

Aus der Klinik für Allgemein-, Visceral- und  
Transplantationschirurgie

der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Klinisch- pathologische Prognosefaktoren der Adenokarzinome des  
ösophagogastralen Übergangs

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Nathalie Schlechtweg

aus München

Gutachter: 1.: Priv.-Doz. Dr. med. G. Schumacher

2.: Prof. Dr. med. J.-M. Langrehr

3.: Prof. Dr. med. J. Sehouli

Datum der Promotion: 18.09.2009

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG</b>	<b>5</b>
1.1	INZIDENZ DER ADENOKARZINOME DES ÖSOPHAGOGASTRALEN ÜBERGANGS	5
1.2	EINTEILUNG DER KARZINOME DES ÖSOPHAGOGASTRALEN ÜBERGANGS	6
1.3	ÄTIOLOGIE, PATHOGENESE UND RISIKOFAKTOREN	8
1.4	KLINIK, DIAGNOSTIK UND STAGING	10
1.5	KLASSIFIKATION	11
1.5.1	<i>TNM- Klassifikation der UICC</i>	11
1.5.2	<i>Laurén- Klassifikation</i>	12
1.6	THERAPEUTISCHE MÖGLICHKEITEN	12
1.6.1	<i>Endoskopische Mukosaresektion (EMR) bei Frühkarzinom</i>	12
1.6.2	<i>Chirurgische Behandlung</i>	13
1.6.3	<i>Multimodale Therapiekonzepte</i>	14
1.7	PALLIATIVE MAßNAHMEN	15
1.8	NACHSORGE	15
1.9	PROGNOSE	16
1.10	ÜBERGEWICHT IN DER HEUTIGEN ZEIT	16
1.11	DIE MEDIZINISCHE BEHANDLUNG IM ALTER	17
1.12	ZIELSETZUNG	18
<b>2</b>	<b>PATIENTEN UND METHODIK</b>	<b>19</b>
2.1	PATIENTENGUT	19
2.2	METHODEN	21
2.2.1	<i>Datenerhebung und Datenverwaltung</i>	21
2.2.2	<i>Auswertung und Statistik</i>	22
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>23</b>
3.1	DESKRIPTIVE STATISTIK	23
3.1.1	<i>Alters- und Geschlechterverteilung</i>	23
3.1.2	<i>Prognose</i>	24
3.2	EINFLUSSFAKTOREN AUF DEN OPERATIVEN, POSTOPERATIVEN ZUSTAND UND LANGZEITVERLAUF	27
3.2.1	<i>Tumorlokalisation</i>	27
3.2.2	<i>Histologie</i>	28
3.2.3	<i>Body Mass Index</i>	45
3.2.4	<i>Alter</i>	57
3.2.5	<i>Operationsverfahren</i>	65
<b>4</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>76</b>
4.1	ALTERS- UND GESCHLECHTERVERTEILUNG	76
4.2	PROGNOSE	76
4.3	TUMORLOKALISATION	77

4.4	HISTOPATHOLOGISCHE UNTERSUCHUNG .....	80
4.5	BMI.....	81
4.6	ALTER .....	84
4.7	OPERATIONSVERFAHREN .....	88
<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>90</b>
	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>92</b>
	<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>99</b>
	<b>PUBLIKATIONEN.....</b>	<b>100</b>
	<b>ERKLÄRUNG .....</b>	<b>101</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Inzidenz der Adenokarzinome des ösophagogastralen Übergangs

Die Inzidenz der Adenokarzinome des ösophagogastralen Übergangs (AEG) hat in den westlichen Ländern in den letzten Jahrzehnten einen solch dramatischen Wandel durchlaufen [1], dass diese Tumorentität in den Mittelpunkt klinischer und wissenschaftlicher Forschung gerückt ist. Zusammen mit den ösophagealen Adenokarzinomen übertrafen ihre Zuwachsraten die aller anderen Tumortypen [2].

Gänzlich andere Ergebnisse lieferten epidemiologische Untersuchungen anderer Tumoren des Gastrointestinaltraktes, deren Inzidenz stetig sinkt oder gleich bleibt [3]. So gehört das Magenkarzinom zu den wenigen Krebsarten, deren Häufigkeit in westlichen Ländern in den letzten Jahren abgenommen hat; die Erkrankungsraten sind nur noch halb so hoch wie vor 30 Jahren [2]. Dieser Trend ist allerdings nur auf den Rückgang der Tumoren in Antrum und Korpus zurückzuführen und nicht im Bereich der Kardialia [4].

Auch bei den Ösophaguskarzinomen hat sich über die letzten Jahrzehnte ein Wandel vollzogen. Während vor 20 Jahren die malignen Ösophagustumore zum größten Teil plattenepitheliale Differenzierung aufwiesen, verzeichnen die Adenokarzinome über die letzten Jahre gesehen in den westlichen Industrienationen eine fast exponentielle Zunahme. Dabei haben die Inzidenz und Prävalenz der ösophagealen Adenokarzinome in den letzten Jahrzehnten so stark zugenommen, dass sie in einigen Regionen die des Plattenepithelkarzinoms übertreffen [1]. Diese Entwicklung konnte ebenso für die Bundesrepublik Deutschland nachgewiesen werden [5].

Die Gründe der oben beschriebenen Entwicklung sind noch weitgehend unerforscht und deswegen Gegenstand zahlreicher Untersuchungen. Da diese Art von Karzinomen eine sehr schlechte Prognose aufweisen, muss der Behandlungsansatz noch optimiert werden. Hinzu kommt, dass die Definition und Klassifikation der Tumore des ösophagogastralen Übergangs noch in der Etablierungsphase steht und weiterhin Gegenstand von Diskussionen ist.

## 1.2 Einteilung der Karzinome des ösophagogastralen Übergangs

Die Definition der Tumore des ösophagogastralen Übergangs, in Kurzform auch AEG bezeichnet, war lange Zeit umstritten. Während diese Tumore, die ihren Ursprung zwischen Ösophagus und Magen haben, einerseits zu den distalen Ösophaguskarzinomen gezählt wurden, sah man andererseits das „Kardiakarzinom“ dem Magen zugehörig an. Es hat sich herausgestellt, dass die AEG weder mit dem Plattenepithelkarzinom der Speiseröhre noch mit dem Magenkarzinom des mittleren oder distalen Drittels verglichen werden und somit als eine eigene Einheit angesehen werden können. Dennoch umfasst der Begriff AEG bei allen Gemeinsamkeiten verschiedene Tumorsubgruppen, die tumorbiologisch und damit auch prognostisch unterschiedlich zu sehen sind [6].

1987 wird von Siewert et al. eine Subklassifikation der Adenokarzinome des ösophagogastralen Übergangs vorgeschlagen, die seitdem weltweit immer mehr an Bedeutung findet. Gemäß internationaler Übereinkunft werden diese nun als eigene Entität verstanden und einer Empfehlung der International Gastric Cancer Association (IGCA) und International Society For Diseases (ISDE) folgend unter Verwendung der Definition nach Siewert unterteilt. Diese topographische Einteilung stellt ein Hilfsmittel bei der Wahl der chirurgischen Therapiemöglichkeiten dar und lässt die Ergebnisse verschiedener Studien miteinander vergleichbar machen. (Abbildung 1)

- Befindet sich das Tumorzentrum (oder bei ausgedehnten Tumoren die Haupttumormasse) mehr als 1 cm bis maximal 5 cm oral der anatomischen Kardia, so werden diese den Tumoren des AEG Typs I zugeteilt. Sie infiltrieren von oral die Kardia und haben ihren Ursprungspunkt in dem Epithel des distalen Ösophagus.
- Bei einer Lage des Tumorzentrums 1cm oral bis 2 cm aboral, spricht man von den AEG Typ II- Tumoren. Diese „wahren Kardiakarzinome“ gehen von Epithel der Kardia aus.
- Tumoren, die mehr als 2 cm bis 5 cm unterhalb dieser Linie gelegen sind, bilden die Gruppe der AEG Typ III- Tumore. „Subkardiale Magenkarzinome“ (AEG Typ III) infiltrieren die Kardia von distal [6].

Diese allgemein akzeptierte Auffassung wird durch epidemiologische Untersuchungen gestützt, die einheitlich eine kontinuierliche Zunahme der Inzidenz der AEG zeigen [1]. Es scheinen also Gemeinsamkeiten in der Onkogenese dieses Tumortyps zu bestehen [7, 8].

Die Einteilung in die Subgruppen AEG Typ I, II und III erfolgt mit der Röntgenkontrastdarstellung, dem endoskopischen Befund, der Computertomographie und falls notwendig dem intraoperativen Befund [6, 9].

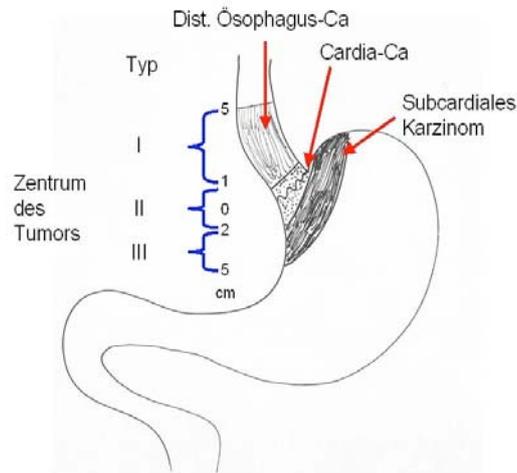


Abb. 1: Klassifikation der AEG nach Siewert.

Die Klassifikation nach Siewert definiert also den ösophagogastralen Übergang als einen Bereich, der sich von 5 cm über der Kardiallinie bis 5 cm unter dieser erstreckt. Damit eine korrekte Zuteilung erfolgt, muss der Begriff Kardiallinie genauer erläutert werden. Anatomisch gesehen liegt die Kardiallinie am unteren Ende des unteren Ösophagussphinkters und somit am Übergang von der zweischichtigen ösophagealen zur dreischichtigen gastralen Tunica muscularis. Dieses Kriterium ist jedoch für eine Einteilung durch ein präoperatives Staging nicht anwendbar. In der Physiologie wird die Kardiallinie durch den unteren Ösophagussphinkter definiert, der manometrisch bestimmt werden kann. Doch auch dieses Verfahren ist zu aufwendig und zu unsicher, um endoskopisch eine Aussage zur Lage der Kardiallinie zu tätigen. Der endoskopisch leicht identifizierbare Übergang vom Plattenepithel der Speiseröhre zum Zylinderepithel des Magens, die so genannte Z-Linie, wurde in der Vergangenheit als Landmarke verwendet. Da diese Linie aber im Laufe des Lebens vor allem bei Patienten mit Refluxkrankheit nach proximal in den anatomischen Ösophagus wandert, kann diese auch nicht als Richtlinie für die Bestimmung der Kardiallinie verwendet werden. Vielmehr verständigte man sich, dass das proximale Ende der obersten Magenfurche das Ende des Ösophagus und den Beginn des Magens aufzeigt [10].

Studien zeigten aber auch hierbei Ungenauigkeiten, weswegen die Einteilung der AEG Tumore nicht nur im Staging erfolgen sollte, sondern auch unter Berücksichtigung der Histologie [11].

### **1.3 Ätiologie, Pathogenese und Risikofaktoren**

Die Ursache für die steigende Inzidenz dieser Tumoren wurde in den letzten Jahrzehnten intensiv erforscht. Da sich hierbei ein ähnlicher Trend in der Anzahl der Neuerkrankungen in den Subgruppen deutlich macht, wurde untersucht, ob auch die Ätiopathogenese bei diesen Tumoren eine gemeinsame Rolle spielte. Aber es zeigte sich, dass sich die einzelnen Subtypen in ihrer Entstehung unterschieden.

Die Karzinomentwicklung für den AEG Typ I ist eindeutig gesichert; der Barrett- Ösophagus, der auf der Grundlage einer lang andauernden Refluxösophagitis (GERD) entsteht, ist dort fast immer vorzufinden [9]. Im Barrett- Ösophagus wird das für die Speiseröhre typische Plattenepithel durch Zylinderepithel ersetzt. Ursache hierfür ist der für die Refluxkrankheit charakteristische Reflux von Magensäure und Galle. Das Zylinderepithel weist eine spezialisierte intestinale Metaplasie auf, die ein malignes Potenzial besitzt und zum Adenokarzinom des distalen Ösophagus prädisponiert, dessen Inzidenz in den letzten drei Jahrzehnten stetig zunimmt [12, 13]. Seine Entstehung aus einem Barrett- Ösophagus ist gut belegt. Bei etwa 3-5% der Patienten mit Refluxkrankheit liegt eine solche Metaplasie vor. Das Risiko, ein Karzinom zu entwickeln, ist um etwa das 40fache gegenüber gesunden Kontrollen erhöht [14]. Studien zeigten, dass vor allem bei frühen Stadien (T1) bis zu 80 % der Präparate histologisch eine intestinale Metaplasie aufgewiesen werden konnte. Bei fortgeschritteneren Tumoren werden diese teils sehr kurzen Metaplasiesegmente von dem Karzinom überwachsen. Wurde bei solchen Patienten eine präoperative Chemotherapie angewandt, konnte der Barrett demaskiert werden [15].

Die Ätiopathogenese der ösophagogastralen Tumore des Typs II werden kontrovers diskutiert. Es muss erwähnt werden, dass das eigentliche Kardiakarzinom (AEG Typ II) von den Barrett Karzinomen abzugrenzen ist, da es aus dem Zylinderepithel der histologischen Kardialien seinen Ausgangspunkt nimmt. Auch seine Häufigkeit nimmt zu, wenn auch weniger ausgeprägt. Obwohl es wenig prospektive Studien gibt, wird davon ausgegangen, dass das Risiko der Entwicklung einer Dys- und Neoplasie im Vergleich zur intestinalen Dysplasie des Ösophagus signifikant niedriger ist [16]. Ob hier auch eine Relation zu GERD besteht ist umstritten [17, 18].

Bei subkardialen Tumoren kann keine intestinale Metaplasie vorgefunden werden. Die Genese der Karzinomentstehung beruht auf anderen Faktoren und ist bis heute noch nicht eindeutig geklärt.

Neben dem gastroösophagealen Reflux gibt es viele andere Risikofaktoren, die diskutiert werden. Viele Studien konnten nachweisen, dass unter anderem das Übergewicht eine wichtige Rolle hierbei spielt. Neben einer positive Korrelation zwischen Body Mass Index und dem Barrett- Ösophagus so wie der Metaplasie der Kardial (CIM= cardiac intestinal metaplasia), den Vorläufern der Adenokarzinome [19], konnten auch direkte Assoziationen zur Inzidenz der Adenokarzinome gefunden werden [12, 20, 21, 22].

Es besteht in Bezug auf die Rolle des Bakteriums *Helicobacter pylori* eine umstrittene Datenlage, in wie weit eine Infektion mit einer Risikoerhöhung einhergeht. Es ist gesichert, dass sie mit der Entstehung von Adenokarzinomen des Magens oder Lymphomen positiv korreliert. Im Gegensatz dazu wird der Infektionen mit *Helicobacter pylori*, was die Karzinome des ösophagogastralen Übergangs betrifft, vor allem dem *cagA+* Bakterienstamm ein protektiver Effekt zugesprochen. Dies basiert auf der Annahme, dass durch eine Erniedrigung der Säureproduktion des Magens die Schleimhaut vor Schäden geschützt wird [23, 24]. Dieser Mechanismus trifft hauptsächlich für den AEG Typ I zu. Anderen Studien wiederum besagen, dass bei den Typ II- Karzinomen nicht wie angenommen der gastroösophageale Reflux einen Risikofaktor darstellt, sondern die Infektion mit *Helicobacter pylori* eine Inflammation der kardialen Mukosa bewirkt und somit die Basis für eine Metaplasie und Entstehung der Neoplasie geschaffen ist [17]. Nitrate, die in grünen Gemüse vorkommen, fördern ebenfalls die Karzinogenese des AEG [25].

Rauchen wird ebenfalls als möglicher, wenn auch schwacher Risikofaktor erwähnt [26]. Doch ist zusammen mit dem Alkoholabusus eher ein Zusammenhang mit der Entstehung von Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus zu finden als von Adenokarzinomen des Ösophagus und des ösophagogastralen Übergangs [27].

Eine aktuelle Studie von Kubo et al. zeigte, dass zwischen dem Auftreten von Adenokarzinomen des Ösophagus und der Einnahme von Antioxidantien, die in Vitamin A, C und E enthalten sind, eine negative Assoziation besteht und somit von einem protektiven Effekt ausgegangen werden kann. Dies trifft allerdings nicht für Adenokarzinome der Kardial zu und spricht somit für eine unterschiedliche Ätiologie dieser beider Tumorarten [28].

## 1.4 Klinik, Diagnostik und Staging

Tumore des ösophagogastralen Übergangs werden oft erst in einem späten Stadium entdeckt, da Symptome erst bei einer Stenosierung des Lumens über 60% auftreten. Frühbefunde werden meist zufällig bei einer Routineuntersuchung entdeckt [29]. Zu den Symptomen zählen Dysphagie, seltener retrosternale oder epigastrische Schmerzen. Die Patienten verlieren bedingt durch die erschwerte Nahrungsaufnahme und den konsumierenden Prozess an Gewicht.

Die Diagnostik, das Staging und die Klassifikation spielen eine bedeutende Rolle, da die Einteilung unterschiedliche Therapiekonzepte nach sich zieht.

Die Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) stellt für die Detektion aller Tumore des oberen Gastrointestinaltraktes das wichtigste diagnostische Mittel dar. Der Vorteil liegt hierbei in der Möglichkeit einer Biopsieentnahme des suspekten Areals mit anschließender histologischer Aufarbeitung. Häufig sind Kardiakarzinome als polypöse Erhabenheiten oder kontaktvulnerable Areale gut erkennbar. Große und schlecht heilenden Ulzera können einen Hinweis auf maligne Prozesse geben. Bei ihnen muss multipel biopsiert und eventuell ein weiteres Mal endoskopisch kontrolliert werden. Auch starre Wandbezirke, selbst wenn dort kein Tumor sichtbar ist, sind verdächtig und können ein Hinweis auf ein submukös wachsendes, szirrhöses Karzinom geben, die einer Biopsie leicht entgehen.

Häufig wird eine Röntgen- Doppelkontrast Untersuchung zur Unterstützung der endoskopisch erfolgten Lokalisation und Klassifikation durchgeführt, welcher polypöse Tumoren und Wandstarren meist gut erkennen lässt. Füllungsdefekte, unregelmäßige Schleimhautkonturen, Stenosen, prästenotische Dilatation, welche sich in einer typischen sektglasähnlichen Konfiguration zeigt, deuten auf ein tumoröses Geschehen hin.

Nach erfolgter Diagnosestellung schließt sich das Staging an. Die Endosonographie, welche auch tiefer gelegene, intramurale und organüberschreitende Prozesse sowie lokoregionäre Lymphknoten erkennen lässt, ist die beste Methode für ein lokales Staging [30]. Eine Studie von Pedrazzani et al. fand heraus, dass die Endosonographie eine wichtige Diagnostikmöglichkeit ist, pT1 Tumore von weiter fortgeschrittenen zu unterscheiden. Dies ist einerseits für das weitere therapeutische Vorgehen so wie auch für die Langzeitprognose maßgeblich [31].

Während die Computertomographie (CT) der lokalen Diagnostik der Endosonographie unterliegt, ist sie dagegen für die Detektion von Fernmetastasen unersetzbar [32]. Damit können neben der Ausdehnung des tumorösen Geschehens und Lymphknoten vor allem Metastasen erkannt werden. Bei fortgeschrittenen Tumoren kann auch die Infiltration anderer Strukturen

aufgezeigt werden. Studien ergaben, dass die Magnetresonanztomographie keine Vorteile gegenüber der Computertomographie in Bezug auf die Genauigkeit des Stagings aufwies [33].

Die Positronenemissionstomographie (PET) wurde in Studien auf ihre Fähigkeit für präoperatives Staging erforscht. Hierbei ergaben sich bis auf die höhere Sensitivität für Lymphknotenmetastasen keine wesentlichen Vorteile. Lediglich bei Fernmetastasen scheint das PET einen Vorteil gegenüber dem CT vorzuweisen [34, 35, 36]. Das PET findet derweilen ihren erfolgreichen Einsatz bei der Überwachung der Ansprechraten bei präoperativer Chemotherapie. Man fand heraus, dass das FDG PET bei Tumoren, die auf die Chemotherapie ansprechen, einen raschen Anstieg der Glukoseaufnahme zeigen [37].

Die diagnostische Laparoskopie und die laparoskopische Ultraschalluntersuchung als eine minimalinvasive Variante zur diagnostischen Chirurgie, werden immer häufiger zur Metastassensuche, speziell bei Verdacht auf peritoneale Aussaat, eingesetzt. Diese Methode wenig belastend und sehr aussagekräftig. Im Vergleich zu ösophagealen Karzinomen sind bei Tumoren des ösophagogastralen Übergangs mehr abdominale Metastasen (Peritonealkarzinose, Lebermetastasen und abdominale Lymphknotenmetastasen) zugegen [38] welche am besten mittels dieser Methode zu eruieren sind. Mit einer zusätzlichen diagnostischen Laparoskopie wurden Verbesserungen von 10-50% erzielt [39].

Neben dem Routinelabor gibt es einige Tumormarker (CA 72-4, CA 19-9, CEA), die aber in der gesamten Diagnostik eine untergeordnete Rolle haben und eher im Krankheitsverlauf eine Aussagekraft besitzen.

## **1.5 Klassifikation**

### **1.5.1 TNM- Klassifikation der UICC**

Für die histologische Klassifikation wird weltweit die TNM- Klassifikation der UICC verwendet (2001). Es existiert keine eigenständige Klassifikation für die Tumoren des ösophagogastralen Übergangs. Typ I Karzinome folgen der Einteilung der Ösophaguskarzinome, Typ III erhält die Einteilung gemäß den Magentumoren. Es wurden Studien durchgeführt, inwieweit der AEG Typ II eher der Typ I- oder Typ III- Klassifikation zugeordnet werden kann. Dabei stellte sich heraus, dass sowohl die Prognose so wie die Struktur des Lymphknotenbefalls eher der des Magens zutreffender war. Deswegen erfolgt eine Klassifikation gemäß der Magenkarzinome [40, 41].

Gemäß einer präoperativen Stadieneinteilung aus einem Biopsat kann dies wie später beschrieben unterschiedliche Therapiekonzepte zur Folge haben.

### 1.5.2 Laurén- Klassifikation

Zusätzlich zur TNM- Klassifikation ergibt sich die Möglichkeit einer Einteilung nach Laurén (1965), wobei Unterschiede in der Wachstumsform, der Zellstruktur und der Schleimsekretion berücksichtigt werden, welche sich auf den Resektionsabstand und auf die Prognose auswirkt.

- Der relativ gut begrenzte expansiv- polypös wachsende „intestinale Typ nach Laurén“, bei dem ein Mindestresektionsabstand von 4-5cm empfohlen wird, weist eine gute Prognose auf.
- Kleine oder dissoziiert liegende Einzelzellen mit einem infiltrativen Wachstumsmuster sprechen für einen „diffusen Typ nach Laurén“ mit einer relativ schlechten Prognose. Hier soll eine Resektion mit einem Mindestabstand von 8-10 cm erfolgen. Dies beruht auf der Feststellung, dass die makroskopisch feststellbare Tumorgrenze oft nicht der mikroskopischen Tumorgrenze entspricht. Mikroskopischer Nachweis von Tumorzellen ist noch bis zu 10 cm von dem makroskopischen Rand entfernt möglich. Dagegen ist beim intestinalen Typ oft eine genaue makroskopische Tumorabgrenzung möglich.
- Der Mischtyp aus den beiden oben genannten Formen wird wie der diffuse Typ nach Laurén behandelt.

## 1.6 Therapeutische Möglichkeiten

### 1.6.1 Endoskopische Mukosaresektion (EMR) bei Frühkarzinom

Durch endoskopische Screeningverfahren werden Tumoren immer häufiger in einem früheren Stadium diagnostiziert. Da bei intraepitheliale Neoplasien (Tis) oder Karzinomen, die sich auf die Mukosa beschränken (T1a), mit keinen infiltrierten Lymphknoten zu rechnen ist, besteht die Möglichkeit einer kurativen Behandlung mittels einer lokalen endoskopische Mukosaresektion (EMR) [42, 43, 44, 45]. Studien, die das Outcome untersuchten, bestätigten die Möglichkeit dieses Verfahrens [46, 47]. EMR ist ein Therapieverfahren, das eine hohe Rate an en Bloc Resektionen verspricht [47, 48, 49]. Bei diesem Verfahren wird die Mukosa rund um den Tumor herum geschnitten, und die Submukosa unter der Läsion en bloc durchtrennt. Neben der Infiltrationstiefe des Tumors sind die wichtigsten Entscheidungskriterien für eine

EMR der Lymphknotenstatus, die histologischen Klassifikation (G1 oder G2, N0, V0) und der makroskopischen Phänotyp mit einer erhabenen, flachen und leicht eingesengten Tumorzucherart und einer Tumorgöße bis zu zwei Zentimeter [50]. Aufgrund der höheren postoperativen Morbidität nach chirurgischer Resektion sollte dieses Verfahren in Erwägung gezogen werden. Der Nachteil liegt unter anderem darin begründet, dass sich der Übergang der Speiseröhre in den Magen wegen seines engen Lumens und dem steilen Winkel als ein schwieriger Bereich für endoskopische Verfahren darstellt [46]. Außerdem birgt dieses Therapieverfahren neben seinem schonenden Verfahren in 30% der Fälle die Gefahr, Resttumorgewebe zu hinterlassen und an einem frühen Rezidiv zu erkranken [51]. Deswegen sind nach dem Eingriff regelmäßige Kontrollen in kurzen Abständen unablässig.

Ein weiteres Verfahren ist die Photodynamische Therapie, die zum Teil in Kombination mit EMR angewendet wird. Diese kommt sowohl bei Dysplasien des Barrett- Ösophagus und T1a- Stadien von malignen Prozessen als auch bei und fortgeschrittenen Tumoren des Ösophagus zum Einsatz [52, 53]. Da bei diesem Verfahren allerdings nicht die Möglichkeit einer histologischen Aufarbeitung des Gewebes gegeben ist, wird die EMR bei kurativer Intention generell der Photodynamischen Therapie vorgezogen [54].

### 1.6.2 Chirurgische Behandlung

Gemäß der Uneinigkeit über die Klassifikation der AEG- Tumore, bestehen auch unterschiedliche Ansichten über das chirurgische Therapieverfahren. Die so genannte „Belsey- Schule“ sieht diese Tumoren als eine eigenständige Einheit, woraus ein einziges Therapiekonzept mit distaler Ösophagus- und proximaler Magenteilresektion bei abdominothorakale Zugang resultiert.

Die Zentren, die aufgrund der tumorbiologischen Unterschiede die Subtypen differenziert betrachten, verfolgen unterschiedliche Therapiekonzepte. Die AEG Typ I- Karzinome erhalten eine subtotale Ösophagusresektion und proximale Gastrektomie mit Magenhochzug, entweder nur über einen mediastinalen oder über einen abdominothorakalen Zugang. Es erfolgt eine mediastinale Lymphadenektomie im hinteren, unteren Abschnitt in Kombination mit einer abdominelle Lymphknotenausräumung entlang des Truncus cöliacus. Wegen angemessener niedriger Morbidität und Mortalität bei transhiatalem Zugang, wird diese Vorgehensweise bevorzugt, da die Thorakotomie vermieden wird.

Liegt der Ursprung beziehungsweise die Haupttumormasse kardial oder subkardial, wird eine transhiatal erweiterte Gastrektomie vorgenommen die Kontinuität mit einer nach Roux- Y hochgezogenen Jejunumschlinge wiederhergestellt. Reicht der Tumor weit in den Ösophagus hinein, kann mit dem Ziel einer R0- Resektion ein Zweihöhleneingriff mit abdominothorakaler Ösophagusresektion erforderlich werden. Die Metastasierung über den Lymphabfluss scheint bei Tumoren der „Kardia“ laut lymphographischen Untersuchungen eher wie bei subkardial gelegenen Tumoren zu erfolgen. Hier erfolgt die Metastasierung eher in den abdominalen Kompartimente parakardial, entlang der großen und kleinen Krümmung des Magens, dem Truncus coeliacus, dem Oberrand des Pankreas und in das hintere Mediastinum, weswegen eine Lymphadenektomie des hinteren unteren Mediastinum kombiniert mit einer abdominalen D2- Lymphadenektomie den Standard darstellt [41, 55].

Bei noch nicht weit fortgeschrittenen Tumoren (T1- Tumoren vom Submukosatyp), vor allem bei AEG vom Typ II, kann auf eine Exzision in diesem Ausmaß verzichtet werden. Diese Tumoren erhalten gemäß dem Konzept der „Belsey Schule“ eine distale Ösophagus- und proximale Magenteilresektion, die so genannte vaguserhaltende Kardiaresektion (Merendino), doch wird hierbei zur Kontinuitätswiederherstellung im Gegensatz zu einem Magenhochzug, ein gefäßgestieltes, retrogastrisch hochgezogenes Jejunuminterponat oder ein Kolonsegment dazwischen geschaltet, um stark sauren Reflux aus dem Restmagen zu verhindern. Da dies ein anspruchsvolles Verfahren darstellt, wird es nur in wenigen Zentren durchgeführt [45, 56].

### 1.6.3 Multimodale Therapiekonzepte

Moderne Therapiekonzepte schließen zunehmend unterschiedliche Abteilungen im Sinne eines interdisziplinären Therapiekonzeptes ein. Dazu gehört die Chemotherapie, die präoperativ als neoadjuvante oder postoperativ als adjuvante Chemotherapie erfolgreich eingesetzt werden kann [57]. In den westlichen Ländern werden neoadjuvante Behandlungen bevorzugt eingesetzt. Da sich eine einheitliche Klassifikation der Tumoren des ösophagogastralen Übergangs noch nicht durchgesetzt hat, sind Studien dazu noch rar [58].

Auch perioperative Chemotherapie erzielten Erfolge, dass Patienten mit einem primär resektablen Tumor sich der Tumor verkleinerte, das Staging herabsetzte und die Prognose signifikant verbesserte [59]. Auch eine kombinierte neoadjuvante und adjuvante Chemotherapie wird in neueren Untersuchungen erfolgreich eingesetzt [60].

Der Stellenwert der Bestrahlung ist noch Gegenstand von Studien, jedoch haben erste Ergebnisse gezeigt, dass eine adjuvante Radiochemotherapie zu einer Lebensverlängerung führen kann [61].

## 1.7 Palliative Maßnahmen

Bei unheilbaren Tumoren kann individuell mit verschiedenen Kombinationen aus Chirurgie, Chemotherapie, Bestrahlung, Stents, Photodynamischer Therapie und endoskopischer Therapie mit Nd:YAG- Laser Beschwerdefreiheit beziehungsweise Symptomlinderung erreicht werden.

## 1.8 Nachsorge

Die Nachsorge wird in Anlehnung an die Empfehlungen der Deutschen Krebshilfe in enger Zusammenarbeit mit den Onkologen und Gastroenterologen nach einem festen Schema durchgeführt (Tabelle 1).

Untersuchung	Monate													
	3	6	9	12	15	18	21	24	30	36	42	48	54	60
Anamnese, körp. Untersuchung, Labor	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Abdomen Sonographie		X		X		X		X		X		X		X
Röntgen Thorax				X				X				X		X
Gastroskopie nach subtotaler Magenresektion				X				X		X		X		X
Gastroskopie nach Gastrektomie	symptomorientiert													

Tab. 1: Darstellung der Nachsorge bei Adenokarzinomen des ösophagogastralen Übergangs.

## 1.9 Prognose

Tumore des ösophagogastralen Übergangs weisen eine extrem schlechte Prognose auf. Die 5- Jahres- Überlebensrate übertrifft kaum die 40% und liegt somit deutlich unter den Lebenserwartungen der distal lokalisierten Magenkarzinome. Dies liegt vor allem an der Symptomarmut und der damit verbundenen späten Diagnose, welche einen entscheidenden Einfluss auf die Prognose hat. Zum Zeitpunkt der Erstbefundung infiltriert der Tumor häufig schon die gesamte Wand und disseminiert in andere Körperpartien [62]. Andererseits ist dieses Gebiet endoskopisch schwer einzusehen und auffällige Areale werden leicht übersehen. Die frühe Metastasierung und das verzweigte Lymphabflusssystem nach retroperitoneal, mediastinal beziehungsweise abdominal erklärt zum Teil die hohe Frequenz lymphogener Metastasen [63].

## 1.10 Übergewicht in der heutigen Zeit

Übergewicht nimmt endemische Ausmaße an, vor allem aufgrund steigender Ernährung und Mangel körperlicher Aktivität [64, 65]. Es entsteht durch eine positive Energiebilanz, die die Bildung von Fettgewebe über das Normalmaß hinaus zur Folge hat. Als weltweit anerkanntes Maß zur Beurteilung des Körpergewichtes wird der Body- Mass Index verwendet, welcher sich aus dem Körpergewicht geteilt durch Körpergröße im Quadrat errechnet (Abbildung 2).

$$\text{BMI} = \frac{\text{Körpergewicht in kg}}{(\text{Körpergröße in m})^2}$$

Abb. 2: Formel zur Berechnung des Body- Mass Index

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) stuft Erwachsene mit einem Body- Mass Index über 25 als übergewichtig ein, mit einem Wert über 30 als stark übergewichtig (adipös) und somit behandlungsbedürftig ein. Untergewicht wird mit einem Wert von unter 18,5 definiert. Das Geschlecht und das Alter bleiben bei dieser Einteilung unberücksichtigt. Übergewicht ist eine der häufigsten Gesundheitsstörungen und stellt ein Risikomerkmal dar. Ein zu hohes Gewicht kombiniert mit weiteren Risikofaktoren wie dem Nikotinabusus, arteriellen Hypertonus oder Bewegungsmangel lässt neben dem Risiko von kardialen Erkrankungen, Apoplexie und Diabetes auch die Gefahr des Auftretens maligner Neoplasien im Magen- Darm Trakt und anderen Organen des Körpers erheblich ansteigen [26, 66, 67, 68]. In Europa sind mehr

als die Hälfte der Bevölkerung übergewichtig und bis zu 30% adipös [69, 70]. Im Jahr 2005 war jeder zweite Erwachsene in Deutschland übergewichtig, davon waren 14% der Bevölkerung adipös. Bei den 65- bis 69- jährigen Männern mit fast drei Vierteln (74%) und bei den 70- bis 74- jährigen Frauen mit knapp zwei Dritteln (64%) erreichten die Fälle von Übergewicht ihre Spitzenwerte (Mikrozensus 2005, Statistisches Bundesamt, Deutschland).

Neben einer erhöhten Mortalität aufgrund von assoziierten Erkrankungen, birgt das Übergewicht auch andere Gefahren. So ist die chirurgische Behandlung vor allem mit einem erhöhtem Risiko postoperativer Komplikationen wie thromboembolisches Geschehen, Sepsis, Anastomosenleackage und Wundinfektion konfrontiert [71, 72].

### **1.11 Die medizinische Behandlung im Alter**

In unserer Gesellschaft lässt sich ein ständig wachsender Anteil an älteren Menschen erkennen. Die durchschnittliche Lebenszeit hat sich während der letzten 100 Jahre nahezu verdoppelt [73].

Die Definition des Altersbegriffes ist subjektiv und fließend. Eine genaue Altersgrenze ist bisher nicht eindeutig festgelegt. Das liegt daran, dass es keine eindeutige Beschreibung und Festlegung biologischer Alterungsprozesse eines Menschen im fortgeschrittenen Leben gibt. Das Problem besteht darin, dass altern ein individueller Prozess ist. Man hat trotzdem versucht, in einer Definition eine Festlegung zu treffen, die besagt, ab wann der Begriff "alt" im medizinischen Sinne angewandt werden kann. Nach der Definition der Weltgesundheitsorganisation WHO gilt als alt, wer das 65. Lebensjahr vollendet hat. In Deutschland und auch in Amerika wird von einem "geriatrischen Patienten" allerdings erst ab einem Alter von 70 Jahren gesprochen [74]. Dies ist darin begründet, dass die Lebenserwartung in entwickelten Ländern um einiges höher liegt. In Deutschland beträgt die Lebenserwartung derzeit bei knapp 82 Jahren für Frauen, 76 Jahren für Männer. Aufgrund des biomedizinischen Fortschritts in unseren Ländern sind in diesem Alter viele Menschen gesund, trotzdem nimmt mit zunehmendem Alter auch die Zahl der Komorbiditäten zu. So steigt mit dem Lebensalter auch das Risiko einer onkologischen Erkrankung [75]. Als Folge dieser Entwicklung sieht sich die Chirurgie mit einem ständigen Anstieg operativer Eingriffe im hohen Lebensalter konfrontiert und steht in einem ethischen Konflikt, wie aggressiv Karzinome bei älteren Patienten behandelt werden sollen.

## 1.12 Zielsetzung

Die Patienten, die von 01.01.2000 bis zum 01.04.2006 in der Abteilung der Allgemein-, Visceral- und Transplantationschirurgie des Charité Campus Virchow-Klinikums operiert wurden, sollten anhand der Krankengeschichte im Hinblick auf verschiedene Parameter wie Tumoreigenschaften, der operativen Behandlung, der Behandlungsergebnisse, sowie der postoperativen Verlauf und Prognose retrospektiv ausgewertet und durch die Erhebung des Follow-up prospektiv eine Prognose hinsichtlich der Überlebens und des rezidivfreien Überlebens gestellt werden.

Das Ziel dieser Arbeit bestand darin, einzelne Faktoren auf den operativen beziehungsweise postoperativen Einfluss untersuchen und zu ermitteln ob diese Faktoren eine Beziehung mit der Prognose aufweisen.

Der Langzeitverlauf wurde durch die Überlebenswahrscheinlichkeit und das rezidivfreie Überleben dargestellt.

Fünf Parameter wurden näher untersucht.

Bei der Tumorlokalisierung wurde untersucht, ob die Tumorsubgruppen Typ I, II und III der Adenokarzinome der ösophagogastralen Übergangs sich hinsichtlich der Prognose unterschieden. Operativer und postoperativer Verlauf der unterschiedlichen Operationsverfahren der Gruppen wurden in der Arbeit später getrennt untersucht.

Die histologische Klassifikation wurde bezüglich seiner prognostische Aussagefähigkeit hinsichtlich des Überlebens und des rezidivfreien Überlebens betrachtet. Ebenso sollte herausgefunden werden, ob die einzelnen Tumorentitäten signifikante Unterschiede im den histologischen Stadien aufwiesen.

Durch die Einteilung des Patientengutes anhand ihres Gewichtes in Normalgewichtig und Übergewichtig und deren Vergleich sollte eine Aussage getroffen werden können, ob sich das Körpergewicht auf den operativen und postoperativen Verlauf und die Langzeitprognose auswirken. Auch hierbei ist eine getrennte Betrachtung der Untereinheiten der „Kardia“ interessant. Ebenso wurden die BMI- Gruppen hinsichtlich der Histologie verglichen, welche auf eine Tendenz der Prognose hinweisen kann.

Der Einfluss des Alters auf das Outcome der Patienten sollte anhand der Komplikationsraten untersucht werden und sich damit beschäftigen, in wie weit in hohem Alter eine chirurgische Behandlung noch gerechtfertigt ist. Die folgenden Untersuchungen beschäftigten sich mit der Frage, ob alte Patienten eine höhere postoperative Komplikationsrate aufweisen. Ältere

Patienten haben aufgrund ihrer Begleiterkrankungen so wie ihrer geringeren konstitutionellen Verfassung eine schlechtere Ausgangsposition für schwere chirurgische Eingriffe wie sie die Operation eines Adenokarzinoms des ösophagogastralen Übergangs darstellt.

Der operative Verlauf wurde durch die Dauer des chirurgischen Eingriffes bestimmt und stellte somit schon ein indirektes Maß für die Schwere der chirurgischen Behandlung beziehungsweise intraoperative Komplikationen dar. Der postoperative Verlauf sollte durch unterschiedliche Parameter dargestellt werden. Zum einen betrachteten wir die Gesamtliegedauer im Krankenhaus, gerechnet vom Tag der Operation bis zur Entlassung beziehungsweise Verlegung. Bezüglich der Intensivstation wurde neben der Gesamtwahrscheinlichkeit, wieder intensivpflichtig zu werden, untersucht, wie oft eine Rückverlegung nach erfolgtem postoperativem Transfer auf die chirurgische Station erfolgte und wie lang die Gesamtaufenthaltsdauer betrug. Ähnlich hierzu wurde die Anzahl und Gesamtdauer der erfolgten Reintubationen verglichen, ebenso wie die Wahrscheinlichkeit generell, erneut intubationspflichtig zu werden. Diese Parameter sollten den Verlauf der postoperativen Regeneration widerspiegeln. Zusätzlich wurden die Komplikationen untersucht. Hierzu zählen pulmonale Komplikationen wie die respiratorischen Insuffizienz, Pneumonie, Bronchitis, Seropneumothorax und Lungenembolie enthalten. Die chirurgischen Komplikationen zählten Leckagen, ösophago-tracheale und Chylusfisteln, intrabdominelle, pleurale und Bauchdeckenabszesse so wie Blutungen. Dysphagische Beschwerden, Übelkeit, Sodbrennen, verzögerte Passage und Erbrechen in schwerer Form wurden in die Gruppe der funktionellen Komplikationen eingeordnet. Systemische Reaktionen beinhalteten Nieren- und Multiorganversagen so wie Herzrhythmusstörungen, und septische Reaktionen.

Die Ergebnisse der operativen Behandlung sollten anhand der Komplikationsrate, der Überlebenswahrscheinlichkeit und der rezidivfreien Überlebensrate diskutiert und mit der Literatur verglichen werden.

## **2 Patienten und Methodik**

### **2.1 Patientengut**

Das Patientenkollektiv umfasste 108 Patienten, die im Zeitraum vom 01.01.2000 bis zum 01.04.2006 in der Abteilung für Allgemein-, Visceral- und Transplantationschirurgie der Universitätsmedizin Charité Campus Virchow- Klinikum aufgrund eines Adenokarzinoms des ösophagogastralen Übergangs operativ behandelt wurden. Das Einschlusskriterium war eine

primäre Behandlung des Tumors mit kurativem Therapieziel. Der Nachbeobachtungszeitraum für die Ermittlung der Überlebenswahrscheinlichkeit und des rezidivfreien Überlebens erstreckte sich bis zum 31.07.2006. Für die Detektion des Patientengutes für den Zeitraum vom 01.02.2002 bis zum 01.04.2006 konnte das OpDIS Support System der Charité zu Hilfe gezogen werden.

Für die Zeit vor 01.02.2002, in der das OpDIS System noch nicht eingeführt war, konnten entsprechende Fälle den Operationsbüchern der chirurgischen Abteilung entnommen werden.

Neben der deskriptiven Analyse des Patientenkollektives wurde in dieser Arbeit der Einfluss verschiedener Parameter auf den postoperativen Verlauf und die Langzeitprognose hin untersucht.

Die Histologischen Untersuchungsbefunde wurden miteinander in Bezug auf das Überleben und die Langzeitprognose verglichen.

Um den Einfluss des Gewichtes auf die Operation, die postoperative Komplikationsrate und den Verlauf des Zustandes des Patienten zu ermitteln, wurde das gesammelte Patientenkollektiv in zwei Gruppen gemäß ihres Body- Mass Index unterteilt, welcher sich aus dem Gewicht in Kilogramm, geteilt durch die Körpergröße in Meter zum Quadrat berechnet. Alle Patienten mit einem BMI bis einschließlich 25 bilden die Gruppe A, beträgt dieser über 25, wird eine Zuteilung zur Gruppe B vorgenommen.

Dementsprechend sollte das Alter als beeinflussender Faktor bei chirurgischer Behandlung untersucht werden. Hierzu wurden Patienten unter 75 Jahre mit Patienten einschließlich 75 Jahre und älter verglichen. Zwar zählt ein Mensch gemäß der Definition der WHO ab 65 Jahren zu der alten Bevölkerung, dank der guten medizinischen Versorgung kann die Grenze in den westlichen, entwickelten Ländern aber nach oben verschoben werden und wurde bei 75 Jahren gezogen.

Zuletzt wurde verglichen, in wie weit die Art des chirurgischen Eingriffes Einfluss auf postoperativen und Langzeitverlauf nehmen. Es wird zwischen thorakoabdominellen Ösophagusresektionen und transhiatal erweiterten Gastrektomien verglichen. Andere Therapieverfahren, wie die Merendino- Operation werden hierbei mangels ausreichender Fallzahlen nicht berücksichtigt.

## 2.2 Methoden

### 2.2.1 Datenerhebung und Datenverwaltung

Daten aus den unten beschriebenen Bereichen wurden in einer zuvor erstellten Microsoft Office Access 2003 Datenbank festgehalten.

Dabei dienten hauptsächlich die Krankenakten des Aufenthaltes auf der chirurgischen Station als Informationsquelle. Dokumentationen eventueller späterer Aufenthalte in chirurgischen, internistischen beziehungsweise onkologischen Abteilungen des Virchow Klinikums gaben zusätzlich Auskunft über den späteren Zustand der Patienten. Der Verlauf und derzeitige Status der Patienten wurde bei den Hausärzten, telefonisch oder durch einen Fragebogen ermittelt. War dem Hausarzt über den Verbleib des Patienten nichts bekannt, so wurden die Patienten telefonisch befragt. Falls jene jedoch auch auf diese Weise nicht ausfindig gemacht werden konnten, konnte das Landesamt für Bürger- und Ordnungsangelegenheiten Berlin zumindest die Information über den Status „lebend“ oder „verstorben“ erteilen.

In der Datenbank wurden Parameter zu den Stammdaten der Patienten erfasst, der operative und postoperative Verlauf dokumentiert und der histologische Befund festgehalten. Daten im Bezug auf das Überleben und das Auftreten eines Rezidivs wurden zusammengetragen.

Die Stammdaten enthielten Namen, Geburtsdatum, Geschlecht und BMI des Patienten. Mit dem Aufnahme- und Entlassungsdatum konnte die Krankenhausaufenthaltsdauer berechnet werden. Es wurde vermerkt, ob und falls ja, wann der Patient verstorben ist.

Die genaue Lokalisation des Tumors, eingeteilt nach der Siewert Klassifikation in Kardia Typ I, II und III befand sich im Operationsfeld. Mit Hilfe der Röntgendarstellung, des Operations-, so wie des ÖGD- und vor allem des histologischen Befundes wurde eine Einteilung in die entsprechende Klassifikation vorgenommen. Der Operationstag, die Operationsdauer, das Operationsverfahren und die Art der Kontinuitätswiederherstellung wurden notiert.

Daten zu postoperativen Komplikationen wurden unter dem postoperativen Verlauf vermerkt. Hierzu zählten pulmonale, chirurgischen, funktionellen so wie systemischen Komplikationen. Hatte ein Patient eine Komplikation mehrere Male, so wurde dies vermerkt und die Berechnungen erfolgten mit der Gesamtanzahl der Komplikationen. Den Gruppengesamtwert ergab die Summe der Anzahl der Patienten, die eine solche Komplikation erlitten.

Die Liegedauer auf der Intensivstation gab weiteren Anhalt über postoperative Regenerationsfähigkeit. Wurde ein Patient nach Verlegung auf die Normalstation wieder intensivpflichtig,

so wurden die Gesamtaufenthaltsdauer und die Anzahl der Rückverlegungen auf die Intensivstationen notiert. Ebenso wurde bei der Durchführung einer Reintubation bei nicht beherrschbaren Komplikationen die Dauer und Anzahl aufgelistet.

Die histopathologische Aufarbeitung der Präparate durch das pathologische Institut des Virchow Klinikums gab Auskunft, in welchem Stadium der T-, N-, M- Klassifikation sich der Tumor zum Zeitpunkt der Exzision befand und welcher Differenzierungsgrad der Tumor aufzeigt. Hämangiosis und Lymphangiosis carcinomatosa wurden notiert. Mikroskopisches (R1), makroskopisches (R2) Resttumorgewebe und die Resektion im Gesunden (R0) wurden unterschieden. Die Lauréendifferenzierung unterschied zwischen intestinalen und diffusen Adenokarzinomen. Es kann hierbei auch eine Mischform vorliegen, wobei hier dann die Zuordnung zu den diffusen Typen erfolgte, da diese die selbe Behandlungsweise erhalten.

### 2.2.2 Auswertung und Statistik

Alle Daten wurden nach Vervollständigung der Datenbank in das Statistik- Software- Paket SPSS (Version 14.0 für Windows, 2008 SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) transferiert. Die statistischen Berechnungen und das Erstellen der Tabellen und Graphiken erfolgten mit oben genanntem Programm.

Eine deskriptive Statistik erfolgte für quantitative Parameter. Qualitative Parameter wurden in absoluten und relativen Häufigkeiten mit entsprechendem, Median, Minimal- und Maximalwert, Mittelwert und dazugehöriger Standardabweichung dargestellt.

Die Überprüfung der Zusammenhänge zwischen den Variablen einer Kreuztabelle für nominalskalierte Merkmale wurde mit dem Chi- Quadrat( $\chi^2$ )- Test nach Pearson durchgeführt. Dieser Test ist ein Prüfmaß zum Vergleich beobachteter mit erwarteten Häufigkeiten. Er kann sowohl bei ordinalskalierten als auch bei intervall-/rationalskalierten Zahlen eingesetzt werden. Bei einer 2x2 Feldertafel kam der Exakte Test nach Fisher anstelle des Chi- Quadrat Unabhängigkeitstestes zum Einsatz.

Zum Vergleich zweier unabhängiger Stichproben bei ordinalskalierten Daten diente der Mann- Whitney- U- Test, da die Voraussetzungen äquivalenter parametrischer Verfahren insbesondere aufgrund der meistens sehr unterschiedlichen Stichprobengrößen und fehlender Normalverteilung der Werte nicht als gegeben angesehen werden konnte.

Die Kaplan- Meier- Methode berechnet die Schätzung der Überlebenswahrscheinlichkeit so wie das rezidivfreie Überleben nach der Operation. Es wird die Wahrscheinlichkeit berechnet, dass das Ereignis zu einem bestimmten Zeitpunkt eintritt. Dies ist auch für den Fall möglich, dass der Nachbeobachtungszeitraum für alle Patienten unterschiedlich ist [76]. Für den Vergleich verschiedener Gruppen in Bezug auf oben genannte Parameter, wurde der Log Rank Test verwendet.

Ein Test wurde als statistisch signifikant angesehen, wenn die zu erwartende Wahrscheinlichkeit unter 5% liegt ( $p < 0,05$ ).

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Deskriptive Statistik

##### 3.1.1 Alters- und Geschlechterverteilung

Insgesamt wurden 108 Patienten in die Auswertung eingeschlossen. Zum Zeitpunkt der Operation betrug das durchschnittliche Alter 63 Jahre, der jüngste Patient war 38 Jahre, der älteste 84 Jahre alt. In Abbildung 3 werden die Patienten entsprechend ihres Alters in Lebensdekaden von 5 Jahren eingeteilt. Die absolute Häufigkeit der Gruppen wird als Balken dargestellt.

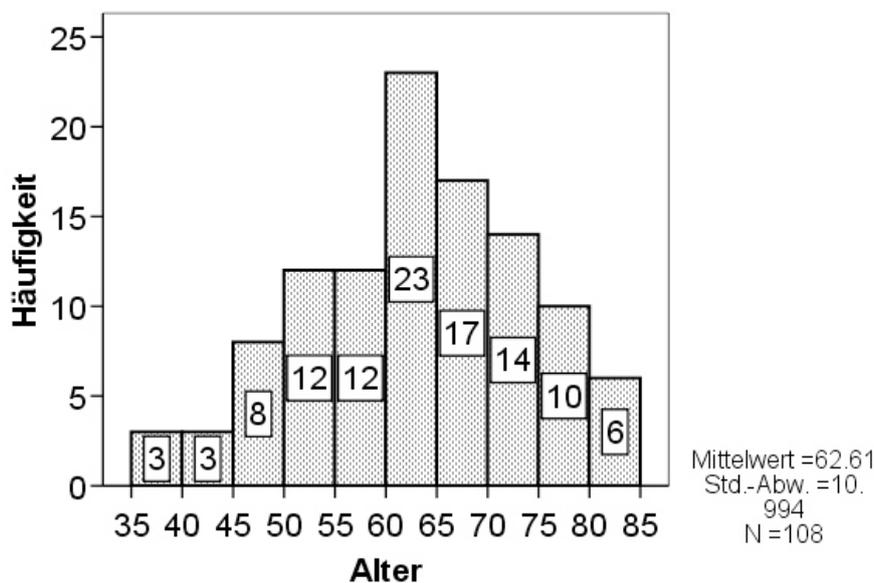


Abb. 3: Altersverteilung in 5- Jahres- Dekaden.

Der Anteil der erkrankten Frauen an der Studienpopulation belief sich auf 19,4% (n= 21) mit einem Durchschnittsalter von 62 Jahren. Die männliche Gruppe stellte mit 80,6% (n= 87) die größere Gruppe dar, deren Altersmedian sich mit 63 Jahren nicht wesentlich von dem der Frauen unterschied. Das Verhältnis von Männern zu Frauen lag somit bei 4:1. Betrachtet man die AEG- Subgruppen, ergab sich eine Geschlechterverteilung bei Typ I Karzinomen von 5,4:1, bei Typ II von 3,1:1 und bei Typ III von 8,5:1.

Tabelle 2 zeigt nochmals die oben erwähnten Parameter zur Übersicht aufgelistet. Zusätzlich erfolgt ein Vergleich zwischen den einzelnen Subgruppen der Karzinome des ösophagogastralen Übergangs. Es ist zu sehen, dass sich die Gruppen bezüglich der Alters- und Geschlechterverteilung nicht signifikant unterscheiden (Altersverteilung  $p= 0,297$ , Geschlechterverteilung  $p= 0,711$ ).

	AEG Typ I	AEG Typ II	AEG Typ III	Gesamt
Altersverteilung (Median)	64,5	62	63	63
Geschlechterverteilung (M:F)	5,4 : 1	3,1 : 1	8,5 : 1	4,1 : 1

Tab. 2: Alters- und Geschlechtsverteilung gesamt und der Tumorsubgruppen AEG Typ I, II und III.

### 3.1.2 Prognose

Von 108 Patienten verstarben vier Patienten innerhalb der ersten 30 Tage nach Operation. Die 30- Tages- Letalität betrug somit 3,7%.

Mit Ausnahme eines Patienten konnte bei 107 Personen mindestes ein Follow up über den Status „lebend“ oder „verstorben“ erfolgen, wenn bei Hausärzten oder privat keine Informationen über den Zustand des Patienten eingeholt werden konnte. Nur in einem Fall konnte keinerlei Auskunft über den Verbleib eingeholt werden, der stationäre Aufenthalt blieb der letzte Kontakt zu dem Patienten. Aus diesem Grund wurde das Gesamtüberleben aus einem Kollektiv von 107 Patienten erhoben.

In dem Nachbeobachtungszeitraum bis zum 30.07.2006 sind insgesamt 59 Patienten (55,1%) verstorben. Die mediane Überlebenszeit lag bei 17,4 Monaten ( $\pm 3,25$ ). Da der Nachbeobachtungszeitraum in einigen Fällen nicht ausreichend ist, konnte in dieser Auswertung keine 5- Jahres- Überlebensrate ermittelt werden. Die Prognose beschränkte sich deswegen auf eine 3- Jahres- Überlebensrate; nach diesem Zeitraum lag das kumulative Überleben bei

30,8% ( $\pm 11,2\%$ ). Betrachtet man die ersten zwei Jahre nach der Operation, lag das Überleben nach einem Jahr bei 59,8% ( $SD \pm 10,2\%$ ), nach 2 Jahren bei 40,1% ( $\pm 11,2\%$ ).

Wie im vorherigen Kapitel erwähnt, konnte bei einem Patienten keine Nachsorge im ausreichendem Umfang erfolgen, weswegen alle folgenden Berechnungen für die Prognose „Rezidiv“ ebenfalls mit einem Patientengut von 107 Personen durchgeführt wurde. In die Berechnungen wurden alle Patienten mit einbezogen, das heißt auch Patienten mit einer R1- und R2-Resektion. Hierbei wurde ein signifikante Tumorprogredienz als Rezidiv gewertet. In 33 Fällen (31%) trat das Ereignis „Rezidiv“ in der Zeit der Nachbeobachtung ein. Nach einem Jahr lag die Wahrscheinlichkeit des rezidivfreien Überlebens bei 67,3% ( $\pm 11,4\%$ ), nach 2 Jahren bei 55,1% ( $\pm 13,0\%$ ). Aufgrund der Fallzahlen, ergab sich bei der Dreijahresberechnung ein zu ungenauer Wert, weswegen darauf verzichtet wurde.

Die Abbildung 4 zeigt Kaplan- Meier Kurven, die den prognostischen Verlauf bezüglich der Überlebenschancen (A) und der rezidivfreien Zeit (B) des gesamten Patientenkollektivs darstellt. Das kumulative Überleben wird in Relation zu Monaten dargestellt.

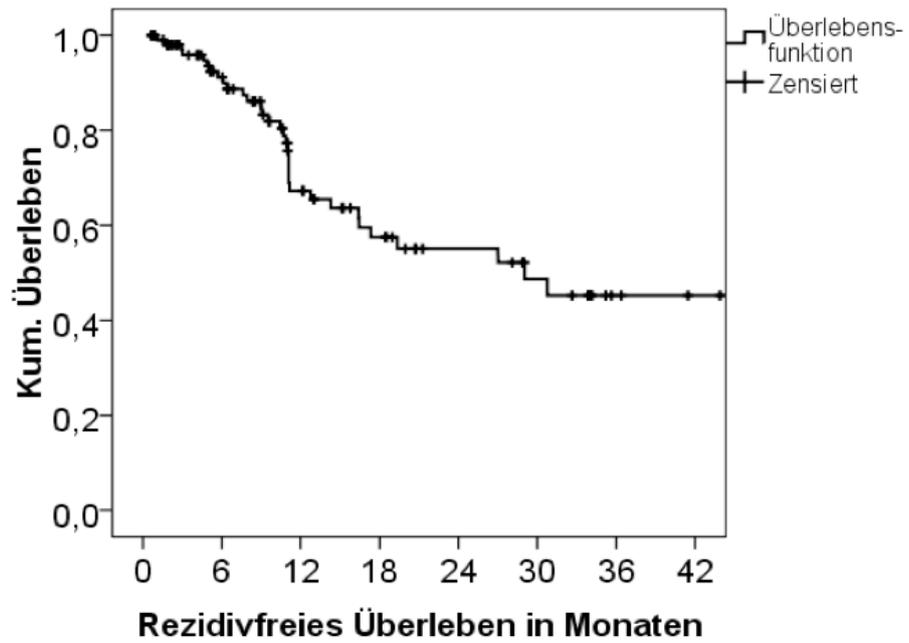
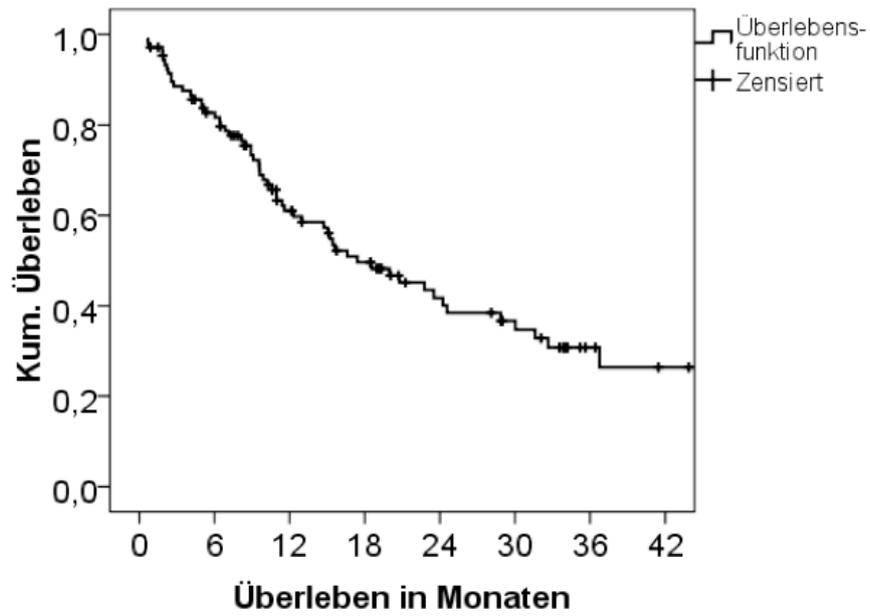


Abb. 4: Darstellung des Überlebens (A) und des rezidivfreien Überlebens (B) jeweils auf die Gesamtpopulation bezogen.

### 3.2 Einflussfaktoren auf den operativen, postoperativen Zustand und Langzeitverlauf

#### 3.2.1 Tumorlokalisation

Bei 32 Patienten (29,6%) lag der Tumor im distalen Ösophagusabschnitt. Den größten Anteil mit 57 Patienten (52,8%) stellte der AEG Typ II dar, 19 (17,6%) Patienten wiesen einen Tumor auf, dessen Haupttumormasse subkardial liegt (Tabelle 3).

gesamt	AEG Typ I	AEG Typ II	AEG Typ III
n= 108	n= 32 (29,6%)	n= 57 (52,8%)	n= 19 (17,6%)

Tab. 3: Verteilung der Tumorlokalisation (AEG Typ I, II, III).

Abbildung 5 zeigt die Prognose der Tumorsubgruppen, die sich statistisch gesehen nicht signifikant unterscheiden (Überlebenswahrscheinlichkeit  $p= 0,206$ , rezidivfreies Überleben  $p= 0,993$ ).

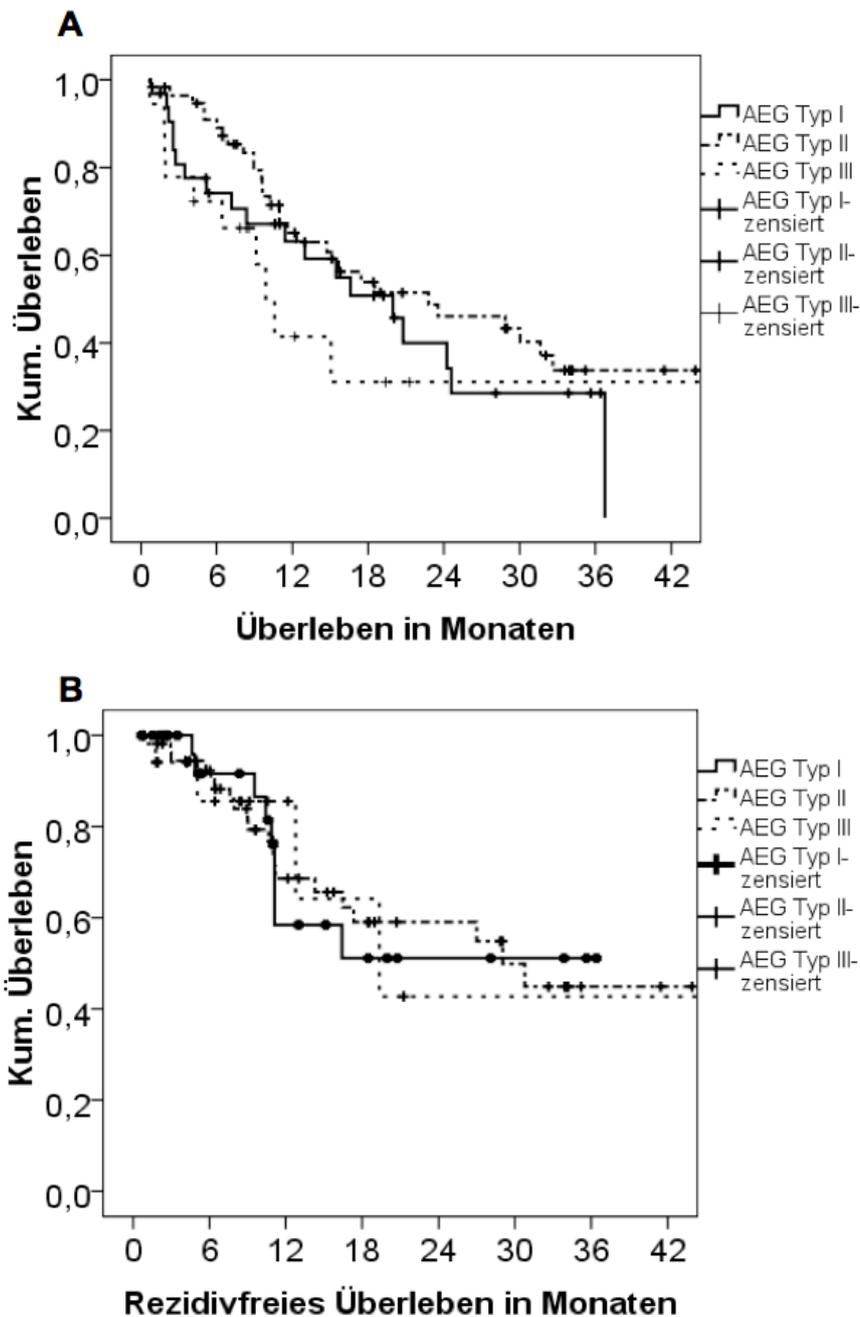


Abb. 5: Darstellung der Überlebenswahrscheinlichkeit (A) und des rezidivfreien Überlebens (B) in Abhängigkeit der Tumorlokalisation (AEG Typ I, II, III) ohne Evidenz signifikanter Unterschiede (A:  $p = 0,206$ , B:  $p = 0,993$ ).

### 3.2.2 Histologie

#### 3.2.2.1 Differenzierungsgrad (Grading)

Bei 3 Patienten (2,8%) wies das Tumorgewebe eine geringe Differenzierung auf (G1), 36 (34,0%) hatten derartiges Tumorgewebe, dass sie als G2 eingestuft wurden. Mit 63,2% lag bei

über der Hälfte der Patienten (n= 67) ein Differenzierungsstadium G3 vor. Bei 2 Patienten (2%) wurden in der histologischen Befundung diesbezüglich keine Angaben gemacht. Die Verteilung der einzelnen Grading- Einteilungen war in den AEG Gruppen gleich (p= 0,595) (Tabelle 4).

Gültig: n= 106 Fehlend: n= 2	AEG Typ I	AEG Typ II	AEG Typ III	Gesamt
Gut differenziert G1	n= 1 (3,2%)	n= 2 (3,6%)	n= 0	n= 3 (2,8%)
Mäßig differenziert G2	n= 12 (38,7%)	n= 20 (35,7%)	n= 4 (21,1%)	n= 36 (34,0%)
Gering differenziert G3	n= 18 (58,1%)	n= 34 (60,7%)	n= 15 (78,9%)	n= 67 (63,2%)

Tab. 4: Darstellung der AEG Subgruppen (AEG Typ I, II, II) mit den anteiligen Differenzierungsstadien.

Da nur 3% der Patienten eine G1- Differenzierung aufwiesen und diese Anzahl für die Wahrscheinlichkeitsberechnung nach Kaplan und Meyer zu ungenau wurde, wurde im Folgenden nur die Tumoren mit G2 und G3 verglichen. Es stellte sich heraus, dass sich die Prognose in Bezug auf das Überlebens zwischen diesen beiden Gruppen signifikant unterschied (p= 0,001). Nach 12 Monaten lag die Überlebenswahrscheinlichkeit bei G2- differenzierten Tumoren bei 81,5% ( $\pm$  13,6%). Die Wahrscheinlichkeit, zu diesem Zeitpunkt noch nicht an dem Tumor verstorben zu sein, belief sich im Gegensatz dazu bei G3- Tumoren nur auf 48,0 % ( $\pm$ 13,2).

So wie sich das Grading auf die Überlebenswahrscheinlichkeit auswirkte, konnte auch nachgewiesen werden, dass ein signifikanter Einfluss auf das rezidivfreie Überleben vorlag (p=0,001). Die Gruppe mit einem mäßig differenzierten Tumor (G2) zeigte eine bessere Prognose in Bezug auf das Auftreten von Rezidiven. Dies wird in Tabelle 5 anhand kumulativer Lebenswahrscheinlichkeiten zum Zeitpunkt t nach 6, 12 und 16 Monaten deutlich gemacht.

Zeit t (Monate)	Kumulierter Anteil Überlebender zum Zeitpunkt t G2	Kumulierter Anteil Überlebender zum Zeitpunkt t G3
6	0,970 [0,910; 1,030]	0,885 [0,795; 0,975]
12	0,816 [0,666; 0,966]	0,568 [0,398; 0,738]
18	0,768 [0,598; 0,938]	0,403 [0,219; 0,587]

Tab. 5: Vergleich der Überlebenswahrscheinlichkeiten mit den jeweiligen Konfidenzintervallen zwischen mäßig (G2) und gering (G3) differenzierten Tumoren nach 6, 12 und 18 Monaten.

Die Abbildung 6 zeigt die Prognose beider Gruppen im Vergleich, wobei zu sehen ist, dass die Überlebenskurve der G3- Tumore steiler abfällt als die der G2- Tumore.

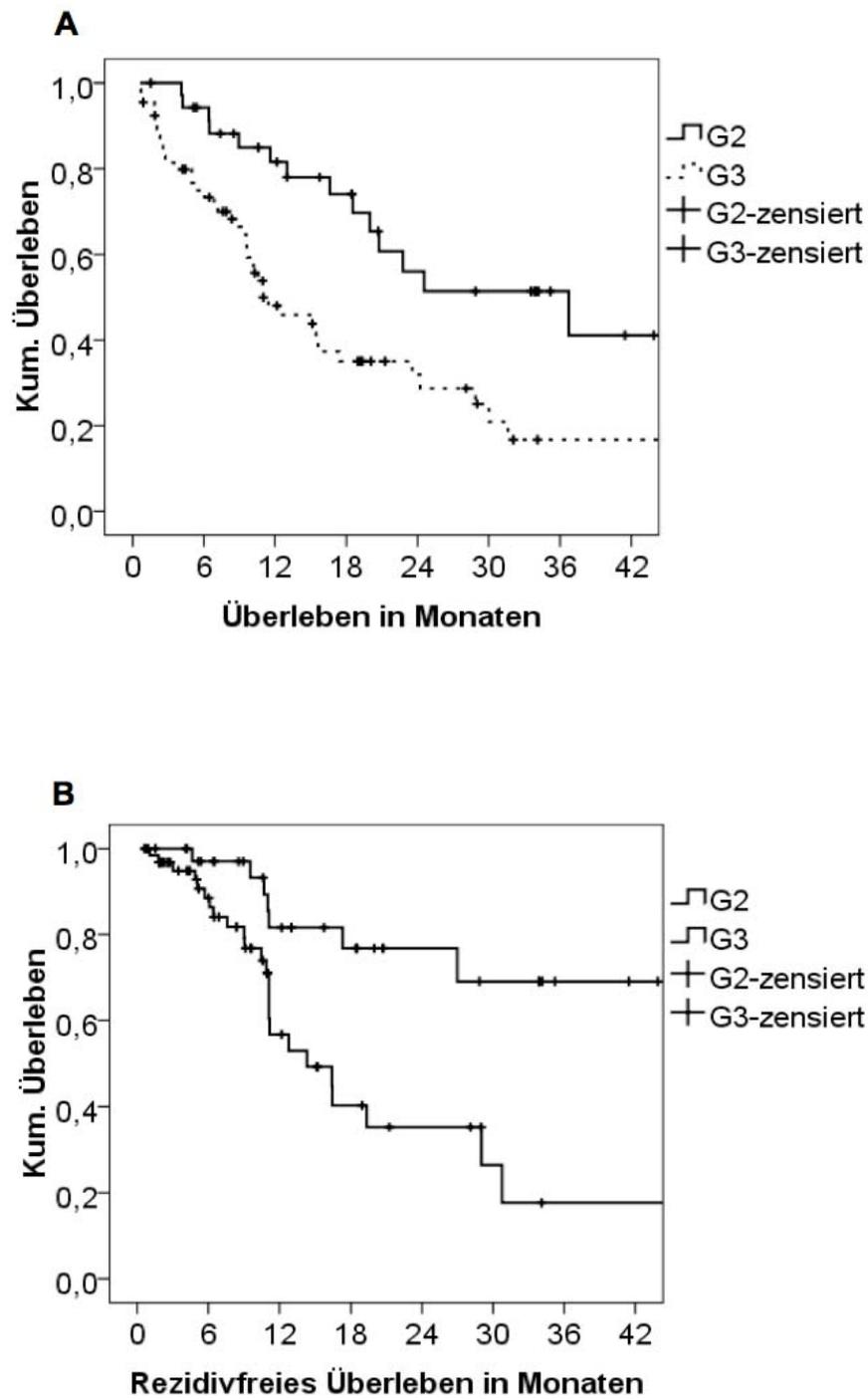


Abb. 6: Darstellung des Überlebens (A) und des rezidivfreien Überlebens (B) der Adenokarzinome des ösophago-gastralen Übergangs. Die Unterscheidung zwischen den Differenzierungsstadien zeigt einen signifikanten Unterschied des Verlaufes der Kaplan Meier Kurven (A:  $p= 0,001$ ; B:  $p=0,001$ ).

### 3.2.2.2 TNM- Klassifikation nach UICC

Als histologische Klassifikation kann unter anderem die TNM- Klassifikation nach UICC verwendet werden. Es gibt zwar keine eigene Klassifikation für Kardiakarzinome gibt, aber es wird übereinstimmend das Adenokarzinom des distalen Ösophagus (AEG Typ I nach Sievert) sowohl nach der Klassifikation für eingeteilt. Das eigentliche Kardiakarzinom und die subkardial gelegenen Tumore erhalten die Klassifikation für Magenkarzinome.

#### 3.2.2.2.1 pT- Stadium der TNM- Klassifikation nach UICC

Bei 10,2% der Fälle (n= 11) beschränkte sich das Wachstum auf die Submukosa (T1). Das Stadium T2 war bei 46,3% (n= 50) der Patientenpopulation vorzufinden. In 36,1% der Fälle (n= 39) wurde die Serosa infiltriert (T3). Wurden benachbarte Strukturen von dem Tumor infiltriert, erfolgte die Diagnose eines T4- Tumors (n= 8; 7,4%). Die Verteilung auf AEG Typ I, II, III- Subgruppen zeigt Tabelle 6. Statistisch gesehen, unterschieden sich die einzelnen AEG Typen hinsichtlich des T- Stadiums (p= 0,021).

Gültig: n= 108 Fehlend: n= 0	AEG Typ I	AEG Typ II	AEG Typ III	Gesamt
pT1	n= 4 (12,5%)	n= 6 (10,5%)	n= 1 (5,3%)	n= 11 (10,2%)
pT2	n= 9 (28,1%)	n= 35 (61,4%)	n= 6 (31,6%)	n= 50 (46,3%)
pT3	n= 17 (53,1%)	n= 13 (22,8%)	n= 9 (47,4%)	n= 39 (36,1%)
pT4	n= 2 (6,3%)	n= 3 (5,3%)	n= 3 (15,8%)	n= 8 (7,4%)

Tab. 6: Darstellung der pT- Stadien der TNM- Klassifikation nach UICC gesamt und der Verteilung auf die Tumorsubgruppen (AEG Typ I, II, III).

Beim Vergleich des Überlebens der Gruppe mit T1- und T2- mit T3- und T4- Tumoren stellte sich heraus, dass sich die Überlebenswahrscheinlichkeiten deutlich unterschieden (p= 0,001).

Die oben erwähnten Gruppen wiesen in Bezug auf das rezidivfreie Überleben mit einem Log Rank Wert von 0,008 eine statistische Signifikanz auf.

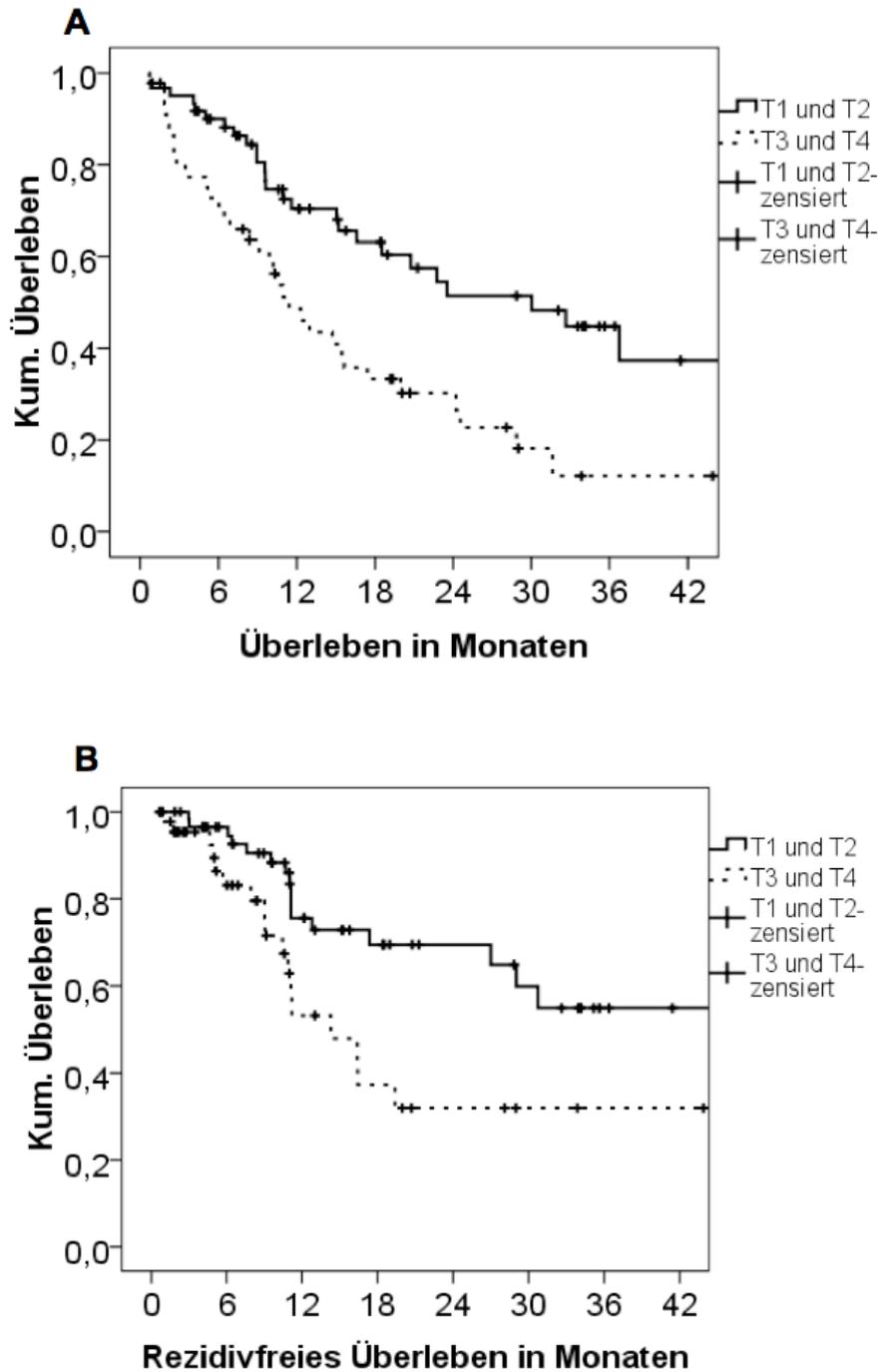


Abb. 7: Darstellung des Einflusses der pT- Klassifikation auf das Überleben (A) und das rezidivfreie Überleben (B). Es stellte sich zwischen pT1/ pT2- und pT3/ pT4- Tumoren ein signifikanter Unterschied heraus (A:  $p=0,001$ ; B:  $p=0,008$ ).

### 3.2.2.2.2 pN- Stadium der TNM- Klassifikation nach UICC

Die einzelnen Häufigkeiten der Gruppen werden in Tabelle 7 dargestellt. Mit 40,7% ( $n=44$ ) war das Stadium N1 am Häufigsten vertreten. Der Anteil der N0- und N2- Einteilung betrug

jeweils 21,3% (n= 23). 16,7% der Patienten (n= 18) hatten einen Lymphknotenbefall, der dem Stadium N3 zugeordnet wurde. Die Tumorlokalisierung ging nicht bevorzugt mit einem N- Stadium einher, wie in Tabelle zu sehen ist (p= 0,141).

Gültig: n= 108 Fehlend: n= 0	AEG Typ I	AEG Typ II	AEG Typ III	Gesamt
pN0	n= 6 (18,8%)	n= 14 (24,5%)	n= 3 (15,8%)	n= 23 (21,3%)
pN1	n= 17 (53,1%)	n= 23 (40,4%)	n= 4 (21,1%)	n= 44 (40,7%)
pN2	n= 7 (21,9%)	n= 10 (17,5%)	n= 6 (31,6%)	n= 23 (21,3%)
pN3	n= 2 (6,3%)	n= 10 (17,5%)	n= 6 (31,6%)	n= 18 (16,7%)

Tab. 7: Verteilung der N- Stadien gesamt und der AEG Typen I, II, III.

Da in der Gruppe N0 bei der Betrachtung der Prognose nur 3 Ereignisse eintraten, konnte jene nicht zu Vergleichen mit anderen N- Stadien herangezogen werden, da sich daraus zu ungenaue Werte ergaben.

Patienten mit einem N2- Befall verstarben häufiger und früher als ihre Vergleichsgruppe N1. Es ergab sich zwischen N1 und N2 ein deutlicher Unterschied in Bezug auf die Überlebenswahrscheinlichkeit (p= 0,009). Zwischen N2 und N3 bestand keine Signifikanz des Log Rank Tests (p= 0,802) (Abbildung 8 A).

Bei der Betrachtung des rezidivfreien Überlebens fiel der Lymphknotenbefall auch deutlich ins Gewicht (p= 0,001) (Abbildung 8 B).

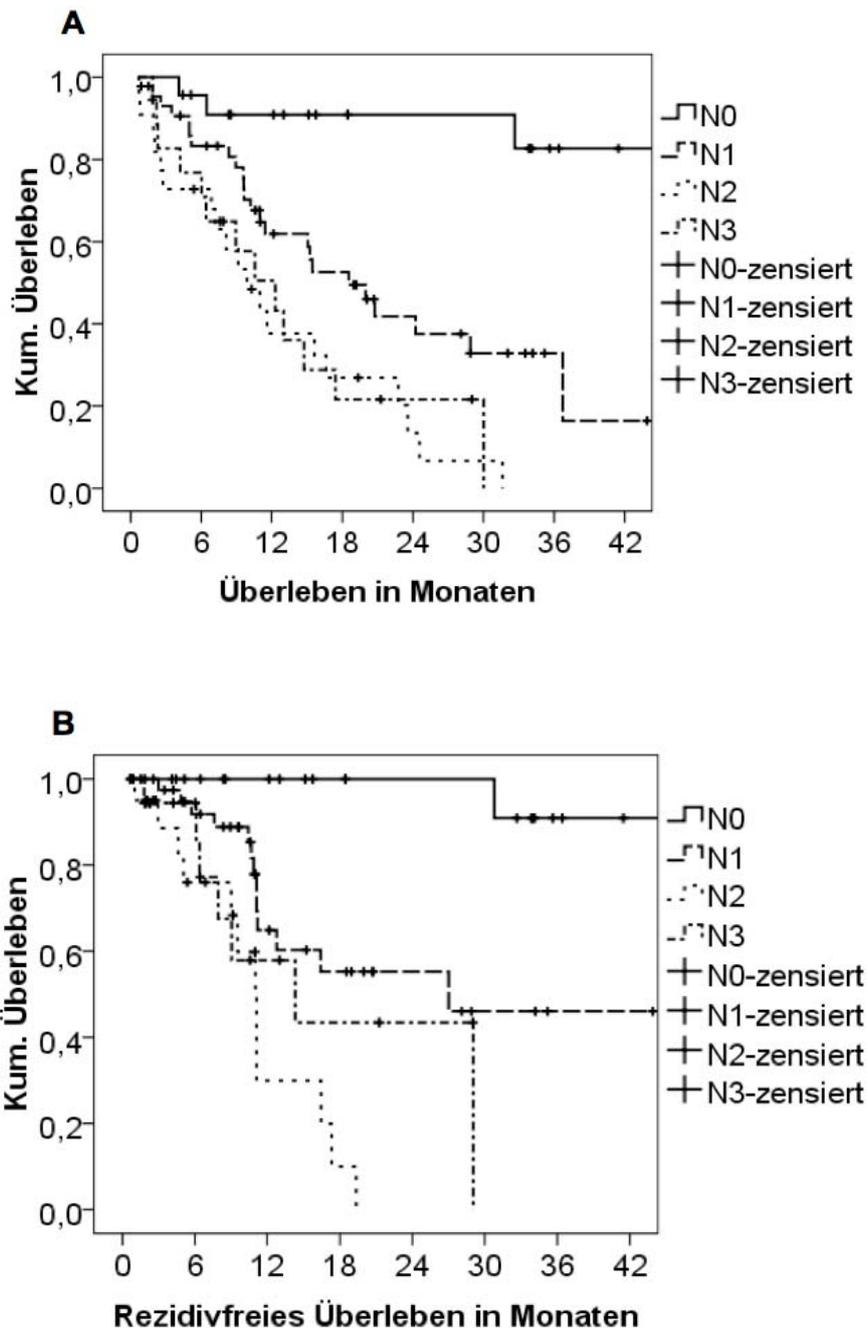


Abb. 8: Überleben (A) und rezidivfreies Überleben (B) in Abhängigkeit der pN- Stadien.

### 3.2.2.2.3 pM- Stadium der TNM- Klassifikation nach UICC

Zum Zeitpunkt der Operation hatten 18 Patienten (16,7%) bereits Fernmetastasen. Auch das M- Stadium wurde nicht von der Tumorlokalisierung beeinflusst ( $p= 0,412$ ). In Tabelle 8 wird ersichtlich, dass in allen Subgruppen bei Diagnosestellung meist noch keine Fernmetastasierung bestand.

Gültig: n= 108				
Fehlend: n= 0	AEG Typ I	AEG Typ II	AEG Typ III	Gesamt
keine Fernmetastasen	n= 29 (90,6%)	n= 46 (80,7%)	n= 15 (78,9%)	n= 90 (83,3%)
Fernmetastasen	n= 3 (9,4%)	n= 11 (19,3%)	n= 4 (21,1%)	n= 18 (16,7%)

Tab. 8: Darstellung der pM- Stadien der Gesamtpopulation und der AEG Typen (I, II, III).

Die Prognose bei diesen beiden Gruppen unterschied sich hinsichtlich des Überlebens nicht signifikant ( $p= 0,063$ ) (Abbildung 9A). Beim Vergleich der Wahrscheinlichkeit der rezidivfreien Überlebens konnte kein eindeutiger Unterscheid festgestellt werden ( $p= 0,264$ ) (Abbildung 9B).

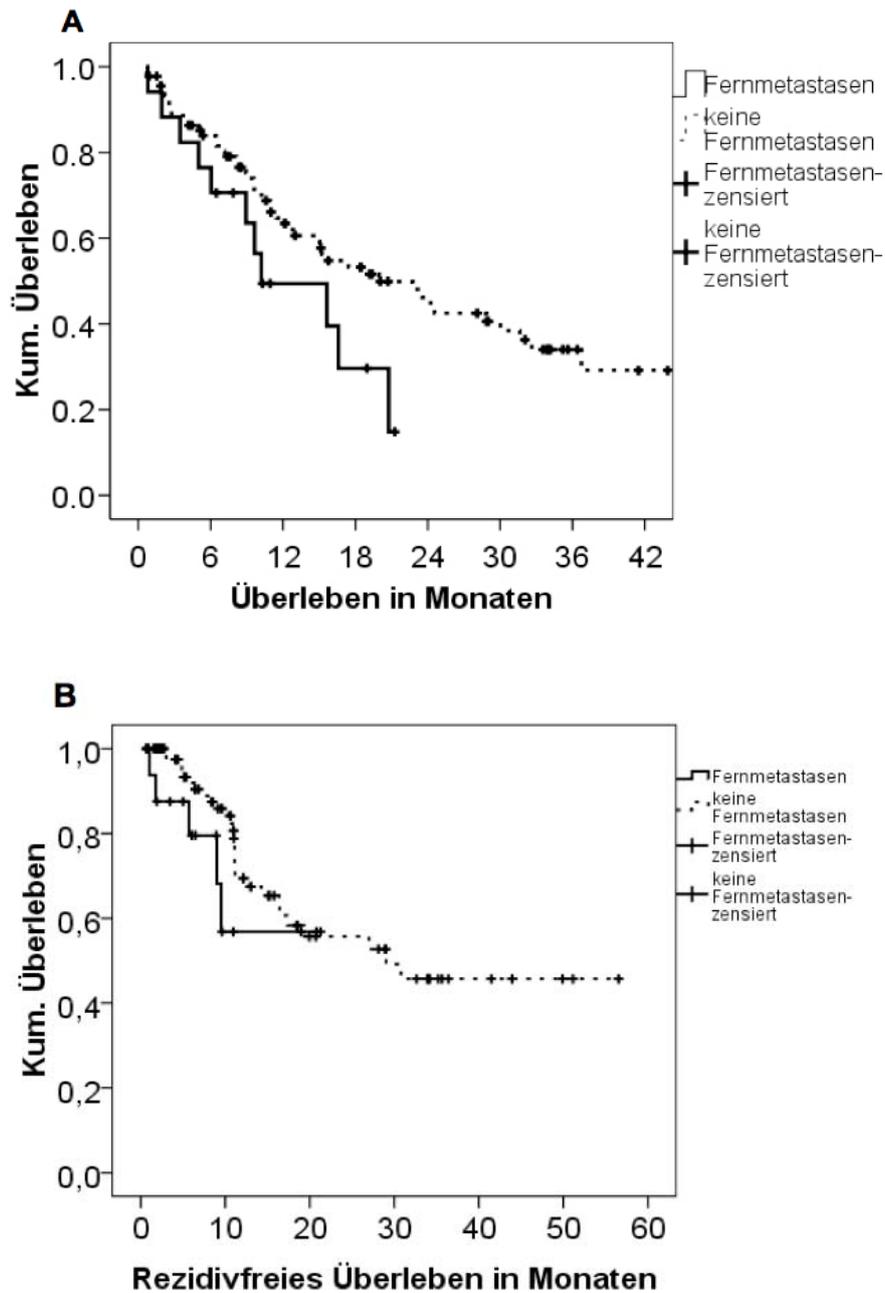


Abb. 9: Kaplan Meier Überlebenskurven in Abhängigkeit von dem pM- Stadium. Das Vorhandensein von Fernmetastasen bei Diagnosestellung beeinflusst die Überlebenswahrscheinlichkeit ( $p= 0,063$ ) (A) und die Rezidivfreiheit ( $p= 0,264$ ) (B) nicht.

### 3.2.2.3 Hämangiosis carcinomatosa und Lymphangiosis carcinomatosa

Die Anzahl der Patienten, bei denen keine Angioinvasion (V0) vorliegt, lag bei 79 (73,1%). 29 Fälle (26,9%) bekamen eine Zuteilung zur Gruppe V1 (positive Infiltration des Gefäßsystems). Subkardiale Tumore wiesen im Vergleich zu den anderen Tumorentitäten signifikant

häufiger eine Hämangiosis carcinomatosa auf ( $p= 0,02$ ). In Tabelle 9 sind die einzelnen Verteilungen dargestellt.

Gültig: n= 108 Fehlend: n= 0	AEG Typ I	AEG Typ II	AEG Typ III	Gesamt
V0	n=25 (78,1%)	n= 45 (78,9%)	n= 9 (47,4%)	n= 79 (73,1%)
V1	n= 7 (21,9%)	n=12 (21,1%)	n=10 ( 52,6%)	n= 29 (26,9%)

Tab. 9: Darstellung der Verteilung der Hämangiosis carcinomatosa.

Die Gruppe V0 wies eine deutlich bessere Prognose hinsichtlich des Überlebens auf ( $p= 0,001$ ) (Abbildung 10A).

Patienten mit einer positiven Hämangiosis carcinomatosa hatten eine signifikant unterschiedliche Wahrscheinlichkeit, ein Rezidiv zu erleiden ( $p= 0,01$ ) (Abbildung 10B).

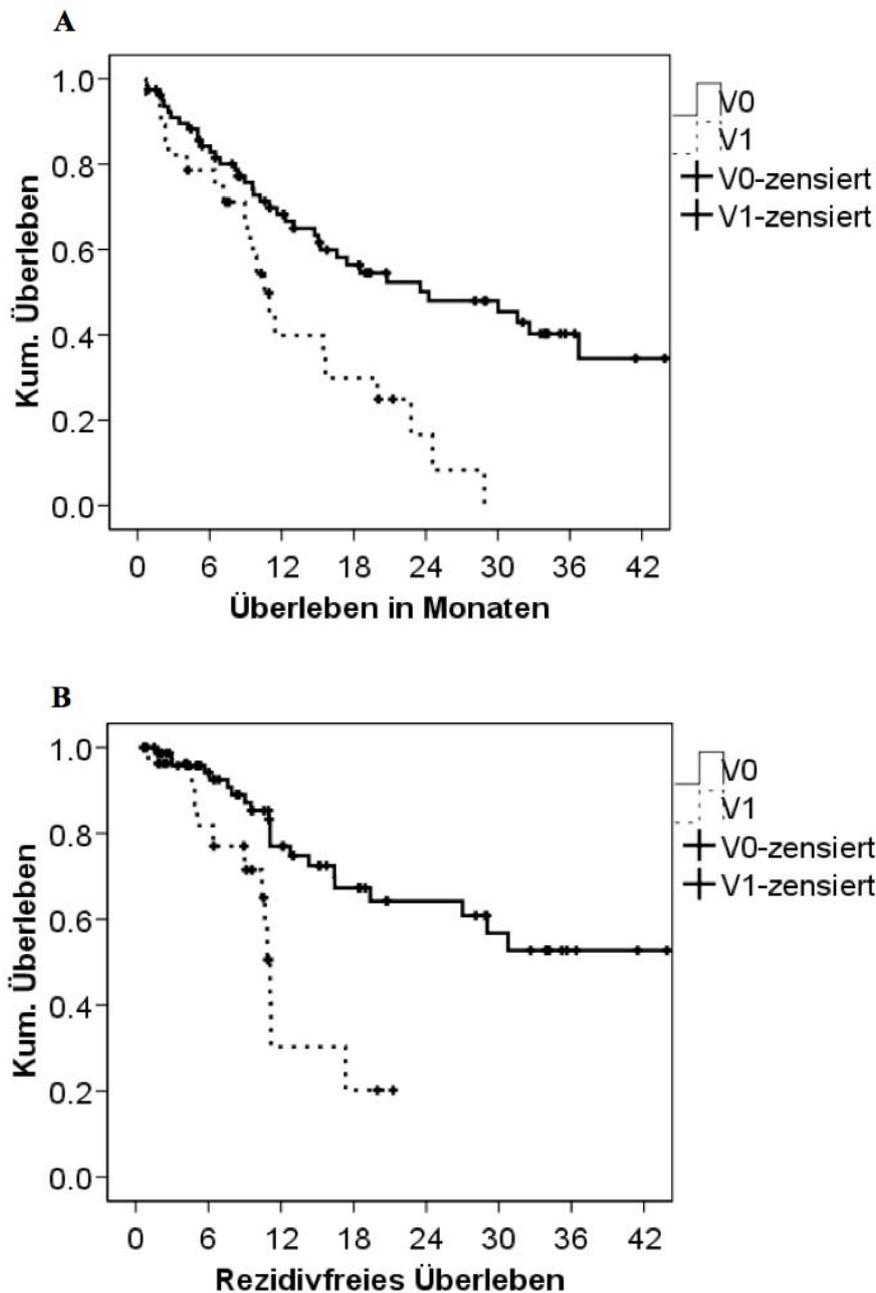


Abb. 10: Darstellung der Überlebenswahrscheinlichkeit (A) und des rezidivfreien Überlebens (B) wird durch das Vorliegen von Angioinvasion beeinflusst (A:  $p=0,001$ ; B:  $p=0,01$ ).

Ähnliches war bei dem Status „Lymphinvasion positiv“ (L1) oder „Lymphinvasion negativ“ (L0) zu konstatieren. In diesem Fall lag mit 76 Patienten (70,4%) die Mehrheit bei der Gruppe der Patienten, bei denen bereits eine Lymphinvasion vorlag. Die Tumorlokalisierung ging mit keiner unterschiedlichen Wahrscheinlichkeit einer Lymphinvasion einher ( $p=0,583$ ). Tabelle 10 zeigt, dass in allen drei Tumorsubgruppen mehr Fälle von positiver Lymphinvasion vorliegen.

Gültig: n= 108				
Fehlend: n= 0	AEG Typ I	AEG Typ II	AEG Typ III	Gesamt
L0	n= 9 (28,1%)	n= 19 (33,3%)	n= 4 (21,1%)	n= 32 (29,6%)
L1	n= 23 (71,9%)	n= 38 (66,7%)	n= 19 (78,9%)	n= 76 (70,4%)

*Tab. 10: Darstellung der Verteilung der Lymphangiosis carcinomatosa auf die gesamte Patientenpopulation und die Tumorsubgruppen (AEG Typ I, II, III).*

Es ergaben sich in Bezug auf das kumulative Überleben und die rezidivfreie Zeit nach erfolgter Operation deutliche Unterschiede (Überleben  $p= 0,001$ , rezidivfreies Überleben  $p= 0,001$ ).

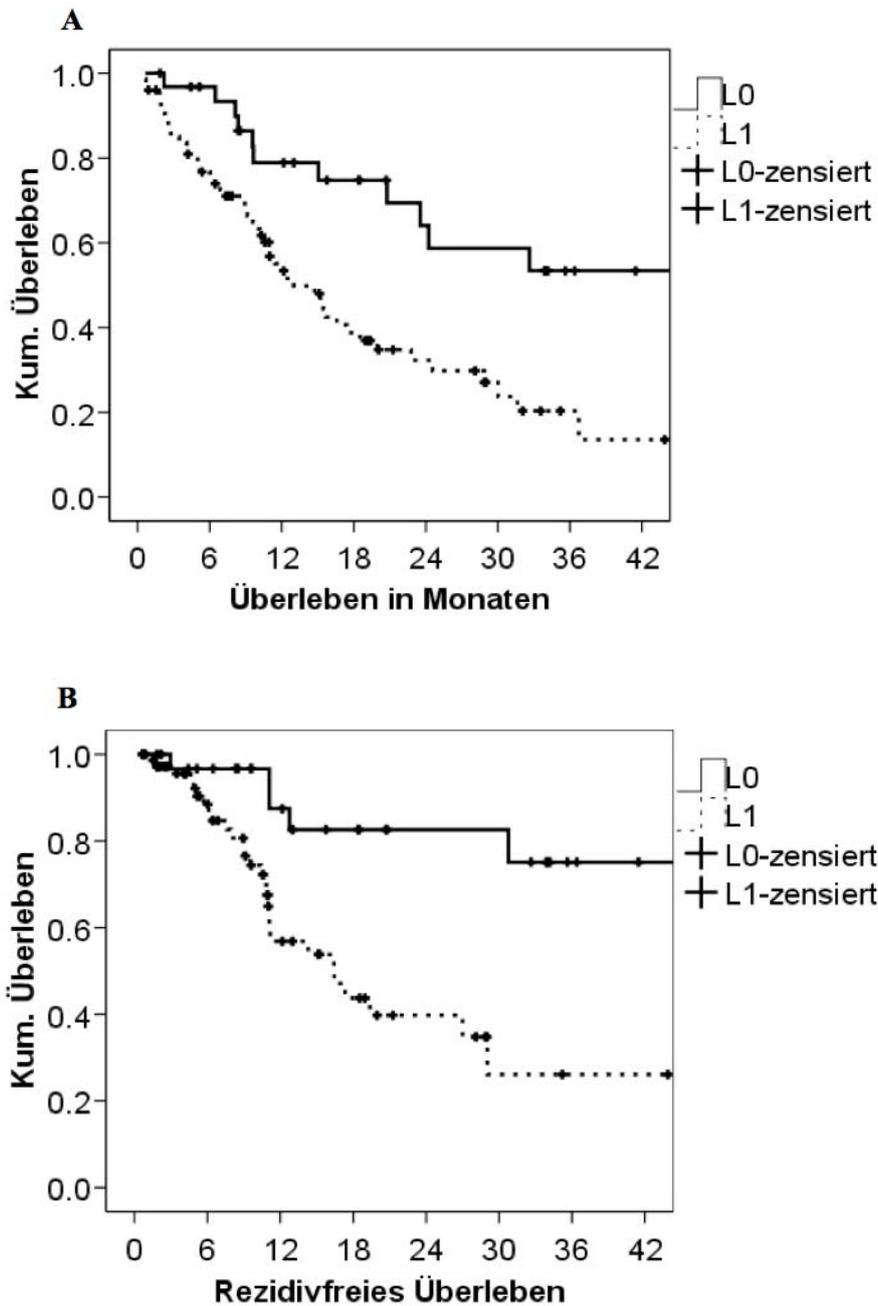


Abb. 11: Darstellung des signifikanten Einflusses des Lymphangiosis carcinomatosa auf die Überlebenswahrscheinlichkeit ( $p = 0,001$ ) (A) und das rezidivfreie Überleben ( $p = 0,001$ ) (B).

#### 3.2.2.4 Laurén- Klassifikation

Eine Laurén- Klassifikation konnte 45 Patienten zugeordnet werden. Davon haben 25 Patienten (55,6%) einen intestinalen Typ nach Laurén, 20 einen diffusen Typ (44,4%). Mischtypen wurden den diffusen Typen zugeordnet. Tabelle 11 verdeutlicht die Verteilung ohne signifikanten Unterschied ( $p = 0,730$ ).

Gültig: n= 45				
Fehlend: n= 63	AEG Typ I	AEG Typ II	AEG Typ III	Gesamt
Intestinaler Typ	n= 5 (62,5%)	n= 17 (56,7%)	n= 3 (42,9%)	n= 25 (55,6%)
Diffuser Typ	n= 3 (37,5%)	n= 13 (43,3%)	n= 4 (57,1%)	n= 20 (44,4%)

Tab. 11: Darstellung der Verteilung der Laurén- Klassifikation (intestinaler versus diffuser Typ) auf die Gesamtpopulation und die AEG Subtypen (Typ I, II, III).

Hinsichtlich des prognostischen Beeinflussung kann zwar knapp keine Signifikanz nachgewiesen werden ( $p= 0,055$ ), aber es ist ersichtlich, dass in Abbildung 12A die beiden Überlebenskurven in ihrem Verlauf divergieren.

Abbildung 12B beschäftigt sich mit der Wahrscheinlichkeit des rezidivfreien Überlebens. Hier wird ein deutlicher Unterschied erkennbar zwischen intestinalem und diffusem Typ nach Laurén ( $p= 0,023$ ).

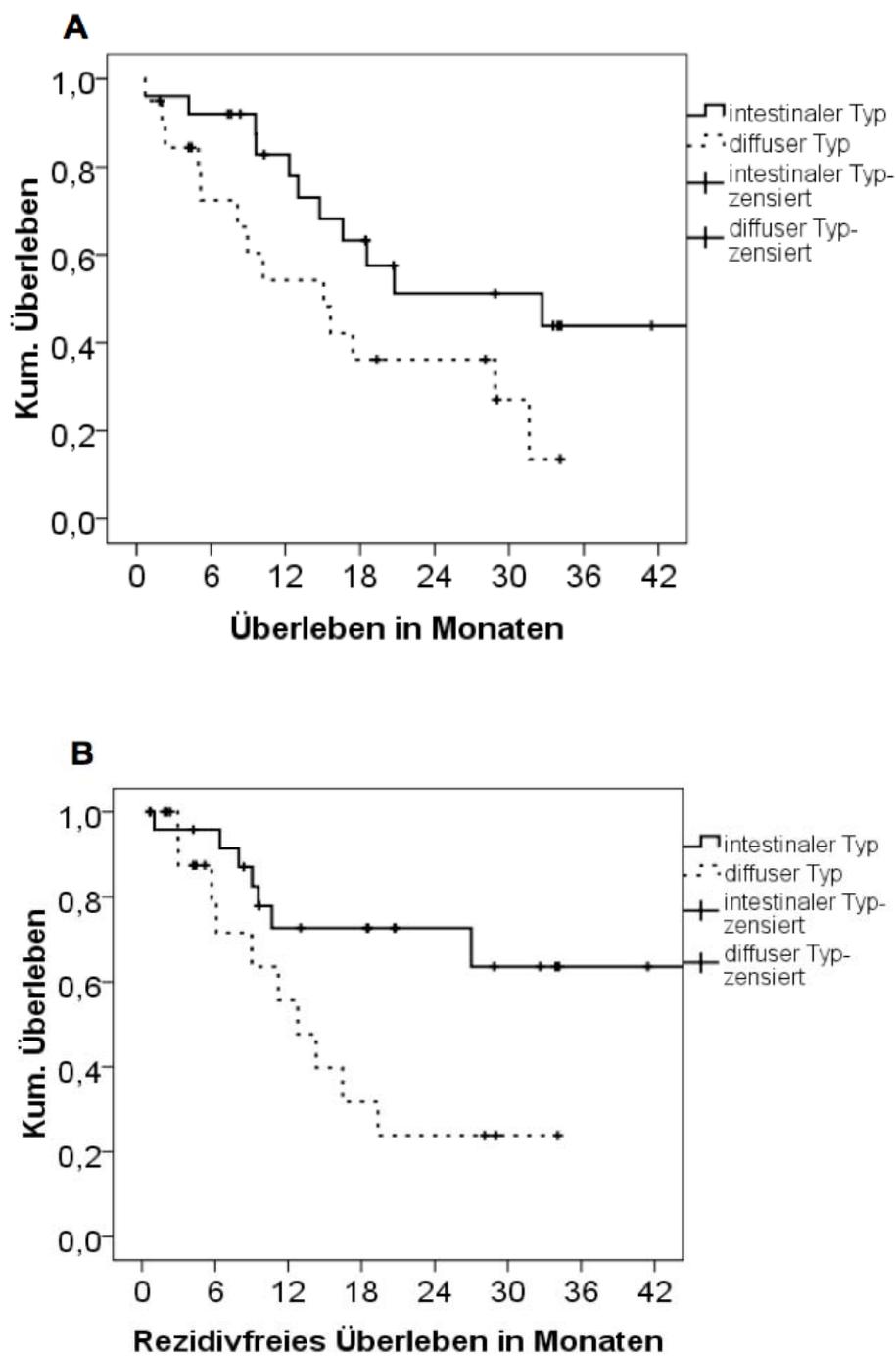


Abb. 12: Darstellung des signifikanten Einflusses der Laurén- Klassifikation auf die Überlebenswahrscheinlichkeit (A) und das rezidivfreie Überleben (B).

### 3.2.2.5 Ausmaß der Resektion

In Tabelle 12 wurde der Anteil des erfolgten Resektionsausmaßes dargestellt. In 4 Fällen konnte keine R- Klassifikation ermittelt werden. 72,1% (n= 75) der Operationen erfolgten in dem Maße, dass in der histologischen Präparation kein Resttumorgewebe eruiert werden konnte (R0). Der Anteil der Patienten, bei denen nach Operation noch mikroskopisches Rest-

tumorgewebe vorlag, lag bei 23,1% (n= 24). Bei 4,8% (n= 5) verblieb sichtbares Tumorgewebe. (Abbildung 13)

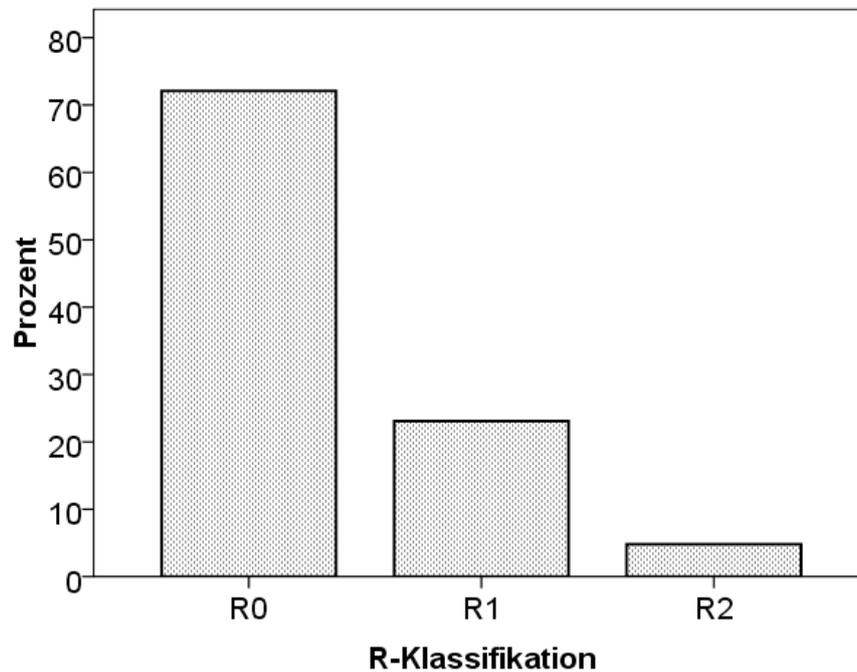


Abb. 13: Darstellung der prozentualen Verteilung der R- Klassifikation (R0, R1, R2).

Tabelle 12 zeigt, dass die AEG- Gruppen nicht signifikant in der Verteilung divergierten ( $p= 0,198$ ).

Gesamt: n= 104 Fehlend: n= 4	AEG Typ I	AEG Typ II	AEG Typ III	Gesamt
R0	n= 26 (81,3%)	n= 38 (71,7%)	n= 11 (57,9%)	n= 75 (72,1%)
R1	n= 6 (18,8%)	n= 13 (24,5%)	n= 5 (26,3%)	n= 24 (23,1%)
R2	n= 0	n= 2 (3,8%)	n= 3 (15,8%)	n= 5 (4,8%)

Tab. 12: Verteilung der R- Klassifikation auf die Gesamtpopulation und die Tumorsubgruppen (AEG Typ I, II, III).

Der statistische Test hinsichtlich der Prognose der R0- resezierten Patienten gegenüber einer R1/R2- Resektion, ergab keine Signifikanz, sowohl im kumulativen ( $p= 0,202$ ) (Abbildung 14A) wie auch im rezidivfreien Überleben ( $p= 0,873$ ) (Abbildung 14B). Die Fallzahlen der R2- Resektionen waren zu gering, um mit ihnen alleine Berechnungen durchführen zu können.

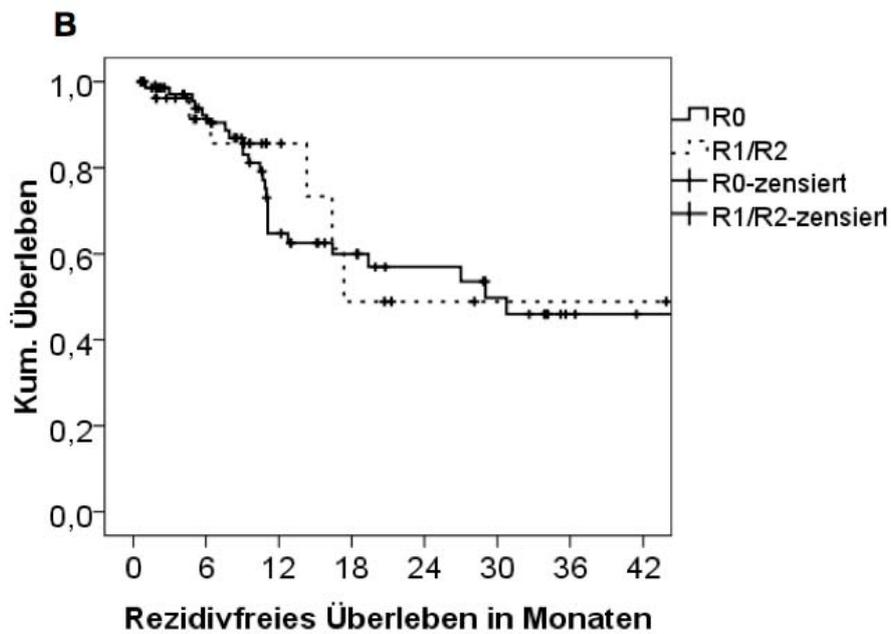
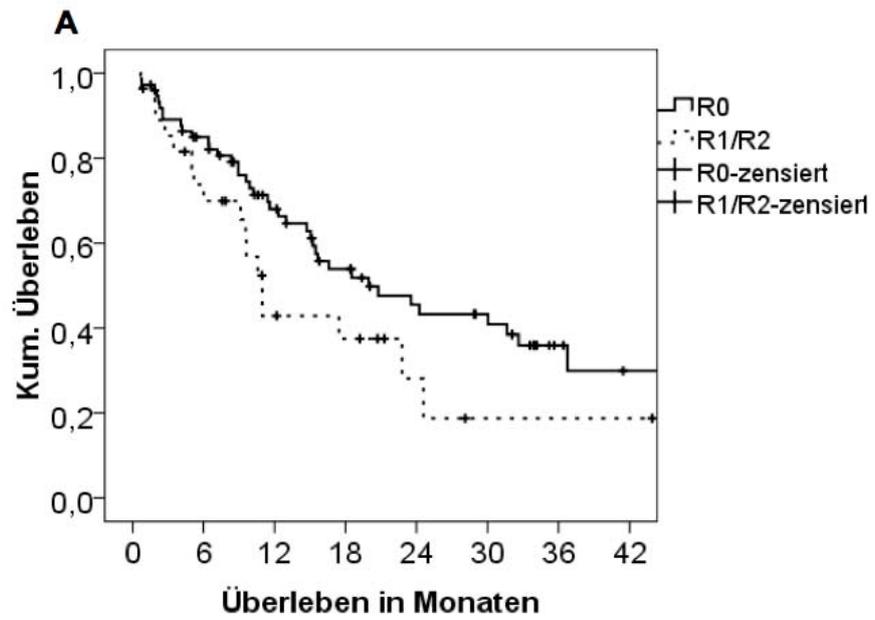


Abb. 14: Einfluss der R- Klassifikation auf das kumulative (A) und das rezidivfreie Überleben (B).

### 3.2.3 Body Mass Index

#### 3.2.3.1 Gewichtsverteilung der Patientenpopulation

Im Durchschnitt waren die Patienten mit einem Median des BMI von 24,7 im Bereich der Normalgewichtigkeit. Der niedrigste Wert lag bei 17,2, ein BMI von 36,1 stellte die obere Grenze.

Tabelle 13 zeigt die Einteilung des BMI in folgende Gruppen. Lag der Index unter 18,5, so wurde die Person als untergewichtig eingestuft. 6 Patienten (5,6%) des Gesamtkollektives fielen in diese Gruppe. 50 Patienten (46,3%) waren normalgewichtig, der BMI belief sich hierbei auf einen Wert von 18,5 bis 24,9. Die Gruppe der adipösen Patienten zählte 15 Patienten (13,9%).

Gültig: n=108	
Fehlend: n= 0	Anzahl der Patienten
Untergewichtig (BMI <18,5)	n= 6 (5,6%)
Normalgewichtig (BMI 18,5-24,9)	n= 50 (46,3%)
Übergewichtig (BMI 25-29,9)	n= 37 (34,3%)
Adipös (BMI ≥30)	n= 15 (13,9%)

Tab. 13: Darstellung der BMI Gruppen mit absoluten und relativen Häufigkeiten.

Die Graphik in Abbildung 15 zeigt die verschiedenen BMI Gruppen auf die einzelnen AEG-Typen aufgeteilt.

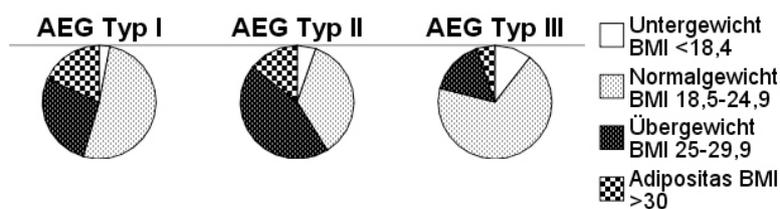


Abb. 15: Aufteilung der Gewichtsgruppen auf die verschiedenen Tumorsubgruppen (AEG Typ I, II, III).

Für die Untersuchung des Einflusses des Gewichtes auf den Verlauf und die Prognose wurden zwei Gruppen gebildet, die in folgenden Tests die unabhängigen Stichproben darstellten. Gruppe A beinhaltete alle Patienten, deren Body Mass Index unter 25 lag, welche im folgenden Text als „Normalgewichtige“ bezeichnet werden. Werte einschließlich 25 und aufwärts

wurden der Gruppe B („Übergewichtige“) zugeordnet. Somit bestand Gruppe A aus 56 Patienten (51,9%) und Gruppe B aus 52 Patienten (48,1%) (Tabelle 14).

Gültig: n= 108	
Fehlend: n= 0	Anzahl der Patienten
BMI <25	n= 56 (51,9%)
BMI ≥25	n= 52 (48,1%)

Tab. 14: Darstellung der Häufigkeiten (absolut und relativ) der Patienten mit einem BMI <25 und ≥25.

Bei einem Vergleich, ob sich die AEG- Subgruppen in Bezug auf die BMI Werte unterscheiden, konnte keine eindeutige Signifikanz festgestellt werden ( $p= 0,093$ ). Im Boxplot der folgenden Abbildung 16 ist zu sehen, dass AEG Typ II im Gegensatz zu den beiden anderen Gruppen den Durchschnitts- BMI über 25 hatte und somit vermehrt Übergewichtige in seiner Gruppe beinhaltete.

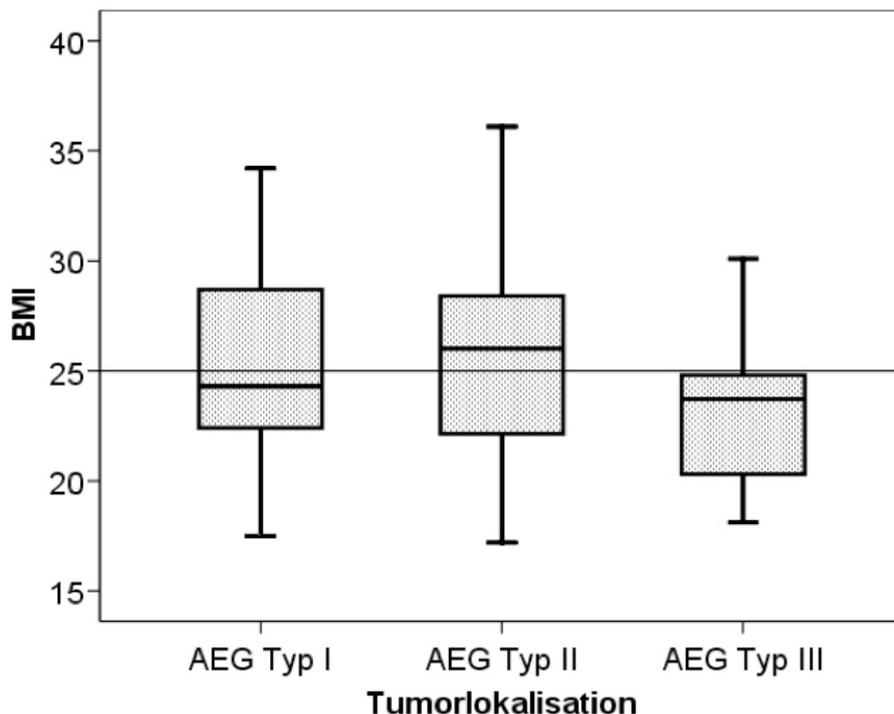


Abb. 16: Darstellung der Tumorgruppen (AEG Typ I, II, III) mit deren anteiligen BMI- Verteilung.

### 3.2.3.2 Krankenhausaufenthaltsdauer

Die Krankenhausaufenthaltsdauer ergab sich aus der Zeit gerechnet vom Tage der Operation bis zur Entlassung. Diese Zeit sollte die postoperative Regenerationsfähigkeit widerspiegeln,

weswegen darauf verzichtet wurde, die Dauer von dem Tag der Aufnahme bis zur Operation in die Berechnungen einzubeziehen. Von 108 Patienten verstarben 7 (6,5%) noch während ihres Krankenaufenthaltes an den Folgen ihrer Komplikationen und entfielen damit den Berechnungen der Krankenhausaufenthaltsdauer. Im Durchschnitt vergehen 14 Tage bis die Patienten entlassen. Die kürzeste Liegedauer betrug 6 Tage, im Gegensatz dazu wurde ein Patient 98 Tage postoperativ entlassen. Tabelle 15 verdeutlicht, dass Übergewichtige im Vergleich zu Normalgewichtigen nicht länger im Krankenhaus verweilten ( $p= 0,599$ ). Der Median lag bei beiden Gruppen, wie auch im Gesamtkollektiv, bei 14 Tagen. Zwar hatte ein Patient mit einem BMI über 25 die kürzeste Verweildauer mit 6 Tagen, doch auch der längste Aufenthalt von 98 Tagen konnte dieser Gruppe zugeordnet werden. Die Spanne in Vergleichsgruppe A lag bei 10 bis 58 Tagen.

Gültig: n= 101	Aufenthaltsdauer Krankenhaus (Tage)	Aufenthaltsdauer Krankenhaus (Tage)	Aufenthaltsdauer Krankenhaus (Tage)
Fehlend: n= 7	BMI <25	BMI ≥25	Gesamt
Median	14	14	14
Minimum	10	6	6
Maximum	58	98	98
Mittelwert	17	20	18
Standardabweichung	9	15	12
Gültige N	n= 55	n= 46	n=101

Tab. 15: Krankenhausaufenthaltsdauer der Gesamtpopulation und der BMI Gruppen (BMI <25, BMI ≥25).

### 3.2.3.3 Operationsdauer

Die Zeit vom ersten Schnitt des Operateurs bis zur Naht wurde dem Operationsbericht entnommen. Im gesamten Kollektiv wurden hierfür durchschnittlich 4,9 Stunden mit einer Spanne von 2,2-11,5 Stunden benötigt.

In Abbildung 17 wird die Operationsdauer den Gruppen zugeteilt dargestellt. Die Linie in den Balken zeigt die durchschnittliche Zeit, die für die Operation benötigt wurde. Zwar dauerte die Operation bei übergewichtigen Patienten mit 5,1 Stunden tendenziell länger, im Vergleich zu 4,8 Stunden der Gruppe A „BMI < 25“, jedoch war kein deutlicher Unterschied auszumachen ( $p= 0,111$ ).

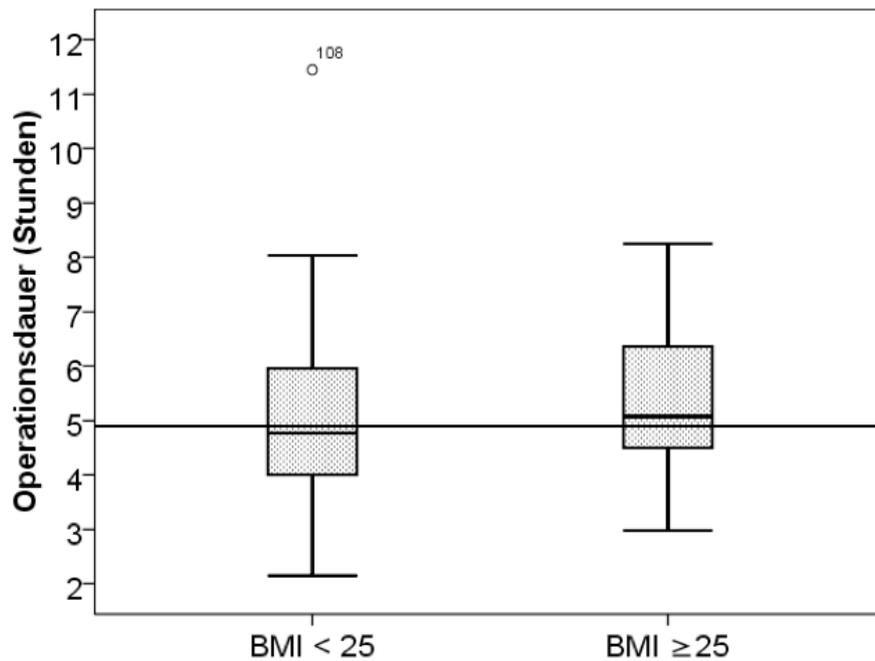


Abb. 17: Darstellung Operationsdauer in Stunden der BMI Gruppen (BMI <25, BMI ≥25).

#### 3.2.3.4 Aufenthalt auf der Intensivstation

Jeder Patient wurde nach Operation auf die Intensivstation zur postoperativen Überwachung verlegt und hatte somit mindestens einen Aufenthalt dort nachzuweisen. Traten schwerwiegende Komplikationen auf, nachdem der Patient von der Intensivstation auf die Normalstation entlassen wurde, wurde dieser wieder dorthin zurückverlegt. Hierbei wurde untersucht, ob eine der Gruppen eine größere Wahrscheinlichkeit aufwies, dass eine Rückverlegung auf die Intensivstation erfolgte. Es ergab sich mit einem p- Wert von 0,348 kein signifikanter Unterschied. Bei den Normalgewichtigen lag die Wahrscheinlichkeit bei 7,1% (n= 4), im Gegensatz dazu bei den Übergewichtigen bei 13,5% (n= 7).

##### 3.2.3.4.1 Anzahl der Rückverlegungen

Für 9 Patienten (8,3%) traf es zu, dass sie im Regenerationsverlauf erneut intensivpflichtig wurden. 1 Patient (0,9%) musste zweimal, ein weiterer (0,9%) wiederum dreimal zurückverlegt werden. In Tabelle 16 wird die Anzahl der Rückverlegungen aufgelistet und welcher Anteil der Rückverlegungen welcher Gruppe zuzuteilen ist. Übergewichtige hatten mehr intensivpflichtige Fälle zu verbuchen, jedoch konnte auch in diesem Fall von keinem signifikantem Unterschied ausgegangen werden (p= 0,260).

Gesamt: n= 108		BMI <25	BMI ≥25	Gesamt
Fehlend: n= 0				
Anzahl Rückverlegungen	0	n= 52 (92,9%)	n= 45 (86,5%)	n= 97 (89,8%)
	1	n= 4 (7,1%)	n= 5 (9,7%)	n= 9 (8,4 %)
	2	n= 0	n= 1 (1,9%)	n= 1 (0,9)
	3	n= 0	n= 1 (1,9%)	n= 1 (0,9%)
Gesamt		n= 56	n= 52	n= 108

Tab. 16: Darstellung der BMI Gruppen (BMI <25, BMI ≥25) und des Gesamtkollektives mit ihren anteiligen Intensivstationrückverlegungen.

### 3.2.3.4.2 Gesamtaufenthaltsdauer auf der Intensivstation

Die Gesamtaufenthaltsdauer auf der Intensivstation wurde im Einzelnen betrachtet. Die Tage, die Patienten auf der Intensivstation verbrachten, wurden berechnet und zwischen den beiden Gruppen verglichen. Es ergab sich hierbei ein deutlicher Unterschied ( $p= 0,021$ ), den Tabelle 17 ersichtlich macht. Im Mittel lagen Patienten mit Normalgewicht drei Tage auf der Intensivstation, Übergewichtige dagegen zwei Tage länger.

Gültig: n= 108	Gesamtaufenthaltsdauer Intensivstation (Tage)	Gesamtaufenthaltsdauer Intensivstation (Tage)	Gesamtaufenthaltsdauer Intensivstation (Tage)
Fehlend: n= 0	BMI <25	BMI ≥25	Gesamt
Median	3	5	4
Minimum	1	1	1
Maximum	54	85	85
Mittelwert	6	10	8
Standardabweichung	9	17	14
Gültige N	n= 56	n= 52	n= 108

Tab. 17: Gesamtaufenthaltsdauer auf der Intensivstation der BMI Gruppen (BMI <25, BMI ≥25) und der Gesamtpopulation.

### 3.2.3.5 Reintubation

Abbildung 18 zeigt jeweils in der Sparte „Reintubation ja“ und „Reintubation nein“ die Anzahl der Fälle in den Gruppen der Normal- und Übergewichtigen. Im Gesamtkollektiv musste bei 15 Patienten (13,9%) eine erneute künstliche Beatmung erfolgen, weil die Komplikationen dies erforderlich machen. Von diesen 15 Patienten waren 80% ( $n=12$ ) der Gruppe der Übergewichtigen zugehörig. Der „Exakter Fischer Test“ bestätigte diesen deutlichen Unterschied mit einem Signifikanzniveau von  $p= 0,008$ .

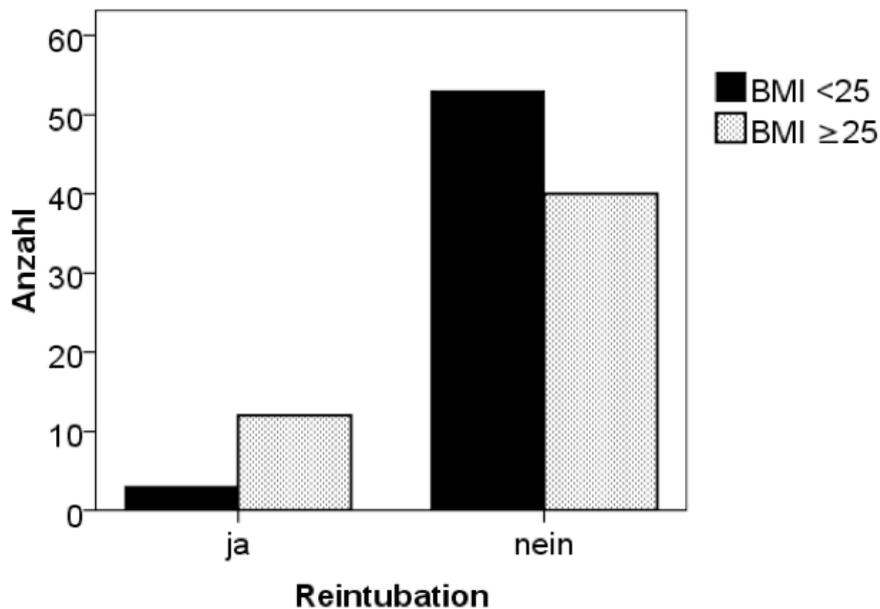


Abb. 18: Darstellung der Häufigkeiten der Patienten, bei denen eine beziehungsweise keine Reintubation erfolgte im Vergleich der BMI Gruppen (BMI <25, BMI ≥25).

### 3.2.3.5.1 Dauer der Reintubation

Beim Vergleich beider Gruppen hinsichtlich der Gesamtdauer der Reintubation war ein deutlicher Unterschied beider Gruppen zu eruieren ( $p=0,009$ ). Die Mediane unterscheiden sich mit 0 Tagen nicht, sowohl in den Vergleichsgruppen, wie in der Gesamtpopulation. Der Maximalwert (75 Tage) war in der Gruppe der Übergewichtigen zu verbuchen, dagegen lag dieser in der anderen Gruppe bei 18 Tagen. Die Gruppe der Normalgewichtigen zählten einem Mittelwert von 1 ( $SD\pm 3$ ) im Gegensatz zu 5 ( $SD\pm 16$ ) bei den Übergewichtigen. Besser ist der Unterschied in Tabelle 18 und 19 ersichtlich, die die einzelnen Reintubationsdauern mit zugehöriger Patientenanzahl auflistet. Hier wird ersichtlich, dass Übergewichtige häufiger und länger reintubiert waren.

BMI <25	
Dauer Reintubation (Tage)	Anzahl Patienten
0	n= 53 (94,6%)
5	n= 1 (1,8%)
12	n= 1 (1,8%)
18	n= 1 (1,8%)

Tab. 18: Anzahl der Tage der Reintubation der Anzahl der Patienten zugeordnet, in der Gruppe BMI <25.

BMI $\geq 25$	
Dauer Reintubation (Tage)	Anzahl Patienten
0	40 (76,9%)
1	1 (1,9%)
4	3 (5,8%)
5	1(1,9%)
9	1 (1,9%)
10	1 (1,9%)
11	1 (1,9%)
15	1 (1,9%)
30	1 (1,9%)
76	1 (1,9%)
79	1 (1,9%)

Tab. 19: Anzahl der Tage der Reintubation der Anzahl der Patienten zugeordnet, in der Gruppe BMI  $\geq 25$ .

### 3.2.3.6 Postoperative Komplikationen

Zuerst wurde hierbei untersucht, ob die Wahrscheinlichkeit in einer der Gruppen generell erhöht war, eine Komplikation zu erleiden. Die diversen Komplikationen, die postoperativ auftraten, wurden anschließend in Gruppen untergliedert und einzeln auf signifikante Unterschiede untersucht. Die Analyse gesamter Komplikationen betrachtet ergab keinen signifikanten Unterschied ( $p= 0,346$ ).

Von den 64 Patienten, die mindestens eine Komplikation erlitten, lag der größere Anteil mit 53,1% ( $n= 34$ ) der Betroffenen auf der Seite der Übergewichtigen (Tabelle 20). Doch reichte dies nicht aus, einen deutlichen Unterschied in den beiden Gruppen im Sinne der statistischen Signifikanz zu erbringen ( $p= 0,234$ ).

Gültig: $n= 108$ Fehlend: $n= 0$		BMI <25	BMI $\geq 25$	Gesamt
Komplikation	nein	$n= 26$ (59,1%)	$n= 18$ (40,9%)	$n= 44$ (100%)
	ja	$n= 30$ (46,9%)	$n= 34$ (53,1%)	$n= 64$ (100%)
Gesamt		$n= 56$ (51,9%)	$n= 52$ (48,1%)	$n= 108$ (100%)

Tab. 20: Darstellung der BMI Gruppen (BMI <25, BMI  $\geq 25$ ) und der Gesamtpopulation mit den anteiligen Patienten, bei den eine beziehungsweise keine Komplikation erfolgte.

### 3.2.3.6.1 Pulmonale Komplikationen

Die Gruppe BMI  $\geq 25$  erlitt postoperativ tendenziell mehr Pneumonien, Bronchitiden und Lungenembolien. Dagegen traten Seropneumothoraces vermehrt bei Normalgewichtigen auf. Die respiratorische Insuffizienz war in beiden Gruppen zu gleichen Teilen vertreten. In der Summe der pulmonalen Komplikationen ergab sich kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,177$ ) (Tabelle 21).

Gesamt: n= 108 Fehlend: n= 0	Anzahl Komplikationen BMI <25	Anzahl Komplikationen BMI $\geq 25$	Anzahl Komplikationen Gesamt	Wahrscheinlichkeit p
resp. Insuffizienz	6 (10,7%)	6 (11,5%)	12 (11,1%)	0,241
Pneumonie	5 (8,9%)	7 (13,5%)	12 (11,1%)	0,237
Bronchitis	3 (5,4%)	4 (7,7%)	7 (6,4%)	0,248
Seropneumothorax	6 (10,7%)	3 (5,8%)	9 (8,3%)	1
Lungenembolie	0	2 (3,8%)	2 (1,9)	---
gesamt	20 (35,7%)	22 (42,3%)	42 (38,8)	0,177

Tab. 21: Darstellung der verschiedenen pulmonalen Komplikationen der BMI Gruppen (BMI <25, BMI  $\geq 25$ ) und der Gesamtpopulation.

### 3.2.3.6.2 Chirurgische Komplikationen

Chirurgischen Komplikationen traten im Vergleich zu pulmonalen Komplikationen seltener auf. 8 Patienten (14,3%) mit einem normalen Gewichtsniveau hatten eine chirurgische Komplikation. Dagegen traten bei Übergewichtigen in 10 Fällen (19,2%) Komplikationen auf. Tabelle 22 listet die verschiedenen Arten auf. Es konnte allerdings nicht von einem signifikanten Unterschied ausgegangen werden ( $p = 0,316$ ).

Gesamt: n= 108 Fehlend: n= 0	Anzahl Komplikationen BMI < 25	Anzahl Komplikationen BMI $\geq 25$	Anzahl Komplikationen Gesamt	Wahrscheinlichkeit p
Leckage	2 (3,6%)	4 (7,6%)	6 (5,5%)	0,567
ösoph.-trach. Fistel	1 (1,7%)	0	1 (0,9%)	---
Chylusfistel	0	1 (1,9%)	1 (0,9%)	---
intraabd. Abszess	2 (3,6%)	1 (1,9%)	3 (2,8%)	1
pleuraler Abszess	1 (1,7%)	1 (1,9%)	2 (1,9%)	1
Bauchdeckenabszess	2 (3,6%)	1 (1,9%)	3 (2,8%)	1
Blutung	0	2 (3,8%)	2 (1,9%)	---
Gesamt	8 (14,2%)	10 (19,2%)	18 (16,7%)	0,316

Tab. 22: Darstellung der verschiedenen chirurgischen Komplikationen der BMI Gruppen (BMI <25, BMI  $\geq 25$ ) und der Gesamtpopulation.

### 3.2.3.6.3 Funktionelle Komplikationen

Dysphagie, Übelkeit, Sodbrennen, eine verzögerte Passage, die sich im Röntgenbreischluck zeigt, und Erbrechen zählten zu den funktionellen Komplikationen. Diese mussten allerdings größeren Ausmaßes sein oder mehrere Tage bestehen, dass sie in der Datenbank vermerkt wurden. Übergewichtige Patienten zeigten häufiger eine verzögerte Passage und mussten im Laufe ihrer Regeneration öfters stärker erbrechen. Dysphagie, Übelkeit und Sodbrennen waren bei beiden Gruppen ähnlich verteilt. Insgesamt wiesen Übergewichtige mehr vorübergehende Komplikationen auf, es war mit einer Signifikanz von  $p=0,114$  aber kein deutlicher Unterschied in beiden Gruppen auszumachen (Tabelle 23).

Gesamt: n= 108 Fehlend: n= 0	Anzahl Komplikationen BMI <25	Anzahl Komplikationen BMI ≥25	Anzahl Komplikationen Gesamt	Wahrscheinlichkeit p
Dysphagie	3 (5,3%)	2 (3,8%)	5 (4,6%)	1
Übelkeit	3 (5,3%)	2 (3,8%)	5 (4,6%)	1
Sodbrennen	2 (3,6%)	2 (3,8%)	4 (3,7%)	1
verzögerte Passage	1 (1,8%)	5 (9,6%)	6 (5,6%)	0,655
Erbrechen	2 (3,6%)	7 (13,4%)	9 (8,3%)	0,593
Gesamt	11 (19,6%)	18 (34,6%)	29 (26,8%)	0,114

Tab. 23: Darstellung der funktionellen Komplikationen der BMI Gruppen (BMI <25, BMI ≥25) und der Gesamtpopulation.

### 3.2.3.6.4 Systemische Reaktionen

Eine weitere wichtige Gruppe der Komplikationen lieferten die systemischen Reaktionen. Nieren-, Multiorganversagen und Sepsis kamen in den zu vergleichenden Populationen gleich häufig vor. Übergewichtige hatten vor allem mehr Herzrhythmusstörungen zu verbuchen. (Tabelle 24) Auch in dieser Form von Komplikation liefen mehr Fälle auf das Konto der Gruppe mit einem BMI ≥25, doch auch diesmal war die Verteilung nicht so unterschiedlich, dass eine Signifikanz daraus hervorging ( $p=0,379$ ).

Gesamt: n= 108 Fehlend: n= 0	Anzahl Komplikationen BMI< 25	Anzahl Komplikationen BMI ≥25	Anzahl Komplikationen Gesamt	Wahrscheinlichkeit p
Nierenversagen	2 (3,6%)	2 (3,9%)	4 (3,7%)	0,083
Multiorganversagen	1 (1,8%)	1 (1,9%)	2 (1,9%)	1
Herzrhythmusstörung	2 (3,6%)	6 (11,5%)	8 (7,4%)	1
Sepsis	5 (8,9%)	4 (7,7%)	9 (8,3%)	1
Gesamt	10 (17,9%)	13 (25,0%)	23 (21,3%)	0,379

Tab. 24: Darstellung der verschiedenen systemischen Komplikationen der BMI Gruppen (BMI <25, BMI ≥25) und der Gesamtpopulation.

### 3.2.3.7 BMI und Vergleich mit der Histologie

#### 3.2.3.7.1 Differenzierungsgrad (Grading)

Die Differenzierungsstadien der Tumore im Vergleich der beiden Gewichtsgruppen ergaben keinen signifikanten Unterschied ( $p= 0,683$ ). Da G1- Tumore nur bei 3 Patienten vorkamen, wurden diese wieder nicht in die Berechnungen mit eingeschlossen. Die G2- Tumore verteilten sich mit 55,6% ( $n= 20$ ) auf die Gruppe A und mit 44,6% ( $n= 16$ ) auf die Gruppe B. Tumore mit gering differenzierten neoplastischen Zellen (G3) verteilten sich annähernd gleich auf die beiden Populationen; 50,7% ( $n= 34$ ) Gruppe A, 49,3% Gruppe B ( $n= 33$ ).

#### 3.2.3.7.2 TNM- Klassifikation nach UICC

##### 3.2.3.7.2.1 pT- Stadium der TNM- Klassifikation nach UICC

Verglich man in beiden Gruppen, wie weit der Tumor in die Tiefe der befallenen Struktur vorgedrungen ist, fiel auf, dass Normalgewichtige sich eher in einem fortgeschrittenen Tumorstadium befanden als die Übergewichtigen. Es konnte hierfür eine statistische Signifikanz nachgewiesen werden ( $p= 0,021$ ).

Besonders gut zu sehen war dies, wenn die T1- und T2- mit den T3- und T4- Tumoren verglichen wurden. Es war ebenfalls ein deutlicher Unterschied erkennbar ( $p= 0,004$ ) (Abbildung 19). Von den 61 Patienten, die einen T1 oder T2 Tumore haben, waren 60,7% ( $n= 37$ ) übergewichtig. Die fortgeschrittenen Tumore (T3 und T4  $n= 47$ ) hatten mit 86,1% ihren Großteil in der Gruppe der Normalgewichtigen.

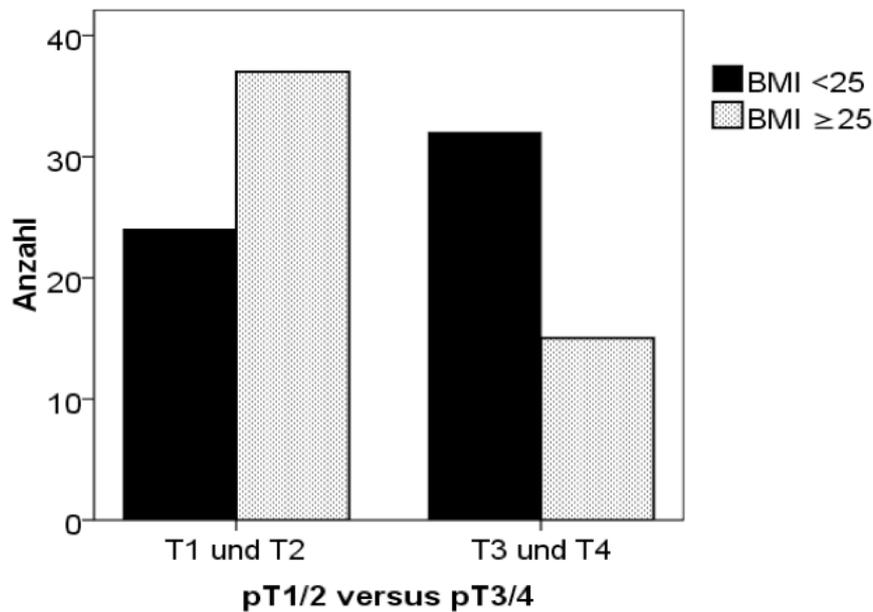


Abb. 19: Darstellung der Verteilung der pT1/pT2- und pT3/pT4- Tumore auf die BMI Gruppen (BMI <25, BMI ≥25).

#### 3.2.3.7.2.2 pN- Stadium der TNM- Klassifikation nach UICC

Das Stadium des Lymphknotenbefalles zeigte keinen Zusammenhang mit dem Body- Mass Index. Beide Gruppen hatten eine ähnliche Verteilung der N- Stadien (p= 0,268).

#### 3.2.3.7.2.3 pM- Stadium der TNM- Klassifikation nach UICC

Fernmetastasen wiesen wie das Ausmaß des Lymphknotenbefalles keinen Zusammenhang mit dem Gewicht auf. Normalgewichtige hatten prozentual gesehen die gleiche Wahrscheinlichkeit, bereits bei Operation eine Fernmetastase aufzuweisen. Das Signifikanzniveau lag in diesem Fall bei p= 0,800.

#### 3.2.3.7.3 Hämangiosis carcinomatosa/Lymphangiosis carcinomatosa

Das Gewicht gab keinen Anhalt, ob bereits eine Agio- oder Lymphinvasion vorliegt (Angioinvasion p= 0,248, Lymphinvasion p= 0,666).

### 3.2.3.7.4 Laurén- Klassifikation

Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den BMI- Gruppen und der Laurén- Klassifikation ( $p= 0,770$ ).

### 3.2.3.7.5 Ausmaß der Resektion

Eine Resektion in Toto gegenüber einem Resttumorgewebe war nicht vom Gewicht der Patienten abhängig ( $p= 0,059$ ). Bei 4 Patienten konnte keine Auskunft über den R- Status gefunden werden (Tabelle 25).

Gültig: n= 104 Fehlend: n= 4	BMI < 25	BMI $\geq$ 25	Gesamt
R0	n = 35 (64,8%)	n= 40 (80,0%)	n= 70 (72,1%)
R1/2	n = 19 (35,2%)	n= 10 (20,0%)	n= 29 (27,9%)
Gesamt	n= 54 (100%)	n= 50 (100%)	n= 104 (100%)

Tab. 25: Anteil des Resektionsausmaßes (kein Tumorrest versus Tumorrest vorhanden) in der Gruppe der Normal- und der Übergewichtigen.

### 3.2.3.7.6 BMI und Prognose

In Tabelle 26 ist die Tendenz zu sehen, dass Übergewichtige eine höhere 30- Tages- Mortalität hatten ( $p= 0,052$ ).

Gesamt: n= 107 Fehlend: n= 1	BMI <25	BMI $\geq$ 25	Gesamt
Überleben <30Tage	n= 0	n= 4 (7,7%)	n= 4 (3,7%)
Überleben >30 Tage	n= 55 (100%)	n= 48 (92,3%)	n= 103 (96,3%)

Tab. 26: Darstellung der 30- Tages- Letalität der BMI Gruppen (BMI <25, BMI  $\geq$ 25) und der Gesamtpopulation.

Die Überlebenskurven in Abbildung 20A hatten einen sehr ähnlichen Verlauf. Die Überlebenswahrscheinlichkeit wiesen keinen signifikanten Unterschied auf ( $p= 0,931$ ).

Auch die Prognose hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens (Abbildung 20B) gestaltete sich in beiden Gruppen ähnlich ( $p= 0,897$ ). Das Gewicht ließ also keine Rückschlüsse darauf ziehen, ob ein Patient eine höhere Wahrscheinlichkeit hat, ein Rezidiv zu erleiden oder nicht.

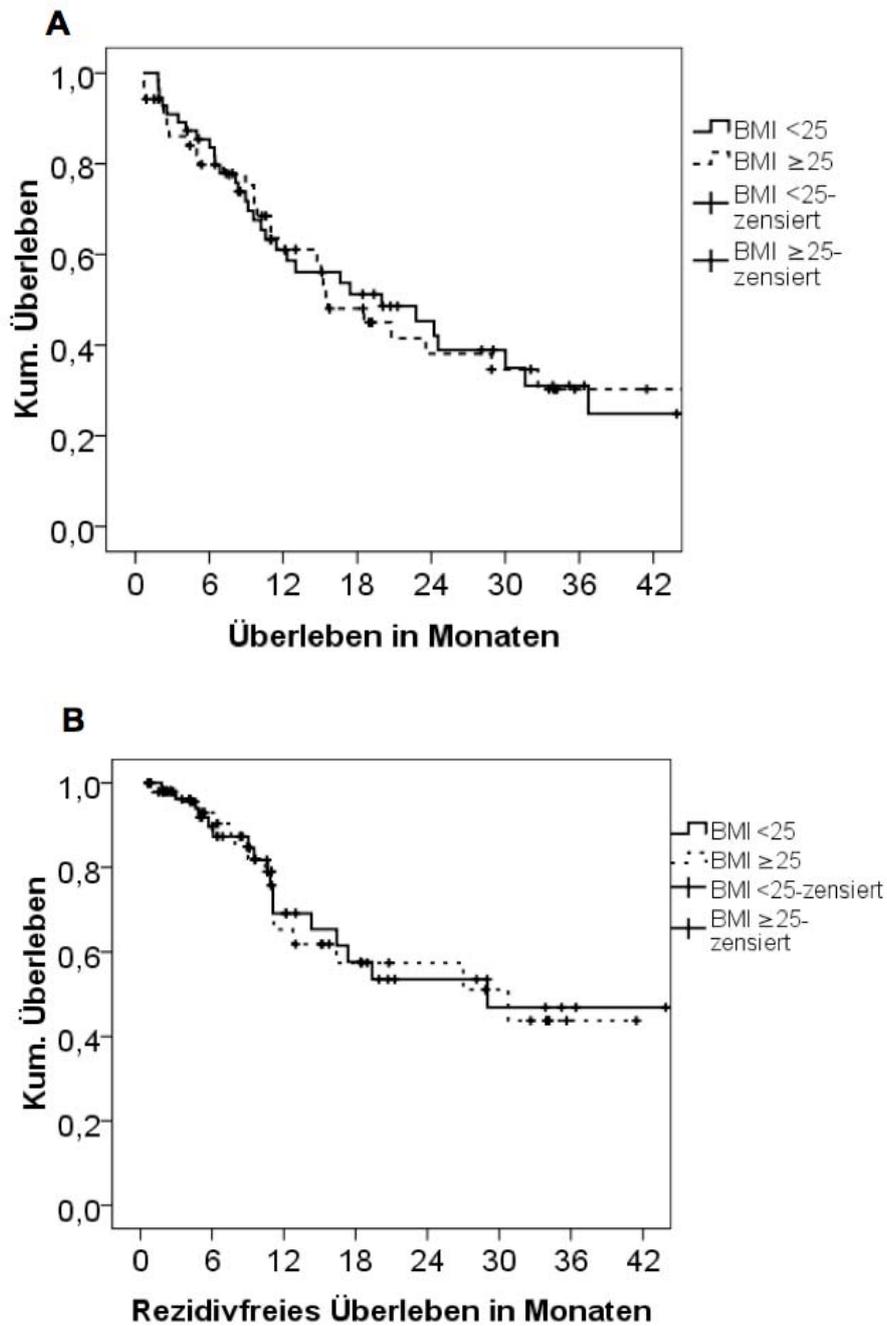


Abb. 20: Darstellung des Einflusses der BMI- Gruppe ( $BMI < 25$ ,  $BMI \geq 25$ ) auf das Überleben (A) und das rezidivfreie Überleben (B).

### 3.2.4 Alter

#### 3.2.4.1 Gruppeneinteilung

Das Patientenkollektiv wurde entsprechend des Alters in zwei Gruppen eingeteilt. Gruppe A bestand aus Patienten, die zum Zeitpunkt der Operation noch nicht das 75. Lebensjahr erreicht

hatten. Gruppe B dagegen repräsentierte die Gruppe der Patienten mit einem Alter größer oder gleich 75 (Tabelle 27).

Gültig: n= 108 Fehlend: n= 0	Anzahl der Patienten
Alter <75 Jahre	n= 92 (85,2%)
Alter ≥75 Jahre	n= 16 (14,8%)

Tab. 27: Verteilung der Altersgruppen (absolut und relativ).

### 3.2.4.2 Krankenhausaufenthaltsdauer

Es bestand kein deutlicher Unterschied hinsichtlich der Dauer von der Operation bis zur Entlassung ( $p= 0,863$ ) (Tabelle 28). Ältere Patienten verweilten, wie auch die jüngere Vergleichsgruppe, im Schnitt 14 Tage im Krankenhaus bis sie entlassen wurden.

Gesamt: n= 101 Fehlend: n= 7	Aufenthaltsdauer Krankenhaus (Tage) Alter <75 Jahre	Aufenthaltsdauer Krankenhaus (Tage) Alter ≥75 Jahre	Aufenthaltsdauer Krankenhaus (Tage) Gesamt
Median	14	14	14
Minimum	6	11	6
Maximum	98	26	98
Mittelwert	19	16	18
Standartabweichung	13	5	12
Gültige N	n= 87	n= 14	n= 101

Tab. 28: Vergleich der Krankenhausaufenthaltsdauer der Altersgruppen (Alter <75 Jahre, Alter ≥75 Jahre) und der Gesamtpopulation.

### 3.2.4.3 Aufenthalt auf der Intensivstation

Insgesamt lag die Wahrscheinlichkeit einer Rückverlegung bei 10,2% ( $n= 11$ ). Zwar lag bei der Gruppe der älteren Patienten eine höhere Wahrscheinlichkeit der Rückverlegung (18,8% versus 8,7% der jüngeren Gruppe) vor, doch ließ sich hier kein signifikanter Unterschied ermitteln ( $p= 0,208$ ).

#### 3.2.4.3.1 Anzahl der Rückverlegungen

Von den 16 älteren Patienten mussten 12,5% ( $n= 2$ ) einmal auf die Intensivstation zurückverlegt werden, 1 Patient (6,3%) wurde zweimal wieder intensivpflichtig. Dieser Anteil von

18,8% war im Vergleich zu der Gruppe der Patienten, die unter 75 Jahre alt sind, höher. Dort wurden von 84 Patienten 8,8% (n= 8) erneut intensivpflichtig, davon 7 (7,6%) Patienten nur einmal, eine Patient (1,1%) wiederum dreimal. Es war kein signifikanter Unterschied gegeben ( $p= 0,210$ ) (Tabelle 29).

Gültig: n= 108 Fehlend: n= 0		Alter <75 Jahre	Alter $\geq$ 75 Jahre	Gesamt
Anzahl Rückverlegungen	0	n= 84 (91,3%)	n= 13 (81,2%)	n= 97 (89,8%)
	1	n= 7 (7,6%)	n= 2 (12,5%)	n= 9 (8,4%)
	2	n= 0	n= 1 (6,3%)	n= 1 (0,9%)
	3	n= 1 (1,1%)	n= 0	n= 1 (0,9%)
Gesamt		n= 92 (100%)	n= 16 (100%)	n= 108 (100%)

Tab. 29: Darstellung der Intensivstationrückverlegungen der Altersgruppen (Alter <75 Jahre, Alter  $\geq$ 75 Jahre) und der Gesamtpopulation.

#### 3.2.4.3.2 Gesamtaufenthaltsdauer auf Intensivstation

Während die Älteren durchschnittlich mit 4,5 Tagen einen halben Tag länger auf der Intensivstation verweilten, ergab die Aufenthaltsdauer der Patienten unter 75 Jahren einen mittleren Wert von 4 Tagen (Tabelle 30). Doch dies unterschied sich nicht signifikant ( $p= 0,691$ ).

Gültig: n=108 Fehlend: n= 0	Gesamtaufenthaltsdauer Intensivstation (Tage) Alter <75 Jahre	Gesamtaufenthaltsdauer Intensivstation (Tage) Alter $\geq$ 75 Jahre	Gesamtaufenthaltsdauer Intensivstation (Tage) Gesamt
Median	4	4	4
Minimum	1	1	1
Maximum	85	23	85
Mittelwert	8	6	8
Standardabweichung	14	6	14
Gültige N	n= 92	n= 16	n= 108

Tab. 30: Gesamtaufenthaltsdauer auf der Intensivstation der Altersgruppen (Alter <75 Jahre, Alter  $\geq$ 75 Jahre) und der Gesamtpopulation.

#### 3.2.4.4 Reintubation

Die Wahrscheinlichkeit einer Reintubation war bei in der Gruppe „Alter  $\geq$ 75 Jahre“ im Verhältnis nicht höher als in der Vergleichsgruppe ( $p= 1,000$ ). Von 16 Patienten der Gruppe B mussten 2 (12,5%) reintubiert werden. Von den 92 Patienten der Gruppe A wurde diese Maßnahme bei 13 Patienten (14,1%) durchgeführt.

#### 3.2.4.4.1 Dauer Reintubation

Ältere Patienten wiesen keine längeren Reintubationszeiten auf (Tabelle 31). Dies ergab der Test nach Mann-Whitney-U mit einem Wert von  $p=0,863$ .

Gesamt: n= 108 Fehlend: n= 0	Dauer Reintubation (Tage) Alter <75	Dauer Reintubation (Tage) Alter ≥75	Dauer Reintubation (Tage) Gesamt
Median	0	0	0
Minimum	0	0	0
Maximum	79	11	79
Mittelwert	3	1	3
Standardabweichung	12	3	11
Gültige N	n= 92	n= 16	n= 108

Tab. 31: Dauer der Reintubation im Vergleich zwischen den Altersgruppen (Alter <75 Jahre, Alter ≥75 Jahre) und der Gesamtpopulation.

#### 3.2.4.5 *Postoperative Komplikationen*

Die Gesamtbetrachtung aller Komplikationen zeigte, dass es keine Dominanz einer Gruppe gab, mehr Komplikationen zu erleiden, was durch den Mann-Whitney-U-Test bestätigt wurde ( $p=0,899$ ). 50% der Älteren und im Vergleich dazu 60,9% der Jüngeren hatten mindestens eine Komplikation.

##### 3.2.4.5.1 Pulmonale Komplikationen

Das Alter nahm keinen wesentlichen Einfluss darauf, ob Patienten postoperativ respiratorische Komplikationen aufwiesen ( $p=0,871$ ). Tabelle 32 zeigt die verschiedenen Untergruppen mit ihren anteiligen Komplikationen, den Altersgruppen zugeordnet.

Gesamt: n= 108 Fehlend: n= 0	Anzahl Komplikationen Alter < 75 Jahre	Anzahl Komplikationen Alter ≥ 75 Jahre	Anzahl Komplikationen Gesamt	Wahrscheinlichkeit p
resp. Insuffizienz	10 (10,9%)	2 (12,5%)	12 (11,1%)	0,6
Pneumonie	12 (13,0%)	0	12 (11,1%)	---
Bronchitis	4 (4,3%)	3 (18,7%)	7 (6,5%)	0,248
Seropneumothorax	7 (7,6%)	2 (12,5%)	9 (8,3%)	1
Lungenembolie	1 (1,1%)	1 (6,3%)	2 (1,9%)	1
gesamt	34 (36,9%)	8 (50,0%)	42 (38,9%)	0,871

Tab. 32: Darstellung der verschiedenen pulmonalen Komplikationen der Altersgruppen (Alter <75 Jahre, Alter ≥75 Jahre) und der Gesamtpopulation.

### 3.2.4.5.2 Chirurgische Komplikationen

Betrachtet man die chirurgischen Komplikationen (Tabelle 33) im Gesamten, fällt auf, dass die Prädominanz bei der Gruppe der älteren Patienten lag. Es erfolgte eine chirurgische Komplikation in 37,5% im Gegensatz zu der Komplikationsrate der jüngeren Patienten von 13,0% ( $p= 0,031$ ).

Gültig: n= 108 Fehlend: n= 0	Anzahl Komplikationen Alter <75 Jahre	Anzahl Komplikationen Alter ≥75 Jahre	Anzahl Komplikationen Gesamt	Wahrscheinlichkeit p
Leckage	3 (3,3%)	3 (18,8%)	6 (5,5%)	0,114
ösoph.-trach. Fistel	1 (1,1%)	0	1 (0,9%)	---
Chylusfistel	1 (1,1%)	0	1 (0,9%)	---
intraabdom. Abszess	2 (2,2%)	1 (6,3%)	3 (2,8%)	1
pleurale Abszess	2 (2,2%)	0	2 (1,9%)	---
Bauchdeckenabszess	1 (1,1%)	2 (12,5%)	3 (2,8%)	1
Blutung	2 (2,2%)	0	2 (1,9%)	---
Gesamt	12 (13,2%)	6 ( 37,6%)	18 (16,7%)	<b>0,031</b>

Tab. 33: Darstellung der verschiedenen chirurgischen Komplikationen der Altersgruppen (Alter <75 Jahre, Alter ≥75 Jahre) und der Gesamtpopulation.

### 3.2.4.5.3 Funktionelle Komplikationen

In keiner Gruppe traten bevorzugt funktionelle Komplikationen auf ( $p= 0,476$ ). Tabelle 34 gibt einen Überblick über die verschiedenen funktionellen Komplikationen.

Gesamt: n=108 Fehlend: n= 0	Anzahl Komplikationen Alter <75 Jahre	Anzahl Komplikationen Alter ≥75 Jahre	Anzahl Komplikationen Gesamt	Wahrscheinlichkeit p
Dysphagie	4 (4,3%)	1 (6,3%)	5 (4,6%)	1
Übelkeit	5 (5,4%)	0	5 (4,6%)	---
Sodbrennen	4 (4,3%)	0	4 (3,7%)	---
verzögerte Passage	6 (6,5%)	0	6 (5,6%)	---
Erbrechen	8 (8,7%)	1 (6,3%)	9 (8,3%)	0,724
Gesamt	27 (29,2%)	2(12,6%)	29 (26,8%)	0,476

Tab. 34: Darstellung der verschiedenen funktionellen Komplikationen der Altersgruppen (Alter <75 Jahre, Alter ≥75 Jahre) und der Gesamtpopulation.

#### 3.2.4.5.4 Systemische Komplikationen

Das Alter beeinflusste nicht die Inzidenz systemischer Komplikationen ( $p= 0,531$ ). In Tabelle 35 wird deutlich, dass die verschiedenen systemischen Komplikationen in ähnlicher Relation in beiden Gruppen auftraten.

Gesamt: n= 108 Fehlend: n= 0	Anzahl Komplikationen Alter <75 Jahre	Anzahl Komplikationen Alter ≥75 Jahre	Anzahl Komplikationen Gesamt	Wahrscheinlichkeit p
Nierenversagen	3 (3,3%)	1 (6,3%)	4 (3,7%)	0,317
Multiorganversagen	2 (2,2%)	0	2 (1,9%)	---
Herzrhythmusstörung	7 (7,6%)	1 (6,3%)	8 (7,4%)	1
Sepsis	6 (6,5%)	3 (18,6%)	9 (8,3%)	1
Gesamt	18 (19,6)	5 (31,2%)	23 (21,3%)	0,531

Tab. 35: Darstellung der verschiedenen systemischen Komplikationen der Altersgruppen (Alter <75 Jahre, Alter ≥75 Jahre) und der Gesamtpopulation.

#### 3.2.4.6 Alter und Vergleich mit der Histologie

##### 3.2.4.6.1 Grading

Das Alter des Patienten ließ keine Rückschlüsse auf den Differenzierungsgrad des Tumors zu. Es ergab sich keine Signifikanz ( $p= 0,739$ ).

### 3.2.4.6.2 TNM- Klassifikation nach UICC

#### 3.2.4.6.2.1 pT- Stadium der Klassifikation nach UICC

Tabelle 36 zeigt, dass eine ähnliche Verteilung der T- Stadien in den untersuchten Populationen vorlag ( $p= 0,362$ ). Auch beim Vergleich der beiden Gruppen pT1/pT2 versus pT3/pT4 konnte keine Prädominanz einer Gruppe gefunden werden ( $p= 0,171$ ).

Gesamt: n= 108 Fehlend: n= 0	Alter <75 Jahre	Alter >75 Jahre	Gesamt
T1	n= 9 (9,8%)	n= 2 (12,5%)	n= 11 (10,2%)
T2	n= 40 (43,5%)	n= 10 (62,5%)	n= 50 (46,3%)
T3	n= 35 (38,0%)	n= 4 (25,0%)	n= 39 (36,1%)
T4	n= 8 (8,7%)	n= 0	n= 8 (7,4%)
Gesamt	n= 92 (100%)	n= 16 (100%)	n= 108 (100%)

Tab. 36: Verteilung der pT- Stadien auf die Altersgruppen (Alter <75 Jahre, Alter  $\geq$ 75 Jahre) und die Gesamtpopulation.

#### 3.2.4.6.2.2 pN- Stadium der TNM- Klassifikation nach UICC

Die N- Stadien fanden bei der jüngeren Population, so wie der älteren Vergleichsgruppe ähnliche Verteilungen. Auch hier konnte keine Signifikanz erwiesen werden ( $p= 0,616$ ). Beim Vergleich der N0/N1- Stadien versus N2/N3- Stadien fand sich kein eindeutiger Unterschied (N0/1 versus N2/3  $p= 0,280$ ).

#### 3.2.4.6.2.3 pM- Stadium der Klassifikation nach UICC

Die Wahrscheinlichkeit, zum Zeitpunkt der Diagnose Fernmetastasen zu haben, war in beiden Gruppen ähnlich ( $p= 1,00$ ).

### 3.2.4.6.3 Hämangiosis carcinomatosa/ Lymphangiosis carcinomatosa

Auch im Bezug auf die vorliegende Angioinvasion unterschieden sich die beiden Gruppen nicht ( $p= 0,761$ ).

Ähnliche Ergebnisse wurden für das Vorliegen einer Lymphinvasion gefunden ( $p= 1,000$ ).

#### 3.2.4.6.4 Laurén- Klassifikation

Die Laurén- Klassifikation fand in beiden Gruppen eine ähnliche Verteilung. Hierbei konnte von keinem eindeutigen Unterschied in den beiden Altersgruppen ausgegangen werden ( $p= 0,269$ ).

#### 3.2.4.6.5 Ausmaß der Resektion

Das Alter beeinflusste nicht das Ausmaß der Resektion ( $p= 0,476$ ). In beiden Gruppen fanden sich ähnliche Verteilungen von tumorfreier, mikroskopisch und makroskopisch sichtbarer Resektion.

#### 3.2.4.7 *Alter und Prognose*

4 Patienten verstarben innerhalb der ersten 30 Tage nach Operation. 2 Patienten (12,5%) davon waren älter als 75, 2 (2,2%) jünger. Dieses Ereignis trat zu selten auf, so dass kein valider Test durchgeführt werden konnte.

Patienten mit einem fortgeschrittenen Lebensalter hatten ähnliche Überlebenschancen wie ihre Vergleichsgruppe ( $p= 0,282$ ) (Abbildung 21 A).

Ein Rezidiv trat in der Gruppe der älteren Patienten in 6 Fällen ein. Tendenziell hatten jüngere Patienten diesbezüglich eine bessere Prognose. Doch aufgrund geringer Fallzahlen konnte keine Signifikanz festgestellt werden ( $p= 0,093$ ) (Abbildung 21 B).

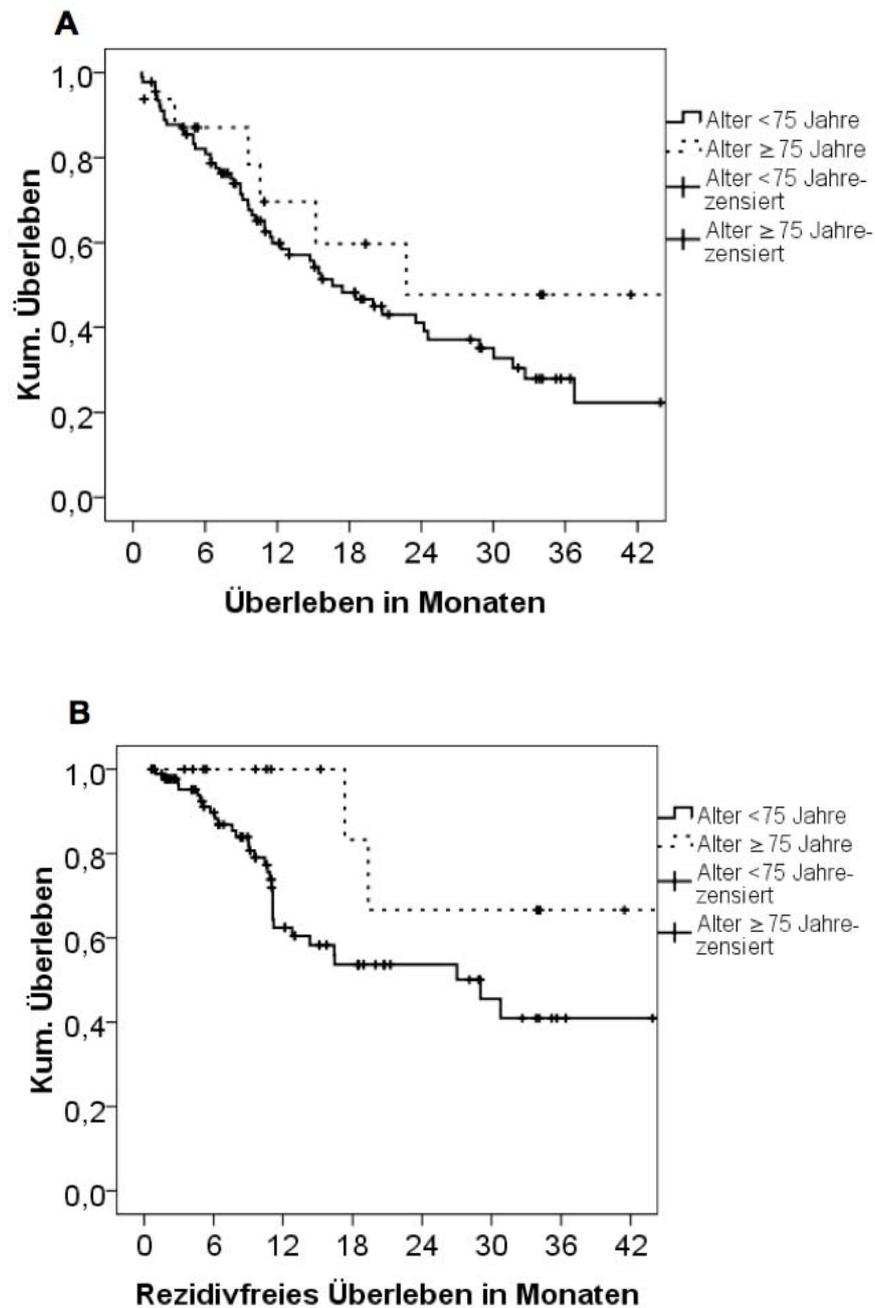


Abb. 21: Darstellung des Einflusses des Alters auf die Überlebenschance (A) und das rezidivfreie Überleben (B).

### 3.2.5 Operationsverfahren

#### 3.2.5.1 Häufigkeiten

Bei 96 Patienten (88,9%) wurde entweder eine thorakoabdominelle Ösophagusresektion oder eine transhiatal erweiterten Gastrektomie durchgeführt. Andere chirurgische Vorgehensweisen wurden mangels ausreichender Fallzahlen nicht in die Auswertung mit einbezogen. Es

erfolgte in 29 Fällen (30,2%) eine Ösophagusresektion, 67 Patienten (69,8%) erhielten eine Magenresektion. Folgende Analysen basierten auf dem Vergleich dieser zwei Patientengruppen (Tabelle 37).

Gesamt: n= 96	
Fehlend: n= 0	Anzahl der Patienten
Ösophagusresektion	n= 29 (30,2%)
Gastrektomie	n= 67 (69,8%)
Gesamt	n= 96 (100%)

Tab. 37: Darstellung der Anzahl der durchgeführten Operationsverfahren (Ösophagusresektion, Gastrektomie).

### 3.2.5.2 Krankenhausaufenthaltsdauer

Beim Vergleich der Krankenhausaufenthaltsdauer wurden 7 Patienten, die noch im Krankenhaus verstarben aus der Wertung genommen. Das Gesamtpatientengut betrug somit n= 89. Der Median lag bei Ösophagusresektionen bei 23 Tagen, bei Gastrektomien hingegen 18 Tage, womit ein signifikanter Unterschied festgestellt werden konnte ( $p= 0,018$ ). Eine Übersicht wird in Tabelle 38 gegeben.

Gesamt: n= 89	Aufenthaltsdauer Krankenhaus (Tage)	Aufenthaltsdauer Krankenhaus (Tage)	Aufenthaltsdauer Krankenhaus (Tage)
Fehlend: n= 7	Ösophagusresektion	Gastrektomie	Gesamt
Median	23	18	20
Minimum	14	10	10
Maximum	105	63	105
Mittelwert	28	21	23
Standardabweichung	19	10	13
Gültige N	n= 29	n= 67	n= 89

Tab. 38: Übersicht der Krankenhausaufenthaltsdauer der Vergleichsgruppen (Ösophagusresektion, Gastrektomie) und der Gesamtpopulation.

### 3.2.5.3 Operationsdauer

Die Operationsdauer unterschied sich eindeutig bei diesen zwei Vorgehensweisen. Im Durchschnitt benötigte eine Ösophagusresektion 6 Stunden. In 4,7 Stunden erfolgte eine Gastrektomie ( $p < 0,01$ ). Tabelle 39 und Abbildung 22 zeigen, dass die mediane Operationsdauer der Ösophagusresektionen über, die der Magenresektionen unter dem Gesamtdurchschnitt lagen.

Gültig: n= 96 Fehlend: n= 0	OP- Dauer (Stunden) Ösophagusresektion	OP- Dauer (Stunden) Gastrektomie	OP- Dauer (Stunden) Gesamt
Median	6	4,7	4,9
Minimum	1,5	2,2	1,5
Maximum	8,3	11,5	11,5
Mittelwert	5,9	4,8	5,2
Standartabweichung	1,2	1,5	1,5
Gültige N	n= 29	n= 67	n= 96

Tab. 39: Übersicht über die Operationsdauer bei Ösophagusresektionen, Gastrektomien und der Gesamtpopulation.

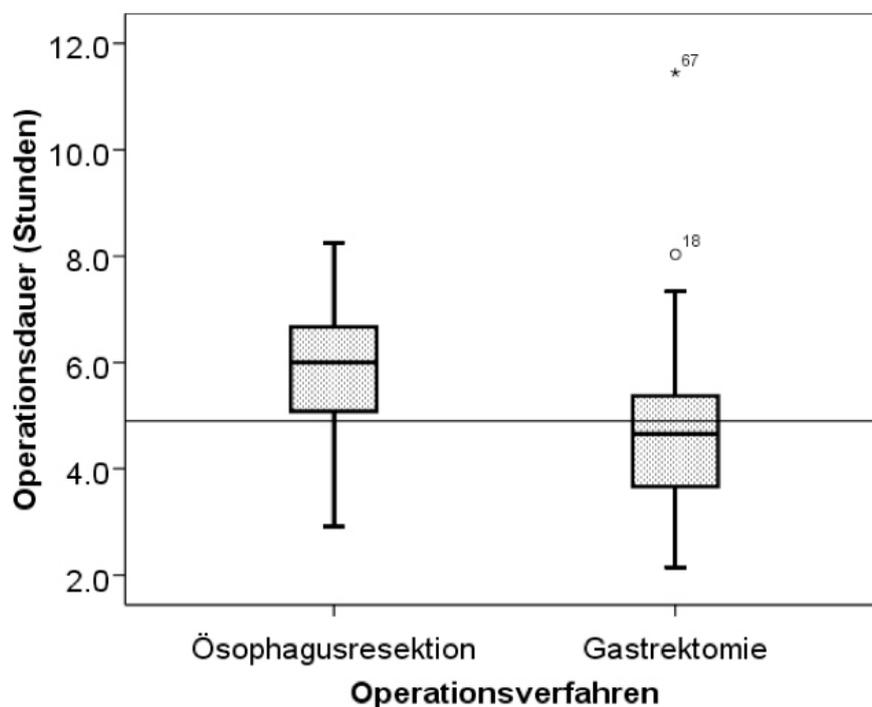


Abb. 22: Darstellung der signifikant unterschiedlichen Operationsdauer bei Ösophagusresektionen und Gastrektomien ( $p < 0,01$ ).

#### 3.2.5.4 ITS- Aufenthalte

Die unterschiedlichen Operationsverfahren übten keinen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit einer Rückverlegung auf die Intensivstation aus ( $p = 0,299$ ). Tabelle 40 veranschaulicht die Wahrscheinlichkeiten der Rückverlegungen auf die Intensivstation.

Gültig: n= 96 Fehlend: n= 0	Ösophagusresektion	Gastrektomie	Gesamt
Rückverlegung ITS nein	n = 24 (82,8%)	n= 61 (91,0%)	n= 85 (88,5%)
Rückverlegung ITS ja	n = 5 (17,2%)	n= 6 (9,0%)	n= 11 (11,5%)
Gesamt	n= 29 (100%)	n= 67 (100%)	n= 96 (100%)

Tab. 40: Wahrscheinlichkeit einer Rückverlegung auf die Intensivstation verglichen nach erfolgter Ösophagusresektion und Gastrektomie.

#### 3.2.5.4.1 Anzahl Rückverlegungen

Im postoperativen Verlauf erfolgte bei 6,8% der Ösophagusresektionsgruppe mindestens eine Rückverlegung auf die Intensivstation. Im Falle einer Gastrektomie lag die Wahrscheinlichkeit bei 13,4%. Statistisch gesehen lag hier kein signifikanter Unterschied vor ( $p= 0,390$ ). Tabelle 41 zeigt die Verteilung der erfolgten Rückverlegungen beider Gruppen und der Gesamtpopulation.

Gültig: n= 96 Fehlend: n= 0		Ösophagusresektion	Gastrektomie	Gesamt
Rückverlegungen	0	n= 27 (93,2%)	n= 58 (86,6%)	n= 85 (88,5%)
	1	n= 1 (3,4%)	n= 8 (11,9%)	n= 9 (9,5%)
	2	n= 0	n= 1 (1,5%)	n= 1 (1,0%)
	3	n= 1 (3,4%)	n= 0	n= 1 (1,0%)
Gültige N		n= 29 (100%)	n= 67 (100%)	n= 96 (100%)

Tab. 41: Darstellung der Intensivstationrückverlegungen nach erfolgter Ösophagusresektion, Gastrektomie und der Gesamtpopulation.

#### 3.2.5.4.2 Aufenthaltsdauer

Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation des gesamten Patientengutes betrug 4 Tage. Im Vergleich dazu lagen Patienten mit einer Ösophagusresektion durchschnittlich 2 Tage länger, erfolgte eine Gastrektomie, belief sich die Dauer auf 3 Tage, womit ein deutlicher Unterschied auszumachen war ( $p < 0,01$ ). Tabelle 42 gibt einen Überblick über die Aufenthaltsdauer der Gesamtpopulation, so wie der beiden verglichenen Gruppen.

Gesamt: n= 96	Aufenthaltsdauer Intensivstation (Tage)	Aufenthaltsdauer Intensivstation (Tage)	Aufenthaltsdauer Intensivstation (Tage)
Fehlend: n= 0	Ösophagusresektion	Gastrektomie	Gesamt
Median	6	3	4
Minimum	3	1	1
Maximum	85	54	85
Mittelwert	16	5	8
Standartabweichung	22	8	15
Gültige N	n= 29	n= 67	n= 96

Tab. 42: Darstellung der Aufenthaltsdauer auf Intensivstation nach erfolgter Ösophagusresektion, Gastrektomie und der Gasamtpopulation.

### 3.2.5.5 Reintubation

Die Wahrscheinlichkeit im postoperativen Verlauf erneut intubationspflichtig zu werden lag bei Ösophagusresektionen eindeutig höher ( $p= 0,012$ ). Das Balkendiagramm in Abbildung 23 zeigt, dass bei Ösophagusresektionen in 9 Fällen (31,0%) dagegen bei Magenresektionen in 6 Fällen (9,0%) mindestens einmal reintubiert werden musste.

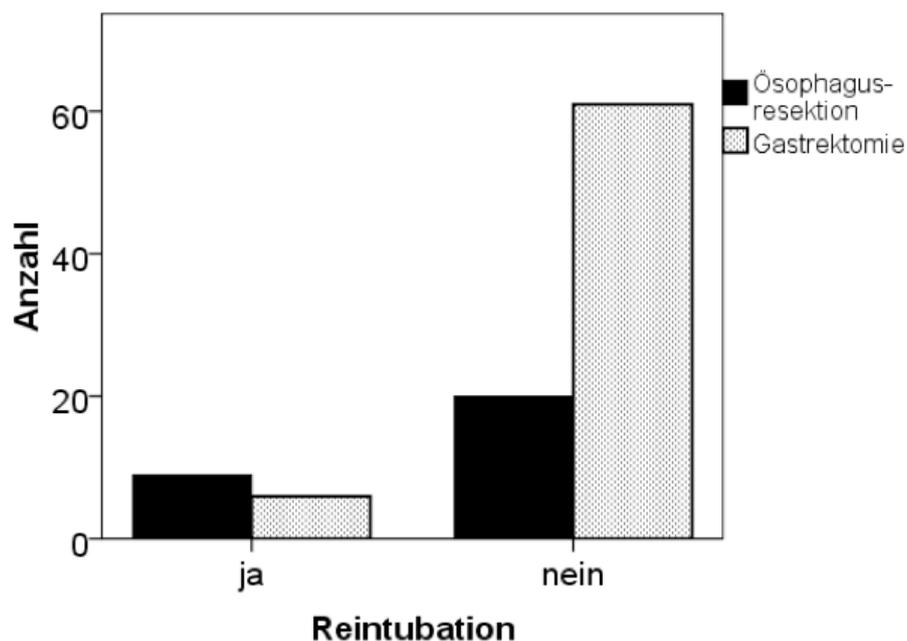


Abb. 23: Vergleich zwischen Ösophagusresektionen und Gastrektomien und der Anzahl der Patienten, bei denen eine Reintubation erforderlich beziehungsweise nicht erforderlich war.

### 3.2.5.5.1 Dauer Reintubation

Wurden Patienten reintubiert, lag die maximale Reintubationszeit bei Ösophagusresektionen bei 79 Tagen, in der Vergleichsgruppe dagegen bei 15 Tagen (statistisch signifikant bei  $p=0,006$ ). Der Median war in beiden Gruppen 0 Tage. Den Unterschied der Reintubationsdauern lässt sich in den Tabellen 43 und 44 ersehen.

Ösophagusresektion	
Reintubation (Tage)	Anzahl Patienten
0	20 (69,0%)
1	1 (3,4%)
4	2 (6,9%)
9	1 (3,4%)
10	1 (3,4%)
18	1 (3,4%)
30	1 (3,4%)
76	1 (3,4%)
79	1 (3,4%)

Tab. 43: Dauer der Reintubation in Tagen verglichen mit der Anzahl der Patienten in der Gruppe der Ösophagusresektionen.

Gastrektomie	
Reintubation (Tage)	Anzahl Patienten
0	n= 61 (91,0%)
4	n= 1 (1,5%)
5	n= 2 (3,0%)
11	n= 1 (1,5%)
12	n= 1 (1,5%)
15	n=1 (1,5%)

Tab. 44: Dauer der Reintubation in Tagen verglichen mit der Anzahl der Patienten in der Gruppe der Gastrektomien.

### 3.2.5.6 Postoperative Komplikationen

Die Berechnungen bezüglich der Komplikationsrate aller Komplikationen ergaben keinen Unterschied bei den beiden Operationsverfahren ( $p=0,310$ ). Die einzelnen Komplikationen wurden gesondert untersucht.

Der Vergleich der Operationsverfahren bezüglich der Wahrscheinlichkeit, eine Komplikation zu erleiden, zeigte keine Signifikanz ( $p=0,625$ ) (Abbildung 24).

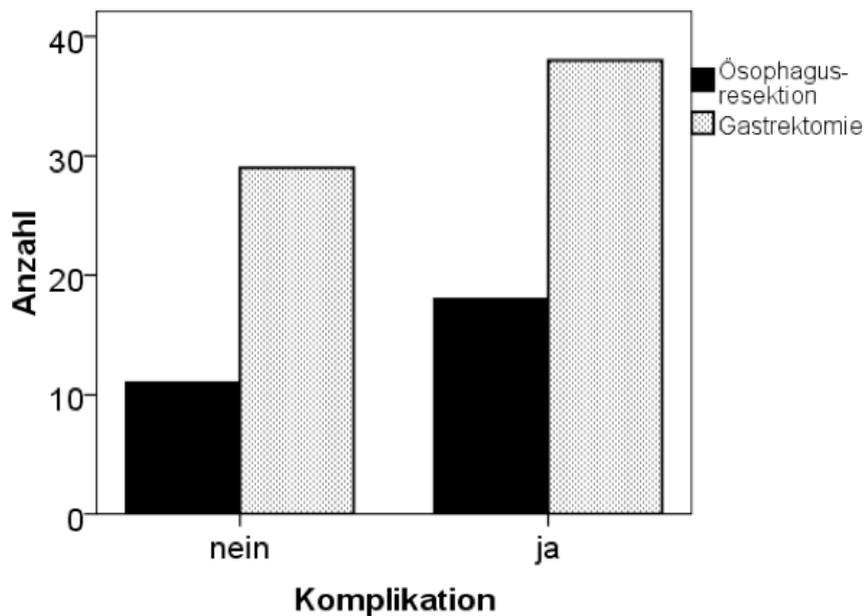


Abb. 24: Vergleich zwischen Ösophagusresektion und Gastrektomie und der Anzahl der Patienten, bei denen mindestens eine Komplikation eintrat und diejenigen, die komplikationsfrei blieben.

### 3.2.5.6.1 Respiratorische Komplikationen

Vergleich man die respiratorischen Komplikationen, waren die Komplikationsraten in beiden Gruppen ähnlich verteilt ( $p = 0,933$ ). Aus Tabelle 44 ist zu ersehen, dass bei erfolgter Ösophagusresektion respiratorische Komplikationen deutlich häufiger auftraten ( $p = 0,04$ ).

Gesamt: n= 96 Fehlend: n= 0	Anzahl Komplikationen Ösophagusresektion	Anzahl Komplikationen Gastrektomie	Anzahl Komplikationen Gesamt	Wahrscheinlichkeit p
resp. Insuffizienz	4 (13,8%)	4 (6,0%)	8 (8,3%)	<b>0,04</b>
Pneumonie	2 (6,9%)	10 (14,9%)	12 (12,5%)	0,655
Bronchitis	2 (6,9%)	4 (6,0%)	6 (6,3%)	1
Seropneumothorax	2 (6,9%)	4 (6,0%)	6 (6,3%)	1
Lungenembolie	1 (3,4%)	1 (1,4%)	2 (2,0%)	1
Gesamt	11 (37,9%)	23 (34,4%)	34 (35,4%)	0,933

Tab. 45: Darstellung der verschiedenen pulmonalen Komplikationen bei erfolgter Ösophagusresektion, Gastrektomie und der Gesamtpopulation.

### 3.2.5.6.2 Chirurgische Komplikationen

Leckagen, ösophagotracheale Fisteln, Chylusfisteln, intraabdominelle, pleurale so wie Bauchdeckenabszesse und Blutungen, die zu den chirurgischen Komplikationen zählten, wiesen in den beiden Gruppen keine unterschiedliche Auftretenswahrscheinlichkeit auf ( $p=0,806$ ). Tabelle 46 listet alle Komplikationen mit ihren Wahrscheinlichkeiten auf.

Gültig: n= 108 Fehlend: n= 0	Anzahl Komplikationen Ösophagusresektion	Anzahl Komplikationen Gastrektomie	Anzahl Komplikationen Gesamt	Wahrscheinlichkeit p
Leckage	1 (3,4%)	5 ( 7,5%)	6 (6,3%)	0,48
ösoph.-trach. Fistel	0	1 (1,5%)	1 (1,0%)	---
Chylusfistel	1 (3,4%)	0	1 (1,0%)	---
intraabdom. Abszess	0	3 (4,5%)	3 (3,1%)	---
pleuraler Abszess	1 (3,4%)	1 (1,5%)	2 (2,1%)	1
Bauchdeckenabszess	1 (3,4%)	2 (3,0%)	3 (3,1%)	1
Blutung	1 (3,4%)	1 (1,5%)	2 (2,1%)	1
gesamt	5 (17,0%)	13 (19,5%)	18 (18,7%)	0,806

Tab. 46: Darstellung der verschiedenen chirurgischen Komplikationen bei erfolgter Ösophagusresektion, Gastrektomie und der Gesamtpopulation.

### 3.2.5.6.3 Funktionelle Komplikationen

Die funktionellen Komplikationen traten in keiner Gruppe signifikant häufiger auf ( $p=0,639$ ). Nur bei dem portoperativen Ereignis Erbrechen hatten Patienten nach Gastrektomien statistisch signifikant mehr Fälle ( $p=0,014$ ) (Tabelle 47).

Gesamt: n= 96 Fehlend: n= 0	Anzahl Komplikationen Ösophagusresektion	Anzahl Komplikationen Gastrektomie	Anzahl Komplikationen gesamt	Wahrscheinlichkeit p
Dysphagie	1 (3,4%)	2 (3,0%)	3 (3,1%)	1
Übelkeit	1 (3,4%)	4 (6,0%)	5 (5,2%)	1
Sodbrennen	2 (6,9%)	2 (3,0%)	4 (4,2%)	1
verzögerte Passage	1 (3,4%)	3 (4,5%)	4 (4,2%)	0,564
Erbrechen	1 (3,4%)	6 (9,0%)	7 (7,2%)	<b>0,014</b>
Gesamt	6 (20,5%)	17 (25,5%)	23 (23,9%)	0,639

Tab. 47: Darstellung der verschiedenen funktionellen Komplikationen bei erfolgter Ösophagusresektion, Gastrektomie und der Gesamtpopulation.

### 3.2.5.6.4 Systemische Komplikationen

Unter systemischen Komplikationen wie Nierenversagen, Multiorganversagen, Herzrhythmusstörungen, Sepsis und systemischen Reaktionen (Tabelle 48), konnte ebenso kein eindeutiger Unterschied festgestellt werden ( $p= 0,269$ ).

Gesamt: n= 96 Fehlend: n= 0	Anzahl Komplikationen Ösophagusresektion	Anzahl Komplikationen Gastrektomie	Anzahl Komplikationen Gesamt	Wahrscheinlichkeit p
Nierenversagen	1 (3,4%)	2 (3,0%)	3 (3,1%)	0,317
Multiorganversagen	0	2 (3,0%)	2 (2,1%)	---
Herzrhythmusstörung	0	5 (7,4%)	5 (5,2%)	---
Sepsis	2 (6,9%)	6 (9,0%)	8 (8,3%)	1
Gesamt	3 (10,3%)	15 (22,4%)	18 (18,7%)	0,269

Tab. 48: Darstellung der verschiedenen systemischen Komplikationen bei erfolgter Ösophagusresektion, Gastrektomie und der Gesamtpopulation.

### 3.2.5.7 Prognose

Innerhalb der ersten 30 Tage nach erfolgter Operation verstarben 3,4% der Patienten, die eine Ösophagusresektion erhielten, 4,5% der Patienten mit Magenresektion. Somit lag hier eine ausgeglichene Wahrscheinlichkeit vor ( $p= 1,000$ ). Tabelle 49 und Abbildung 25 gibt nochmals einen Überblick über die 30- Tages- Letalität in den beiden Gruppen.

Gesamt: n= 95 Fehlend: n= 1	Ösophagusresektion	Gastrektomie	Gesamt
Überleben <30 Tage	n= 1 (3,4%)	n= 3 (4,5%)	n= 4 (4,2%)
Überleben > 30 Tage	n= 28 (96,6%)	n= 63 (95,5%)	n= 91 (95,8%)
Gesamt	n= 29 (100%)	n= 66 (100%)	n= 95 (100%)

Tab. 49: Darstellung der absoluten und relativen Häufigkeiten des 30- Tages- Überleben nach Ösophagusresektion, Gastrektomie und der Gesamtpopulation.

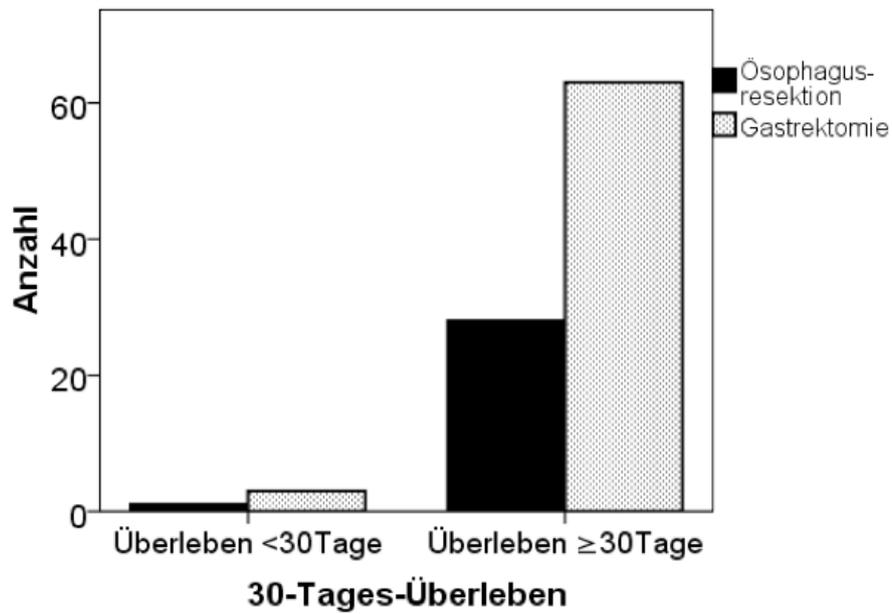


Abb. 25: Vergleich zwischen Ösophagusresektion und Gastrektomie und der Anzahl der Patienten, bei denen das Überleben über beziehungsweise unter 30 Tagen beträgt.

Folgende Graphik macht ersichtlich, dass das Überleben der Patienten, die unterschiedlichen Behandlungen erhielten, sich nicht eindeutig unterschieden ( $p= 0,404$ ). Das Operationsverfahren hatte keinen Einfluss auf das rezidivfreie Überleben. Die Kaplan- Meier Kurven zeigen einen ähnlichen Verlauf, wie in folgender Abbildung 26 ersichtlich ( $p= 0,311$ ).

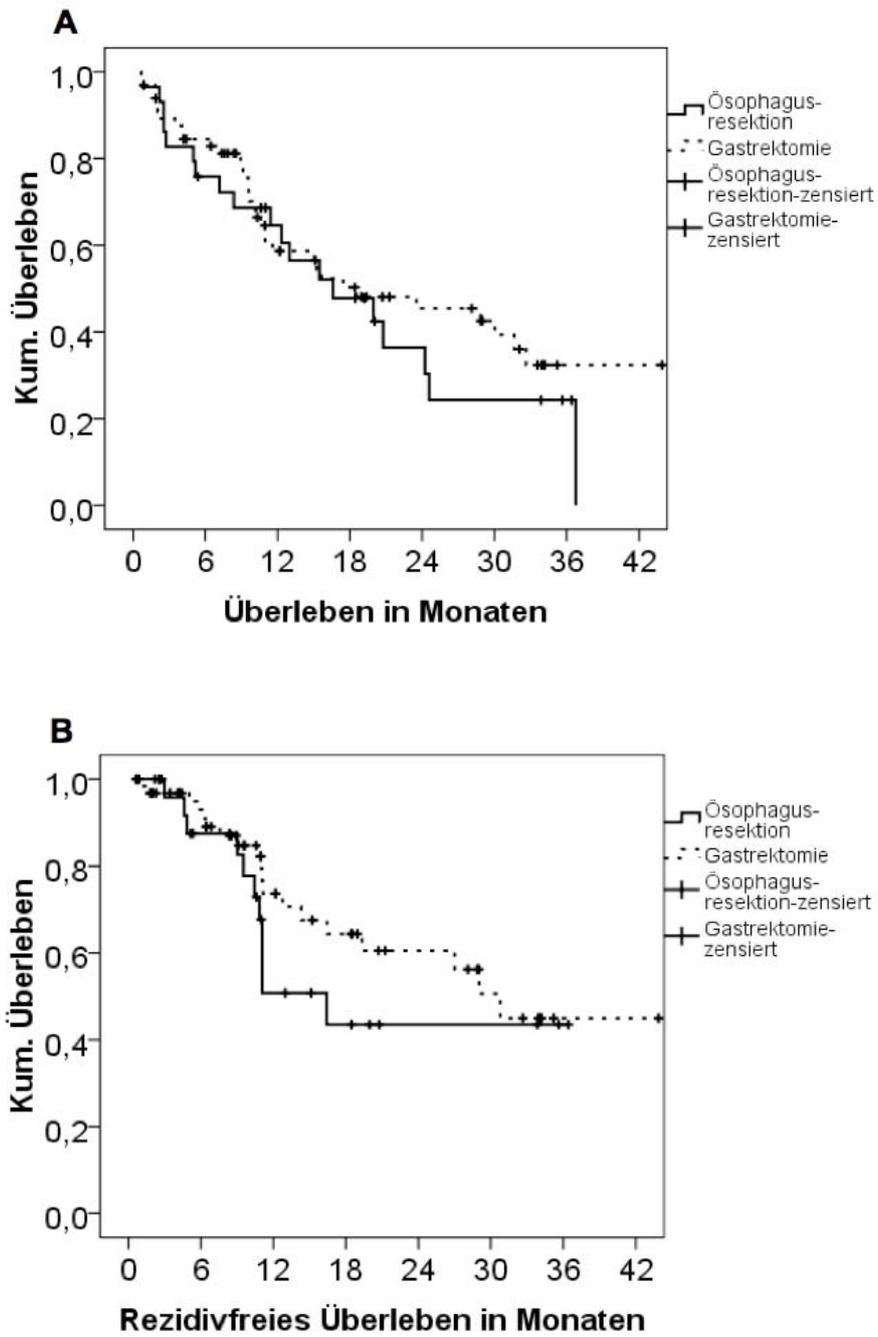


Abb. 26: Darstellung der Überlebens (A) und des rezidivfreien Überlebens (B) nach erfolgter Ösophagusresektion und Gastrektomie.

## **4 Diskussion**

### **4.1 Alters- und Geschlechterverteilung**

Nach Daten der GEKID (Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.) liegt in Deutschland das mittlere Erkrankungsalter maligner Neoplasien für Männer und Frauen bei 69 Jahren (GEKID, 5. überarbeitete, aktualisierte Auflage Saarbrücken 2006). Somit lag das mittlere Erkrankungsalter unseres untersuchten Patientenkollektives mit 63 Jahren unter dem Gesamtdurchschnitt Deutschlands. Es ist also zu vermerken, dass auch schon die jüngere Bevölkerung, bei Männern wie auch bei Frauen in gleichem Maße, ein malignes Geschehen in diesem Grenzbereich zwischen Ösophagus und Magen entwickelt. So hatten 13% der Patienten zum Zeitpunkt ihrer Operation noch nicht das 50. Lebensjahr erreicht. Bei einer Unterteilung der Population in 5- Jahres Dekaden wies die Gruppe der 60- bis 65- jährigen mit 21,3% den größten Anteil auf. Hieran kann gut deutlich gemacht werden, dass Patienten auch schon in jüngeren Jahren an dieser Art von Tumoren erkranken.

Das männliche Geschlecht überwiegt vor allem in der weißen Population eindeutig bei Adenokarzinomen des ösophagogastralen Übergangs [41, 77]. Betrachtet man die einzelnen AEG Subtypen, zeigte einer Studie mit 1346 Patienten der Technischen Universität München, dass die männliche Prädominanz von Typ I zu Typ III abnimmt (Typ I 9,9:1 versus Typ II 4,8:1 versus Typ III 2,1:1) [40]. Dies unterscheidet sich von unseren Ergebnissen darin, dass das Verhältnis bei AEG Typ III mit 8,1:1 den größten Unterschied aufwies. Eine Begründung könnte darin liegen, dass in unserer Untersuchung eine geringere Fallzahl vor allem in der AEG Gruppe III leicht zu statistischer Abweichung neigte. Eine konstant bleibende Geschlechterverteilung der einzelnen Tumorlokalisationen in anderen Ländern, wie zum Beispiel in Japan (3:1) könnte auf regionale beziehungsweise ethnische Unterschiede hinweisen [78, 79].

### **4.2 Prognose**

Patienten mit einem Adenokarzinom des ösophagogastralen Übergangs weisen zusammen mit Adenokarzinomen des Ösophagus im Gegensatz zu anderen malignen Erkrankungen eine ähnlich schlechte Prognose auf [8, 80].

Die postoperative 30- Tages- Letalität lag in einer 17 Jahresstudie von Siewert et al. bei 3,8% [41]. eine später durchgeführte Untersuchung konnte einer Reduktion der Mortalität auf 3,1% zeigen [40]. Ein vergleichbarer Prozentsatz fand sich auch in unserem Kollektiv.

Vor allem die Langzeitprognose weist unbefriedigende Resultate auf mit berichteten 5- Jahres- Überlebensraten von 16-32% reichend [41, 81, 82, 83]. Unsere Ergebnisse lieferten eine 2- Jahres- Überlebensrate von 40,1%. Ursache hierfür ist wohl hauptsächlich das fortgeschrittene Tumorstadium zum Zeitpunkt der Diagnose. Da Symptome erst spät auftreten, werden Tumore dieses Bereiches nur selten und meist durch per Zufallsbefund rechtzeitig erkannt. Hinzu kommen das aggressive Tumorwachstum und schlechte histologische Befunde.

Auch hinsichtlich des Auftretens eines Rezidives konnten keine befriedigenden Ergebnisse gezeigt werden. Hier liegen die Wahrscheinlichkeiten nach 2 Jahren um die 57% und nach 5 Jahren bei ungefähr 71% [84, 85]. In diesem Fall dürfte ähnlich den Überlebenswahrscheinlichkeiten wohl das ausgedehnte Tumorwachstum bei später Diagnose eine wichtige Rolle spielen. Da sich der Nachbeobachtungszeitraum beschränkte, konnte in unseren Untersuchungen eine Hochrechnung auf maximal 2 Jahre erfolgen. Hierbei lag die Wahrscheinlichkeit nach 2 Jahren bei 44,9%.

Das schlechte Outcome hängt auch damit zusammen, dass es bis jetzt noch keine optimale adjuvante Therapieregime gibt. Viele klinische Studien beschäftigten sich mit dem Einfluss einer adjuvanten Therapie auf die Prognose. Leider waren viele dieser Studien nicht aussagekräftig genug und mit veralteten Chemotherapieschemata durchgeführt. Aber auch modernere Therapieverfahren zeigten keine durchschlagenden Erfolge [86]. Trotzdem zeigen Metaanalysen eine Benefit im Überleben verglichen mit kombinierter adjuvanter Therapie versus chirurgische Resektion alleine [87, 88]. Die neuesten Studien des Magic Trial in Großbritannien bezüglich adjuvanter Therapie bei Adenokarzinomen des ösophagogastralen Übergangs zeigten allerdings signifikante Unterschiede bezüglich der Überlebenswahrscheinlichkeit und des rezidivfreien Überlebens bei Anwendung einer perioperativen adjuvanten Chemotherapie [59].

### **4.3 Tumorlokalisation**

Während bei dem untersuchten Patientenkollektiv der Großteil einen AEG Typ II aufwies, sind die Daten im internationalen Vergleich sehr unterschiedlich [89]. Siewert et al., die in einer groß angelegten Studie 1002 Patienten untersuchten, zeigten eine derartige Verteilung

der Karzinome, dass Typ I und III etwa gleich häufig vertreten waren und die Mehrheit ausmachten (Typ I 36% versus Typ II 27% versus Typ III 37%). In China dagegen nimmt die Häufigkeit von proximal nach distal zu (Typ I 4% versus Typ II 39% versus Typ III 47%) [78]. Die Ursachen für die unterschiedliche Verteilung können mannigfaltig sein. Neben ethnischen Unterschieden weltweit können regionale Variationen auf diagnostische und therapeutische Verfahrensweisen zurückgeführt werden. Während in großen und erfahrenen Zentren die Mukosektomie bei Frühkarzinomen angewandt wird, wird in anderen Krankenhäusern eher eine Indikation zur Operation gestellt. Auch das japanische Screeningverfahren beispielsweise kann zu der Variation der Verteilung führen. Somit werden die Tumore in einem früheren Stadium diagnostiziert und können lokal therapiert werden.

Die Grundlage der Siewert- Klassifikation beruht auf klinischen und biologischen Variationen der einzelnen Untereinheiten. Auch unsere Daten zeigten eine Tendenz, dass das AEG Typ III- Karzinom des ösophagogastralen Übergangs schlechtere histopathologische Befunde aufweist als Typ I. Typ II war häufig in der Mitte angesiedelt. Allerdings konnte in unseren Untersuchungen bezüglich der histologischen Befunde kein eindeutiger Unterschied in Sinne einer statistischen Signifikanz zwischen den drei Typen und den einzelnen Klassifikationen ausgemacht werden außer im T- Stadium der TNM- Klassifikation und dem Vorhandensein einer Angioinvasion.

Der Anteil an schlecht differenzierten Tumoren (G3) stieg von Typ I bis Typ III an. Generell waren wenige Tumore im G1- Stadien vorhanden. Die subkardialen Karzinome hatten auch im T- Stadium den höchsten Anteil an T3- und T4- Stadien (Typ III 63% versus Typ II 28,1% versus Typ I 59%). Hier allerdings hatten die Typ II- Karzinome mit einem Anteil von 61,4% am T2 Stadium eine bessere Voraussetzung als die Typ I. Konkordant verhielt es sich bei den N- Stadien; der Anteil der N3- Stadien stieg kontinuierlich von Typ I zu Typ III. Fernmetastasen hatten auch die Tendenz bei subkardialen Tumoren häufiger vertreten zu sein. Hatten 21,1% der Typ II- Karzinome bei Operation bereits eine Fernmetastasierung, lag der Anteil bei den distalen Ösophaguskarzinomen nur bei 9,4%. Die Angio- und Lymphinvasion lag auch verhältnismäßig häufiger in Typ III vor, die Angioinvasion zeigte sogar eine statistische Signifikanz. AEG Typ III war diesbezüglich in mehr als der Hälfte der Fälle positiv, wohingegen die Verteilung der anderen beiden Subgruppen in genau gegensätzlicher Form vorlag. Bei der Laurén- Klassifikation war eine ähnliche Verteilung mit tendenziell mehr diffusen Typen bei subkardial gelegenen Tumoren vorzufinden.

Letztendlich kann daraus die Schlussfolgerung gezogen werden, dass Typ III- Karzinome die Tendenz haben, sich aggressiver zu verhalten. Eine andere Erklärung der schlechteren Befunde bezüglich der subkardialen Tumore könnte sein, dass diese erst später diagnostiziert werden. Typ I- und Typ II- Karzinome, beziehungsweise Tumorstadien werden oft bei Routineuntersuchungen oder im Rahmen einer Ösophagogastroduodenoskopie bei Refluxbeschwerden entdeckt. Die verborgene Lage der subkardialen Tumore verhindert dies. Aber dies ist nicht in dem Maße der Fall, dass ein deutlicher Unterschied in den Verteilungen zu sehen wäre. Nur das T- Stadium und die positive Angioinvasion ergaben eine statistische Signifikanz. Das T- Stadium wies allerdings in vielen Fällen wenige Werte auf, so dass das Ergebnis vorsichtig gedeutet werden muss. Letztendlich konnte mit unseren Daten die These von Siewert et al., dass die AEG- Typen unterschiedliche Tumorentitäten sind [90], hinsichtlich der histopathologischen Befundung nur in bedingtem Maße unterstützt werden. Nur in Bezug auf die Tumoreindringtiefe und dem Vorkommen einer Hämangiosis carcinomatosa unterschieden sich die Typen signifikant. Siewert et al. legten Ergebnisse vor, in denen die nicht- intestinale Wachstumsform seltener und undifferenziert Tumoren bei subkardialen Karzinomen anteilmäßig häufiger vorkommen. Doch kann hiermit von keinem signifikanten Unterschied der drei Einheiten in Bezug auf genannte Befunde ausgegangen werden. Die Ansicht, dass Karzinome des ösophagogastralen Übergangs eine Einheit bilden wird dadurch bekräftigt. Dies wird auch dadurch gestützt, dass sich die Prognose hinsichtlich der Überlebenswahrscheinlichkeit und des rezidivfreien Überlebens in unseren Untersuchungen nicht signifikant unterschied.

Die 3- und 5- Jahres- Überlebensraten unterschieden sich in einer Studie aus Frankreich nicht signifikant in den drei Tumorsubgruppen. Aber es war doch eindeutig zu sehen, dass sich die Prognose, je tiefer der Tumor liegt verschlechterte [83]. Auch andere Untersuchungen konnten keine Unterschiede in der Überlebenswahrscheinlichkeit der drei Typen ausmachen [40, 82, 91]. Siewert et. al allerdings konnten zusätzlich zeigen, dass die Prognose der Typ I- Karzinome deutlich besser war verglichen mit den subkardialen Tumoren. Die Prognose des AEG Typ II war in der Mitte angesiedelt [40]. Unsere Ergebnisse lassen sich in die Literatur gut einreihen. Zwar lag kein eindeutiger Unterschied in der 1- Jahres- Überlebenswahrscheinlichkeit vor, andererseits konnte jedoch gezeigt werden, dass Patienten mit Typ I- Karzinomen im Vergleich die beste, Patienten mit Typ III- Karzinomen die schlechteste Langzeitprognose, dazwischen die Patienten mit Typ II- Karzinomen eingereiht, unter den Kardiakarzinomen hatten. Die späte Diagnose und das damit schlecht Tumorstadium zum Zeitpunkt der Operation haben auf das Outcome vor allem der subkardial gelegenen Tumore

einen entscheidenden Einfluss. Aber die Prognosen waren nicht signifikant unterschiedlich, dass das wiederum gegen die Theorie der unterschiedlichen Entitäten sprechen würde.

#### **4.4 Histopathologische Untersuchung**

Bei der schlechten Lebenserwartung der Patienten ist es von großem Interesse zu erfahren, ob und wenn ja, welchen prognostischen Wert die einzelnen Parameter der histopathologischen Untersuchung hinsichtlich des Überlebens und der Rezidivwahrscheinlichkeit besitzen.

Eine R0- Resektion und ein negativer Lymphknotenstatus spielen laut vieler Studien die wichtigste prognostische Rolle in Bezug auf das Überleben [82, 90, 91, 92, 93]. Manche Studien ließen auch einen statistischen Zusammenhang zwischen dem Grading und der Überlebenswahrscheinlichkeit erkennen [92, 93]. Ob das pT- Stadium eine Rolle spielt, ist umstritten. Nakamura et al. eruierten keinen Einfluss der Tumoreindringtiefe bei einer Untersuchung von 1263 Patienten [92]. Pedrazani et al. dagegen fanden heraus, dass das pT- Stadium einen prognostischen Faktor darstellt. Doch bei der univariaten Analyse ergab sich kein signifikanter Unterschied mehr. Von Rahden et al. stellte zusätzlich fest, dass die Lymphangiosis carcinomatosa auch Einfluss auf das Überleben nimmt, sowohl im gesamten Kollektiv der AEG-Tumore, wie in der Gruppe der AEG Typ II/III- Tumore. In den Typ I- Karzinomen konnte dieser Zusammenhang allerdings nicht festgestellt werden [94].

Unsere Ergebnisse lassen sich nur bedingt in die vorherrschende Literatur einreihen. Das Resektionsausmaß hatte trotz besserer Prognose keinen eindeutigen Einfluss auf das Überleben. Dies könnte darin begründet liegen, dass präoperativ eine Selektion der Patienten erfolgt. Nur diejenigen, bei denen zwar durch fortgeschrittenes Stadium geringe Wahrscheinlichkeit auf komplette Resektion besteht, deren Allgemeinzustand aber sonst gut ist, erhalten eine chirurgische Therapie. Andererseits besteht die Möglichkeit, dass bei Patienten mit einer R0- Resektion sich der Tumor in anderen histologischen Befunden von ungünstiger Natur ist, dass diese Patienten rasch versterben.

Des Weiteren konnte in unserem Patientengut festgestellt werden, dass auch ein N1- Stadium einen Einfluss auf das Überleben nimmt. Die N1- Klassifikation wies, verglichen mit N2 einen deutlichen Unterschied auf. N1 versus N3 lieferte ähnliche Ergebnisse. Zwischen N2 und N3 dagegen war kein signifikanter Unterschied auszumachen. Dies spricht dafür, dass es ab einer bestimmten Anzahl befallener Lymphknoten auf die Prognose Einfluss hat, dann aber, je mehr befallen sind, sich dies nicht mehr wesentlich auf das Überleben auswirkt.

Die zu Grunde liegende Differenzierung der Tumore (G2 oder G3) spielte eine maßgebliche Rolle bezüglich der Prognose. Da zu wenige Patienten mit G1 differenzierten Tumoren der Studienpopulation angehörten, wurde diese Gruppe mangels statistischer Validität ausgeschlossen.

Auch die Feststellung der Gruppe von Rahden et. al. eines signifikanten Einflusses der Lymphinvasion konnte mit unseren Ergebnissen geteilt werden. Gleiches Ergebnis lieferte unsere Studie allerdings auch in Bezug auf die Angioinvasion. Auch hier war ein deutlicher Zusammenhang zur Überlebenswahrscheinlichkeit zu erkennen. Auch die Laurén- Klassifikation ging mit einer unterschiedlichen Prognose einher. Dagegen zeigte sich, dass Patienten, die bereits Fernmetastasen aufwiesen, nicht mit einer verringerten Überlebenswahrscheinlichkeit zu rechnen haben müssen. Hierbei ist allerdings zu erwähnen, dass die Signifikanz nur knapp nicht ausreichend war. Hier muss angeführt werden, dass Patienten mit bereits bestehenden Fernmetastasen normalerweise palliativ behandelt und keine chirurgischen Intervention unterzogen werden. Nur Patienten in guter körperlicher Verfassung sind hierfür vorgesehen. So haben sie postoperativ eine bessere Überlebenswahrscheinlichkeit.

Es finden sich weniger Studien, die sich mit der Wahrscheinlichkeit des rezidivfreien Überlebens beschäftigten. De Manzoni et al. untersuchte den Einfluss verschiedener pathologische Parameter bei 92 Patienten mit dem Ergebnis eines statistisch relevanten Einflusses des Grading so wie der pT- und pN- Klassifikation [82]. Unsere Ergebnisse der Rezidivwahrscheinlichkeit lassen sich sehr gut mit dem Überleben vergleichen. Hier hatten neben der T- und N- Klassifikation, das Grading, Hämangiosis und Lymphangiosis carcinomatosa und die Laurén- Klassifikation prognostischen Einfluss.

Der histopathologische Befund gibt in vielen Bereichen die Prognose sehr gut wieder. In den einzelnen Studien ergaben sich in den Bereichen der Klassifikationen und des Grading zwar teils divergierende Ergebnisse bezüglich der prognostischen Aussagekraft des histopathologischen Befundes, doch ist im Großen und Ganzen eine Tendenz für eine tumorfreie Resektion erkennbar. Doch am besten lässt sich die Prognose unter Einbezug aller Faktoren beurteilen.

#### **4.5 BMI**

Der Body Mass Index korreliert mit dem Risiko für gastroösophagealen Reflux und ist somit mit der Entwicklung eines Barrett- Ösophagus assoziiert, welcher ein Vorläufer des distalen Ösophaguskarzinoms und somit der AEG Typ I Karzinome darstellt [22, 95, 96, 97, 98, 99].

Die Inzidenz der kardialen und subkardialen Tumore ist mit einer Vielzahl anderer Risikofaktoren vergesellschaftet, deren Evidenz aber nicht so eindeutig erwiesen ist. Es gibt Anzeichen, die darauf hindeuten, dass der Body-Mass Index auch mit dem Risiko des „Kardiakarzinoms“ (AEG Typ II) korreliert [20, 21, 22, 26, 100]. Zumindest konnte in Studien nachgewiesen werden, dass der Body-Mass Index mit kardialer Metaplasie assoziiert ist [19].

In unseren Untersuchungen konnte keine statistische Signifikanz für eine unterschiedliche Gewichtsverteilung in den drei Tumorsubgruppen nachgewiesen werden. Es war allerdings die Tendenz erkennbar, dass der durchschnittliche BMI Wert bei den Typ II Karzinomen, im Gegensatz zu den beiden anderen Subtypen, über 25 liegt. Dies unterstützt die These, dass die Inzidenz der Typ II Karzinome unter anderem durch Übergewichtigkeit beeinflusst wird. Des Weiteren könnte der Gewichtsverlust eine Ursache für diese Verteilung darstellen. So könnte man sich vorstellen, dass Patienten mit Typ I Karzinomen durch Lumeneinengung des Ösophagus eher dysphagische Beschwerden aufweisen, was den Gewichtsverlust bedingt. Subkardiale gelegene Tumoren wiederum werden durch ihre Lage erst spät entdeckt, so dass der konsumierende Prozess der malignen Erkrankung zum Zeitpunkt der Diagnose schon weit fortgeschritten ist. Da Übergewichtige eher an Refluxerkrankungen leiden, werden hierbei häufiger Routineuntersuchungen erfolgen, was zu einer früheren Detektion der Karzinome und somit zu einer erhöhten Rate lokaler Exzisionen und zu einer verminderten Inzidenz bei Übergewichtigen führt.

Die Krankenhausliegedauer beider Gruppen unterschied sich nicht maßgeblich. Auch Morgan et al, welcher die Aufenthaltsdauer übergewichtiger und normalgewichtiger Patienten nach Ösophagusresektion verglich (17 versus 19 Tage), kam zu diesem Ergebnis. Daraus kann gefolgert werden, dass die Regeneration bei so großen chirurgischen Eingriffen nicht durch das Gewicht beeinflusst wird. So kann die Komplikationsrate bei Übergewichtigen nicht übermäßig erhöht sein.

Morgan et al. verglich ebenso den Einfluss des BMI auf die Operationsdauer ohne einen eindeutigen Unterschied zwischen beiden Gruppen festzustellen [101]. Auch unsere Daten stimmen mit der Aussage überein. Die Operation dauerte bei Übergewichtigen mit 5,1 Stunden im Vergleich zu 4,8 Stunden eher länger. Dies kann dadurch erklärt werden, dass mehr Gewebe bearbeitet werden muss und sich das Operationsfeld unübersichtlicher darstellt. Überraschenderweise beeinflusst das Gewicht entgegen unseren Erwartungen die postoperative Komplikationsrate nicht. Das Risiko, eine Komplikation zu erleiden, war bei beleibteren Patienten nicht eindeutig höher. Hierzu wurden verschiedene Komplikationsgruppen verglichen. Es traten nur

mehr pulmonale Komplikationen auf. Das Hauptrisiko, vor allem nach Ösophagusresektionen besteht in respiratorischen Komplikationen. Übergewichtige scheinen intuitiv ein höheres Risiko zu haben, da bei übergewichtigen Patienten die Lungenfunktion typischerweise durch eine Reduktion des Residualvolumens, des expiratorischen Reservevolumens und des alveolären Sauerstoffpartialdrucks charakterisiert ist. Die Mobilisation ist bei Übergewichtigen ebenfalls eingeschränkt und führt auf oben genanntem Wege zu erhöhter Inzidenz von Pneumonien. Die anderen Komplikationsgruppen, wie chirurgische, funktionelle und systemische Reaktionen, traten häufiger auf. Die Komplikationsraten waren in allen Untergruppen aber nicht eindeutig unterschiedlich vertreten.

Es zeigte sich jedoch in den Untersuchungen, dass Übergewichtige statistisch signifikant länger auf der Intensivstation verweilten (3 versus 5 Tage) und die Wahrscheinlichkeit und Dauer einer Reintubation höher war. Dies wiederum spricht dafür, dass das Gewicht postoperativ doch einen Einfluss auf die Regeneration spielt, was sich jedoch widersprüchlich zur vergleichbaren Gesamtliegedauer darstellt. So benötigen Patienten mit einem BMI >25 wohl eine intensivere Betreuung und Überwachung, jedoch wird trotzdem kein verlängerter Aufenthalt im Krankenhaus dadurch nötig. Die Intensivstationrückverlegungen kamen zwar öfters, allerdings nicht signifikant häufiger vor. Bei Morgan et al. dagegen war die Liegedauer auf der Intensivstation nicht länger. Es ist allerdings nicht klar, ob die Rückverlegungen hier mitberechnet wurden.

Zusammenfassend muss aus diesen Untersuchungsergebnissen gefolgert werden, dass das Gewicht keinen Einfluss auf die postoperative Komplikationsrate hat. Es muss hierbei allerdings bedacht werden, dass zwei Gruppen verglichen werden, deren Unterscheidungsmerkmal doch relativ nahe zusammen liegt. Vergleicht man zum Beispiel unsere Ergebnisse und die der Gruppe Morgans mit einer Studie aus Irland, die den Einfluss des Übergewichtes auf das Outcome bei Ösophaguskarzinomen und Karzinomen des ösophagogastralen Übergangs untersuchte, wurden hier eine eindeutig mehr Anastomosenleckagen, eine höhere respiratorische Komplikationsrate und eine längere Krankenhausaufenthaltsdauer bei Übergewichtigen gefunden [101]. Es wurden allerdings BMI Gruppen von Normalgewichtigen mit einem BMI <25 mit Übergewichtigen mit einem BMI >30 verglichen. Und selbst in diesem Fall konnte kein Unterschied bei schwerwiegenden respiratorischen Komplikationen festgestellt werden [102]. Es war bei allen Untersuchungen, die den postoperativen Zustand der Patienten betreffen, nie ein eindeutiger Unterschied zu erkennen. Jedoch fällt auf, dass doch immer die Gruppe der übergewichtigen Patienten die Tendenz zu mehr Komplikationen aufwies. Dies jedoch wird im keinen Fall die Überlegung beeinflussen, ob das Gewicht einen Einfluss auf

die Entscheidung auf chirurgischen Eingriff als Therapieverfahren bei ösophagoastralen Karzinomen hat. Für die Auswahl eines Therapieverfahrens spielt neben der Komplikationsrate auch immer die Prognose eine entscheidende Rolle.

Histologisch gesehen beobachteten wir nur im Tumorstadium einen Unterschied zwischen den beiden BMI Gruppen. Patienten mit einem BMI  $\geq 25$  wiesen ein besseres pT- Stadium auf als die normalgewichtige Vergleichsgruppe. Der Grund für die unterschiedliche Verteilung ist nicht klar. Es könnte daran liegen, dass Übergewichtige eher die Symptome einer Dysphagie entwickeln, deswegen die Indikation einer Gastroskopie gegeben ist und die Diagnose eher gestellt wird. Möglicherweise führen die frühe Refluxsymptomatik und die höhere Rate an Hiatushernien bei Patienten mit höherem BMI eher zur Diagnostik als bei Patienten mit niedrigerem BMI, so dass die Karzinome früher diagnostiziert werden [103]. Trotz der Hinweise aus der Literatur zeigten unsere Patienten der Gruppe mit höherem BMI mit einer höheren Rate ösophagoastralen Refluxes keine erhöhte Karzinomrate vom Typ I. Die genaue Ursache der unterschiedlichen Tumorstadien in beiden BMI Gruppen bleibt zunächst unklar.

Durch unsere Untersuchungen stellte sich heraus, dass die Prognose nicht durch das Gewicht beeinflusst wird. Wir beobachteten auch, dass sich zwar das 30- Tages- Überleben mit einer Wahrscheinlichkeit mit  $p= 0,052$  eher zu Gunsten der Normalgewichtigen ausfiel, aber in Bezug auf die Langzeitprognose kein Unterschied in den beiden Gruppen zu eruieren war. Dies bezieht sich sowohl auf die Überlebensrate so wie auf die Rezidivwahrscheinlichkeit. Es scheint, dass die chirurgische Resektion in gleichem Maße vollzogen werden konnte. Die signifikant schlechtere Tumorerkrankung hat somit keine direkten Auswirkungen auf das Outcome der Übergewichtigen.

#### **4.6 Alter**

Altern ist mit einer steigenden Prävalenz von Erkrankungen assoziiert, von denen maligne Tumoren zu den häufigsten gehören. Ungefähr 43% der Männer und 30% der Frauen über 65 Jahre werden Karzinome entwickeln [104]. Da das Alter der Gesamtbevölkerung rasch ansteigt, führt dies ebenso zu einer Zunahme der Prävalenz an bösartigen Neoplasien und der Mortalität [105]. Dies hat auch zur Folge, dass sich die chirurgische Abteilung mit einer steigenden Anzahl älterer Patienten konfrontiert sieht. Bei einem fortgeschrittenen Lebensalter wird allerdings als höheres chirurgisches Risiko erachtet, da oftmals mehr Komorbiditäten bestehen, die den postoperativen Verlauf negativ beeinflussen. Es gibt keine einheitliche

Trennlinie, die das Alter unterscheidet, so wurden in Studien unterschiedliche Grenzen bei 65, 70, 75 und 80 gezogen [106, 107, 108, 109]. Aufgrund eines hohen medizinischen Standards und einer guten Lebenserwartung beider Geschlechter in Deutschland wurde in unseren Untersuchungen die Trennlinie bei 75 Jahren festgelegt und Patienten ab diesem Alter hinsichtlich ihrer Prognose untersucht.

Die Untersuchung der 108 Patienten ergab, dass im Alter mit keiner wesentlich höheren Komplikationsrate gerechnet werden muss und konnte mit verschiedenen anderen Studien, die das Alter als Einflussfaktor auf den postoperativen Verlauf untersuchten, in Einklang gebracht werden. Betrachtete man beispielsweise die Gesamtaufenthaltsdauer in Abhängigkeit vom Alter nach erfolgter Gastrektomie bei Magenkarzinomen [110, 111] oder Ösophagusresektionen [112] lässt sich kein Zusammenhang zwischen beiden Faktoren ermitteln. Auch unsere Ergebnisse bezüglich der Aufenthaltsdauer (so wie der ITS Liegedauer) waren mit diesen Studien vergleichbar. Die gleiche Krankenhausaufenthaltsdauer ist unter anderem ein Indiz dafür, dass sich in der Gruppe der älteren Patienten keine gravierenden Komplikationen ereignet haben, die eine längere Liegedauer zur Folge hätten. Auch die Liegedauer und die Rückverlegungen auf die Intensivstation so wie Wahrscheinlichkeit und Dauer einer Reintubation unterschieden sich nicht in den beiden Altersgruppen. Es kann also davon ausgegangen werden, dass die Regeneration in gleichem Maße erfolgte. Neben der Liegedauer, die ein indirektes Indiz für die Komplikationsrate ist, zeigten die Raten an speziellen Komplikationen deutlich, womit postoperativ gerechnet werden muss.

Viele Studien, sowohl bei Magen und Ösophagusresektionen belegten, dass ältere Patienten zwar häufiger, aber nicht signifikant öfter, postoperativ Komplikationen erleiden als ihre jüngere Vergleichsgruppe [106, 110, 113, 114]. Auch die Ergebnisse der postoperativen Morbidität bestätigen unsere Aussage. Orsenigo et al. beobachtete bei 1118 Patienten, die sich einer Gastrektomie unterzogen, dass ältere Patienten zwar eine höhere Morbidität aufwiesen (29% versus 23%), dieser Unterschied aber nicht so eindeutig war, dass eine Signifikanz nachgewiesen werden konnte [108]. Unsere Ergebnisse sind mit diesen vergleichbar. Nur in der Sparte der chirurgischen Komplikationen wiesen ältere Patienten eine signifikant höhere Komplikationsrate auf, vor allem mit vermehrten Leckagen und Bauchdeckenabszessen. Dies könnte darauf zurückgeführt werden, dass ältere Patienten eine geringere Wundheilungsfähigkeit haben und die Immunabwehr schwächer ist. Doch die Komplikationen im Ganzen betrachtet, ließen sich keine schwerwiegenden Unterschiede in beiden Altersgruppen feststellen.

Die postoperativen Komplikationsraten werden nicht an festgelegten Komplikationen ermittelt. Jede Studie bedient sich unterschiedlicher Parameter. Jedoch lässt sich aus dem Gesamt der Ergebnisse die Schlussfolgerung ziehen, dass das Alter keinen wesentlichen Einfluss auf die postoperative Morbidität nimmt. Zwar können schon mehr Komplikationen der Gruppe der Älteren zugesprochen werden, aber nicht in dem Maße, dass die Indikation zur Operation bezweifelt werden könnte. Viele ältere Patienten haben Begleiterkrankungen aufzuweisen, die den postoperativen Verlauf beeinflussen.

Gretschel et al., die drei Altersgruppen (<60, 60-75, >75) miteinander verglichen, konnten nachweisen, dass mit steigendem Alter ein deutlich erhöhtes Risiko besteht innerhalb der ersten 30 Tage postoperativ zu versterben, sei es aufgrund der Tumorfolgen oder schon vorbestehender Komorbiditäten [111]. Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen wurde in anderen Studien keine Beeinflussung der postoperativen Mortalität vom Alter gefunden [107, 108]. Im unserem untersuchten Patientengut lag der Anteil der innerhalb der ersten 30 Tage verstorbenen eindeutig in der Gruppe der älteren Patienten (12,5% versus 2,2%). Ein statistisch valider Test konnte aufgrund der geringen Zahlen aber nicht durchgeführt werden.

Hinsichtlich des Überlebens konnten beeindruckende Ergebnisse beobachtet werden. Das Alter beeinflusst in vielen Fällen die Langzeitprognose nicht [106, 111, 114]. Doch es gibt auch Studien, die besagen, dass das Outcome älterer Patienten deutlich schlechter ist [115]. Conoglio et al. beispielsweise erzielten diese Ergebnisse, es ist allerdings zu bemerken, dass die Prognose älterer Patienten nur wesentlich schlechter ausfällt, wenn die postoperativ verstorbenen aus den Berechnungen ausgeschlossen wurden. Werden alle Patienten mitgerechnet, hatten ältere so wie jüngere dieselbe Prognose [116]. Dies steht im Widerspruch zu den Ergebnissen von Saito et al. Demnach hatten ältere Patienten nach einer Gastrektomie, ermittelt an 10- Jahres- Überlebensraten (70,2% versus 81,4%) in einer Studie mit 1473 Patienten, eine deutlich schlechtere Tendenz bezüglich der Überlebenswahrscheinlichkeit [107]. Es ist zu bedenken, dass die beiden Gruppen nicht dieselbe Ausgangssituation für eine Überlebensanalyse haben. Ältere Patienten haben von Grund auf eine höhere Wahrscheinlichkeit zu sterben. Je länger der Nachbeobachtungszeitraum, desto höher die Wahrscheinlichkeit eines signifikanter Unterschiedes. Im Gegensatz dazu ergab die Berechnung der Überlebenswahrscheinlichkeit des eigenen Patientengutes gegensätzliche Ergebnisse; ältere Patienten hatten hinsichtlich des Überlebens eine bessere Prognose vorzuweisen. Dieses Ergebnis könnte auf eine geringe Fallzahl und somit auf eine Fehlberechnung schließen. Unser Beobachtungszeitraum beschränkt sich auch nur auf zwei Jahre, womit der oben beschrieben Effekt reduziert wird. Andere Erklärungen liegen darin begründet, dass schon ein Großteil der

älteren Patienten vor der Operation aufgrund schlechten Allgemeinzustandes selektiert werden und somit keine chirurgische Behandlung erhalten. Nur Patienten im äußerst guten Zustand wurden zu einer Operation zugelassen, so dass sie aufgrund ihrer guten Verfassung auch eine bessere Prognose aufweisen. Jüngere hingegen unterliegen nicht in dem Maße der Selektion. In diesen Fällen ist die Tumorreduktion immer noch oberstes Ziel. Die Selektion der älteren Patienten könnte auch ein Grund für die ähnlichen Überlebensdaten sein. Das Alter ist trotz weit fortgeschrittener medizinischer Möglichkeiten immer noch eine Kontraindikation zur chirurgischen Behandlung. Deswegen sind unsere Daten immer vor diesem Hintergrund zu betrachten.

Eine tendenziell schlechtere Prognose wiesen ältere hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens auf; dies aber unterschied sich nicht signifikant, was auch in anderen Studien nachgewiesen werden kann [108, 111].

Der Vergleich mit dem TNM- Stadium lieferte keinerlei Unterschiede bezogen auf das Alter. Es kann auch nicht festgestellt werden, dass es Unterschiede in Bezug auf das Grading oder des Vorhandenseins der Lymph- oder Hämangiosis gab, ebenso war die Laurén- Klassifikation in beiden Gruppen ähnlich verteilt. Die Resektabilität war in beiden Gruppen gleich. Studien zu Magen- beziehungsweise Ösophagusresektionen lieferten vergleichbare Ergebnisse [110, 111, 117]. Entgegen dieser Studien stellte Di Martino et al., die sich mit den Adenokarzinomen des ösophagogastralen Übergangs beschäftigten, in seinem Patientengut fest, dass die Resektabilität bei Jüngeren höher war [113]. Auch bei Ösophagogastrektomien wird häufiger beobachtet, dass die letztendlich kurative Operation häufiger bei jüngeren Patienten durchgeführt werden konnte [109]. Dies spricht dafür, dass in manchen Zentren bei älteren Patienten doch nicht in dem radikalen Maß operiert wird, um eine postoperative Morbidität zu vermeiden und ein Resttumorgewebe dafür in Kauf genommen wird.

Letztendlich kann mit den Ergebnissen der Histologie der allgemeinen Meinung widersprochen werden, die besagt, dass Tumore bei älteren Patienten aggressiver sind. Im Verhältnis zu Jüngeren werden sie nicht erst in einem späteren Stadium entdeckt oder haben eine geringere Differenzierung. Lediglich die Möglichkeit einer kurativen Operation ist in manchen Fällen seltener bei älteren Patienten gegeben. Hier wird vielleicht aus Angst vor Komplikationen eine ausgedehnte Resektion vermieden. Auch die Komplikationen und die Prognose sind völlig mit der Gruppe der jüngeren Patienten vergleichbar, so dass daraus die Schlussfolgerung gezogen wird, dass das Alter der Patienten keine Kontraindikation für die Operation darstellt. Nur wenige Studien sind verfügbar, die sich mit dem Adenokarzinom des ösophagogastralen

Übergangs und dem Alter beschäftigen. Deswegen muss auf Literatur zu der chirurgischen Therapie des Magen- und Ösophaguskarzinoms zurückgegriffen werden.

#### 4.7 Operationsverfahren

International steigt die Akzeptanz, die Adenokarzinome des ösophagogastralen Übergangs nach der Klassifikation von Siewert zu operieren [6, 83]. Insgesamt erhalten bei unseren Untersuchungen 30,2% der Fälle eine thorakoabdominale Ösophagusresektion, 69,8% eine Magenresektion unter Mitnahme eines distalen Ösophagusabschnittes. Andere Operationsverfahren, wie die limitierte Resektion des ösophagogastralen Übergangs und des distalen Ösophagus mit Zwischenschaltung eines Jejunuminterponates bei frühen Stadien, wie in der Einleitung beschrieben, oder einer transhiatalen Ösophagusresektion wurden hierbei nicht berücksichtigt, da sie in zu geringer Häufigkeit stattfanden. Die Aufmerksamkeit lag hierbei darauf, die postoperativen Komplikationsraten zu unterscheiden und die Prognosen der beiden Operationsverfahren zu vergleichen.

In einer Studie von Hulscher et al, der eine transthorakale Ösophagusresektion mit einer transhiatal erweiterten Gastrektomie verglich, kam zu dem Schluss, dass sich beide Verfahren in der Langzeitprognose bezüglich Überleben und rezidivfreien Überleben nicht signifikant unterschieden. Trotzdem ist ein Trend erkennbar, dass erweiterte transthorakale Eingriffe den anderen bezüglich der Prognose überlegen waren. Dagegen sprach allerdings die niedrigere Morbidität der transhiatalen Eingriffe. Diese waren mit einer kürzeren Operationsdauer (3,6 versus 6,0 Stunden,  $p < 0,001$ ), weniger pulmonalen Komplikationen und weniger Chyluslecks assoziiert. Die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus und auf der Intensivstation unterschied sich auch signifikant [118]. Unsere Ergebnisse lassen sich in diese Literatur gut einreihen. Die Operations- und Aufenthaltsdauer sowohl im Krankenhaus als auch auf der Intensivstation unterschied sich signifikant. Patienten, die eine Ösophagusresektion erhielten, lagen im Durchschnitt 5 Tage länger im Krankenhaus, bevor sie aus der chirurgischen Abteilung entlassen werden konnten. Während dieses Aufenthaltes hatten Patienten mit Ösophagusresektionen eine durchschnittliche Intensivstationliegedauer von 6 Tagen im Gegensatz zu 3 Tagen, also nur die Hälfte der Zeit, in der Vergleichsgruppe. Trotzdem war die Wahrscheinlichkeit, wieder Intensivpflichtig zu werden und die Anzahl der Rückverlegungen, nicht signifikant höher. Es scheint, sobald Komplikationen eingetreten, die Rekonvaleszenz längere Zeit in Anspruch nimmt. Dagegen spricht die deutlich höhere Wahrscheinlichkeit einer Reintubation so wie die Gesamtdauer der erfolgten Reintubationen, auf das Konto des thorakoabdomi-

nale Eingriffes zu verbuchen waren. Dies würde für eine höhere Rate an respiratorischen Insuffizienzen sprechen, was sich auch statistisch signifikant nachweisen ließ (31,3% bei Ösophagusresektion versus 7,5% bei Gastrektomie;  $p=0,040$ ). Doch betrachtete man andere Arten von Komplikationen im Einzelnen so wie die Wahrscheinlichkeit, ob eine Komplikation überhaupt eintraf, so ergab sich hierbei keine Überlegenheit der Gastrektomien. Nur bei den respiratorischen Komplikationen war den Magenresektionen ein geringer Benefit zuzusprechen. Doch bei den chirurgischen und funktionellen Problemen hatten diese mehr Fälle vorzuweisen. Hier muss besonders auf das postoperative Erbrechen eingegangen werden, dass hier deutlich öfters auftrat.

Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass sich der Allgemeinzustand bei Ösophagusresektionen postoperativ instabiler ist und sich die Regeneration in protrahierter Weise vollzieht. Unsere Ergebnisse erzielten also nur indirekte Hinweise darauf, dass der thorakoabdominale Ösophagusresektion ein schwerwiegenderer Eingriff ist, der aber nicht zwangsläufig mit einer höheren Komplikationsrate einhergeht.

Die Literatur besagt allerdings, dass sich die Morbiditätsraten, so wie auch die Mortalität bei beiden Eingriffen doch so deutlich unterscheidet, weswegen sie einen transhiatalen Eingriff empfehlen [41, 42, 119]. Nach Ösophagusresektionen erreicht die Morbidität Werte um die 37%, und eine Mortalitätsrate von 6,5% wird in erfahrenen Zentren angenommen [120]. Erfolgte im Gegensatz dazu eine Gastrektomie liegen die Morbiditätsraten bei 21% [121], die Mortalität liegt bei 13,6% in Kombination mit einer mit D2 Lymphadenektomie [122]. Auch Siewert et al. fanden heraus, dass die 30-Tages-Letalität bei Ösophagusresektionen signifikant höher lag [41]. Dies widerspricht unseren Ergebnissen. Sowohl die 30-Tages-Letalität als auch die Prognosen bezüglich des Überlebens und der Wahrscheinlichkeit des rezidivfreien Überlebens lieferten keine signifikanten Unterschiede. Dies zeigten auch Untersuchungen zu der Langzeitprognose einer Studie von Siewert et al. [90], und auch die Gruppe um Hulscher et al. kam wie oben beschrieben zu diesen Ergebnissen [118].

Aus unseren Ergebnissen lässt sich schließen, dass zwar bei einer thorakoabdominalen Ösophagusresektion mit einer vergleichbaren Morbiditäts- und Mortalitätsrate zu rechnen ist, jedoch der Verlauf nach solch einem Eingriff dennoch langwieriger und pulmonal belastender ist. Dadurch dass sich die Langzeitprognosen, sowohl des Überlebens wie auch der rezidivfreien Zeit, nicht maßgeblich unterscheiden, kann bei einem Eingriff, der eine transhiatal erweiterte Gastrektomie bei Typ II- und Typ III- Tumoren erfordert, dieses Vorgehen empfohlen werden. Im Falle von kleinen Typ I- Karzinomen muss die Entscheidung, ob eine

transthorakale Ösophagusresektion erfolgen soll oder eine erweiterte Gastrektomie ausreicht, intraoperativ getroffen werden.

## 5 Zusammenfassung

Tumore des ösophagogastralen Übergangs (AEG) machen durch ihre steigende Inzidenz in den letzten Jahrzehnten in den westlichen Ländern auf sich aufmerksam. Durch die Lage zwischen Ösophagus und Magen stellen sie eine Besonderheit dar. Wegen ihres unterschiedlichen Inzidenzverhaltens gegenüber den Karzinomen der proximalen Zweidrittel des Ösophagus und des distalen Magens werden diese als eigene Einheit angesehen. Sie werden nun als eigene Tumorentität anerkannt, und die Klassifikation nach Siewert in AEG Typ I, II und III findet weite Zustimmung. Dennoch weisen diese drei Tumorsubgruppen tumorbiologische und ätiologische Unterschiede auf und erhalten gemäß ihrer Lage unterschiedliche chirurgische Therapieverfahren. Multimodale Therapiekonzepte wie perioperative Chemotherapien oder kombiniert neoadjuvante und adjuvante Therapieverfahren zeigten in Studien erste Erfolge. Die dennoch infauste Prognose dieser Tumoren ist neben der steigenden Inzidenz aus bisher noch unerkannten Gründen ein weiterer Grund, die Ursachen der Erkrankung und bestmöglichen Behandlungstherapien zu erforschen und sich mit der Morbidität und Mortalität auseinander zu setzen.

Hierbei spielt Übergewicht eine große Bedeutung, das in der heutigen Zeit endemische Ausmaße annimmt. Mehr als jeder zweite Europäer ist übergewichtig. Es stellt einen Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen dar, und auch die Inzidenz an malignen Neuerkrankungen steigt.

Durch die gute medizinische Versorgung in den westlichen Ländern steigt das erwartete Lebensalter und damit auch das Risiko, an malignen Neoplasien zu erkranken. Bei vermehrten Komorbiditäten stellt sich hier die Frage, in wie weit eine chirurgische Therapie und die Radikalität des Eingriffes zu verantworten ist.

Bei 108 Patienten, die von 2000 bis 2006 in der Abteilung der Allgemein-, Visceral- und Transplantationschirurgie des Charité Campus Virchow- Klinikums an einem Karzinom des ösophagogastralen Übergangs mit primärer kurativer Intention operiert wurden, konzentrierten sich unsere Untersuchungen hauptsächlich auf die Beobachtung des operativen und postoperativen Verlaufes so wie die Langzeitprognose.

Die histologischen Klassifikationen wiesen eine hohe Korrelation mit der Langzeitprognose auf und haben dadurch eine gute Aussagekraft. Welcher dieser Klassifikationen der beste prognostische Parameter ist, wird in der aktuellen Literatur kontrovers diskutiert. Letztendlich kann gesagt werden, dass die histologische Beurteilung nur in Betrachtung aller Parameter im Gesamt die beste Aussage bezüglich der Prognose geben kann.

Die einzelnen Tumorsubgruppen, die von Siewert als eigene Tumorentitäten angesehen werden, unterschieden sich in ihren histologischen Beschaffenheiten nicht signifikant, sodass auch die Langzeitprognose der drei AEG- Typen vergleichbar war. Dies unterstützt die These, dass die Tumore des ösophagogastralen Übergangs eine eigene Entität darstellen und unsere erfolgten Untersuchungen, die diese drei Subgruppen als eine ganze Einheit behandelt, gerechtfertigt sind.

Dadurch, dass die chirurgische Therapie ösophagogastraler Karzinome einen schweren Eingriff darstellt, sollten Parameter wie das Gewicht, das Alter und das Operationsverfahren verglichen werden. Durch die vorliegende Arbeit konnte gezeigt werden, dass diese Faktoren keinen wesentlichen Einfluss auf den operativen und postoperativen Verlauf nehmen und sich auch die Langzeitprognose nicht signifikant unterscheidet. Diese Faktoren stellen keine Kontraindikation zur chirurgischen Intervention dar. Lediglich bei der Dauer der Rekonvaleszenz war zu erkennen, dass übergewichtige Patienten und jene, die eine thorakoabdominale Ösophagusresektion erhielten, eine längere und intensivere postoperative Betreuung benötigten.

Nach wie vor ist die radikale Resektion Mittel der Wahl zur optimalen Therapie der Tumore des ösophagogastralen Übergangs und sollte somit nach Möglichkeit angestrebt werden. Die nicht signifikanten Unterschiede in den untersuchten Gruppen können auf den hohen Standard der medizinischen Betreuung und operativen Versorgung zurückgeführt werden.

## Literaturverzeichnis

- [1] Devesa, S. S.; Blot, W. J. und Fraumeni, J. F., Jr. (1998): Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States, *Cancer* (Band 83), Nr. 10, Seite 2049-53.
- [2] Blot, W. J.; Devesa, S. S.; Kneller, R. W. und Fraumeni, J. F., Jr. (1991): Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia, *Jama* (Band 265), Nr. 10, Seite 1287-9.
- [3] Blot, W. J.; Devesa, S. S. und Fraumeni, J. F., Jr. (1993): Continuing climb in rates of esophageal adenocarcinoma: an update, *Jama* (Band 270), Nr. 11, Seite 1320.
- [4] Wijnhoven, B. P.; Louwman, M. W.; Tilanus, H. W. und Coebergh, J. W. (2002): Increased incidence of adenocarcinomas at the gastro-oesophageal junction in Dutch males since the 1990s, *Eur J Gastroenterol Hepatol* (Band 14), Nr. 2, Seite 115-22.
- [5] Bollschweiler, E. und Holscher, A. H. (2001): [Carcinoma of the esophagus--actual epidemiology in Germany], *Onkologie* (Band 24), Nr. 2, Seite 180-4.
- [6] Siewert, J. R.; Holscher, A. H.; Becker, K. und Gossner, W. (1987): [Cardia cancer: attempt at a therapeutically relevant classification], *Chirurg* (Band 58), Nr. 1, Seite 25-32.
- [7] DeMeester, S. R. und DeMeester, T. R. (2000): Columnar mucosa and intestinal metaplasia of the esophagus: fifty years of controversy, *Ann Surg* (Band 231), Nr. 3, Seite 303-21.
- [8] Wijnhoven, B. P.; Siersema, P. D.; Hop, W. C.; van Dekken, H. und Tilanus, H. W. (1999): Adenocarcinomas of the distal oesophagus and gastric cardia are one clinical entity. Rotterdam Oesophageal Tumour Study Group, *Br J Surg* (Band 86), Nr. 4, Seite 529-35.
- [9] Siewert, J. R. und Stein, H. J. (1998): Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction, *Br J Surg* (Band 85), Nr. 11, Seite 1457-9.
- [10] Stein, H. J.; von Rahden, B. H.; Hofler, H. und Siewert, J. R. (2003): [Carcinoma of the oesophagogastric junction and Barrett's esophagus: an almost clear oncologic model?], *Chirurg* (Band 74), Nr. 8, Seite 703-8.
- [11] Chandrasoma, P.; Makarewicz, K.; Wickramasinghe, K.; Ma, Y. und Demeester, T. (2006): A proposal for a new validated histological definition of the gastroesophageal junction, *Hum Pathol* (Band 37), Nr. 1, Seite 40-7.
- [12] Lagergren, J.; Bergstrom, R.; Lindgren, A. und Nyren, O. (1999): Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma, *N Engl J Med* (Band 340), Nr. 11, Seite 825-31.
- [13] Spechler, S. J. (2002): Clinical practice. Barrett's Esophagus, *N Engl J Med* (Band 346), Nr. 11, Seite 836-42.
- [14] Cameron, A. J.; Ott, B. J. und Payne, W. S. (1985): The incidence of adenocarcinoma in columnar-lined (Barrett's) esophagus, *N Engl J Med* (Band 313), Nr. 14, Seite 857-9.
- [15] Theisen, J.; Stein, H. J.; Dittler, H. J.; Feith, M.; Moebius, C.; Kauer, W. K.; Werner, M. und Siewert, J. R. (2002): Preoperative chemotherapy unmasks underlying Barrett's mucosa in patients with adenocarcinoma of the distal esophagus, *Surg Endosc* (Band 16), Nr. 4, Seite 671-3.
- [16] Goldblum, J. R. (2002): The significance and etiology of intestinal metaplasia of the esophagogastric junction, *Ann Diagn Pathol* (Band 6), Nr. 1, Seite 67-73.
- [17] Goldblum, J. R.; Richter, J. E.; Vaezi, M.; Falk, G. W.; Rice, T. W. und Peek, R. M. (2002): Helicobacter pylori infection, not gastroesophageal reflux, is the major cause of inflammation and intestinal metaplasia of gastric cardiac mucosa, *Am J Gastroenterol* (Band 97), Nr. 2, Seite 302-11.
- [18] Chen, Y. Y.; Antonioli, D. A.; Spechler, S. J.; Zeroogian, J. M.; Goyal, R. K. und Wang, H. H. (1998): Gastroesophageal reflux disease versus Helicobacter pylori infection as the cause of gastric carditis, *Mod Pathol* (Band 11), Nr. 10, Seite 950-6.
- [19] Bu, X.; Ma, Y.; Der, R.; Demeester, T.; Bernstein, L. und Chandrasoma, P. T. (2006): Body mass index is associated with Barrett esophagus and cardiac mucosal metaplasia, *Dig Dis Sci* (Band 51), Nr. 9, Seite 1589-94.
- [20] MacInnis, R. J.; English, D. R.; Hopper, J. L. und Giles, G. G. (2006): Body size and composition and the risk of gastric and oesophageal adenocarcinoma, *Int J Cancer* (Band 118), Nr. 10, Seite 2628-31.
- [21] Ryan, A. M.; Rowley, S. P.; Fitzgerald, A. P.; Ravi, N. und Reynolds, J. V. (2006): Adenocarcinoma of the oesophagus and gastric cardia: male preponderance in association with obesity, *Eur J Cancer* (Band 42), Nr. 8, Seite 1151-8.

- [22] Kubo, A. und Corley, D. A. (2006): Body mass index and adenocarcinomas of the esophagus or gastric cardia: a systematic review and meta-analysis, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* (Band 15), Nr. 5, Seite 872-8.
- [23] Chow, W. H.; Blaser, M. J.; Blot, W. J.; Gammon, M. D.; Vaughan, T. L.; Risch, H. A.; Perez-Perez, G. I.; Schoenberg, J. B.; Stanford, J. L.; Rotterdam, H.; West, A. B. und Fraumeni, J. F., Jr. (1998): An inverse relation between cagA+ strains of *Helicobacter pylori* infection and risk of esophageal and gastric cardia adenocarcinoma, *Cancer Res* (Band 58), Nr. 4, Seite 588-90.
- [24] Weston, A. P.; Badr, A. S.; Topalovski, M.; Cherian, R.; Dixon, A. und Hassanein, R. S. (2000): Prospective evaluation of the prevalence of gastric *Helicobacter pylori* infection in patients with GERD, Barrett's esophagus, Barrett's dysplasia, and Barrett's adenocarcinoma, *Am J Gastroenterol* (Band 95), Nr. 2, Seite 387-94.
- [25] Iijima, K.; Henry, E.; Moriya, A.; Wirz, A.; Kelman, A. W. und McColl, K. E. (2002): Dietary nitrate generates potentially mutagenic concentrations of nitric oxide at the gastroesophageal junction, *Gastroenterology* (Band 122), Nr. 5, Seite 1248-57.
- [26] Lindblad, M.; Rodriguez, L. A. und Lagergren, J. (2005): Body mass, tobacco and alcohol and risk of esophageal, gastric cardia, and gastric non-cardia adenocarcinoma among men and women in a nested case-control study, *Cancer Causes Control* (Band 16), Nr. 3, Seite 285-94.
- [27] Souza, R. F. und Spechler, S. J. (2005): Concepts in the prevention of adenocarcinoma of the distal esophagus and proximal stomach, *CA Cancer J Clin* (Band 55), Nr. 6, Seite 334-51.
- [28] Kubo, A. und Corley, D. A. (2007): Meta-analysis of antioxidant intake and the risk of esophageal and gastric cardia adenocarcinoma, *Am J Gastroenterol* (Band 102), Nr. 10, Seite 2323-30.
- [29] Rudolf Berchtold, Hans-Peter Bruch, Otmar Trentz (2005): *Chirurgie*, 5. Auflage, Urban und Fischer, München, ISBN: 978-3437419218.
- [30] Pfau, P. R. und Chak, A. (2002): Endoscopic ultrasonography, *Endoscopy* (Band 34), Nr. 1, Seite 21-8.
- [31] Pedrazzani, C.; Bernini, M.; Giacomuzzi, S.; Pugliese, R.; Catalano, F.; Festini, M.; Rodella, L. und de Manzoni, G. (2005): Evaluation of Siewert classification in gastro-esophageal junction adenocarcinoma: What is the role of endoscopic ultrasonography?, *J Surg Oncol* (Band 91), Nr. 4, Seite 226-31.
- [32] Jenkins, T. D. und Friedman, L. S. (1999): Adenocarcinoma of the esophagogastric junction, *Dig Dis* (Band 17), Nr. 3, Seite 153-62.
- [33] Tytgat, G. N.; Bartelink, H.; Bernards, R.; Giaccone, G.; van Lanschot, J. J.; Offerhaus, G. J. und Peeters, G. J. (2004): Cancer of the esophagus and gastric cardia: recent advances, *Dis Esophagus* (Band 17), Nr. 1, Seite 10-26.
- [34] Meltzer, C. C.; Luketich, J. D.; Friedman, D.; Charron, M.; Strollo, D.; Meehan, M.; Urso, G. K.; Dacheille, M. A. und Townsend, D. W. (2000): Whole-body FDG positron emission tomographic imaging for staging esophageal cancer comparison with computed tomography, *Clin Nucl Med* (Band 25), Nr. 11, Seite 882-7.
- [35] Lerut, T.; Flamen, P.; Ectors, N.; Van Cutsem, E.; Peeters, M.; Hiele, M.; De Wever, W.; Coosemans, W.; Decker, G.; De Leyn, P.; Deneffe, G.; Van Raemdonck, D. und Mortelmans, L. (2000): Histopathologic validation of lymph node staging with FDG-PET scan in cancer of the esophagus and gastroesophageal junction: A prospective study based on primary surgery with extensive lymphadenectomy, *Ann Surg* (Band 232), Nr. 6, Seite 743-52.
- [36] Sihvo, E. I.; Rasanen, J. V.; Knuuti, M. J.; Minn, H. R.; Luostarinen, M. E.; Viljanen, T.; Farkkila, M. A. und Salo, J. A. (2004): Adenocarcinoma of the esophagus and the esophagogastric junction: positron emission tomography improves staging and prediction of survival in distant but not in locoregional disease, *J Gastrointest Surg* (Band 8), Nr. 8, Seite 988-96.
- [37] Ott, K.; Weber, W. A.; Fink, U.; Helmberger, H.; Becker, K.; Stein, H. J.; Muller, J.; Schwaiger, M. und Siewert, J. R. (2003): Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in adenocarcinomas of the distal esophagus and cardia, *World J Surg* (Band 27), Nr. 9, Seite 1035-9.
- [38] Marsman, W. A.; Tytgat, G. N.; ten Kate, F. J. und van Lanschot, J. J. (2005): Differences and similarities of adenocarcinomas of the esophagus and esophagogastric junction, *J Surg Oncol* (Band 92), Nr. 3, Seite 160-8.
- [39] Stein, H. J. und Feussner, H. (2001): Comment on "The role of laparoscopy in preoperative staging of esophageal cancer", *Surg Endosc* (Band 15), Nr. 5, Seite 528-9.
- [40] Siewert, J. R.; Feith, M. und Stein, H. J. (2005): Biologic and clinical variations of adenocarcinoma at the esophago-gastric junction: relevance of a topographic-anatomic subclassification, *J Surg Oncol* (Band 90), Nr. 3, Seite 139-46; discussion 146.

- [41] Rudiger Siewert, J.; Feith, M.; Werner, M. und Stein, H. J. (2000): Adenocarcinoma of the esophago-gastric junction: results of surgical therapy based on anatomical/topographic classification in 1,002 consecutive patients, *Ann Surg* (Band 232), Nr. 3, Seite 353-61.
- [42] Siewert, J. R.; Stein, H. J.; Sendler, A. und Fink, U. (1999): Surgical resection for cancer of the cardia, *Semin Surg Oncol* (Band 17), Nr. 2, Seite 125-31.
- [43] Holscher, A. H.; Bollschweiler, E.; Schneider, P. M. und Siewert, J. R. (1997): Early adenocarcinoma in Barrett's oesophagus, *Br J Surg* (Band 84), Nr. 10, Seite 1470-3.
- [44] Collard, J. M. (2002): High-grade dysplasia in Barrett's esophagus. The case for esophagectomy, *Chest Surg Clin N Am* (Band 12), Nr. 1, Seite 77-92.
- [45] Stein, H. J.; Feith, M.; Mueller, J.; Werner, M. und Siewert, J. R. (2000): Limited resection for early adenocarcinoma in Barrett's esophagus, *Ann Surg* (Band 232), Nr. 6, Seite 733-42.
- [46] Kakushima, N.; Yahagi, N.; Fujishiro, M.; Kodashima, S.; Nakamura, M. und Omata, M. (2006): Efficacy and safety of endoscopic submucosal dissection for tumors of the esophagogastric junction, *Endoscopy* (Band 38), Nr. 2, Seite 170-4.
- [47] Yoshinaga, S.; Gotoda, T.; Kusano, C.; Oda, I.; Nakamura, K. und Takayanagi, R. (2008): Clinical impact of endoscopic submucosal dissection for superficial adenocarcinoma located at the esophago-gastric junction, *Gastrointest Endosc* (Band 67), Nr. 2, Seite 202-9.
- [48] Hoteya, S.; Yahagi, N.; Iizuka, T.; Kikuchi, D.; Kawano, K.; Noguchi, T.; Mizuno, H. und Hashimoto, M. (2007): [Endoscopic resection for early gastric cancers by EMR/ESD], *Gan To Kagaku Ryoho* (Band 34), Nr. 1, Seite 16-20.
- [49] Oda, I.; Saito, D.; Tada, M.; Iishi, H.; Tanabe, S.; Oyama, T.; Doi, T.; Otani, Y.; Fujisaki, J.; Ajioka, Y.; Hamada, T.; Inoue, H.; Gotoda, T. und Yoshida, S. (2006): A multicenter retrospective study of endoscopic resection for early gastric cancer, *Gastric Cancer* (Band 9), Nr. 4, Seite 262-70.
- [50] Rosch, T. (2004): [Endoscopic mucosal resection in the upper and lower GI tract], *Dtsch Med Wochenschr* (Band 129 Suppl 2), Seite S126-9.
- [51] von Rahden, B. H.; Feith, M. und Stein, H. J. (2006): [Limited surgical resection versus local endoscopic therapy of early cancers of the esophagogastric junction], *Zentralbl Chir* (Band 131), Nr. 2, Seite 97-104.
- [52] Holmer, C.; Lehmann, K. S.; Wanken, J.; Reissfelder, C.; Roggan, A.; Mueller, G.; Buhr, H. J. und Ritz, J. P. (2007): Optical properties of adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the gastroesophageal junction, *J Biomed Opt* (Band 12), Nr. 1, Seite 014025.
- [53] Prosst, R. L.; Wolfsen, H. C. und Gahlen, J. (2003): Photodynamic therapy for esophageal diseases: a clinical update, *Endoscopy* (Band 35), Nr. 12, Seite 1059-68.
- [54] Lambert, R. (2003): Treatment of esophagogastric tumors, *Endoscopy* (Band 35), Nr. 2, Seite 118-26.
- [55] Feith, M.; Stein, H. J. und Siewert, J. R. (2003): Pattern of lymphatic spread of Barrett's cancer, *World J Surg* (Band 27), Nr. 9, Seite 1052-7.
- [56] Gutschow, C. A.; Schroder, W.; Wolfgarten, E. und Holscher, A. H. (2004): [Merendino procedure with preservation of the vagus for early carcinoma of the gastroesophageal junction], *Zentralbl Chir* (Band 129), Nr. 4, Seite 276-81.
- [57] Forshaw, M.J.; Gossage, J.A.; Chrystal, K. ; Cheong, K.; Atkinson, S.; Botha, A.; Harper, P.G. und Mason, R.C. (2006): Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced carcinoma of the lower oesophagus and oesophago-gastric junction, *Eur J Surg Oncol*. (Band 32(10)), Seite 1114-1118.
- [58] von Rahden, B. H.; Stein, H. J. und Siewert, J. R. (2006): Surgical management of esophagogastric junction tumors, *World J Gastroenterol* (Band 12), Nr. 41, Seite 6608-13.
- [59] 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. und Participants, Magic Trial (2006): Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer, *N Engl J Med* (Band 355), Nr. 1, Seite 11-20.
- [60] Cunningham, D. ; Allum, W. H. ; Stenning, S. P. ; Weeden, S. und Group, for the NCRI Upper GI Cancer Clinical Studies (2005): Perioperative chemotherapy in operable gastric and lower oesophageal cancer: final results of a randomised, controlled trial (the MAGIC trial, ISRCTN 93793971), *Journal of Clinical Oncology*, 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings (Band 23), Nr. 4001, Seite No. 16S.
- [61] 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. und Martenson, J. A. (2001): Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction, *N Engl J Med* (Band 345), Nr. 10, Seite 725-30.

- [62] Lerut, T.; Coosemans, W.; Decker, G.; De Leyn, P.; Moons, J.; Nafteux, P. und Van Raemdonck, D. (2005): Surgical techniques, *J Surg Oncol* (Band 92), Nr. 3, Seite 218-29.
- [63] Hohenberger, P. und Gretschel, S. (2003): Gastric cancer, *Lancet* (Band 362), Nr. 9380, Seite 305-15.
- [64] Haslam, D. W. und James, W. P. (2005): Obesity, *Lancet* (Band 366), Nr. 9492, Seite 1197-209.
- [65] Mokdad, A. H.; Bowman, B. A.; Ford, E. S.; Vinicor, F.; Marks, J. S. und Koplan, J. P. (2001): The continuing epidemics of obesity and diabetes in the United States, *Jama* (Band 286), Nr. 10, Seite 1195-200.
- [66] Chen, H.; Ward, M. H.; Graubard, B. I.; Heineman, E. F.; Markin, R. M.; Potischman, N. A.; Russell, R. M.; Weisenburger, D. D. und Tucker, K. L. (2002): Dietary patterns and adenocarcinoma of the esophagus and distal stomach, *Am J Clin Nutr* (Band 75), Nr. 1, Seite 137-44.
- [67] Engeland, A.; Tretli, S. und Bjorge, T. (2004): Height and body mass index in relation to esophageal cancer; 23-year follow-up of two million Norwegian men and women, *Cancer Causes Control* (Band 15), Nr. 8, Seite 837-43.
- [68] Calle, E. E.; Rodriguez, C.; Walker-Thurmond, K. und Thun, M. J. (2003): Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults, *N Engl J Med* (Band 348), Nr. 17, Seite 1625-38.
- [69] James, P. T.; Rigby, N. und Leach, R. (2004): The obesity epidemic, metabolic syndrome and future prevention strategies, *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* (Band 11), Nr. 1, Seite 3-8.
- [70] York, D. A.; Rossner, S.; Caterson, I.; Chen, C. M.; James, W. P.; Kumanyika, S.; Martorell, R. und Vorster, H. H. (2004): Prevention Conference VII: Obesity, a worldwide epidemic related to heart disease and stroke: Group I: worldwide demographics of obesity, *Circulation* (Band 110), Nr. 18, Seite e463-70.
- [71] Pasulka, P. S.; Bistran, B. R.; Benotti, P. N. und Blackburn, G. L. (1986): The risks of surgery in obese patients, *Ann Intern Med* (Band 104), Nr. 4, Seite 540-6.
- [72] Bult, M. J.; van Dalen, T. und Muller, A. F. (2008): Surgical treatment of obesity, *Eur J Endocrinol* (Band 158), Nr. 2, Seite 135-45.
- [73] Stelzner, F. (1996): [Changes in the concept of aging and what it involves], *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd* (Band 113), Seite 444-7.
- [74] Sieber, C.C. (2007): Der ältere Patient- wer ist das?, *Internist* (Band 48), Seite 1190-1194.
- [75] Yancik, R. (1997): Cancer burden in the aged: an epidemiologic and demographic overview, *Cancer* (Band 80), Nr. 7, Seite 1273-83.
- [76] Ziegler, A.; Lange, S. und Bender, R. (2007): Überlebenszeitanalyse: Eigenschaften und Kaplan-Meier Methode, *Dtsch Med Wochenschr* (Band 132), Seite e36- e38.
- [77] DeMeester, S. R. (2006): Adenocarcinoma of the esophagus and cardia: a review of the disease and its treatment, *Ann Surg Oncol* (Band 13), Nr. 1, Seite 12-30.
- [78] Bai, J. G.; Lv, Y. und Dang, C. X. (2006): Adenocarcinoma of the Esophagogastric Junction in China according to Siewert's classification, *Jpn J Clin Oncol* (Band 36), Nr. 6, Seite 364-7.
- [79] Saito, H.; Fukumoto, Y.; Osaki, T.; Fukuda, K.; Tatebe, S.; Tsujitani, S. und Ikeguchi, M. (2006): Distinct recurrence pattern and outcome of adenocarcinoma of the gastric cardia in comparison with carcinoma of other regions of the stomach, *World J Surg* (Band 30), Nr. 10, Seite 1864-9.
- [80] Dolan, K.; Sutton, R.; Walker, S. J.; Morris, A. I.; Campbell, F. und Williams, E. M. (1999): New classification of oesophageal and gastric carcinomas derived from changing patterns in epidemiology, *Br J Cancer* (Band 80), Nr. 5-6, Seite 834-42.
- [81] Hulscher, J. B.; Tijssen, J. G.; Obertop, H. und van Lanschot, J. J. (2001): Transthoracic versus transhiatal resection for carcinoma of the esophagus: a meta-analysis, *Ann Thorac Surg* (Band 72), Nr. 1, Seite 306-13.
- [82] de Manzoni, G.; Pedrazzani, C.; Pasini, F.; Di Leo, A.; Durante, E.; Castaldini, G. und Cordiano, C. (2002): Results of surgical treatment of adenocarcinoma of the gastric cardia, *Ann Thorac Surg* (Band 73), Nr. 4, Seite 1035-40.
- [83] Mariette, C.; Castel, B.; Tourseil, H.; Fabre, S.; Balon, J. M. und Triboulet, J. P. (2002): Surgical management of and long-term survival after adenocarcinoma of the cardia, *Br J Surg* (Band 89), Nr. 9, Seite 1156-63.
- [84] de Manzoni, G.; Pedrazzani, C.; Pasini, F.; Durante, E.; Gabbani, M.; Grandinetti, A.; Guglielmi, A.; Griso, C. und Cordiano, C. (2003): Pattern of recurrence after surgery in adenocarcinoma of the gastro-oesophageal junction, *Eur J Surg Oncol* (Band 29), Nr. 6, Seite 506-10.

- [85] Stassen, L. P.; Bosman, F. T.; Siersema, P. D.; Hop, W. C.; Blomjous, J. G. und Tilanus, H. W. (2000): Recurrence and survival after resection of adenocarcinoma of the gastric cardia. Rotterdam Esophageal Tumor Study Group, *Dis Esophagus* (Band 13), Nr. 1, Seite 32-8.
- [86] Cascinu, S.; Labianca, R.; Barone, C.; Santoro, A.; Carnaghi, C.; Cassano, A.; Beretta, G. D.; Catalano, V.; Bertetto, O.; Barni, S.; Frontini, L.; Aitini, E.; Rota, S.; Torri, V.; Floriani, I.; Pozzo, C.; Rimassa, L.; Mosconi, S.; Giordani, P.; Ardizzoia, A.; Foa, P.; Rabbi, C.; Chiara, S.; Gasparini, G.; Nardi, M.; Mansutti, M.; Arnoldi, E.; Piazza, E.; Cortesi, E.; Pucci, F.; Silva, R. R.; Sobrero, A. und Ravaoli, A. (2007): Adjuvant treatment of high-risk, radically resected gastric cancer patients with 5-fluorouracil, leucovorin, cisplatin, and epidoxorubicin in a randomized controlled trial, *J Natl Cancer Inst* (Band 99), Nr. 8, Seite 601-7.
- [87] Mari, E.; Floriani, I.; Tinazzi, A.; Buda, A.; Belfiglio, M.; Valentini, M.; Cascinu, S.; Barni, S.; Labianca, R. und Torri, V. (2000): Efficacy of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer: a meta-analysis of published randomised trials. A study of the GISCAD (Gruppo Italiano per lo Studio dei Carcinomi dell'Apparato Digerente), *Ann Oncol* (Band 11), Nr. 7, Seite 837-43.
- [88] Panzini, I.; Gianni, L.; Fattori, P. P.; Tassinari, D.; Imola, M.; Fabbri, P.; Arcangeli, V.; Drudi, G.; Canuti, D.; Fochessati, F. und Ravaoli, A. (2002): Adjuvant chemotherapy in gastric cancer: a meta-analysis of randomized trials and a comparison with previous meta-analyses, *Tumori* (Band 88), Nr. 1, Seite 21-7.
- [89] Sauvanet, A.; Mariette, C.; Thomas, P.; Lozac'h, P.; Segol, P.; Tiret, E.; Delpero, J. R.; Collet, D.; Leborgne, J.; Pradere, B.; Bourgeon, A. und Triboulet, J. P. (2005): Mortality and morbidity after resection for adenocarcinoma of the gastroesophageal junction: predictive factors, *J Am Coll Surg* (Band 201), Nr. 2, Seite 253-62.
- [90] Siewert, J. R.; Stein, H. J. und Feith, M. (2006): Adenocarcinoma of the esophago-gastric junction, *Scand J Surg* (Band 95), Nr. 4, Seite 260-9.
- [91] Pedrazzani, C.; Pasini, F.; Giacomuzzi, S.; Bernini, M.; Ruzzenente, A.; Festini, M.; Tomasi, I.; Cristadoro, L. und de Manzoni, G. (2004): [Surgical treatment of gasto-esophageal junction adenocarcinoma: long-term results of a single Italian centre], *G Chir* (Band 25), Nr. 10, Seite 325-33.
- [92] Nakamura, T.; Ide, H.; Eguchi, R.; Ota, M.; Shimizu, S. und Isono, K. (2002): Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: a summary of responses to a questionnaire on adenocarcinoma of the esophagus and the esophagogastric junction in Japan, *Dis Esophagus* (Band 15), Nr. 3, Seite 219-25.
- [93] Di Martino, N.; Izzo, G.; Cosenza, A.; Cerullo, G.; Torelli, F.; Monaco, L.; Basciotti, A. und del Genio, A. (2005): Surgical therapy of adenocarcinoma of the esophagogastric junction: analysis of prognostic factors, *Hepatogastroenterology* (Band 52), Nr. 64, Seite 1110-5.
- [94] von Rahden, B. H.; Stein, H. J.; Feith, M.; Becker, K. und Siewert, J. R. (2005): Lymphatic vessel invasion as a prognostic factor in patients with primary resected adenocarcinomas of the esophagogastric junction, *J Clin Oncol* (Band 23), Nr. 4, Seite 874-9.
- [95] Suter, M.; Dorta, G.; Giusti, V. und Calmes, J. M. (2004): Gastro-esophageal reflux and esophageal motility disorders in morbidly obese patients, *Obes Surg* (Band 14), Nr. 7, Seite 959-66.
- [96] Veugelers, P. J.; Porter, G. A.; Guernsey, D. L. und Casson, A. G. (2006): Obesity and lifestyle risk factors for gastroesophageal reflux disease, Barrett esophagus and esophageal adenocarcinoma, *Dis Esophagus* (Band 19), Nr. 5, Seite 321-8.
- [97] Smith, K. J.; O'Brien, S. M.; Smithers, B. M.; Gotley, D. C.; Webb, P. M.; Green, A. C. und Whiteman, D. C. (2005): Interactions among smoking, obesity, and symptoms of acid reflux in Barrett's esophagus, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* (Band 14), Nr. 11 Pt 1, Seite 2481-6.
- [98] Stein, D. J.; El-Serag, H. B.; Kuczyński, J.; Kramer, J. R. und Sampliner, R. E. (2005): The association of body mass index with Barrett's oesophagus, *Aliment Pharmacol Ther* (Band 22), Nr. 10, Seite 1005-10.
- [99] Hampel, H.; Abraham, N. S. und El-Serag, H. B. (2005): Meta-analysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications, *Ann Intern Med* (Band 143), Nr. 3, Seite 199-211.
- [100] Crew, K. D. und Neugut, A. I. (2006): Epidemiology of gastric cancer, *World J Gastroenterol* (Band 12), Nr. 3, Seite 354-62.
- [101] Morgan, M. A.; Lewis, W. G.; Hopper, A. N.; Escofet, X.; Harvard, T. J.; Brewster, A. E.; Crosby, T. D.; Roberts, S. A. und Clark, G. W. (2007): Prognostic significance of body mass indices for patients undergoing esophagectomy for cancer, *Dis Esophagus* (Band 20), Nr. 1, Seite 29-35.

- [102] Healy, L. A.; Ryan, A. M.; Gopinath, B.; Rowley, S.; Byrne, P. J. und Reynolds, J. V. (2007): Impact of obesity on outcomes in the management of localized adenocarcinoma of the esophagus and esophago-gastric junction, *J Thorac Cardiovasc Surg* (Band 134), Nr. 5, Seite 1284-91.
- [103] Kim, H. J.; Yoo, T. W.; Park, D. I.; Park, J. H.; Cho, Y. K.; Sohn, C. I.; Jeon, W. K. und Kim, B. I. (2007): Influence of overweight and obesity on upper endoscopic findings, *J Gastroenterol Hepatol* (Band 22), Nr. 4, Seite 477-81.
- [104] Hayat, M. J.; Howlader, N.; Reichman, M. E. und Edwards, B. K. (2007): Cancer statistics, trends, and multiple primary cancer analyses from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program, *Oncologist* (Band 12), Nr. 1, Seite 20-37.
- [105] Terret, Catherine; Castel-Kremer, Elisabeth; Albrand, Gilles und Droz, Jean Pierre (2009): Effects of comorbidity on screening and early diagnosis of cancer in elderly people, *The Lancet Oncology* (Band 10), Nr. 1, Seite 80-87.
- [106] Bonavina, L.; Incarbone, R.; Saino, G.; Clesi, P. und Peracchia, A. (2003): Clinical outcome and survival after esophagectomy for carcinoma in elderly patients, *Dis Esophagus* (Band 16), Nr. 2, Seite 90-3.
- [107] Saito, H.; Osaki, T.; Murakami, D.; Sakamoto, T.; Kanaji, S.; Tatebe, S.; Tsujitani, S. und Ikeguchi, M. (2006): Effect of age on prognosis in patients with gastric cancer, *ANZ J Surg* (Band 76), Nr. 6, Seite 458-61.
- [108] Orsenigo, E.; Tomajer, V.; Palo, S. D.; Carlucci, M.; Vignali, A.; Tamburini, A. und Staudacher, C. (2007): Impact of age on postoperative outcomes in 1118 gastric cancer patients undergoing surgical treatment, *Gastric Cancer* (Band 10), Nr. 1, Seite 39-44.
- [109] Rabunal, R. R.; Pita, S. F.; Rigueiro, M. T.; Casariego, E. V.; Pertega, S. D.; Garcia-Rodeja, E. und Abraira, V. (2004): Presentation and prognosis of gastric cancer in patients aged 80 years and older, *World J Surg* (Band 28), Nr. 2, Seite 155-9.
- [110] Saidi, R. F.; Bell, J. L. und Dudrick, P. S. (2004): Surgical resection for gastric cancer in elderly patients: is there a difference in outcome?, *J Surg Res* (Band 118), Nr. 1, Seite 15-20.
- [111] Gretschel, S.; Estevez-Schwarz, L.; Hunerbein, M.; Schneider, U. und Schlag, P. M. (2006): Gastric cancer surgery in elderly patients, *World J Surg* (Band 30), Nr. 8, Seite 1468-74.
- [112] Jougon, J. B.; Ballester, M.; Duffy, J.; Dubrez, J.; Delaisement, C.; Velly, J. F. und Couraud, L. (1997): Esophagectomy for cancer in the patient aged 70 years and older, *Ann Thorac Surg* (Band 63), Nr. 5, Seite 1423-7.
- [113] Di Martino, N.; Izzo, G.; Cosenza, A.; Cerullo, G.; Torelli, F.; Brillantino, A. und del Genio, A. (2005): Adenocarcinoma of gastric cardia in the elderly: surgical problems and prognostic factors, *World J Gastroenterol* (Band 11), Nr. 33, Seite 5123-8.
- [114] Sabel, M. S.; Smith, J. L.; Nava, H. R.; Mollen, K.; Douglass, H. O. und Gibbs, J. F. (2002): Esophageal resection for carcinoma in patients older than 70 years, *Ann Surg Oncol* (Band 9), Nr. 2, Seite 210-4.
- [115] Kim, D. Y.; Joo, J. K.; Ryu, S. Y.; Park, Y. K.; Kim, Y. J. und Kim, S. K. (2006): Clinicopathological characteristics and prognosis of carcinoma of the gastric cardia, *Dig Surg* (Band 23), Nr. 5-6, Seite 313-8.
- [116] Coniglio, A.; Tiberio, G. A.; Busti, M.; Gaverini, G.; Baiocchi, L.; Piardi, T.; Ronconi, M. und Giulini, S. M. (2004): Surgical treatment for gastric carcinoma in the elderly, *J Surg Oncol* (Band 88), Nr. 4, Seite 201-5.
- [117] Ma, J. Y.; Wu, Z.; Wang, Y.; Zhao, Y. F.; Liu, L. X.; Kou, Y. L. und Zhou, Q. H. (2006): Clinicopathologic characteristics of esophagectomy for esophageal carcinoma in elderly patients, *World J Gastroenterol* (Band 12), Nr. 8, Seite 1296-9.
- [118] Hulscher, J. B.; van Sandick, J. W.; de Boer, A. G.; Wijnhoven, B. P.; Tijssen, J. G.; Fockens, P.; Stalmeier, P. F.; ten Kate, F. J.; van Dekken, H.; Obertop, H.; Tilanus, H. W. und van Lanschot, J. J. (2002): Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the esophagus, *N Engl J Med* (Band 347), Nr. 21, Seite 1662-9.
- [119] Graham, Andrew J.; Finley, Richard J.; Clifton, Joanne C.; Evans, Ken G. und Fradet, Guy (1998): Surgical management of adenocarcinoma of the cardia, *The American Journal of Surgery* (Band 175), Nr. 5, Seite 418-421.
- [120] Bruecher, B. L. D. M.; Stein, H. J.; Zimmermann, F.; Werner, M.; Sarbia, M.; Busch, R.; Dittler, H. J.; Molls, M.; Fink, U. und Siewert, J. R. (2004): Responders benefit from neoadjuvant radiochemotherapy in esophageal squamous cell carcinoma: results of a prospective phase-II trial, *European Journal of Surgical Oncology* (Band 30), Nr. 9, Seite 963-971.

- [121] Isguder, A. S.; Nazli, O.; Tansug, T.; Bozdog, A. D. und Onal, M. A. (2005): Total gastrectomy for gastric carcinoma, *Hepatogastroenterology* (Band 52), Nr. 61, Seite 302-4.
- [122] Cuschieri, A.; Weeden, S.; Fielding, J.; Bancewicz, J.; Craven, J.; Joypaul, V.; Sydes, M. und Fayers, P. (1999): Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial, *Br J Cancer* (Band 79), Nr. 9-10, Seite 1522-1530.

## Danksagung

Ich danke Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Guido Schumacher für die Überlassung dieses Themas, für sein stetes Bemühen, die Unterstützung und die hilfreichen Gespräche über den gesamten Zeitraum der Arbeit.

Zudem gilt mein Dank Herrn Hippler-Benscheidt für die kontinuierliche Hilfe bei der Datenverarbeitung.

Zuletzt möchte ich mich bei meinen Eltern und meinem Bruder bedanken, die mich stets auf meinem Lebensweg unterstützt und geleitet haben. Besonderer Dank gilt Philipp für seinen Beistand und seine Motivation, die viele Geduld und Zeit, die er mir jederzeit gewährt hat.

## **Publikationen**

### **Originalarbeiten**

Schumacher, G.; Schlechtweg, N.; Chopra, S. S.; Rosch, T.; Veltzke-Schlieker, W.; Thuss-Patience, P.; Schmidt, S. C. und Neuhaus, P. (2009): [Impact of the body mass index on the prognosis and complication rate after surgical resection of cancers at the oesophagogastric junction.], Zentralbl. Chir. 2009 Feb;134(1):66-70.

Schumacher, G.; Schmidt, S. C.; Schlechtweg, N.; Roesch, T.; Sacchi, M.; von Dossow, V.; Chopra, S. S.; Pratschke, J.; Zhukova, J.; Stieler, J.; Thuss-Patience, P. und Neuhaus, P. (2009): Surgical results of patients after esophageal resection or extended gastrectomy for cancer of the esophagogastric junction, Dis Esophagus 2009 Jan 23. [Epub ahead of print].

Schlechtweg N.; Schmidt SC.; Veltzke-Schlieker W.; Thuss-Patience P.; Pratschke J.; Neuhaus P.; Schumacher G.: Klinisch-Pathologische Prognosefaktoren des Adenokarzinoms des Gastroösophagealen Übergangs. Zentralbl Chir 2009, 134:1-7 (im Druck)

### **Vorträge**

Schumacher G.; Schlechtweg N.; Presser S.; Weigert F.; Neuhaus P.: Einfluß des Body Mass Index auf die Komplikationsrate und Überleben nach Ösophagus- oder Magenresektion beim Kardiakarzinom. 32. Berliner Chirurgen-Treffen, Potsdam, 30.08. - 01.09.2007

Schumacher G.; Schlechtweg N.; Rösch T.; Thuss-Patience P.; Neuhaus P.: Vergleich der Prognose und Komplikationen zwischen Ösophagusresektion und erweiterter Gastrektomie beim Kardiakarzinom. DFVC Berlin, Sept. 2008

### **Poster**

Schumacher G.; Schlechtweg N.; Presser S.; Neuhaus P.: Impact of the body mass index on the outcome of patients with cancer of the esophagogastric junction after surgical resection. 14<sup>th</sup> European Cancer Congress (ECCO-14) Barcelona, 22 - 27 September 2007

## Erklärung

„Ich, Nathalie Schlechtweg, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Klinisch-pathologische Prognosefaktoren der Adenokarzinome des ösophagogastralen Übergangs“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift