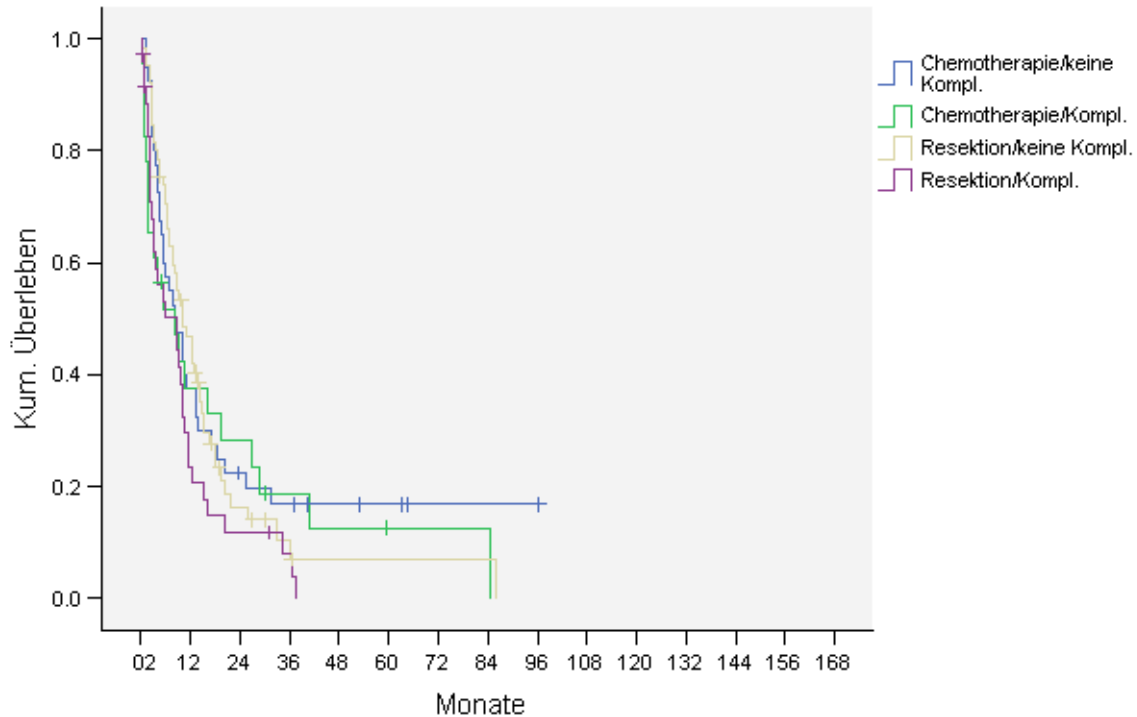


Abbildung 5: Überleben in den Behandlungsgruppen abhängig von Komplikationen bei R1- und R2- resezierten Patienten

4.12 Überleben nach neoadjuvanter Chemotherapie bzw. primärer Chirurgie in Abhängigkeit von Komplikationen und Tumorstadium bei R0- resezierten Patienten

Als nächster Schritt wurde der Einfluss der Komplikationen auf das Überleben bei R0 resezierten Tumoren in Abhängigkeit der Primärtumorkategorie separat untersucht.

Für die Tumorkategorien pT 1 und 2 ergaben sich folgende Überlebenszeiten:

In der CTX/OP- Gruppe zeigte sich hier eine mediane Überlebenszeit von 52,1 Monaten bei den Fällen ohne Komplikationen, der Faktor Komplikationen war mit einem Überleben von 38,2 Monaten korreliert.

Untersucht man die Gruppe der primär resezierten Patienten, verkürzte sich das mediane Überleben mit dem Auftreten von Komplikationen von 72,4 Monate auf 20,5 Monate. Dies führte zu einem signifikanten P-Wert von $p < 0,04$ (siehe Abbildung 6).

R0- resezierte Patienten T1/T2

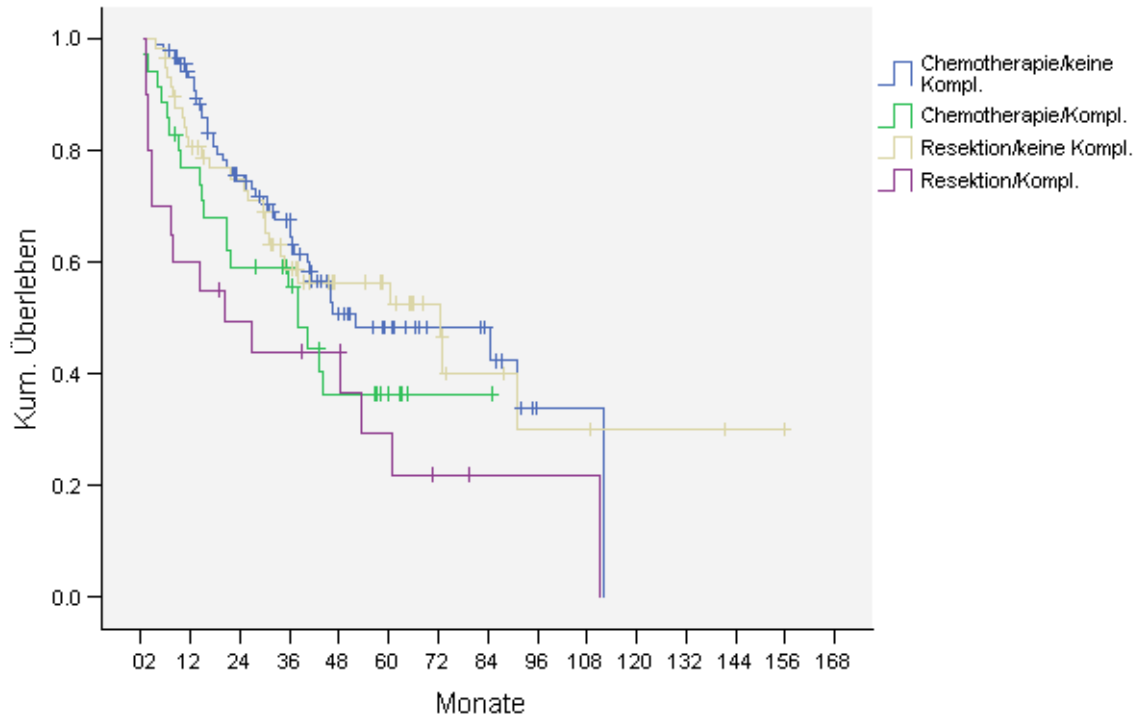


Abbildung 6: Überleben in den Behandlungsgruppen bei R0- resezierten Patienten im Tumorstadium T1 oder T2 abhängig vom Auftreten von Komplikationen

In den Stadien pT3 und 4 zeigten sich folgende Ergebnisse:

Das mediane Überleben in der CTX/OP-Gruppe betrug 24,1 Monate, wenn keine Komplikationen auftraten. Traten Komplikationen auf, lebten die Patienten im Median nur noch 9,2 Monate.

In der Gruppe der primär resezierten Patienten führten die Komplikationen bei den Tumoren dieser Stadien zu einer Verkürzung der medianen Überlebensdauer von 29,7 Monate auf 13,1 Monate (siehe Abbildung 7).

Auch hier erwies sich das Ergebnis mit einem p-Wert von 0,001 als hochsignifikant.

R0- resezierte Patienten T3/T4

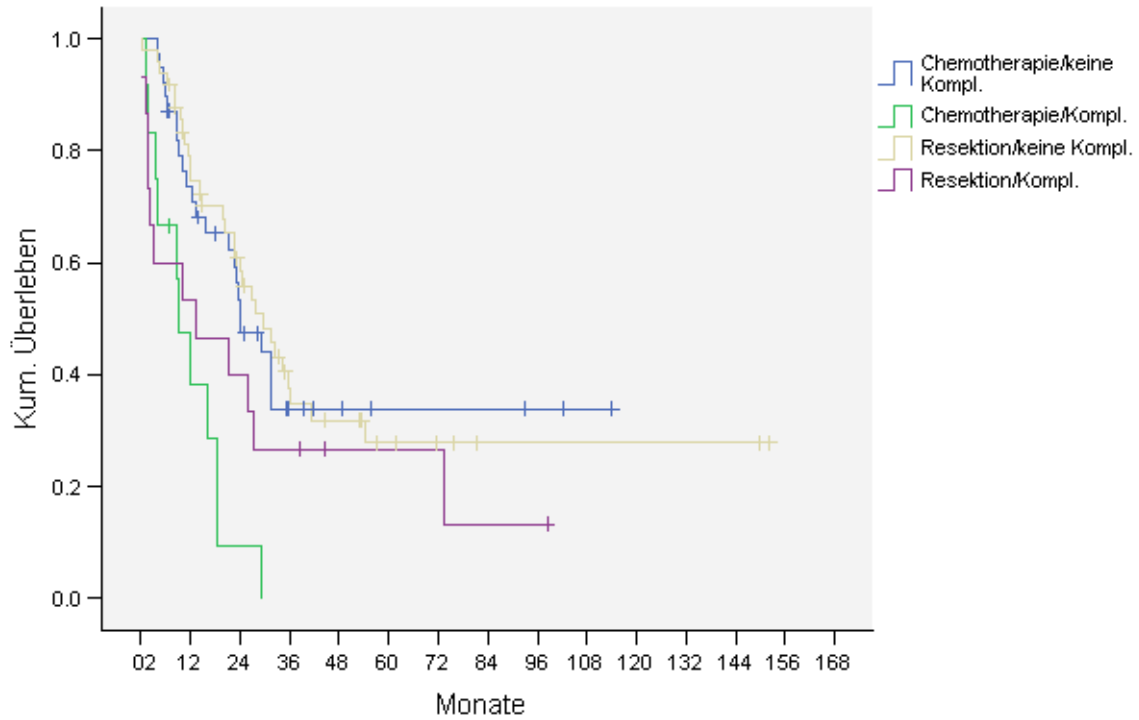


Abbildung 7: Überleben in den Behandlungsgruppen bei R0- resezierten Patienten mit Tumoren der Stadien T3 und T4 abhängig vom Auftreten von Komplikationen

5. Diskussion

5.1 Einführende Bemerkungen

Obwohl die Zahl der Neuerkrankungen an Magenkarzinomen in den letzten Jahrzehnten stetig abgenommen hat [41], darf die Bedeutung dieser Erkrankung nicht unterschätzt werden. Das Magenkarzinom gehört immer noch zu den häufigsten krebserkrankungsbedingten Todesursachen (Männer: Platz 4, Frauen: Platz: 6) [11]. Dies liegt unter anderem an der Verschiebung des Erkrankungsmusters. Bei den Karzinomen des gastroösophagealen Übergangs kam es zu einer relativen und absoluten Zunahme, während die prognostisch günstigeren distalen Karzinome abnahmen [28]. Dies stellt eine zusätzliche Herausforderung an den Chirurgen dar, da die proximalen Karzinome aufwendiger zu behandeln sind [17]. Es muss betont werden, dass die Prognose des Magenkarzinoms trotz ständiger Verbesserung der Therapiekonzepte weiterhin relativ schlecht bleibt. Eine kürzlich veröffentlichte Analyse aus Japan [73] an einem Patientenkollektiv von 7935 wegen eines Magenkarzinoms resezierten Patienten ergab eine Fünfjahresüberlebensrate von 68,2% für alle Patienten. Bei Betrachtung der einzelnen Tumorstadien zeigte sich eine deutliche Verschlechterung der Überlebensrate bei den fortgeschrittenen Tumoren. Während sie für das UICC Stadium I noch 89,9% betrug, sank sie für die Stadien III und IV, in denen sich bereits 60% der Patienten in Deutschland bei Erstdiagnose befinden [18], auf 43,5% bzw. lediglich noch 9,9%.

Die chirurgische Resektion stellt weiterhin die Hauptmodalität der Therapie des Magenkrebses dar. Es zeichnet sich, nach ersten Hinweisen aus Phase II Studien, nun auch in kontrollierten randomisierten Studien ein positiver Effekt multimodaler Therapiekonzepte ab [62]. Die neoadjuvante Chemotherapie führt dabei zu einer präoperativen Verkleinerung der Tumormassen und behandelt theoretisch auch klinisch okkulte Tumorzellen ausserhalb des Resektats. Bisher wird die Chemotherapie in multimodalen Konzepten allerdings noch nicht standardmäßig in der Behandlung von Magenkarzinomen angewendet, was auch an vermuteten Nachteilen und Nebenwirkungen dieser Behandlung liegen könnte. Die Gentherapie ist derzeit als rein experimentell einzustufen [102]. Unklar ist bisher, ob multimodale Therapien neben einer bereits demonstrierten Verbesserung der Prognose zu einer Erhöhung der Morbidität und Mortalität führen. Nachvollziehbar ist in diesem

Zusammenhang die ablehnende Haltung vieler Patienten gegenüber dem Einsatz einer CTX, meist aus Angst vor Nebenwirkungen der Substanzen auf ihren Körper, gerade wenn sie initial vom Hausarzt zu einem chirurgischen Eingriff eingewiesen wurden.

Zusätzlich werden auch ökonomische Aspekte diskutiert. Eine Chemotherapie führt zwar zu einer Verbesserung der Prognose, bringt aber einen erheblichen finanziellen Aufwand mit sich [45]. Vor diesem Hintergrund wird deutlich, wie wichtig es ist, die Vor- und Nachteile einer solchen Behandlung detailliert zu kennen.

Die Gastrektomie alleine birgt eine Vielzahl von Risiken bezüglich Morbidität und Mortalität, die in der Literatur ausführlich beschrieben wurden [19] [92]. Die Ergebnisse der Deutschen Magenkarzinomstudie belegen, dass die Anastomoseninsuffizienz insbesondere an der Ösophagojejunostomie die schwerwiegendste postoperative Komplikation nach Gastrektomie darstellt. Diese kann zunächst zum lokalen Sekretaustritt, später zur diffusen Peritonitis mit der Folge eines septischen Multiorganversagens führen. Trotz der Verbesserung der Anastomosentechnik und Einführung automatischer Nähapparate konnte dieses Problem bisher nicht gänzlich beseitigt werden. Insuffizienzen des Duodenalstumpfes oder der Roux Y- Anastomose sind weitaus seltener. Die zweitwichtigste chirurgische Komplikation ist die Entwicklung intraabdomineller Abszesse, die im Rahmen der Lymphadenektomie nach Splenektomie und insbesondere auch nach Pankreas-Linksresektion gehäuft vorkommt. Einen Ausweg bietet hier die pankreaserhaltende Splenektomie und eine sorgfältige Präparation der Lymphknoten am Pankreasoberrand. Nachblutungen gehören zu den typischen Komplikationen chirurgischer Eingriffe, sind bei der Gastrektomie jedoch nicht das prädominante Problem. Bei den allgemeinen Komplikationen führen die kardiopulmonalen Komplikationen, die je nach präoperativer Vorbelastung (Risikofaktoren) mehr oder weniger relevant sind. Grundsätzlich ist die erweiterte totale Gastrektomie mit einem höheren Morbiditäts- und Letalitätsrisiko behaftet als die subtotale Gastrektomie [19]. Das Ausmaß der Lymphadenektomie korrelierte besonders in der holländischen und englischen Magenkarzinomstudie signifikant mit der Rate an postoperativen Komplikationen [98]. Fraglich war trotz der Ergebnisse der britischen MAGIC- Studie, ob eine präoperative Chemotherapie die Komplikationsrate erhöht oder bei unveränderter Komplikationsrate die Schwere der

Vorkommnisse negativ beeinflusst. Die bisherigen Studien zur neoadjuvanten Chemotherapie beziehen sich meistens auf die Wirksamkeit und Durchführbarkeit der Schemata. An negativen Auswirkungen der Chemotherapie werden meist die akuten und seltener die späten Toxizitätserscheinungen der Chemotherapie beschrieben, jedoch nicht, bzw. nur sehr pauschal, welchen Effekt die Therapie im Zusammenhang mit der nachfolgenden Resektion hat.

Bezüglich der Erhöhung der Morbidität und Mortalität durch eine neoadjuvante Chemotherapie beim Magenkarzinom existieren bis heute nur spärliche Daten in der Literatur. In einer amerikanischen Studie von Marcus et al. [72] wird diese Fragestellung erstmals untersucht, allerdings an einer sehr kleinen und inhomogenen Patientengruppe. Es handelt sich um einen Vergleich von neoadjuvanter Chemotherapie mit nachfolgender Resektion in Kombination mit postoperativer intraperitonealer Chemotherapie (Chemo-Gruppe) gegenüber der alleinigen chirurgischen Therapie (Chirurgie-Gruppe). Diese Untersuchung ist deswegen nur bedingt mit der eigenen Analyse vergleichbar. Das Patientengut umfasste 29 Patienten in der Chemotherapie-Gruppe und 85 Patienten in der Chirurgie-Gruppe. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied der Komplikations- (41% vs. 39%, P-Wert nicht signifikant) und Mortalitätsraten (6,9% vs. 3,5%, P-Wert nicht signifikant) beider Behandlungsgruppen. Alle Patienten wurden in einer relativ kurzen Zeitperiode (weniger als zwei Jahre) und nach einem einzigen Chemotherapieprotokoll behandelt. Die Anzahl der untersuchten Patienten (n=29) im Chemotherapiearm ist verglichen mit der Kontrollgruppe geringer. In den Phase II-Studien, in denen die perioperative Morbidität und Mortalität der Magenresektion nach neoadjuvanter Chemotherapie näher beschrieben wird, fehlt naturgemäß ein Kontrollkollektiv ohne Chemotherapie. Lediglich die britische MAGIC Studie mit einem randomisierten Vergleich alleiniger Chirurgie mit der multimodalen Therapie hat einen ersten sicheren Hinweis auf die Unbedenklichkeit der CTX ergeben. Detaillierte Angaben sind jedoch nicht bekannt. Deshalb war es das Ziel der vorliegenden Studie, diese Frage an einer größeren Patientengruppe anhand einer Matched Pair-Analyse zu beantworten.

Chirurgische Therapie beim Magenkarzinom

Obwohl die totale Gastrektomie mit einer höheren Komplikationsrate behaftet ist als die subtotale Magenresektion [19], wächst aufgrund der Proximalisierung der Tumoren der Anteil der totalen Gastrektomien bzw. transhiatal erweiterten Eingriffe unter den Resektionen [1] [105]. Unumstrittenes Ziel einer Operation ist das Erreichen einer kompletten Resektion des Tumorgewebes sowohl makroskopisch als auch mikroskopisch (sogenannte R0-Resektion). Die R0-Resektion ist der wichtigste Prognosefaktor nach einer Gastrektomie [99] [50].

Kontrovers in der Literatur diskutiert wurde das Ausmaß der Lymphadenektomie. Während in Japan mindestens eine D2-Dissektion der Lymphknoten als Standard gilt, sehen Chirurgen der westlichen Hemisphäre einen Anstieg der Morbidität und Mortalität bei D1- gegenüber D2-Dissektion [24] [15].

Im Gegensatz zu dieser Auffassung stehen jedoch die Ergebnisse der Deutschen Magenkarzinomstudie von 1992. Diese belegen, dass die ausgedehnte Resektion der Lymphknoten besonders in erfahrenen Zentren gegenüber der Standarddissektion keine Nachteile hatte und zudem die Prognose in den Stadien UICC II + IIIA deutlich verbessert [99]. Diese Beobachtung konnte von anderen Gruppen bestätigt werden [89] [112]. Möglich ist, dass die schlechteren Resultate der radikaleren Dissektion zusätzlich zum Dissektionsausmaß auch andere Ursachen haben. Eine japanische Arbeitsgruppe vermutet, dass ein größeres Körperfettvolumen von Patienten der westlichen Hemisphäre für die höhere Morbidität verantwortlich sein könnte [42].

Trotz dieser Detaildiskussionen haben sich die Ergebnisse der Magen Chirurgie in den letzten Jahrzehnten insgesamt verbessert. Morbiditäts- [36] und Mortalitätsraten konnten deutlich gesenkt werden [1].

Neoadjuvante Chemotherapie beim Magenkarzinom

Die bisherigen Studien zur neoadjuvanten Chemotherapie beim Magenkarzinom haben neben der Dosisfindung die positiven Effekte der Therapie auf das Überleben demonstriert. Wenig beachtet wurde die Frage, ob diese Form der Therapie neben ihren Vorteilen auch Nachteile im Sinne einer Erhöhung des Risikos besonders für die nachfolgende Resektion mit sich bringen könne.

Die neoadjuvante Chemotherapie wird derzeit vorrangig bei lokal fortgeschrittenen Magenkarzinomen angewendet. Initiales Ziel dieser Behandlung war es zunächst, primär nicht resezierbare Tumore zu verkleinern und so eine kurative Resektion überhaupt zu ermöglichen. Folgerichtig wirkt auch bei potentiell resektablen Magenkarzinomen das Therapiekonzept prognoseverbessernd. Durch die Chemotherapie erfolgt eine Tumorverkleinerung, es lassen sich mehr Tumoren R0-resezieren und es werden mutmaßlich vorhandene Mikrometastasen frühzeitig zerstört und damit die Etablierung mutmaßlich verhindert [37]. Aus dieser Sichtweise betrachtet könnte sich die neoadjuvante Chemotherapie durch den Rückgang der fortgeschrittenen Tumore indirekt positiv auf die Komplikationsrate auswirken. Mehrere Studien zeigten einen positiven Effekt der neoadjuvanten Chemotherapie auf die Prognose der Patienten [3] [23] [33] [49] [80] [84]. Eine Auflistung der Studien zeigt Tabelle 19.

Tabelle 19: Studien zur neoadjuvanten Chemotherapie

(EAP Etoposid, Doxorubicin und Cisplatin; FAMTX 5-Fluoruracil, Doxorubicin, Methotrexat; 5-FU 5-Fluoruracil; INF Interferon alpha 2b; PLF Cisplatin, Leukovorin und 5-Fluoruracil; IP= intraperitoneal; FUDR Floxuridine; ECF Epirubicin, Cisplatin, Fluoruracil)

Studie	Präoperative Chemotherapie	Postoperative Chemotherapie	Zahl d. Patienten N=	R-0 Resektion (%)	Mittlere Überlebenszeit (Monate)
Fink 1995 [33]	EAP (3 Zyklen)	Keine	30	80%	17
Kelsen 1996 [49]	FAMTX (3 Zyklen)	5-FU/ Cisplatin	56	61%	15,3
Ajani 1999 [3]	5-FU/ INF/ Cisplatin (5 Zyklen)	Keine	30	83%	30
Ott 2003 [84]	PLF (2 Zyklen)	Keine	42	76%	25,4
Newman 2005 [80]	Irinotecan/ Cisplatin (2 Zyklen)	IP FUDR/ Cisplatin (2 Zyklen)	32	78%	36,5
Cunningham 2006 [23]	ECF (3 Zyklen) vs. keine	ECF (3 Zyklen) vs. keine	250 vs. 253	69,3% vs. 66,4%	Keine Angaben

Response

Von der neoadjuvanten Chemotherapie profitieren besonders Patienten, deren Tumor auf die Chemotherapie anspricht. Dieses Ansprechen stellt einen wichtigen Prognosefaktor in der Therapie des Magenkarzinom dar [65]. Würde sich die neoadjuvante Chemotherapie negativ auf die Komplikationsrate auswirken, wäre es zudem wichtig, eine unnötige bzw. unnötig lange Verabreichung von Chemotherapie zu vermeiden. Dafür ist es Voraussetzung, frühzeitig, im besten Falle vor oder während der Chemotherapie, das Ansprechen auf die Therapie zu erkennen. Bisher konnte die Regression des Tumors erst nach der histopathologischen Aufarbeitung des resezierten Gewebes eindeutig festgestellt werden [101]. Eine von Becker et al. entwickelte Klassifikation zur Beschreibung des histopathologischen Regressionsgrades hat sich dabei als prognoseassoziiert erwiesen [10].

Es ist ein Anliegen der aktuellen Forschung, Methoden zu entwickeln, um das Ansprechen frühzeitig zu erkennen. Somit könnte eine ohnehin unwirksame und möglicherweise toxische Chemotherapie vorzeitig beendet werden. Eine Möglichkeit hierzu bietet die Messung der Glukoseaufnahme in das Tumorgewebe durch die Positronenemissionstomographie (PET). Ott et al. erhielten durch die Messung mittels FDG-PET (Fluorodeoxyglukose- PET) bei 77% der Responder und bei 86% der Nonresponder eine korrekte Vorhersage des histopathologischen Ansprechens des Tumors auf die Chemotherapie [83]. Vergleichbar gute Ergebnisse zeigte diese Methode auch bei anderen Tumorarten wie z.B. dem Ovarialkarzinom [6] und wäre somit zur Erhöhung der Sicherheit der multimodalen Therapie anzusehen.

Adjuvante Chemotherapie beim Magenkarzinom

Eine adjuvante Chemotherapie wird nach einer kurativen Resektion (R0) verabreicht, um die Gefahr eines Rezidivs zu mindern oder gar auszuschalten [37]. Die postoperative Chemotherapie alleine konnte bisher, bezüglich einer Prognoseverbesserung, nicht als wirksam bewiesen werden [70] [37] [110] [59]. In den USA konnte in einer randomisierten Phase III Studie erstmals ein positiver Effekt auf das Überleben bei der Kombination der CTX mit einer Radiotherapie gezeigt werden [69]. Auch wenn Subgruppen in einzelnen Studien von der Anwendung adjuvanter Chemotherapie profitieren, sind die Daten nicht überzeugend genug, um sie als Standardtherapie für alle Patienten einzusetzen. Zu berücksichtigen ist, dass sich die Chemotherapie offensichtlich im postoperativen Setting toxischer auswirkt

als präoperativ. Durch die vorangegangene große Operation befinden sich die Patienten oft in einem reduzierten Allgemeinzustand. Die Behandlung wird daher deutlich schlechter toleriert und es kommt zu stärkeren Nebenwirkungen der Substanzen [62].

Aus diesen Gründen ist die adjuvante Chemotherapie zur Behandlung des Magenkarzinoms zumindest in Europa heutzutage in den Hintergrund gerückt. Das Interesse liegt verstärkt bei der neoadjuvanten Behandlung.

5.2 Diskussion der Methoden

Diagnostik und Staging

Die Patienten der vorliegenden Datenanalyse wurden alle ausführlichen und standardisierten Diagnostik- und Stagingmaßnahmen unterzogen.

Das Hauptwerkzeug in der Diagnostik des Magenkarzinoms ist die Ösophagogastroduodenoskopie mit histologischer Sicherung durch multiple Biopsieentnahme. Bei einer Anzahl von 7 entnommenen Biopsien wird durch dieses Verfahren eine Treffsicherheit von über 96% erreicht [38]. Die histologische Aufarbeitung erfolgte bei den Patienten entsprechend den Vorgaben aus der Deutschen Magenkarzinomstudie [18] und folgt den Richtlinien der UICC zur Klassifizierung der Tumore. Wichtig für die Entscheidung über die Durchführung einer neoadjuvanten Chemotherapie ist die genaue Tiefenausdehnung und lymphatische Metastasierung des Tumors, wozu die endoskopische Ultraschalluntersuchung (EUS) nähere Informationen liefert. Die Genauigkeit des EUS hinsichtlich des T- Stadiums liegt bei 71% und für das N-Stadium bei 78% [88].

Die Informationen, die durch ein ausführliches und standardisiertes Staging gewonnen werden, sind die Basis für eine multimodale Therapie, da diese weder bei Frühkarzinomen noch bei metastasierten Karzinomen durchgeführt werden sollte. Im Rahmen der Diagnostik und des Stagings muss auch eine ausführliche Risikoanalyse bezüglich des individuellen Operationsrisikos stattfinden, da durch eine entsprechende Patientenselektion bzw. die Verbesserung des präoperativen Allgemeinzustandes die postoperative Morbidität und Mortalität nachweislich positiv beeinflusst werden können [101].

Chemotherapieschemata

Unsere Patienten wurden alle mit Cisplatin basierten Chemotherapieschemata behandelt. Bei den meisten Patienten erfolgte die Therapie mit einer Kombination aus Cisplatin, 5-Fluoruracil und Leukovorin (PLF- Schema) [84] [76]. Die in der vorliegenden Arbeit beobachteten Ergebnisse lassen sich höchstwahrscheinlich nicht nur auf das PLF- Protokoll übertragen, sondern gelten für die neoadjuvante Chemotherapie beim Magenkarzinom im Allgemeinen, da im Wesentlichen platinhaltige Kombinationen Anwendung finden. Dieses Schema gilt in Europa

sowohl bei der neoadjuvanten als auch der palliativen Chemotherapie des Magenkarzinoms als eines der Standardtherapieformen [74]. Verschiedene Kombinationen der Substanzen wurden getestet auf der Suche nach einem wirksamen und gleichzeitig gut verträglichem Schema. Zum Einsatz kommt vor allem Cisplatin in Kombination mit 5-Fluoruracil. Andere Substanzen wie Taxane erwiesen sich in neuen Studien zwar als wirksam, gingen aber mit zusätzlicher Toxizität einher [74]. Die Nebenwirkungen sind ein bekanntes Problem der Chemotherapie, weswegen mehrere Schemata nach Erprobung in einer Phase II- Studie wieder verlassen werden mussten. Das Hauptproblem stellt die toxische Wirkung auf das Knochenmark dar, durch die es zur Neutropenie und Thrombozytopenie kommt [29]. Weitere häufig vorkommende Nebenwirkungen sind Nausea und Emesis, Diarrhoe, Müdigkeit, Gewichtsverlust, Alopezie und Infektionen. Diese Effekte zeigten sich in unterschiedlichen Ausprägungen auch bei den oben verglichenen Studien. Es ergaben sich nur selten Toxizitätserscheinungen des Grades III und IV nach WHO (siehe Tab. A6 im Anhang), was für eine gute Durchführbarkeit der Therapie bei akzeptabler Toxizität spricht [3] [49] [80] [84]. Insgesamt wurden eine Reihe von Protokollen in verschiedenen kleinen Phase II-Studien untersucht, zum Teil auch unter Hinzunahme eines Kontrollkollektivs mit ausschließlicher Operation. Unterschiede in der Patientenauswahl und den Behandlungskonzepten machen aber einen Vergleich der Ergebnisse schwierig. Sie zeigen im Allgemeinen, dass die neoadjuvante Chemotherapie gut durchführbar ist und die Tumorgröße zu verkleinern vermag.

Operationsverfahren

Die Resektionen wurden nach einer in der Klinik standardisierten Operationstechnik durchgeführt. Diese Tatsache zeichnet die vorliegende Studie gegenüber multizentrischen Datenerhebungen aus. Das Operationsausmaß wurde der Lokalisation des Primärtumors angepasst und erstreckt sich von der subtotalen distalen Resektion bei Antrumkarzinomen bis zur am häufigsten durchgeführten transhiatal erweiterten totalen Gastrektomie bei proximalem Tumorsitz [17]. Bei allen Patienten wurde in beiden Vergleichsgruppen eine D2-Lymphknotendisektion durchgeführt.

Studienplanung

Die sicherste Klärung der Frage nach Unterschieden in der Inzidenz von postoperativen Komplikationen in beiden Patientenkollektiven wäre eine große, prospektiv angelegte randomisierte Studie mit zwei Behandlungsarmen, die hinsichtlich der Komplikationen im Detail ausführlich genug ist. Dieses Vorgehen ist aber heutzutage schwer zu realisieren, da der prognostische Nutzen der neoadjuvanten Chemotherapie bereits erwiesen ist. Daher sollten möglichst alle Patienten, die sich nach den Ein- und Ausschlusskriterien für die Therapie eignen, dieser Behandlung zugeführt werden. Außerdem wäre die Laufzeit der Studie bei dem Ziel, ein vergleichbar großes Patientenkollektiv zu untersuchen, sehr lang. Bis zur Veröffentlichung der ersten Ergebnisse würden noch einige Jahre vergehen.

Für die vorliegende Studie wurden Patientendaten, die über Jahre hinweg prospektiv in einer Datenbank erfasst wurden, retrospektiv hinsichtlich der Fragestellung nach postoperativen Komplikationen analysiert. Um statistisch aussagekräftige und eindeutige Ergebnisse zu erhalten, wurden anhand von Paarbildungen zwei Patientengruppen gegenübergestellt, die sich bis auf die neoadjuvant verabreichte Chemotherapie möglichst ähnlich sind.

Da alle Patienten im Klinikum Rechts der Isar in München operiert wurden, ist die Standardisierung der Behandlung trotz der langen Laufzeit gegeben.

Fehlerquellen

Störfaktoren bei der Analyse von Therapiedaten sind z.B. die Länge des Beobachtungszeitraumes (Datenqualität), Ungenauigkeiten in der Bezeichnung der Eingabefelder, eine Überschneidung der Inhalte durch Doppelbenennungen und unterschiedliche Eingabepersonen als Quelle von Fehlern (Verwechslungen). Letztendlich stellt auch die Nachsorge der Patienten ein Problem dar. So gibt es auch in dieser Studie eine gewisse Anzahl an Patienten, die hinsichtlich der Überlebensdaten nicht nachverfolgt werden konnten (lost to follow-up).

5.3 Diskussion der Ergebnisse

5.3.1 Patienten- und Tumorcharakteristika

Etwa 70% der ausgewählten Studienteilnehmer waren Männer, in der gesamten Datenbank betrug zu diesem Zeitpunkt der Anteil der Männer 65%. Dies entspricht der üblichen Geschlechterverteilung der Magenkarzinome in Deutschland [18] [11].

Obwohl das Merkmal Alter eines der Matching Kriterien darstellte, war es nicht immer möglich, zwei Patienten exakt gleichen Alters gegenüberzustellen, die sich auch hinsichtlich der anderen Kriterien entsprachen. Ein signifikanter Unterschied in der Altersverteilung der Patienten zwischen beiden Behandlungsgruppen ergab sich dabei jedoch nur bei den über 70 jährigen, die über einen langen Zeitraum aus Sicherheitsgründen von einer neoadjuvanten CTX ausgeschlossen wurden. Insgesamt war das mediane Alter in der Resektionsgruppe etwa zwei Jahre höher als in der Chemotherapiegruppe [7].

Die Lokalisationen der Tumore unterschieden sich nicht zwischen beiden Behandlungsgruppen. Am häufigsten kamen proximale Karzinome vor (60,2% bzw. 57,7%), danach folgten Karzinome im mittleren (21,5% bzw. 20,7) und distalen (10,6% bzw. 14,6%) Drittel des Magens. Ein Befall des gesamten Magens zeigte sich in beiden Gruppen wesentlich seltener (7,7% bzw. 6,9%). Diese Verteilung deckt sich mit der allgemeinen Inzidenz der Magenkarzinomlokalisierung, bei der proximale Tumore immer häufiger werden, während die distalen relativ und absolut abnehmen [1] [27] [41].

Eine transhiatale Erweiterung der Gastrektomien wurde bei 47,6% der vorbehandelten Patienten und bei 43,1% der primär resezierten Patienten durchgeführt. In der Chemotherapiegruppe befanden sich postoperativ nur 42,3% der Tumore in fortgeschritteneren Stadien (T3/T4) gegenüber 57,7% in der Resektionsgruppe. Dies spricht für ein positives Ansprechen der Tumore auf die Chemotherapie im Sinne eines 'downsizing'.

Erwartungsgemäß lag der Anteil der R0- resezierten Patienten in der vorbehandelten Gruppe höher als bei alleiniger Resektion (73,2% vs. 57,7%). Weiterhin wies die OP-Gruppe den größeren Anteil an R2- Resektionen auf (25,2% vs. 11,8%). Diese Ergebnisse belegen die bekannte positive Wirkung der neoadjuvanten Chemotherapie auf den Residualtumorstatus [33] [3] [84] [80] [23].

5.3.2 Morbidität und Mortalität

Die Komplikationsraten und die postoperative Letalität lagen in der CTX-Gruppe bei 29,3% bzw. 3,7% vs. 28,9% bzw. 6,5% in der Resektionsgruppe. Diese Raten sind vergleichbar mit den Ergebnissen anderer Publikationen (siehe Tabelle 20), in denen die Morbidität und Mortalität bei Magenresektion mit oder ohne vorausgegangene Chemotherapie beschrieben wurden. Die neuesten Ergebnisse der MAGIC Studie [23], die die alleinige chirurgische Therapie mit der chirurgischen Therapie kombiniert mit perioperativer Chemotherapie (3 Zyklen ECF präoperativ, 3 Zyklen ECF postoperativ) vergleicht, ergaben eine Morbiditätsrate von 45,7% in der Chemotherapiegruppe und 45,3% in der Resektionsgruppe. Die Mortalitätsraten lagen bei 5,6% bzw. 5,9%. Diese Ergebnisse sind nur bedingt mit der vorliegenden Studie vergleichbar, da das Behandlungsprotokoll der MAGIC Studie sowohl eine prä- als auch postoperative Chemotherapie umfasst. Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass nur 54,8% der Patienten in der Chemotherapiegruppe die postoperative Therapie begannen und hiervon wiederum nur 75,8% die vorgesehenen 3 Zyklen vollendeten.

Tabelle 20: Postoperative Morbidität und Mortalität mit oder ohne präoperative Chemotherapie (k.A.= keine Angaben)

Publikation	Patientenzahl	Morbidität	Mortalität
Resektion nach präoperativer Chemotherapie			
Schuhmacher et al. 2001 [96]	N=36	28%	2,8%
Ott et al. 2003 [84]	N=42	19%	0%
Barone et al. 2004 [8]	N=25	20%	k.A.
Newman et al. 2005 [80]	N= 29	34,5%	6,9%
Cunningham et al. 2006 (Chemotherapie-Arm) [23]	N= 250	45,7%	5,6%
Primäre Resektion ohne Chemotherapie			
De Manzoni et al. 2002 [26]	N= 96	28%	6,7%
Zilberstein et al. 2004 [112]	N=100	32%	8%
Biffi et al. 2006 [12]	N= 250	18%	1,2%
Cunningham et al. 2006 (Chirurgie-Arm) [23]	N= 253	45,3%	5,9%

Eine Erklärung für unterschiedlich hohe Komplikations- und Mortalitätsraten nach Magenresektionen allgemein könnte in der technischen Kompetenz und Erfahrung des operierenden Chirurgen liegen. Dementsprechende Untersuchungen ergaben z.B. für die Ösophagektomie eine signifikant erhöhte Mortalitätsrate bei Chirurgen, die fünf oder weniger derartiger Operationen pro Jahr durchführten im Vergleich zu Chirurgen mit mehr als fünf Ösophagektomien pro Jahr [77]. Die totale Gastrektomie mit adäquater Lymphadenektomie ist ein technisch anspruchsvoller Eingriff und sollte deswegen von erfahrenen Chirurgen in spezialisierten Zentren durchgeführt werden, die Teil eines multidisziplinären Teams zur individuellen Betreuung des Patienten sind [5].

5.3.3 Inzidenz von Komplikationen innerhalb beider Gruppen

Die Vermutung, eine systemische Chemotherapie beeinflusse bzw. schwäche den Organismus derart, dass sich auch das Spektrum der Komplikationsarten verändere, liegt unter Berücksichtigung der Wirkungsweise der Substanzen nahe.

Bei anderen Krebsarten wie beispielsweise Lebermetastasen existieren widersprüchliche Daten hinsichtlich der Komplikationsraten nach neoadjuvanter Therapie. Offensichtlich erfolgt eine Schädigung auch der gesunden Leberstruktur. Daraus resultieren technische Probleme bei der Leberteileresektion [13]. Parikh beschreibt hingegen in einer Untersuchung an 108 Patienten mit einem in die Leber metastasierten Kolonkarzinom die Auswirkungen auf eine Leberresektion. Hier fand sich kein signifikanter Unterschied der Komplikationsrate zwischen drei untersuchten Gruppen, welche entweder keine Chemotherapie (Gruppe I), 5-FU und Leukovorin (Gruppe II) oder 5-FU, Leukovorin und das CPT-11-Schema (Irinotecan) (Gruppe III) erhalten hatten. Untersucht wurden Komplikationen wie Pneumonien, Wundinfektionen, abdominale Abszesse, Lecks der Gallengänge und Leberinsuffizienz. Jedoch zeigte sich auch bei diesen Patienten vermehrt eine Leberverfettung bei den neoadjuvant vorbehandelten Patienten gegenüber jenen, welche keine Chemotherapie erhalten hatten (I: 36% vs. II: 43% vs. III: 65%, $p=0,03$). [85]. Auch beim Ösophaguskarzinom sind die Nebenwirkungen der neoadjuvanten Therapie bekannt. In einer Zusammenfassung mehrerer Phase II- Studien von Bosset et al. zur präoperativen Radiochemotherapie ist die Therapie mit einer Mortalitätsrate von zwei bis acht Prozent, hauptsächlich durch Sepsis, Pneumonie und ARDS bedingt, assoziiert. Daneben zeigte sich bei bis zu 80% der Patienten

eine schwere Ösophagitis bei Behandlung mit 5-Fluoruracil. Die postoperative Mortalität lag bei 2-18% der Patienten und war in erster Linie durch Sepsis und ARDS bedingt [16].

Unsere Untersuchungen ergaben jedoch für das Magenkarzinom keine signifikanten Unterschiede im Komplikationsspektrum zwischen den beiden Gruppen. Die häufigsten Komplikationen in unserem Patientengut waren kardiopulmonale Komplikationen, die insgesamt bei 37 Patienten auftraten. Danach folgten intraabdominelle Abszesse (n=36) und Nahtinsuffizienzen (n= 30), vor allem an der Ösophagojejunostomie (n= 19). Weitere Probleme wie Wundheilungsstörungen einschließlich Rupturen (n= 24), Nachblutungen (n= 17) und postoperative Darmatonie (Ileus) (n= 6) zeigten sich seltener.

Auch in der Literatur gehören kardiopulmonale Störungen, Nahtinsuffizienzen, abdominelle Abszesse und Wundinfektionen zu den am häufigsten beobachteten Komplikationen nach Gastrektomie [15] [108] [105] [19]. Die hohe Anzahl der kardiopulmonalen Komplikationen steht in engem Zusammenhang mit der Zahl der multimorbiden Patienten in beiden Gruppen. Insgesamt waren 43,5% aller Patienten von Begleiterkrankungen betroffen, genauer betrachtet 37,4% der vorbehandelten und 49,6% der primär resezierten Patienten.

Unsere Ergebnisse belegen, dass die Magenresektion mit Risiken behaftet ist, und bestätigen die aus der Literatur bekannten Komplikationen. Sie beinhalten jedoch auch, dass die Verabreichung von systemischer Chemotherapie vor der Operation keinen Einfluss auf die Häufigkeit und Art sowie die Schwere der Komplikationen hat und damit als sicher gelten kann.

5.3.4 Beeinflussung der Komplikationen durch einzelne Variablen

Ein weiteres Anliegen war es, aufzudecken, ob nach systemischer Chemotherapie bestimmte Variablen Einfluss auf das Auftreten von Komplikationen haben.

Zur Beantwortung der Frage, ob sich die Chemotherapie auf einzelne Subgruppen der Patienten negativ auswirkt, wurden die Komplikationsraten in der vorliegenden Studie für die Subgruppen getrennt nach den Kriterien Alter, Geschlecht, Tumorlokalisierung, T-Stadium, N- Stadium, OP-Erweiterung, Rekonstruktionsart, Residualtumorstatus und Existenz von Begleiterkrankungen berechnet.

Alter und Geschlecht

Im vorliegenden Patientengut konnte keine deutliche Differenz der Komplikationsraten zwischen den Altersgruppen festgestellt werden. Außerdem zeigten sich Komplikationen in den Behandlungsgruppen, nach Altersklassen aufgeteilt, ungefähr gleich häufig (<60 Jahre: CTX/OP-Gruppe 29,3%, OP-Gruppe 29,9%; >60 Jahre: CTX/OP-Gruppe: 29,2%, OP-Gruppe 27,7%).

Aus der Literatur ist bekannt, dass das Risiko für Abszesse im Pankreasbereich mit zunehmendem Alter und Body-mass-Index ansteigt [47]. In mehreren Publikationen wurden deutliche Unterschiede zwischen jungen und älteren Patienten sowohl im klinischen Verlauf als auch hinsichtlich histopathologischer Faktoren bei Magenkrebspatienten beschrieben [71] [56]. Demnach sind bei den älteren Menschen mehr Männer von der Krankheit betroffen, die Tumore sind meist besser differenziert, befinden sich aber oft in fortgeschritteneren Stadien. Bezüglich einer negativen Beeinflussung der postoperativen Morbidität und Mortalität durch ein höheres Alter finden sich in der Literatur teils widersprüchliche Aussagen. Eine Serie von spezifischen Vergleichsuntersuchungen ergab für die Komplikationen Raten von 16-22% bei den älteren und 16,9-21% bei den jüngeren Patienten [22] [31] [32]. Die schlechtere Prognose der älteren Betroffenen sei durch im Alter vermehrt auftretende Begleiterkrankungen bedingt [56] [31].

Eine kürzlich veröffentlichte Studie zur Untersuchung des Überlebens nach Gastrektomie bei jüngeren Patienten ergab gleich hohe Morbiditätsrate für alle Altersklassen [60]. Es zeigte sich jedoch, dass die Patienten unter 45 Jahren ein besseres Gesamtüberleben aufweisen, bei Betrachtung der Überlebensraten von Patienten einzelner Tumorstadien unterschieden sich die Zahlen jedoch nicht deutlich bei alten und jungen Patienten. Somit kamen die Autoren zu dem Schluss, dass das hohe Alter zwar einen unabhängigen negativen Prognosefaktor darstellt, aber das Langzeitergebnis letztendlich vom Tumorstadium abhängt. Auch Bittner et al. kamen durch ihre Studie zur Gastrektomie an Patienten über 70 Jahren zu dem Ergebnis, dass die Gastrektomie mit radikaler Lymphadenektomie auch bei älteren Patienten ein sicheres Verfahren darstellt [14]. Sauvanet et al. untersuchten die postoperative Mortalität und Morbidität nach Resektion des gastroösophagealen Übergangs beim Magenkarzinom, allerdings nicht in Zusammenhang mit der Verabreichung von Chemotherapie [92]. In der univariaten Analyse erwiesen sich die

Faktoren Operationsjahr, Alter über 60 Jahre und höherer ASA – Score als prognostisch bedeutsam hinsichtlich der Mortalität. In der multivariaten Analyse traf dies jedoch nur für das Operationsjahr und den ASA- Score zu. Ein prädiktiver Zusammenhang mit der Gesamtmorbidität zeigte sich sowohl in uni- als auch multivariaten Analysen für die Faktoren Alter über 60 Jahre, männliches Geschlecht, hoher ASA- Score und proximale Lokalisation der Anastomose.

Die neoadjuvante Chemotherapie zeigte bei uns im Zusammenhang mit dem Alter keinen Einfluss auf die Komplikationsrate. Dennoch ist zu bedenken, dass sich in der Altersgruppe der über Siebzigjährigen gerade in der vorbehandelten Gruppe nur wenige Patienten befanden (n=17) und das maximale Alter bei 75 Jahren lag, da Patienten über 75 Jahre aufgrund der zum Analysezeitpunkt geltenden Ausschlusskriterien nur in Ausnahmefällen eine Chemotherapie erhalten. Daher sind die Aussagen für diese Altersklasse nur bedingt aussagekräftig. Weitere Studien zur speziellen Beobachtung älterer Patienten sollten folgen, um endgültig festzustellen, ob die systemische Chemotherapie auch im hohen Alter ohne zusätzliche Risiken verabreicht werden kann.

Eine schwächere Konstitution der Männer, wie sie in früheren Studien beschrieben wurde [92], konnte in unserem Patientengut nicht belegt werden. Nach der prozentualen Verteilung kam es in der chemotherapierten Gruppe bei den Frauen geringfügig häufiger zu Komplikationen als bei den Männern (30,0% vs. 29,0%). In der alleinigen Resektionsgruppe traten deutlich weniger Komplikationen bei den Frauen auf als bei den Männern (24,3% vs. 30,7%). Die Unterschiede waren aber nicht signifikant. Eine mögliche Erklärung könnte eine stärkere Schwächung des Allgemeinzustandes durch die Chemotherapie bei Frauen sein.

Tumorlokalisierung

Bei unseren Patienten zeigt sich kein signifikanter Unterschied der Komplikationsraten zwischen der CTX/OP- und der OP-Gruppe. Deutlich wurde, dass bei einem Totalkarzinom die Zahl der Komplikationen allgemein am höchsten war. Auch die proximalen Tumore wiesen eine geringfügig höhere Komplikationsrate als die mittleren und distalen Tumore auf. Die Werte erreichten aber alle keine statistische Signifikanz. Einzelne Autoren berichten in der Literatur über vermehrte Komplikationen bei der Resektion proximaler Tumore [105]. Dies liegt aber sicher

auch an den damit verbundenen OP- Erweiterungen. Vielmehr spielt die Lokalisation eine wichtige Rolle für das Langzeitüberleben der Patienten, wonach Patienten mit proximalen Tumoren eine schlechtere Prognose haben [103].

T und N- Stadium

Es scheint nahe liegend, dass sich bei fortgeschrittenen Tumoren das Ausmaß der Operation vergrößert und es somit vermehrt zu Komplikationen kommt [19]. Unsere Patienten zeigten in allen Tumorstadien keine signifikanten Unterschiede der Komplikationsraten, weder mit oder ohne Chemotherapie. Auffällig war jedoch, dass es in der OP-Gruppe bei den Patienten mit Tumoren der T-Stadien 3 und 4 zu deutlich mehr Komplikationen kam als bei den Patienten mit Tumoren der Stadien T 1 und 2 (32,4% vs. 24,0%). In der CTX/OP-Gruppe war dieser Unterschied nicht so stark ausgeprägt (29,8% vs. 28,9%). Diese Ergebnisse unterstützen unsere Hypothese, dass die Chemotherapie keine negative Wirkung auf die Morbiditätsrate hat. Sie deuten eher an, dass sie sich bei den weiter fortgeschrittenen Tumoren positiv auswirkt.

Bezüglich des Befalls der Lymphknoten ergab sich in der vorbehandelten Gruppe eine höhere Zahl an Patienten ohne Lymphknotenbefall (N0= 33,3%, N+= 66,7%) als in der Resektionsgruppe (N0= 15,4%, N+= 84,6%). Dies verdeutlicht ebenfalls die positive Wirkung der Chemotherapie auf den Lymphknotenbefall. Die Komplikationsrate lag in beiden Behandlungsgruppen bei befallenen Lymphknoten höher, die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen waren wiederum nicht signifikant. Eine Beeinflussung der Komplikationen durch die Chemotherapie konnte somit für die einzelnen Subgruppen nicht nachgewiesen werden.

OP- Erweiterung

Ein Anstieg der postoperativen Morbidität und Mortalität durch OP- Erweiterungen ist für die Splenektomie und die Pankreasresektion hinlänglich bekannt [46] [61] [91]. Es wäre denkbar, dass dieses Risiko durch die Verabreichung systemischer Chemotherapeutika zusätzlich erhöht wird oder die Schwere der Komplikationen durch die neoadjuvante CTX zunimmt.

Splenektomie und Pankreasresektion führten erwartungsgemäß in beiden Gruppen häufiger zu Komplikationen als ohne diese Erweiterungen. Weiterhin zeigten unsere Patienten auch nach Kolonresektion häufiger Komplikationen. Bezogen auf die Behandlungsgruppen unterschieden sich auch hier die Zahlen nicht signifikant, somit konnte auch hier keine Beeinflussung durch die Chemotherapie nachgewiesen werden.

Rekonstruktion

In unserem Patientengut wurde am häufigsten eine Ösophagojejunostomie mit Einleitung der vom Duodenum kommenden Schlinge nach Roux-Y durchgeführt. Dies entspricht dem international gebräuchlichsten Rekonstruktionsverfahren [94]. Komplikationen zeigten sich bei dieser Technik seltener als bei den anderen angewendeten Techniken. Ein Anstieg der Komplikationsrate bei den neoadjuvant vorbehandelten Patienten konnte auch hier nicht festgestellt werden, sie lag sogar etwas unter der der primär Resezierten (25,9% vs. 27,9%), wobei die Differenz nicht signifikant war.

Es werden in der Literatur weit über 50 verschiedene Operationsverfahren angegeben. Diese basieren grundsätzlich auf zwei Hauptprinzipien der Rekonstruktion, die von Chirurgen aus aller Welt modifiziert wurden. Zum einen die Ösophagojejunostomie, entsprechend dem Billroth II-Prinzip, zum anderen die Interposition einer Jejunalschlinge unter Erhaltung der Duodenalpassage, was dem Billroth I-Prinzip entspricht. Das Rekonstruktionsverfahren ist eng mit dem Auftreten von Langzeitmorbidität wie Gewichtsverlust und Mangelernährung verknüpft [94]. Für eine direkte Beeinflussung der perioperativen Faktoren gibt es keine Hinweise. Eine Rolle für die Komplikationen spielt zB. die Nahttechnik. Hier hat der Einsatz von Staplergeräten die Sicherheit der Anastomosen erhöht und ist heutzutage die gebräuchliche Technik [20].

Residualtumorstatus

Man könnte davon ausgehen, dass die Komplikationsrate mit der Größe des Tumors ansteigt. Bei lokal weit fortgeschrittenen Tumoren ist eine vollständige Resektion (R0) seltener möglich als in den Frühstadien. Dies wurde auch bei unserem Patientengut beobachtet, wobei die Ergebnisse hinsichtlich der Komplikationen keine statistische Signifikanz erreichten. In der Gruppe der neoadjuvant vorbehandelten Patienten war die Komplikationsrate mit einem positiven Resektionsrand erhöht (R0 26,7%; R1 36,1%; R2 37,9%). Bei den primär resezierten Patienten hingegen wiesen die R1 resezierten Patienten die höchste Komplikationsrate auf (R0 24,6%; R1 40,0%; R2 32,3%). Im Vergleich zwischen den beiden Gruppen lag bei den R0 und R2 resezierten Patienten die Komplikationsrate in der vorbehandelten Gruppe geringfügig höher als bei der alleinigen Resektion. Lediglich bei einer R1- Resektion wies die vorbehandelte Gruppe weniger Komplikationen auf. Die Differenzen waren jedoch auch hier statistisch nicht signifikant.

Begleiterkrankungen

Bei unseren Patienten waren mehr primär resezierte Patienten von Begleiterkrankungen betroffen (49,6% vs. 37,4% $p=0,006$), was wieder mit den Ausschlusskriterien für die Chemotherapie zusammenhängen könnte. Bei diesen Patienten zeigten sich in der Chemotherapiegruppe etwas mehr Komplikationen als in der Resektionsgruppe, die Unterschiede erreichten aber keine statistische Signifikanz ($p= 0,14$). Möglicherweise werden Patienten, deren Organismus schon vor der Therapie durch Begleiterkrankungen geschwächt ist, geringfügig stärker durch die Chemotherapie beeinträchtigt.

Wie in den vorhergehenden Abschnitten schon erwähnt, verstarben ältere Patienten häufig nicht am zugrunde liegenden Magenkarzinom sondern an relevanten Begleiterkrankungen. Für die postoperativen Komplikationen und die Letalität konnte jedoch bisher kein eindeutiger Zusammenhang nachgewiesen werden [31] [56].

In der Literatur existieren bislang nur wenige Daten zur postoperativen Morbidität und Mortalität der Magenresektion im Zusammenhang mit bestimmten Begleiterkrankungen. Eine Arbeitsgruppe aus Korea untersuchte die Ergebnisse der totalen Gastrektomie mit D2- Lymphadenektomie bei 94 Patienten, die gleichzeitig an einer Leberzirrhose litten. Sie fanden heraus, dass eine Leberzirrhose zumindest im kompensierten Stadium keine Kontraindikation für die Operation darstellt, und dass

sogar die radikalere Lymphknotendissektion (D3) mit vertretbarem Risiko durchgeführt werden kann [58].

In der amerikanischen Studie von Marcus et al. zur Klärung der obigen Fragestellung konnte ebenfalls kein Zusammenhang zwischen Merkmalen wie Alter, Geschlecht, Rassenzugehörigkeit, Tumorlokalisation, Lymphadenektomie, Resektionsart und -Umfang und der Entwicklung von Komplikationen mit oder ohne vorherige Chemotherapie festgestellt werden [72].

5.3.5 Einfluss der Chemotherapie auf den Krankenhausaufenthalt

Die Dauer des Krankenhausaufenthaltes lag bei beiden Behandlungsgruppen im Durchschnitt bei 14 Tagen und wurde somit durch die neoadjuvante Chemotherapie nicht beeinflusst. Zu berücksichtigen bleibt jedoch die Einführung der DRGs während des Beobachtungszeitraumes. Dadurch kam es zu einer Verkürzung der Aufenthaltsdauer unabhängig von tatsächlichen Notwendigkeiten. Die diesbezüglichen Ergebnisse der vorliegenden Analyse eignen sich daher nicht, um die Krankenhausaufenthaltsdauer als relevanten Endpunkt zu nutzen. Einen weiteren interessanten Aspekt stellt die Frage dar, ob eine neoadjuvante Chemotherapie zu häufigeren oder verlängerten anschließenden Rehabehandlungen führt. Dies wurde aber bei unseren Patienten nicht erfasst.

5.3.6 Einfluss der Komplikationen auf das Überleben

Abschließend wurde, um die Bedeutung der vorliegenden Arbeit für die Therapie des Magenkarzinoms zu verdeutlichen, der Einfluss von Komplikationen auf die Prognose anhand von Überlebensanalysen nach der Kaplan-Meier Methode dargestellt.

Komplikationen stellen neben Lymphknotenstatus, Resektionsstatus und T- Stadium einen wichtigen unabhängigen Prognosefaktor beim Magenkarzinom dar [99]. Es konnte auch in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden, dass das Auftreten von Komplikationen einen wesentlichen Einfluss auf die Prognose und somit das Langzeitüberleben von Magenkarzinompatienten hat. Die Berechnungen des Überlebens für alle Patienten ergaben ein besseres Überleben für die Gruppe der neoadjuvant vorbehandelten Patienten, insbesondere, wenn keine Komplikationen auftraten (31,4 vs. 22,8 Monate). Obwohl es nicht ein primäres Ziel war, kann somit

auch in dieser Studie die Wirksamkeit und der Nutzen einer neoadjuvanten Chemotherapie beim Magenkarzinom bestätigt werden. Durch das Auftreten von Komplikationen verringerte sich das mediane Überleben sowohl in der Chemotherapiegruppe als auch in der Resektionsgruppe signifikant (18,4 vs. 9,8 Monate).

Um die prognostische Vorherrschaft des Residualtumorstatus auszuschließen, wurde die Analyse für die Patienten getrennt nach ihrem postoperativen Residualstatus erneut durchgeführt. Die Gruppe der R0- resezierten Patienten zeigte erwartungsgemäß in beiden Behandlungsgruppen ein deutlich besseres Ergebnis als die Patienten mit einer R1 oder R2 Resektion. Durch Komplikationen verringerte sich das mediane Überleben bei den R0- Patienten. (CTX/OP-Gruppe: 41,2 auf 20,9 Monate, OP-Gruppe: 35,6 auf 20,5 Monate). Bei den R1 und R2- Patienten wurde die ohnehin sehr schlechte Prognose durch Komplikationen nur noch wenig beeinflusst.

Der Aspekt einer kurativen Resektion hat den größten Einfluss auf das Überleben. Aus diesem Grund haben wir das Überleben bei den R0- resezierten Patienten speziell untersucht, um weitere Prognosefaktoren zu identifizieren. Hier ergab sich bei Betrachtung der Patienten getrennt nach dem Tumorstadium bezüglich des Nutzens der Chemotherapie eine andere Situation. Komplikationen führten wiederum in beiden Gruppen bei allen Tumorstadien zu einer Verkürzung des medianen Überlebens (CTX/OP-Gruppe: T1/2 52,1 auf 38,2 Monate, T3/4 24,1 auf 9,2 Monate, OP-Gruppe: T1/2 72,4 auf 20,5 Monate, T3/4 29,7 auf 13,1 Monate). Auffällig war jedoch, dass in allen Primärtumorkategorien das mediane Überleben in der Resektionsgruppe höher war als bei den neoadjuvant vorbehandelten Patienten. Dies liegt daran, dass beim Vergleich der pathologischen Primärtumorkategorien vorbehandelten Patienten klinisch per Einschlusskriterien immer eine cT3- Kategorie entsprechen. Diese werden dann im Falle eines Downstaging zu einer günstigeren ypT- Kategorie und sind im Vergleich mit einem primären Frühbefund naturgemäß schlechter in der Prognose.

Die neoadjuvante Chemotherapie in der Behandlung des Magenkarzinoms bietet dabei eine erhöhte Chance auf eine R0- Resektion und wirkt sich daher in den Analysen positiv auf das Überleben aus.

Um zu definitiven Aussagen über den Einfluss von neoadjuvanter Chemotherapie und Komplikationen auf das Langzeitüberleben beim Magenkarzinom zu gelangen,

wäre eine gezielte Betrachtung des Überlebens aller Patientensubgruppen in Abhängigkeit von allen tumorspezifischen Faktoren nötig. Dieser interessante Aspekt müsste in einer weiteren Analyse näher untersucht werden.

5.4 Ausblick

Das vorrangige Ziel der klinischen Forschung ist es, neue und bessere Therapiemethoden zu entwickeln, um die Prognose von Magenkrebspatienten zu verbessern. Dazu gehören die Bemühungen, die bestehenden Operationstechniken zu optimieren und zusätzliche Therapiemodalitäten einzuführen. Es müssen weitere randomisierte Phase III- Studien mit genügender Patientenzahl folgen, um die Wirksamkeit und Durchführbarkeit der multimodalen Therapiekonzepte endgültig zu beweisen und im Falle der neoadjuvanten Chemotherapie das beste Behandlungsschema zu finden.

Da Komplikationen einen erheblichen Einfluss sowohl auf die perioperative Mortalität als auch auf das Langzeitüberleben haben, muss weiterhin versucht werden, deren Häufigkeit so gering wie möglich zu halten. Bereits präoperativ können beispielsweise durch ein Risikoscreening mit Messung der Lungen- und Herzfunktion Risikofaktoren eventueller Komplikationen erkannt und behoben werden. Neue Therapieansätze müssen vor diesem Hintergrund genau geprüft werden und weitere prospektive Analysen durchgeführt werden, um die Ursachen der Komplikationen besser zu erforschen. Einen Ansatz zur Komplikationsvermeidung bietet die Sicherheitschirurgie, die sich einerseits auf die Operationstechnik selbst, andererseits aber auch auf die verwendeten Materialien bezieht. Während der Gastrektomie sollte versucht werden, durch sorgfältiges und blutarmes Präparieren die Komplikationsrate gering zu halten. Einen Fortschritt stellen hierbei neue Materialien und Geräte wie zB. Sicherheitsscheren mit gleichzeitiger Schneide- und Koagulationsfunktion dar. Eine Pouchanlage bei intraabdomineller Gastrektomie mit Deckung der Anastomose durch eine Ösophagojejunoplicatio führt zu einer größeren Sicherheit als die einfache Ösophagojejunostomie. Auch eine intraoperative Antibiotikaprophylaxe wirkt sich positiv auf die Ausbildung postoperativer Infektionen aus. Postoperativ sollte eine engmaschige Überwachung hinsichtlich möglicher Komplikationen erfolgen. Das Konzept der sog. „fast track Chirurgie“, dessen erstes Einsatzgebiet Dickdarmoperationen waren, findet zunehmend bei anderen Indikationen Verwendung. Durch die Anlage eines Periduralkatheters haben die Patienten weniger Schmerzen und damit ein gesteigertes Wohlbefinden sowie kürzere Liegezeiten durch eine schnelle Genesung. Wichtigstes Prinzip stellt durch die effektive Schmerzbehandlung die frühe Mobilisation bereits am Operationstag

dar. So können Komplikationen wie Lungenentzündungen, Lungenembolien und Thrombosen in vielen Fällen vermieden werden [48].

Die Sepsis ist eine der Hauptursachen für postoperative Morbidität und Mortalität. Die Messung der Interleukine bietet eine Möglichkeit, die für eine Sepsis besonders gefährdeten Personen präoperativ zu identifizieren und so Komplikationen vorbeugen zu können. Dieser Ansatz konnte insbesondere für Patienten nach neoadjuvanter Radiochemotherapie bestätigt werden [82] [81].

Mit der vorliegenden Arbeit kamen wir zu der Schlussfolgerung, dass die neoadjuvante Chemotherapie im Vergleich zur alleinigen primären Chirurgie zu gleich niedrigen Morbiditäts- und Mortalitätsraten führt. Dabei unterscheidet sich auch das Spektrum der Komplikationen nicht in den zwei Vergleichsgruppen. Es wurde keine Beeinflussung der Komplikationsrate durch die Faktoren Alter, Geschlecht, Begleiterkrankungen, Tumorstadium, Lymphknotenbefall, Tumorlokalisation, Rekonstruktionsart und Operationserweiterungen nachgewiesen. Des Weiteren konnte eine negative Beeinflussung des Langzeitüberlebens durch das Auftreten von Komplikationen in beiden Therapiegruppen bestätigt werden.

Somit können wir folgern, dass die neoadjuvante Chemotherapie kein zusätzliches Risiko für die Patienten darstellt und durch ihre Anwendung, besonders im Falle eines Ansprechens, die Prognose deutlich verbessert werden kann.

6. Zusammenfassung

Obwohl die Inzidenz des Magenkarzinoms sinkt, ist es heutzutage immer noch eine der häufigsten krebsbedingten Todesursachen sowohl bei Männern als auch bei Frauen. Die Prognose der bei Diagnose meist schon lokal fortgeschrittenen Tumore ist insgesamt ungünstig. Die Hauptstütze der Therapie stellt die chirurgische Resektion dar, multimodale Therapiekonzepte gewinnen jedoch immer mehr an Bedeutung. Es hat sich in diesem Zusammenhang gezeigt, dass die neoadjuvante Chemotherapie einen positiven Einfluss auf die Rate der kurativen Resektionen und somit auf die Prognose der Patienten hatte. Offen blieb bisher jedoch die Frage nach den eventuellen Nachteilen einer neoadjuvanten Chemotherapie bezüglich der perioperativen Morbidität und Mortalität.

In der vorliegenden Studie wurden die in einer Datenbank prospektiv gesammelten Daten von insgesamt 492 Magenkarzinompatienten des Klinikums Rechts der Isar hinsichtlich dieser Fragestellung retrospektiv ausgewertet. Dafür wurden anhand der Kriterien 246 neoadjuvant vorbehandelte Magenkarzinompatienten (CTX/OP-Gruppe) ermittelt und deren Daten anschließend mittels Matched Pair Bildung mit den Daten von 246 primär resezierten Magenkarzinompatienten (OP-Gruppe) verglichen. Hierbei zeigte sich kein signifikanter Unterschied der Morbiditätsraten zwischen den beiden Gruppen (29,3% vs. 28,9%). Auch die Krankenhausmortalität und die mediane Dauer des Krankenhausaufenthaltes waren in beiden Gruppen ähnlich (3,7% vs. 6,5%, 14 Tage). Somit wurde die Vermutung, dass die neoadj. CTX zu einem Anstieg der Komplikationen führen könne, nicht bestätigt. Das Spektrum der Komplikationen unterschied sich nicht, einzig die Peritonitis mit begleitender Nahtinsuffizienz trat in der Chemotherapiegruppe signifikant seltener auf als in der Resektionsgruppe (0% vs. 2%). Am häufigsten kam es zu kardiopulmonalen Komplikationen (6,5% vs. 8,5%), Nahtinsuffizienzen (6,1% in beiden Gruppen) und intraabdominalen Abszesse (6,9% vs. 5,3%). In einer multivariaten Analyse konnte für die Faktoren Alter, Geschlecht, Tumorlokalisierung, Tumorstadium, Lymphknotenbefall und Begleiterkrankungen kein Einfluss auf die Höhe der Komplikationsrate im Zusammenhang mit der Verabreichung neoadjuvanter Chemotherapie nachgewiesen werden. Auch die Analyse bezogen auf die Art der Rekonstruktion und die Durchführung verschiedener OP-Erweiterungen ergab keine erhöhten Komplikationsraten in der CTX/OP-Gruppe. Operationserweiterungen

fürten in beiden Gruppen zu vermehrten Komplikationen. Um die Tragweite des Auftretens von Komplikationen zu verdeutlichen, wurde das Überleben der Patienten mit oder ohne Komplikationen nach der Kaplan-Meier Methode berechnet. Es zeigte sich in Analogie zu bisherigen Beobachtungen beim Magenkarzinom in beiden Behandlungsgruppen ein negativer Einfluss auf das mediane Überleben durch Komplikationen

Mit der vorliegenden Vergleichsstudie konnte somit, erstmals detailliert ausgewertet, ein negativer Einfluss von neoadjuvanter Chemotherapie auf die perioperativen Komplikationen nicht bestätigt werden.

7. Anhang

7.1 Abkürzungsverzeichnis

Anh.	Anhang
ARDS	Adult Respiratory Distress Syndrome
ASA- Score	Klassifikation des perioperativen Risikos nach der American Society of Anaesthesiologists
bzw.	beziehungsweise
CTX	Chemotherapie
ECF	Epirubicin, Cisplatin, 5-Fluoruracil (Chemotherapieprotokoll)
etc.	et cetera
G	Histopathologisches Grading
ggf.	gegebenenfalls
GIST	Gastrointestinaler Stromatumor
HNPCC	Hereditary Non-Polyposis Colorectal Carcinoma
LK	Lymphknoten
M	Fernmetastasen
MAGIC	Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy
MHz	Megahertz
N	Regionäre Lymphknotenmetastasen
PET	Positronenemissionstomographie
R	Residualtumor nach Resektion
RDI	Rechts der Isar
sog.	sogenannt
T	Ausdehnung des Primärtumors
Tab.	Tabelle
TNM	Klassifikation maligner Tumoren
u.a.	und andere
UICC	Union International Contre le Cancer
va.	vor allem
WHO	World Health Organisation
z.B.	zum Beispiel

7.2 Wissenschaftliche Tabellen

Tabelle A1: Borrmann-Klassifikation des Magenkarzinoms

Borrmann Typ	Beschreibung
Typ I	Zirkumskriptes, solitäres Karzinom ohne Ulzerationen
Typ II	Ulzeriertes Karzinom mit wallartigem Rand und scharfen Grenzen
Typ III	Ulzeriertes Karzinom ohne scharfe Abgrenzung zur Umgebung
Typ IV	Diffus infiltrierendes Karzinom

Tabelle A2: TNM Klassifikation des Magenkarzinoms (UICC 2002)

Klassifikation	Definition
<i>T: Primärtumor</i>	
T 0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ: intraepithelialer Tumor ohne Infiltration der Lamina propria
T 1	Tumor infiltriert Lamina propria oder Submukosa
T 2	Tumor infiltriert Muscularis propria oder Subserosa T2a Tumor infiltriert Muscularis propria T2b Tumor infiltriert Subserosa
T 3	Tumor penetriert Serosa (viszerales Peritoneum), infiltriert aber nicht benachbarte Strukturen
T 4	Tumor infiltriert benachbarte Strukturen
<i>N: Regionäre Lymphknoten</i>	
N 0	Kein Anhalt für regionäre Lymphknotenmetastasen
N 1	Metastasen in 1-6 regionären LK
N 2	Metastasen in 7-15 regionären LK
N3	Metastasen in mehr als 15 regionären LK
<i>M: Fernmetastasen</i>	
Mx	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden

M 0	Kein Anhalt für Fernmetastasen
M 1	Nachweis von Fernmetastasen
<i>pTNM: Pathologische Klassifikation</i>	
Die pT-, pN-, pM- Kategorien entsprechen T-, N- und M- Kategorien	
pN0	Regionäre Lymphadenektomie und histologische Untersuchung üblicherweise von 15 oder mehr LK

Tabelle A3: Stadieneinteilung des Magenkarzinoms der UICC 2000

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1	N0	M0
Stadium IB	T1	N1	M0
	T2a/b	N0	M0
Stadium II	T1	N2	M0
	T2a/b	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadium IIIA	T2a/b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
Stadium IIIB	T3	N2	M0
Stadium IV	T1,T2,T3	N3	M0
	T4	N1,N2,N3	M0
	Jedes T	Jedes N	M1

Tabelle A4: Karnofsky- Index zur Beurteilung des Allgemeinzustandes von Tumorpatienten

Grad	Definition
100%	Normale Aktivität, keine Beschwerden, kein Hinweis auf Tumorleiden
90%	Geringfügig verminderte Aktivität und Belastbarkeit
80%	Deutlich verminderte Aktivität und Belastbarkeit
70%	Unfähig zu normaler Aktivität, Patient versorgt sich selbständig
60%	Gelegentliche Hilfe erforderlich
50%	Ständige Pflege und häufige ärztliche Hilfe erforderlich
40%	Überwiegend bettlägerig, spezielle Hilfe erforderlich
30%	Dauernd bettlägerig, geschulte Pflegekraft notwendig
20%	Schwerkrank, Hospitalisierung, aktiv supportive Therapie
10%	Moribund

Tabelle A5: Allgemeinzustand nach WHO

Grad	Definition
0	Normale Leistungsfähigkeit, keine Symptome
1	Ambulanter Patient, fähig zu leichter Arbeit
2	Ambulanter Patient, versorgt sich selbst, tagsüber weniger als 50% im Bett
3	Patient bedarf teilweise fremder Hilfe, tagsüber mehr als 50% im Bett
4	Patient bettlägerig, auf fremde Hilfe angewiesen

Tabelle A6: Toxizität nach WHO

	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Leukozyten (1000/mm ³)	>=4,0	3.0-3,9	2,0-2,9	1,0-1,9	<=1,0
Thrombozyten (1000/mm ³)	>=100	75-99	50-74	25-49	<=25
Alopezie	keine	minimaler Haar- verlust	mäßige Alopezie	kompl. Alopezie, reversibel	kompl. Alopezie nicht reversibel
Mucositis	keine	Erythem	Erythem/Ulzera feste Nahrung	Ulzera, flüssige Nahrung	Nahrungs- aufnahme nicht mögl.
Nausea/ Emesis	keine	Übelkeit	vorüber- gehendes Erbrechen	Erbrechen erfordert Therapie	Erbrechen nicht beherrschbar
Diarrhoe	keine	vorüberg. < 2 Tage	tolerabel > 2 Tage	intolerabel, Therapie erforderlich	hämorrhagische Dehydratation

8. Literaturverzeichnis

1. Adachi, Y., Kitano, S., Sugimachi, K. Surgery for gastric cancer: 10-year experience worldwide. *Gastric Cancer* 4 (2001) 166-74.
2. Ajani, J. A. [Is neoadjuvant therapy for locally advanced stomach carcinoma standard?]. *Chirurg* 73 (2002) 312-15.
3. Ajani, J. A., Mansfield, P. F., Lynch, P. M., Pisters, P. W., Feig, B., Dumas, P., Evans, D. B., Raijman, I., Hargraves, K., Curley, S., Ota, D. M. Enhanced staging and all chemotherapy preoperatively in patients with potentially resectable gastric carcinoma. *J Clin Oncol* 17 (1999) 2403-11.
4. Ajani, J. A., Randolph Hecht, J., Ho, L., Baker, J., Oortgiesen, M., Eduljee, A., Michaeli, D. An open-label, multinational, multicenter study of G17DT vaccination combined with cisplatin and 5-fluorouracil in patients with untreated, advanced gastric or gastroesophageal cancer: the GC4 study. *Cancer* 106 (2006) 1908-16.
5. Allum, W. H., Griffin, S. M., Watson, A., Colin-Jones, D. Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer. *Gut* 50 Suppl 5 (2002) v1-23.
6. Avril, N., Sassen, S., Schmalfeldt, B., Naehrig, J., Rutke, S., Weber, W. A., Werner, M., Graeff, H., Schwaiger, M., Kuhn, W. Prediction of response to neoadjuvant chemotherapy by sequential F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with advanced-stage ovarian cancer. *J Clin Oncol* 23 (2005) 7445-53.
7. Balducci, L. Management of cancer in the elderly. *Oncology (Williston Park)* 20 (2006) 135-43; discussion 144, 146, 151-2.
8. Barone, C., Cassano, A., Pozzo, C., D'Ugo, D., Schinzari, G., Persiani, R., Basso, M., Brunetti, I. M., Longo, R., Picciocchi, A. Long-term follow-up of a pilot phase II study with neoadjuvant epidoxorubicin, etoposide and cisplatin in gastric cancer. *Oncology* 67 (2004) 48-53.
9. Becker, J. C., Muller-Tidow, C., Serve, H., Domschke, W., Pohle, T. Role of receptor tyrosine kinases in gastric cancer: New targets for a selective therapy. *World J Gastroenterol* 12 (2006) 3297-305.
10. Becker, K., Mueller, J. D., Schulmacher, C., Ott, K., Fink, U., Busch, R., Bottcher, K., Siewert, J. R., Hofler, H. Histomorphology and grading of

- regression in gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer* 98 (2003) 1521-30.
11. Bertz, J., Hentschel, S., Strabenow, R., Giersiepen, K., Kaatsch, P., Stegmaier, C., Haberland, J., Katalinic, J., Ziegler, H. Krebs in Deutschland, Häufigkeiten und Trends. (2006).
 12. Biffi, R., Chiappa, A., Luca, F., Pozzi, S., Lo Faso, F., Cenciarelli, S., Andreoni, B. Extended lymph node dissection without routine spleno-pancreatectomy for treatment of gastric cancer: low morbidity and mortality rates in a single center series of 250 patients. *J Surg Oncol* 93 (2006) 394-400.
 13. Bilchik, A. J., Poston, G., Curley, S. A., Strasberg, S., Saltz, L., Adam, R., Nordlinger, B., Rougier, P., Rosen, L. S. Neoadjuvant chemotherapy for metastatic colon cancer: a cautionary note. *J Clin Oncol* 23 (2005) 9073-78.
 14. Bittner, R., Butters, M., Ulrich, M., Uppenbrink, S., Beger, H. G. Total gastrectomy. Updated operative mortality and long-term survival with particular reference to patients older than 70 years of age. *Ann Surg* 224 (1996) 37-42.
 15. Bonenkamp, J. J., Songun, I., Hermans, J., Sasako, M., Welvaart, K., Plukker, J. T., van Elk, P., Obertop, H., Gouma, D. J., Taat, C. W., et, a. Randomised comparison of morbidity after D1 and D2 dissection for gastric cancer in 996 Dutch patients. *Lancet* 345 (1995) 745-48.
 16. Bosset, J. F., Lorchel, F., Manton, G., Buffet, J., Crehange, G., Bosset, M., Chaigneau, L., Servagi, S. Radiation and chemoradiation therapy for esophageal adenocarcinoma. *J Surg Oncol* 92 (2005) 239-45.
 17. Böttcher, K., Etter, M., Stein, H. J., Roder, J. D., Siewert, J. R. Chirurgische Therapie bei Karzinomen des proximalen Magendrittels und des ösophagogastralen Übergangs. *Chir Gastroenterol* 15 (1999) 237-43.
 18. Böttcher, K., Roder, J. D., Busch, R., Fink, U., Siewert, J. R., Hermanek, P., Meyer, H. J. [The epidemiology of stomach carcinoma from the surgical viewpoint. The results of the German Stomach Carcinoma Study 1992. The German Stomach Carcinoma Study Group]. *Dtsch Med Wochenschr* 118 (1993) 729-36.
 19. Böttcher, K., Siewert, J. R., Roder, J. D., Busch, R., Hermanek, P., Meyer, H. J. [Risk of surgical therapy of stomach cancer in Germany. Results of the German 1992 Stomach Cancer Study. German Stomach Cancer Study Group ('92)]. *Chirurg* 65 (1994) 298-306.

20. Brennan, M. F. Current status of surgery for gastric cancer: a review. *Gastric Cancer* 8 (2005) 64-70.
21. Bruwer, M., Hesselmann, S., Schafer, U., Willich, N., Senninger, N. [Intraoperative radiotherapy as multimodal therapy approach in epithelial tumors of the gastrointestinal system]. *Chirurg* 71 (2000) 682-91.
22. Coniglio, A., Tiberio, G. A., Busti, M., Gaverini, G., Baiocchi, L., Piardi, T., Ronconi, M., Giulini, S. M. Surgical treatment for gastric carcinoma in the elderly. *J Surg Oncol* 88 (2004) 201-05.
23. 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., MAGIC, T. P. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 355 (2006) 11-20.
24. Cuschieri, A., Fayers, P., Fielding, J., Craven, J., Bancewicz, J., Joypaul, V., Cook, P. Postoperative morbidity and mortality after D1 and D2 resections for gastric cancer: preliminary results of the MRC randomised controlled surgical trial. The Surgical Cooperative Group. *Lancet* 347 (1996) 995-99.
25. Cuschieri, A., Weeden, S., Fielding, J., Bancewicz, J., Craven, J., Joypaul, V., Sydes, M., Fayers, P. Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial. Surgical Cooperative Group. *Br J Cancer* 79 (1999) 1522-30.
26. de Manzoni, G., Pedrazzani, C., Pasini, F., Di Leo, A., Durante, E., Castaldini, G., Cordiano, C. Results of surgical treatment of adenocarcinoma of the gastric cardia. *Ann Thorac Surg* 73 (2002) 1035-40.
27. Devesa, S. S., Blot, W. J., Fraumeni, J. F. J. Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States. *Cancer* 83 (1998) 2049-53.
28. Dolan, K., Sutton, R., Walker, S. J., Morris, A. I., Campbell, F., Williams, E. M. New classification of oesophageal and gastric carcinomas derived from changing patterns in epidemiology. *Br J Cancer* 80 (1999) 834-42.
29. Earle, C. C., Maroun, J., Zuraw, L. Neoadjuvant or adjuvant therapy for resectable gastric cancer? A practice guideline. *Can J Surg* 45 (2002) 438-46.

30. Earle, C. C., Maroun, J. A. Adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer in non-Asian patients: revisiting a meta-analysis of randomised trials. *Eur J Cancer* 35 (1999) 1059-64.
31. Eguchi, T., Fujii, M., Takayama, T. Mortality for gastric cancer in elderly patients. *J Surg Oncol* 84 (2003) 132-36.
32. Etoh, T., Katai, H., Fukagawa, T., Sano, T., Oda, I., Gotoda, T., Yoshimura, K., Sasako, M. Treatment of early gastric cancer in the elderly patient: results of EMR and gastrectomy at a national referral center in Japan. *Gastrointest Endosc* 62 (2005) 868-71.
33. Fink, U., Schuhmacher, C., Stein, H. J., Busch, R., Feussner, H., Dittler, H. J., Helmberger, A., Bottcher, K., Siewert, J. R. Preoperative chemotherapy for stage III-IV gastric carcinoma: feasibility, response and outcome after complete resection. *Br J Surg* 82 (1995) 1248-52.
34. Fink, U., Stein, H. J., Siewert, J. R. [Multimodal therapy of tumors of the upper gastrointestinal tract]. *Chirurg* 69 (1998) 349-59.
35. Glehen, O., Mithieux, F., Osinsky, D., Beaujard, A. C., Freyer, G., Guertsch, P., Francois, Y., Peyrat, P., Panteix, G., Vignal, J., Gilly, F. N. Surgery combined with peritonectomy procedures and intraperitoneal chemohyperthermia in abdominal cancers with peritoneal carcinomatosis: a phase II study. *J Clin Oncol* 21 (2003) 799-806.
36. Glimelius, B., Bergh, J., Brandt, L., Brorsson, B., Gunnars, B., Hafstrom, L., Haglund, U., Hogberg, T., Janunger, K. G., Jonsson, P. E., Karlsson, G., Kimby, E., Lamnevik, G., Nilsson, S., Permert, J., Ragnhammar, P., Sorenson, S., Nygren, P. The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU) systematic overview of chemotherapy effects in some major tumour types--summary and conclusions. *Acta Oncol* 40 (2001) 135-54.
37. Gonzalez, R. J., Mansfield, P. F. Adjuvant and neoadjuvant therapy for gastric cancer. *Surg Clin North Am* 85 (2005) 1033-51, viii.
38. Graham, D. Y., Schwartz, J. T., Cain, G. D., Gyorkey, F. Prospective evaluation of biopsy number in the diagnosis of esophageal and gastric carcinoma. *Gastroenterology* 82 (1982) 228-31.
39. Hartgrink, H. H., van de Velde, C. J., Putter, H., Songun, I., Tesselaar, M. E., Kranenbarg, E. K., de Vries, J. E., Wils, J. A., van der Bijl, J., van Krieken, J. H.

- Neo-adjuvant chemotherapy for operable gastric cancer: long term results of the Dutch randomised FAMTX trial. *Eur J Surg Oncol* 30 (2004) 643-49.
40. Hermans, J., Bonenkamp, J. J., Boon, M. C., Bunt, A. M., Ohyama, S., Sasako, M., Van de Velde, C. J. Adjuvant therapy after curative resection for gastric cancer: meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 11 (1993) 1441-47.
 41. Hohenberger, P., Gretschel, S. Gastric cancer. *Lancet* 362 (2003) 305-15.
 42. Inagawa, S., Adachi, S., Oda, T., Kawamoto, T., Koike, N., Fukao, K. Effect of fat volume on postoperative complications and survival rate after D2 dissection for gastric cancer. *Gastric Cancer* 3 (2000) 141-44.
 43. Jähne, J. Chirurgische Komplikationen. (2004) 326-31.
 44. Jatzko, G. R., Lisborg, P. H., Denk, H., Klimpfner, M., Stettner, H. M. A 10-year experience with Japanese-type radical lymph node dissection for gastric cancer outside of Japan. *Cancer* 76 (1995) 1302-12.
 45. Karlsson, G., Nygren, P., Glimelius, B. Economic aspects of chemotherapy. *Acta Oncol* 40 (2001) 412-33.
 46. Kasakura, Y., Fujii, M., Mochizuki, F., Kochi, M., Kaiga, T. Is there a benefit of pancreaticosplenectomy with gastrectomy for advanced gastric cancer? *Am J Surg* 179 (2000) 237-42.
 47. Katai, H., Yoshimura, K., Fukagawa, T., Sano, T., Sasako, M. Risk factors for pancreas-related abscess after total gastrectomy. *Gastric Cancer* 8 (2005) 137-41.
 48. Kehlet, H. Future perspectives and research initiatives in fast-track surgery. *Langenbecks Arch Surg* 391 (2006) 495-98.
 49. Kelsen, D., Karpeh, M., Schwartz, G., Gerdes, H., Lightdale, C., Botet, J., Lauers, G., Klimstra, D., Huang, Y., Saltz, L., Quan, V., Brennan, M. Neoadjuvant therapy of high-risk gastric cancer: a phase II trial of preoperative FAMTX and postoperative intraperitoneal fluorouracil-cisplatin plus intravenous fluorouracil. *J Clin Oncol* 14 (1996) 1818-28.
 50. Kim, J. P., Lee, J. H., Kim, S. J., Yu, H. J., Yang, H. K. Clinicopathologic characteristics and prognostic factors in 10 783 patients with gastric cancer. *Gastric Cancer* 1 (1998) 125-33.
 51. Kim, R., Emi, M., Arihiro, K., Tanabe, K., Uchida, Y., Toge, T. Chemosensitization by STI571 targeting the platelet-derived growth factor/platelet-derived growth factor receptor-signaling pathway in the tumor

- progression and angiogenesis of gastric carcinoma. *Cancer* 103 (2005) 1800-09.
52. Kitamura, K., Nishida, S., Ichikawa, D., Taniguchi, H., Hagiwara, A., Yamaguchi, T., Sawai, K. No survival benefit from combined pancreaticosplenectomy and total gastrectomy for gastric cancer. *Br J Surg* 86 (1999) 119-22.
 53. Kocher, H. M., Linklater, K., Patel, S., Ellul, J. P. Epidemiological study of oesophageal and gastric cancer in south-east England. *Br J Surg* 88 (2001) 1249-57.
 54. Kodera, Y., Fujiwara, M., Koike, M., Nakao, A. Chemotherapy as a component of multimodal therapy for gastric carcinoma. *World J Gastroenterol* 12 (2006) 2000-05.
 55. Krämling, H. J., Wilkowski, R., Duhmke, E., Cramer, C., Willich, N., Schildberg, F. W. [Adjuvant intraoperative radiotherapy of stomach carcinoma]. *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd* 113 (1996) 211-13.
 56. Kunisaki, C., Akiyama, H., Nomura, M., Matsuda, G., Otsuka, Y., Ono, H. A., Shimada, H. Comparison of surgical outcomes of gastric cancer in elderly and middle-aged patients. *Am J Surg* 191 (2006) 216-24.
 57. Lauren, P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand* 64 (1965) 31-49.
 58. Lee, J. H., Kim, J., Cheong, J. H., Hyung, W. J., Choi, S. H., Noh, S. H. Gastric cancer surgery in cirrhotic patients: result of gastrectomy with D2 lymph node dissection. *World J Gastroenterol* 11 (2005) 4623-27.
 59. Lim, L., Michael, M., Mann, G. B., Leong, T. Adjuvant therapy in gastric cancer. *J Clin Oncol* 23 (2005) 6220-32.
 60. Llanos, O., Butte, J. M., Crovari, F., Duarte, I., Guzman, S. Survival of young patients after gastrectomy for gastric cancer. *World J Surg* 30 (2006) 17-20.
 61. Lo, S. S., Wu, C. W., Shen, K. H., Hsieh, M. C., Lui, W. Y. Higher morbidity and mortality after combined total gastrectomy and pancreaticosplenectomy for gastric cancer. *World J Surg* 26 (2002) 678-82.
 62. Lordick, F., Siewert, J. R. Recent advances in multimodal treatment for gastric cancer: a review. *Gastric Cancer* 8 (2005) 78-85.
 63. Lordick, F., Stein, H. J., Peschel, C., Siewert, J. R. Neoadjuvant therapy for oesophagogastric cancer. *Br J Surg* 91 (2004) 540-51.

64. Loughrey, M. B., Mitchell, C., Mann, G. B., Michael, M., Waring, P. M. Gastrointestinal stromal tumour treated with neoadjuvant imatinib. *J Clin Pathol* 58 (2005) 779-81.
65. Lowy, A. M., Mansfield, P. F., Leach, S. D., Pazdur, R., Dumas, P., Ajani, J. A. Response to neoadjuvant chemotherapy best predicts survival after curative resection of gastric cancer. *Ann Surg* 229 (1999) 303-08.
66. Macdonald, J. S. Adjuvant therapy for gastric cancer. *Semin Oncol* 30 (2003) 19-25.
67. Macdonald, J. S. Clinical overview: adjuvant therapy of gastrointestinal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 54 Suppl 1 (2004) S4-11.
68. Macdonald, J. S. Role of post-operative chemoradiation in resected gastric cancer. *J Surg Oncol* 90 (2005) 166-70.
69. 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. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 345 (2001) 725-30.
70. Maehara, Y., Baba, H., Sugimachi, K. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer: a comprehensive review. *Gastric Cancer* 4 (2001) 175-84.
71. Maehara, Y., Emi, Y., Tomisaki, S., Oshiro, T., Kakeji, Y., Ichiyoshi, Y., Sugimachi, K. Age-related characteristics of gastric carcinoma in young and elderly patients. *Cancer* 77 (1996) 1774-80.
72. Marcus, S. G., Cohen, D., Lin, K., Wong, K., Thompson, S., Rothberger, A., Potmesil, M., Hiotis, S., Newman, E. Complications of gastrectomy following CPT-11-based neoadjuvant chemotherapy for gastric cancer. *J Gastrointest Surg* 7 (2003) 1015-22; discussion 1023.
73. Maruyama, K., Kaminishi, M., Hayashi, K., Isobe, Y., Honda, I., Katai, H., Arai, K., Kodera, Y., Nashimoto, A. Gastric cancer treated in 1991 in Japan: data analysis of nationwide registry. *Gastric Cancer* 9 (2006) 51-66.
74. Menges, M. [Diagnosis, staging and therapy of gastric cancer]. *Z Gastroenterol* 42 (2004) 767-73.
75. Menges, M., Hoehler, T. Innovative drugs and strategies in the treatment of upper gastrointestinal tract carcinomas. *Onkologie* 27 (2004) 47-53.

76. Menges, M., Schmidt, C., Lindemann, W., Ridwelski, K., Pueschel, W., Jungling, B., Feifel, G., Schilling, M., Stallmach, A., Zeitz, M. Low toxic neoadjuvant cisplatin, 5-fluorouracil and folinic acid in locally advanced gastric cancer yields high R-0 resection rate. *J Cancer Res Clin Oncol* 129 (2003) 423-29.
77. Miller, J. D., Jain, M. K., de Gara, C. J., Morgan, D., Urschel, J. D. Effect of surgical experience on results of esophagectomy for esophageal carcinoma. *J Surg Oncol* 65 (1997) 20-21.
78. Nakajima, T. Gastric cancer treatment guidelines in Japan. *Gastric Cancer* 5 (2002) 1-5.
79. Napieralski, R., Ott, K., Kremer, M., Specht, K., Vogelsang, H., Becker, K., Muller, M., Lordick, F., Fink, U., Rudiger Siewert, J., Hofler, H., Keller, G. Combined GADD45A and thymidine phosphorylase expression levels predict response and survival of neoadjuvant-treated gastric cancer patients. *Clin Cancer Res* 11 (2005) 3025-31.
80. Newman, E., Potmesil, M., Ryan, T., Marcus, S., Hiotis, S., Yee, H., Norwood, B., Wendell, M., Muggia, F., Hochster, H. Neoadjuvant chemotherapy, surgery, and adjuvant intraperitoneal chemotherapy in patients with locally advanced gastric or gastroesophageal junction carcinoma: a phase II study. *Semin Oncol* 32 (2005) S97-100.
81. Novotny, A., Emmanuel, K., Bartels, H., Siewert, J. R., Holzmann, B. [Indicators for early prediction of outcome in sepsis]. *Chirurg* 76 (2005) 837-44.
82. Novotny, A. R., Emmanuel, K., Ulm, K., Bartels, H., Siewert, J. R., Weighardt, H., Holzmann, B. Blood interleukin 12 as preoperative predictor of fatal postoperative sepsis after neoadjuvant radiochemotherapy. *Br J Surg* 93 (2006) 1283-89.
83. Ott, K., Fink, U., Becker, K., Stahl, A., Dittler, H. J., Busch, R., Stein, H., Lordick, F., Link, T., Schwaiger, M., Siewert, J. R., Weber, W. A. Prediction of response to preoperative chemotherapy in gastric carcinoma by metabolic imaging: results of a prospective trial. *J Clin Oncol* 21 (2003) 4604-10.
84. Ott, K., Sandler, A., Becker, K., Dittler, H. J., Helmberger, H., Busch, R., Kollmannsberger, C., Siewert, J. R., Fink, U. Neoadjuvant chemotherapy with cisplatin, 5-FU, and leucovorin (PLF) in locally advanced gastric cancer: a prospective phase II study. *Gastric Cancer* 6 (2003) 159-67.

85. Parikh, A. A., Gentner, B., Wu, T. T., Curley, S. A., Ellis, L. M., Vauthey, J. N. Perioperative complications in patients undergoing major liver resection with or without neoadjuvant chemotherapy. *J Gastrointest Surg* 7 (2003) 1082-88.
86. Pearlstone, D. B., Staley, C. A. Gastric carcinoma.
87. Roder, J. D., Bottcher, K., Siewert, J. R., Busch, R., Hermanek, P., Meyer, H. J. Prognostic factors in gastric carcinoma. Results of the German Gastric Carcinoma Study 1992. *Cancer* 72 (1993) 2089-97.
88. Rosch, T., Lorenz, R., Zenker, K., von Wichert, A., Danczygier, H., Hofler, H., Siewert, J. R., Classen, M. Local staging and assessment of resectability in carcinoma of the esophagus, stomach, and duodenum by endoscopic ultrasonography. *Gastrointest Endosc* 38 (1992) 460-67.
89. Roukos, D. H., Lorenz, M., Encke, A. Evidence of survival benefit of extended (D2) lymphadenectomy in western patients with gastric cancer based on a new concept: a prospective long-term follow-up study. *Surgery* 123 (1998) 573-78.
90. Sakamoto, J. Neoadjuvant chemotherapy: a standard treatment for locally advanced gastric cancer in the near future? *Gastric Cancer* 6 (2003) 131-33.
91. Sasako, M. Risk factors for surgical treatment in the Dutch Gastric Cancer Trial. *Br J Surg* 84 (1997) 1567-71.
92. Sauvanet, A., Mariette, C., Thomas, P., Lozac'h, P., Segol, P., Tiret, E., Delpero, J. R., Collet, D., Leborgne, J., Pradere, B., Bourgeon, A., Triboulet, J. P. Mortality and morbidity after resection for adenocarcinoma of the gastroesophageal junction: predictive factors. *J Am Coll Surg* 201 (2005) 253-62.
93. Schmidt, M., Eckel, R., Engel, J., Schubert-Fritschle, G., Tretter, W., Hölzel, D. Jahresbericht 2000 des klinisch-epidemiologischen Krebsregisters am Tumorzentrum München. (2000) 60-70.
94. Schuhmacher, C., Bottcher, K., Siewert, J. R. [Intestinal pouches: gastric reconstruction]. *Chirurg* 70 (1999) 520-29.
95. Schuhmacher, C., Siewert, J. R. [Therapeutic modalities and prognosis]. *Chirurg* 72 (2001) 494-500.
96. Schuhmacher, C. P., Fink, U., Becker, K., Busch, R., Dittler, H. J., Mueller, J., Siewert, J. R. Neoadjuvant therapy for patients with locally advanced gastric carcinoma with etoposide, doxorubicin, and cisplatin. Closing results after 5 years of follow-up. *Cancer* 91 (2001) 918-27.

97. Sendler, A., Etter, M., Bottcher, K., Siewert, J. R. [Extent of resection in surgery of stomach carcinoma]. *Chirurg* 73 (2002) 316-24.
98. Siewert, J. R., Bottcher, K., Roder, J. D., Busch, R., Hermanek, P., Meyer, H. J. Prognostic relevance of systematic lymph node dissection in gastric carcinoma. German Gastric Carcinoma Study Group. *Br J Surg* 80 (1993) 1015-18.
99. Siewert, J. R., Bottcher, K., Stein, H. J., Roder, J. D. Relevant prognostic factors in gastric cancer: ten-year results of the German Gastric Cancer Study. *Ann Surg* 228 (1998) 449-61.
100. Siewert, J. R., Stein, H. J. Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *Br J Surg* 85 (1998) 1457-59.
101. Siewert, J. R., Stein, H. J., von Rahden, B. H. Multimodal treatment of gastrointestinal tract tumors: consequences for surgery. *World J Surg* 29 (2005) 940-48.
102. Sutter, A. P., Fechner, H. Gene therapy for gastric cancer: is it promising? *World J Gastroenterol* 12 (2006) 380-87.
103. Talamonti, M. S., Kim, S. P., Yao, K. A., Wayne, J. D., Feinglass, J., Bennett, C. L., Rao, S. Surgical outcomes of patients with gastric carcinoma: the importance of primary tumor location and microvessel invasion. *Surgery* 134 (2003) 720-; discussion 727-9.
104. Verdecchia, A., Mariotto, A., Gatta, G., Bustamante-Teixeira, M. T., Ajiki, W. Comparison of stomach cancer incidence and survival in four continents. *Eur J Cancer* 39 (2003) 1603-09.
105. Viste, A., Haugstvedt, T., Eide, G. E., Soreide, O. Postoperative complications and mortality after surgery for gastric cancer. *Ann Surg* 207 (1988) 7-13.
106. Weber, W. A., Ott, K., Becker, K., Dittler, H. J., Helmberger, H., Avril, N. E., Meisetschlager, G., Busch, R., Siewert, J. R., Schwaiger, M., Fink, U. Prediction of response to preoperative chemotherapy in adenocarcinomas of the esophagogastric junction by metabolic imaging. *J Clin Oncol* 19 (2001) 3058-65.
107. Wilke, H. J., Van Cutsem, E. Current treatments and future perspectives in colorectal and gastric cancer. *Ann Oncol* 14 Suppl 2 (2003) ii49-55.
108. Wu, C. W., Hsieh, M. C., Lo, S. S., Wang, L. S., Hsu, W. H., Lui, W. Y., Huang, M. H., P'eng, F. K. Morbidity and mortality after radical gastrectomy for patients with carcinoma of the stomach. *J Am Coll Surg* 181 (1995) 26-32.

109. Yonemura, Y., Bandou, E., Sawa, T., Yoshimitsu, Y., Endou, Y., Sasaki, T., Sugarbaker, P. H. Neoadjuvant treatment of gastric cancer with peritoneal dissemination. *Eur J Surg Oncol* (2006).
110. Yu, W. A review of adjuvant therapy for resected primary gastric cancer with an update on Taegu's phase III trial with intraperitoneal chemotherapy. *Eur J Surg Oncol* (2006).
111. Zacherl, J., Sendler, A., Stein, H. J., Ott, K., Feith, M., Jakesz, R., Siewert, J. R., Fink, U. Current status of neoadjuvant therapy for adenocarcinoma of the distal esophagus. *World J Surg* 27 (2003) 1067-74.
112. Zilberstein, B., da Costa Martins, B., Jacob, C. E., Bresciani, C., Lopasso, F. P., de Cleve, R., Pinto Junior, P. E., Junior, U. R., Perez, R. O., Gama-Rodrigues, J. Complications of gastrectomy with lymphadenectomy in gastric cancer. *Gastric Cancer* 7 (2004) 254-59.

9. Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Gaus
Vorname: Ulrike
Geburtsdatum: 29.04.1980
Geburtsort: Ulm
Anschrift: Uhlbacherstr.26
70329 Stuttgart

Schulbildung:

1986 – 1990	Grundschule	Ludwig Uhlandschule, Blaustein
1990 – 1993	Gymnasium	Schubart Gymnasium, Ulm
1993 – 1999	Gymnasium	Schelztor Gymnasium, Esslingen

Abitur 1999

Studium und Beruf:

05/00 – 03/02 Studium der Humanmedizin Vorklinik
Ludwig-Maximilian-Universität München

03/2002 Physikum (Note: gut)

04/02 – 04/06 Klinischer Abschnitt des Studiums der Humanmedizin
Technische Universität München

03/2003 Erstes Staatsexamen (Note: gut)

03/2005 Zweites Staatsexamen (Note: gut)

04/2006 Drittes Staatsexamen (Note: sehr gut)

04/05 – 04/06 Praktisches Jahr
Gynäkologie u. Geburtshilfe: Universitätsspital Zürich
Chirurgie: Klinikum Rechts der Isar München und
Krankenhaus Kalix, Schweden
Innere Medizin: Rot- Kreuz- Krankenhaus München

seit 01/07: Assistenzärztin, Frauenklinik Klinikum am Steinenberg,
Reutlingen

10. Danksagung

Für die Überlassung des Themas möchte ich meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. C. Schuhmacher danken, ebenso für die vielfältigen Anregungen und die freundliche Hilfe und Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit.

Besonderer Dank gilt ebenfalls Frau R. Busch, Institut für medizinische Statistik für die ausführliche Hilfe bei der statistischen Berechnung.

Herrn Dr. med. A. Novotny, der mir stets mit Rat und Tat zur Seite stand, möchte ich ebenfalls danken. Weiter danke ich Andreas Bubeck, Alexander Lehn und Maren Raisch für die geduldige Unterstützung bei technischen Problemen.

Im Besonderen möchte ich meinen Eltern Ilona und Ekkehard Gaus für Ihre tatkräftige Unterstützung während des gesamten Studiums und bei der Fertigstellung der Doktorarbeit danken, ebenso meinen Schwestern Steffi und Antje Gaus, die immer ein offenes Ohr für mich fanden.