

Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, und Transplantationschirurgie
der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Einfluss der Anastomoseninsuffizienz auf die onkologische
Prognose bei Karzinomen des oberen Gastrointestinaltraktes

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Mehran Dadras

aus Hamburg

Datum der Promotion: 11.12.2015

Meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS	3
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	5
TABELLENVERZEICHNIS	5
1 ABSTRAKT	7
1.1 DEUTSCH.....	7
1.2 ENGLISCH.....	8
2 EINLEITUNG	9
2.1 MAGEN- UND ÖSOPHAGUSKARZINOM: EPIDEMIOLOGIE.....	9
2.2 MAGEN- UND ÖSOPHAGUSKARZINOM: ÄTIOLOGIE UND DIAGNOSE.....	10
2.2.1 Magenkarzinom: Ätiologie und Diagnose	10
2.2.2 Magenkarzinom: Klassifizierung und Stadieneinteilung.....	12
2.2.3 Ösophaguskarzinom: Ätiologie und Diagnose.....	14
2.2.4 Ösophaguskarzinom: Klassifikation und Stadieneinteilung.....	16
2.3 MAGEN- UND ÖSOPHAGUSKARZINOM: THERAPIE UND PROGNOSE	18
2.3.1 Magenkarzinom: Therapie und Prognose	18
2.3.2 Ösophaguskarzinom: Therapie und Prognose.....	20
2.4 KOMPLIKATIONEN NACH MAGEN-/ÖSOPHAGUSRESEKTION.....	24
2.5 ANASTOMOSENINSUFFIZIENZ	25
2.6 FRAGESTELLUNG/ZIELSETZUNG	27
3 METHODEN UND MATERIALIEN	28
3.1 STUDIENDESIGN.....	28
3.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien	28
3.2 DATENERHEBUNG UND -VERWALTUNG.....	29
3.3 STATISTISCHE AUSWERTUNG	33
4 ERGEBNISSE	35
4.1 DESKRIPTIVE STATISTIK GESAMTKOLLEKTIV.....	35
4.1.1 Alter und Geschlecht.....	35
4.1.2 Body-Mass-Index und Vorerkrankungen	38
4.1.3 ASA-Stadium.....	39
4.1.4 Tumorarten und -lokalisationen	40
4.1.5 Operationsmethoden.....	41
4.1.6 TNM-, UICC-Stadium.....	43
4.1.7 Resektionsstatus.....	46
4.1.8 Grading	47
4.1.9 Lymphgefäß- und Blutgefäßinvasion	48
4.1.10 Operationsdauer	48
4.1.11 Multimodale Therapie	49
4.1.12 Komplikationen	50
4.1.13 30-Tage-Mortalität.....	50
4.1.14 Anastomoseninsuffizienz.....	50
4.2 ENDPUNKTE.....	52
4.2.1 Tod und Gesamtüberleben.....	52
4.2.2 Rezidive und rezidivfreies Überleben.....	53
4.3 GRUPPE MIT ANASTOMOSENINSUFFIZIENZ VERSUS OHNE ANASTOMOSENINSUFFIZIENZ.....	54
4.4 ÜBERLEBENSANALYSEN	58
4.4.1 Gesamtüberleben.....	58
4.4.2 Rezidivfreies Überleben	74
5 DISKUSSION	87

5.1 LIMITIERUNG DER UNTERSUCHUNG.....	87
5.2 PATIENTENKOLLEKTIV	87
5.2.1 <i>Alter und Geschlecht</i>	87
5.2.2 <i>BMI</i>	88
5.2.3 <i>Komorbiditäten und ASA Stadium</i>	89
5.2.4 <i>Tumorentitäten und Operationsmethoden</i>	89
5.2.5 <i>Tumoreigenschaften</i>	90
5.2.6 <i>Multimodale Therapie</i>	91
5.2.7 <i>Komplikationen und Mortalität</i>	92
5.2.8 <i>Anastomoseninsuffizienzen</i>	93
5.3 RISIKOFAKTOREN ANASTOMOSENINSUFFIZIENZ	93
5.4 ÜBERLEBENSANALYSEN	96
5.5 ONKOLOGISCH PROGNOTISCHE BEDEUTUNG DER ANASTOMOSENINSUFFIZIENZ	100
6 LITERATURVERZEICHNIS	104
EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG.....	113
DANKSAGUNG	114
LEBENS LAUF	115

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Geschlechterverteilung Gesamtkollektiv.....	35
Abbildung 2: Altersverteilung Gesamtkollektiv	36
Abbildung 3: Altersverteilung Gesamtkollektiv nach Geschlecht	37
Abbildung 4: BMI-Verteilung Gesamtkollektiv	38
Abbildung 5: Verteilung ASA-Stadium Gesamtkollektiv.....	40
Abbildung 6: Verteilung Operationsmethoden Magenkarzinome	42
Abbildung 7: Verteilung Operationsmethoden Ösophaguskarzinome	43
Abbildung 8: Verteilung UICC-Stadien Magenkarzinome	44
Abbildung 9: Verteilung UICC-Stadien Adenokarzinome des Ösophagus	45
Abbildung 10: Verteilung UICC-Stadien Plattenepithelkarzinome des Ösophagus.....	46
Abbildung 11: Box-Plot-Diagramm Operationsdauer	49
Abbildung 12: Gesamtüberleben Gesamtkollektiv	53
Abbildung 13: Rezidivfreies Überleben Gesamtkollektiv	54
Abbildung 14: Gesamtüberleben nach Vorhandensein pulmonaler Vorerkrankungen...	59
Abbildung 15: Gesamtüberleben nach ASA-Stadium.....	60
Abbildung 16: Gesamtüberleben Patienten mit und ohne intraop. Bluttransfusionen	61
Abbildung 17: Gesamtüberleben Patienten mit und ohne Anastomoseninsuffizienz.....	62
Abbildung 18: Gesamtüberleben Patienten mit und ohne Anastomoseninsuffizienz unter Ausschluss der Krankenhausmortalität.....	63
Abbildung 19: Gesamtüberleben nach UICC-Stadium	65
Abbildung 20: Gesamtüberleben nach Tumorgrading.....	66
Abbildung 21: Gesamtüberleben Magenkarzinome nach Lauren-Typ	67
Abbildung 22: Gesamtüberleben nach Vorhandensein Blutgefäßinvasion	68
Abbildung 23: Gesamtüberleben nach Vorhandensein Lymphgefäßinvasion.....	69
Abbildung 24: Gesamtüberleben nach Resektionsstatus.....	70
Abbildung 25: Rezidivfreies Überleben Patienten mit und ohne neoadj. Chemotherapie	75
Abbildung 26: Rezidivfreies Überleben Patienten mit und ohne Anastomoseninsuffizienz	76
Abbildung 27: Rezidivfreies Überleben nach UICC-Stadium.....	77
Abbildung 28: Rezidivfreies Überleben nach Tumorgrading.....	78
Abbildung 29: Rezidivfreies Überleben Magenkarzinome nach Lauren-Typ	79
Abbildung 30: Rezidivfreies Überleben nach Vorhandensein Blutgefäßinvasion	80
Abbildung 31: Rezidivfreies Überleben nach Vorhandensein Lymphgefäßinvasion	81
Abbildung 32: Rezidivfreies Überleben nach Resektionsstatus.....	82

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: T-Stadieneinteilung Magenkarzinom nach UICC 2010 ⁴¹	13
Tabelle 2: N-Stadieneinteilung Magenkarzinom nach UICC 2010 ⁴¹	13
Tabelle 3: Stadieneinteilung Magenkarzinom nach UICC 2010 ⁴¹	14
Tabelle 4: T-Stadieneinteilung Ösophaguskarzinom nach UICC 2010 ⁴¹	16
Tabelle 5: N-Stadieneinteilung Ösophaguskarzinom nach UICC 2010 ⁴¹	16
Tabelle 6: Stadieneinteilung Adenokarzinom des Ösophagus nach UICC 2010 ⁴¹	17

Tabelle 7: Stadieneinteilung Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach UICC 2010 ⁴¹	17
Tabelle 8: Accordion Severity Grading für Komplikationen ⁹⁴	24
Tabelle 9: Morbiditäten nach Tumorlokalisierung	39
Tabelle 10: ASA-Stadien nach Tumorlokalisierung	40
Tabelle 11: Tumoraufteilung nach Lokalisation und Histologie	41
Tabelle 12: Resektionsstatus nach Tumorlokalisierung	47
Tabelle 13: Tumorgrading nach Lokalisation und Histologie	47
Tabelle 14: Lymph- und Blutgefäßinvasion nach Tumorlokalisierung	48
Tabelle 15: Multimodale Therapie nach Tumorlokalisierung und -histologie	50
Tabelle 16: Komplikationen nach Tumorlokalisierung	50
Tabelle 17: Accordion-Schweregradeinteilung der Anastomoseninsuffizienz nach Jung et al. ⁹⁵	51
Tabelle 18: Aufteilung der Anastomoseninsuffizienzen nach Operationsmethode und Schweregrad	51
Tabelle 19: Anastomoseninsuffizienzen nach Tumorlokalisierung	52
Tabelle 20: Todesereignisse bei Patienten mit und ohne Anastomoseninsuffizienz	52
Tabelle 21: Rezidive bei Patienten mit und ohne Anastomoseninsuffizienz	53
Tabelle 22: Klinisch pathologische Eigenschaften der Patienten, mit und ohne Anastomoseninsuffizienz	56
Tabelle 23: Gesamtüberleben nach Vorhandensein pulmonaler Vorerkrankungen	59
Tabelle 24: Gesamtüberleben nach ASA-Stadium	60
Tabelle 25: Gesamtüberleben Patienten mit und ohne intraop. Bluttransfusionen	61
Tabelle 26: Gesamtüberleben Patienten mit und ohne Anastomoseninsuffizienz	62
Tabelle 27: Gesamtüberleben Patienten mit und ohne Anastomoseninsuffizienz unter Ausschluss der Krankenhausmortalität	64
Tabelle 28: Gesamtüberleben nach UICC-Stadium	65
Tabelle 29: Gesamtüberleben nach Tumorgrading	66
Tabelle 30: Gesamtüberleben Magenkarzinome nach Lauren-Typ	67
Tabelle 31: Gesamtüberleben nach Vorhandensein Blutgefäßinvasion	68
Tabelle 32: Gesamtüberleben nach Vorhandensein Lymphgefäßinvasion	69
Tabelle 33: Gesamtüberleben nach Resektionsstatus	70
Tabelle 34: Univariate und multivariate Analyse von klinisch pathologischen Variablen, die mit Gesamtüberleben assoziiert sind	71
Tabelle 35: Rezidivfreies Überleben Patienten mit und ohne neoadj. Chemotherapie	75
Tabelle 36: Rezidivfreies Überleben Patienten mit und ohne Anastomoseninsuffizienz	76
Tabelle 37: Rezidivfreies Überleben nach UICC-Stadium	77
Tabelle 38: Rezidivfreies Überleben nach Tumorgrading	78
Tabelle 39: Rezidivfreies Überleben Magenkarzinome nach Lauren-Typ	79
Tabelle 40: Rezidivfreies Überleben nach Vorhandensein Blutgefäßinvasion	80
Tabelle 41: Rezidivfreies Überleben nach Vorhandensein Lymphgefäßinvasion	81
Tabelle 42: Rezidivfreies Überleben nach Resektionsstatus	82
Tabelle 43: Univariate und multivariate Analyse von klinisch pathologischen Variablen, die mit rezidivfreiem Überleben assoziiert sind	83

1 Abstrakt

1.1 Deutsch

Einleitung: Frühere Studien zeigten eine Assoziation zwischen postoperativen Komplikationen und onkologischen Ergebnissen nach Resektion von kolorektalen und Pankreaskarzinomen, insbesondere für intraabdominelle Infektionen konnte ein negativer Einfluss gezeigt werden. Bei Magen- oder Ösophaguskarzinomen wurde dieser Zusammenhang selten untersucht, die Auswirkung einer Anastomoseninsuffizienz (AI) auf die Langzeitprognose ist unbekannt.

Methodik: Klinische und pathologische Daten von Patienten mit Magen- oder Ösophaguskarzinom, die sich zwischen 2005 und 2011 einer in kurativer Intention durchgeführten Resektion unterzogen, wurden erhoben. Dabei sollten mit Gesamt- und rezidivfreiem Überleben assoziierte Faktoren, im Speziellen die AI, untersucht werden. Zusätzlich wurden Risikofaktoren für eine AI untersucht.

Ergebnisse: Eine Magen- oder Ösophagusresektion wurde bei 471 Patienten durchgeführt. Eine AI wurde bei 41 Patienten (8,7%) festgestellt. Die AI-Rate war signifikant höher nach Ösophagusresektion als nach Magenresektion (12,9% vs. 5,3%, $p=0.001$). Die postoperative 30-Tage Mortalität war unabhängig vom Auftreten einer AI (4% ohne AI vs. 7% mit AI, $p=0.2$). Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 35 Monaten betrug das mediane Gesamtüberleben 101 Monate, das mediane rezidivfreie Überleben 93 Monate. Die multivariate Analyse für Prädiktoren des Gesamtüberlebens zeigte, dass ein höheres ASA Stadium ($p<0.0001$), AI ($p=0.001$), fortgeschrittenes UICC Stadium ($p<0.0001$) und schlechte Tumordifferenzierung (G3) ($p=0.040$) mit einem schlechteren Gesamtüberleben assoziiert waren. In der multivariaten Analyse für rezidivfreies Überleben wurden AI ($p=0.037$), fortgeschrittenes UICC Stadium ($p<0.0001$), schlechte Tumordifferenzierung (G3) ($p=0.044$) und Lymphangiosis carcinomatosa ($p=0.004$) als Prädiktoren für das rezidivfreie Überleben identifiziert.

Schlussfolgerung: AI kann nach Resektion eines Magen- oder Ösophaguskarzinoms unabhängig von Tumorstadium zu einer signifikanten Reduktion des Gesamt- und rezidivfreien Überlebens führen. Folglich sind eine sorgfältige Planung und Durchführung der Operation erforderlich, um die AI-Rate zu reduzieren und die onkologischen Ergebnisse der Patienten zu verbessern.

1.2 Englisch

Introduction: Previous studies have reported the correlation between perioperative morbidity and diminished long-term oncologic outcomes in patients undergoing resection for colorectal or pancreatic cancer. Specifically, intra-abdominal infectious complications have been shown to adversely affect overall and disease-free survival. However, the impact of anastomotic complications on the long-term outcome of patients with gastric or esophageal cancer has rarely been investigated and remains unclear.

Methods: Clinicopathological data of patients who underwent curative resection for gastric or esophageal cancer between 2005 and 2011 were assessed and predictors for overall and disease-free survival were identified. In particular the impact of anastomotic leak on these parameters and, additionally, factors associated with an increased risk for anastomotic leak itself were investigated.

Results: Resection for gastric or esophageal cancer was performed in 471 patients. The primary tumor was located in the stomach and esophagus in 53% and 47% of the cases, respectively. Forty-one patients (8.7%) suffered an anastomotic leak (AL). The AL-rate was significantly higher following resection for esophageal cancer compared to the resection for gastric cancer (12.9% vs. 5.3%, $p=0.001$). Postoperative 30-day mortality (4%) was not significantly associated with the occurrence of AL (4% without AL vs. 7% with AL, $p=0.2$). After a median follow-up time of 35 months, the median overall survival was 101 months; the median disease-free survival was 93 months. Factors associated with worse overall survival in multivariate analysis included ASA physical status ($p<0.0001$), AL ($p=0.001$), advanced UICC stage ($p<0.0001$), and poorly differentiated carcinoma (G3), ($p=0.040$). In the multivariate analysis for predictors of disease-free survival, AL ($p=0.037$), advanced UICC stage ($p<0.0001$), poorly differentiated carcinoma (G3) ($p=0.044$) and lymphangiosis carcinomatosa ($p=0.004$) were independently associated with a higher risk for recurrence.

Conclusion: AL has a negative prognostic impact on both overall and disease-free survival after resection for gastric and esophageal cancer, independently from tumor stage and biology. This finding underlines the importance of careful planning and precise performance of oncologic resection to reduce anastomosis-related complications and optimize long-term oncologic outcomes.

2 Einleitung

2.1 Magen- und Ösophaguskarzinom: Epidemiologie

Krebserkrankungen stellen in Deutschland, wie auch in anderen Industrienationen, nach Herz-Kreislaufkrankungen die zweithäufigste Todesursache dar, ungeachtet des Geschlechts.

In Deutschland steht das Magenkarzinom bei Männern nach Lungen-, Darm-, Prostata- und Bauchspeicheldrüsenkrebs mit 6,3 % an 5. Stelle der krebsbedingten Todesursachen, an 9. Stelle folgt mit 4,7 % das Ösophaguskarzinom.

Bei Frauen kommt das Magenkarzinom nach Brust-, Lungen-, Darm-, Bauchspeicheldrüsen- und Eierstockkrebs mit 5,1 % erst an 6. Stelle, das Ösophaguskarzinom findet sich mit einem Anteil von 1,0 % an 19. Stelle.¹

Global gesehen ist das Magenkarzinom mit einem Anteil von 10% nach dem Lungenkarzinom die zweithäufigste krebsbedingte Todesursache. Das Karzinom der Speiseröhre macht 5,3 % aus.^{2,3}

Die standardisierte Erkrankungsrate in Deutschland lag 2008 für Männer bei 16,8 und für Frauen bei 8,6 auf 100.000 Einwohnern für das Magenkarzinom.⁴

Weltweit erkranken jedes Jahr 640.000 Männer und 350.000 Frauen an einer bösartigen Neoplasie des Magens, dabei liegt der Häufigkeitsgipfel in der 6. Lebensdekade.²

Während Männer weiterhin etwa doppelt so häufig betroffen sind wie Frauen, hat die Inzidenzrate für das distale Magenkarzinom in Deutschland, wie auch dem Rest der Welt, in den letzten 20 Jahren stetig abgenommen. Dies trifft selbst für Länder Nordostasiens wie Japan zu, in denen Magenkrebs geographisch gesehen am häufigsten ist.⁴⁻⁷

Im Gegensatz dazu steigen die Inzidenzraten für bösartige Tumoren der Speiseröhre von Jahr zu Jahr und liegen in Deutschland aktuell bei 9 bzw. 2,1 auf 100.000 Einwohner für Männer bzw. für Frauen.⁴ Jährlich erkranken weltweit 326.000 Männer und 155.000 Frauen an Speiseröhrenkrebs.²

In Deutschland, wie auch großen Teilen der Rest der Welt, ist das Plattenepithelkarzinom der vorherrschende histologische Typ des Ösophaguskarzinoms, jedoch nehmen Adenokarzinome in westlichen Ländern stetig zu und stehen mittlerweile in Australien und den USA, aber auch in einigen europäischen Ländern, wie Großbritannien, Finnland und den Niederlanden, an erster Stelle.⁸

2.2 Magen- und Ösophaguskarzinom: Ätiologie und Diagnose

2.2.1 Magenkarzinom: Ätiologie und Diagnose

Circa 1-3% der Magenkarzinome sind hereditäre diffuse Adenokarzinome. Es konnte gezeigt werden, dass bei einem großen Teil dieser familiären Form eine Mutation im E-Cadherin Gen vorhanden ist, einem zellulären Adhäsionsmolekül.^{9,10}

Weitere hereditäre Erkrankungen, die eine Assoziation mit einem erhöhten Auftreten von Karzinomen des Magens zeigen, sind das auch als Hereditäres nicht-Polyposis-assoziiertes kolorektales Karzinom bekannte Lynch-Syndrom oder das Peutz Jeghers-Syndrom.¹¹⁻¹³

Ebenso weisen Patienten mit einer perniziösen Anämie(annähernd 7-faches Risiko)¹⁴, chronisch atrophischen Gastritis, M. Ménetriér(Riesenfaltengastritis)¹⁵ oder einer Polyposis des Magens¹⁶ ein erhöhtes Magenkarzinomrisiko auf.

Einen der größten Risikofaktoren für das sporadische Magenkarzinom stellt des Weiteren die Infektion mit Helicobacter Pylori dar. Verschiedene Metaanalysen von Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien konnten zu dem Ergebnis kommen, dass eine Helicobacter Pylori Infektion das Risiko, einen bösartigen Tumor des Magens zu entwickeln, circa verdoppelt.¹⁷⁻¹⁹ Es zeigte sich ebenso, dass das relative Risiko mit der Dauer der bestehenden Infektion korreliert. So beträgt es nach 10 Jahren bereits 5,9.¹⁹

Für einige Faktoren, die Ernährung und Lebensstil betreffen, konnte ein Einfluss auf das Magenkarzinomrisiko nachgewiesen werden. So erhöhen hoher Salzkonsum^{20,21}, Tabakkonsum (relatives Risiko ca. 1,31-2,36)^{22,23} und erhöhter Alkoholkonsum (relatives Risiko ca. 1,1-1,65)^{24,25} das Risiko, an einem Magenkarzinom zu erkranken, während für den Konsum von Obst und Gemüse²⁶ sowie Vitamin C²⁷ ein protektiver Effekt gezeigt werden konnte.

Es gibt leider keine typischen klinischen Zeichen oder Symptome für die Frühdiagnose von einem Magenkarzinom. Daher wird diese Erkrankung sehr selten in einem frühen Stadium erkannt, meist als Zufallsbefund während einer gastrokopischen Untersuchung.

Erst in fortgeschrittenem Zustand treten epigastrische Schmerzen, Dysphagie, Blutung und in Folge Anämie, Gewichtsverlust, manchmal eine Aversion gegen Fleisch oder bei ausgedehntem Befund eine Obstruktion oder Perforation auf.

Die Diagnose sollte immer durch eine gastrokopische Biopsie und histologische Sicherung erfolgen, wie auch in WHO Richtlinien festgelegt.

Während mit einer einzigen Biopsie lediglich eine diagnostische Sensitivität von ca. 70% erreicht werden kann, erhöht eine Anzahl von insgesamt 7 biopsischen Proben diese auf über 98%.²⁸ Daher wird empfohlen, mindestens 8 Biopsien aus verschiedenen Bereichen, sowohl des Randes als auch des Zentrums²⁹, der suspekten Region zu entnehmen, um die Zuverlässigkeit der Diagnose zu optimieren. Zusätzlich zu den Biopsien aus suspekten Läsionen wird laut aktuellen Leitlinien empfohlen, 2 Biopsien aus dem Antrum und 2 aus dem Corpus zu entnehmen.³⁰

Ulcera des Magens sollten regelmäßig endoskopisch untersucht und biopsiert werden, um ein entstehendes Magenkarzinom so früh wie möglich feststellen zu können.

Tumormarker spielen in der Diagnostik des Magenkarzinoms derzeit keine Rolle.³¹

Nach Abschluss der Primärdiagnostik erfolgt durch Sonografie, CT-Thorax und CT-Abdomen, sowie idealerweise einer Endosonografie das Staging des Tumors.

Hierdurch sollen zum einen die lokale Ausbreitung und Infiltration des Tumors, als auch Lymphknoten und Fernmetastasierung beurteilt werden.

Während die Endosonografie sehr gut geeignet ist, um die lokale Wandinfiltration und damit das T-Stadium zu bestimmen, ist es dem CT in der Bewertung des Nodalstadiums unterlegen.^{32 33}

Die herkömmliche B-Bild Sonografie zum Nachweis von Lebermetastasen gastrointestinaler Tumoren besitzt eine Sensitivität von ca. 80%^{34,35} und ist dem CT in der Differenzierung gegenüber primär hepatischen Läsionen nicht unterlegen.³⁶

Auch zur Diagnose von Fernmetastasierung in Halslymphknoten ist die B-Bild Sonografie dem CT gleichwertig bis leicht überlegen.³⁷

Besteht der Verdacht einer peritonealen Metastasierung, so stellt die diagnostische Laparoskopie nach wie vor die sensitivste Methode dar und sollte in diesen Fällen durchgeführt werden.³⁸

2.2.2 Magenkarzinom: Klassifizierung und Stadieneinteilung

Das Magenkarzinom kann anhand verschiedener Kriterien eingeteilt werden. Anhand der anatomischen Lage kann man Karzinome des proximalen (Fundus, Kardie), des mittleren (Korpus) und des distalen Magens (Antrum, Pylorus) unterscheiden. In einer Patientenserie aus 1993 war bei Magenkarzinomen mit bekannter Lokalisation in 39% der Fälle das proximale, in 17% das mittlere, in 32% das distale Drittel und in 12% der Fälle der gesamte Magen befallen. Die genaue anatomische Klassifikation und Abgrenzung gegenüber distalen Ösophaguskarzinomen gestaltet sich auf Grund der ähnlichen Histologie, aber auch dem fehlenden Konsensus bezüglich der genauen Grenze von gastroösophagealem Übergang und Kardie als schwierig.³⁹ Klinisch etabliert hat sich die von Siewert 1998 eingeführte Klassifikation von Tumoren der gastroösophagealen Übergangszone. Hierbei werden Typ I, Typ II und Typ III unterschieden, je nachdem ob der Tumor dem distalen Ösophagus entstammt, ein echtes Kardiakarzinom ist oder ein eigentlich subkardiales Karzinom darstellt, welches nach proximal bis in die Übergangszone reicht.⁴⁰ Die 2010 erschienene 7. Edition der TNM Klassifikation der UICC und AJCC hat die pathologische Einteilung dieser Tumoren etwas vereinfacht. Nach ihr sind definitionsgemäß alle Tumoren, die ihr Zentrum im distalen Ösophagus, in der Übergangszone oder innerhalb der proximalen 5 cm des Magens haben und sich im letztgenannten Fall mindestens bis zur gastroösophagealen Übergangszone erstrecken, zu den Ösophaguskarzinomen zu zählen. Hat der Tumor sein Zentrum distaler als die genannten 5 cm des Magens oder zwar innerhalb dieser 5 cm, jedoch ohne Ausbreitung bis in die Übergangszone oder den distalen Ösophagus, so wird der Tumor als zum Magen gehörig eingeteilt.⁴¹

Eine weitere, histologische Einteilung, die sich klinisch etabliert hat und auch prognostischen Aussagewert besitzt ist die Einteilung nach Laurén aus dem Jahr 1965. Es werden nach ihr ein intestinaler Karzinomtyp, der meist besser differenziert ist und hauptsächlich aus tubulären Drüsen besteht und auch makroskopisch eine bessere Bestimmung der Tumorgrenze zulässt, vom diffusen Typ unterschieden, der

mikroskopisch meist eine niedrigere Differenzierung und dissoziierte Zellnester, häufig mit ausgeprägter Schleimbildung und Vorkommen von Siegelringzellen aufweist und makroskopisch keine gute Beurteilung der Tumorgrenzen zulässt.⁴² Zusätzlich wird ein Mischtyp unterschieden, der Anteile beider Tumorarten aufweist. Die relative Häufigkeit beträgt 54% für den intestinalen Typ, 32% für den diffusen Typ und 14% für den intermediären oder Mischtyp.⁴³

Die Tumoreinteilung nach TNM schließlich dient einer systematischen Einteilung des Tumors nach folgenden Kriterien: Invasionstiefe des Tumors, Ausmaß des Lymphknotenbefalls und letztlich das Vorhandensein von Fernmetastasen.

Aus diesen 3 Kriterien ergibt sich auch die klinische Stadieneinteilung nach UICC, die sowohl für die therapeutische Entscheidungsfindung als auch für die Prognose des Patienten von Bedeutung ist. Ein weiterer Faktor, der zwar in der klinischen Stadieneinteilung keine Beachtung findet, jedoch prognostischen Aussagewert hat, ist der mit G bezeichnete Differenzierungsgrad des Tumors.

Tabelle 1: T-Stadieneinteilung Magenkarzinom nach UICC 2010⁴¹

TX	Primärtumor kann nicht bewertet werden
T0	Kein Nachweis eines Primärtumors
Tis	Carcinoma in situ: intraepithelialer Tumor ohne Invasion der Lamina propria
T1	Tumor infiltriert lamina propria, muscularis mucosae oder submucosa
T1a	Tumor infiltriert lamina propria oder muscularis mucosae
T1b	Tumor infiltriert submucosa
T2	Tumor infiltriert muscularis propria
T3	Tumor infiltriert Bindegewebe der Subserosa ohne das viszerale Peritoneum oder Nachbarstrukturen zu penetrieren. Zu den T3 Tumoren gehen auch solche, die sich in das gastrokoliche oder gastrohepatische Ligament, oder das große oder kleine Omentum erstrecken, ohne, dass sie diese Strukturen bedeckende viszerale Peritoneum perforieren
T4	Tumor infiltriert Serosa (viszerales Peritoneum) oder Nachbarstrukturen
T4a	Tumor infiltriert Serosa (viszerales Peritoneum)
T4b	Tumor infiltriert Nachbarstrukturen, wie Milz, Kolon Transversum, Leber, Zwerchfell, Pankreas, Bauchwand, Nebenniere, Niere, Dünndarm oder Retroperitoneum.

Tabelle 2: N-Stadieneinteilung Magenkarzinom nach UICC 2010⁴¹

NX	Regionale Lymphknoten können nicht bewertet werden
N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in 1-2 regionären Lymphknoten
N2	Metastasen in 3-6 regionären Lymphknoten
N3	Metastasen in 7 oder mehr regionären Lymphknoten

Tabelle 3: Stadieneinteilung Magenkarzinom nach UICC 2010⁴¹

0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
	T1	N1	M0
IIA	T3	N0	M0
	T2	N1	M0
	T1	N2	M0
IIB	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T2	N2	M0
	T1	N3	M0
IIIA	T4a	N1	M0
	T3	N2	M0
	T2	N3	M0
IIIB	T4b	N0 oder N1	M0
	T4a	N2	M0
	T3	N3	M0
IIIC	T4b	N2 oder N3	M0
	T4a	N3	M0
IV	Jedes T	Jedes N	M1

2.2.3 Ösophaguskarzinom: Ätiologie und Diagnose

Der Risikofaktor, der sowohl beim Plattenepithel- als auch Adenokarzinom des Ösophagus eine Rolle spielt, ist Tabakkonsum.^{44,45} Für Alkoholkonsum dagegen konnte eine Bedeutung lediglich beim Plattenepithelkarzinom gezeigt werden.^{44,46} Weitere Faktoren, die mit einem erhöhten Risiko für ein Plattenepithelkarzinom assoziiert sind, sind ein niedriger sozioökonomischer Status und schlechte Mundhygiene.⁴⁶

Beim Adenokarzinom stellt den wichtigsten Risikofaktor das Vorhandensein einer gastroösophagealen Refluxerkrankung dar, sei es ohne oder bereits mit Barrett-Veränderungen der Ösophaguskulosa.⁴⁷ Neben dem anfangs schon genannten Nikotinkonsum sind Übergewicht und, ähnlich dem Magenkarzinom, eine niedrige Zufuhr von Obst und Gemüse weitere Risikofaktoren für das Auftreten eines Adenokarzinoms.⁴⁸

Das häufigste Symptom eines Ösophaguskarzinoms ist Dysphagie, diese tritt jedoch nicht immer auf und ist abhängig von Tumorlokalisation und –größe.⁴⁹ Der Verdacht auf ein Ösophaguskarzinom ergibt sich insbesondere bei Vorhandensein eines Risikoprofils beim Patienten, also zum Beispiel Alkohol- und Nikotinkonsum für das Plattenepithelkarzinom bzw. gastroösophagealer Refluxerkrankung für das Adenokarzinom.

Die Diagnose wird letztlich durch endoskopische Untersuchung mit Entnahme von Gewebeproben und histologischer Untersuchung gesichert.

Dabei wurde gezeigt, dass mit einer Anzahl von 6 Biopsien von verdächtigen Läsionen eine diagnostische Sensitivität von annähernd 100 % erreicht werden kann.⁵⁰

Im Anschluss an die Primärdiagnose folgen die Untersuchungen zum Staging des Tumors. Ähnlich dem Magenkarzinom spielen Sonografie und CT-Untersuchung zur Einschätzung der Fernmetastasierung und in Kombination mit der endoskopischen Endosonografie zur Evaluierung der lokalen Ausbreitung und Wandinfiltration die größte Rolle.^{51,52}

Eine bronchoskopische Untersuchung zum Ausschluss einer Luftwegsbeteiligung sollte bei Ösophaguskarzinomen des mittleren Drittels oder bei respiratorischen Symptomen durchgeführt werden.⁵³

Die Positronen-Emissions-Spektrographie (PET) gewinnt als Staginguntersuchung zunehmend an Bedeutung, da ihre Sensitivität zur Bestimmung des Nodalstatus mit 78-90% dem CT mit 62% überlegen ist. Ebenso zeigt sich eine Überlegenheit in der Erkennung von Fernmetastasen und der Einschätzung der Resektabilität, die von 65% mit CT allein auf bis zu 92% in Kombination mit der PET gesteigert werden kann.^{52,54-56}

2.2.4 Ösophaguskarzinom: Klassifikation und Stadieneinteilung

Nach anatomischer Lokalisation kann man unterscheiden zwischen Tumoren des zervikalen Ösophagus (bis ca. 18cm ab Zahnreihe), suprabifurkalen thorakalen Ösophagus (ca. 18-24cm ab Zahnreihe), infrabifurkalen thorakalen Ösophagus (ca. 24-32cm ab Zahnreihe) und abdominalen Ösophagus (32-40cm ab Zahnreihe). Während es sich bei Karzinomen des zervikalen und suprabifurkalen thorakalen Ösophagus fast ausschließlich um Plattenepithelkarzinome handelt, so überwiegen Adenokarzinome im distalen Ösophagus.⁵⁷

Zu den Problemen bei der Abgrenzung zu Karzinomen des gastroösophagealen Übergangs und deren Einteilung siehe 2.2.2.

Die Einteilung in klinische Stadien erfolgt analog dem Magenkarzinom nach Richtlinien der UICC und AJCC und bedient sich dabei der TNM Einteilung. Zusätzlich werden jedoch das Grading und bei den Plattenepithelkarzinomen sogar die Lokalisation in die klinische Stadieneinteilung einbezogen.

Tabelle 4: T-Stadieneinteilung Ösophaguskarzinom nach UICC 2010⁴¹

TX	Primärtumor kann nicht bewertet werden
T0	Kein Nachweis eines Primärtumors
Tis	Carcinoma in situ: intraepithelialer Tumor ohne Invasion der Lamina propria
T1	Tumor infiltriert lamina propria, muscularis mucosae oder submucosa
T1a	Tumor infiltriert lamina propria oder muscularis mucosae
T1b	Tumor infiltriert submucosa
T2	Tumor infiltriert muscularis propria
T3	Tumor infiltriert Bindegewebe der Adventitia
T4	Tumor infiltriert Nachbarstrukturen
T4a	Tumor infiltriert Pleura, Perikard oder Zwerchfell
T4b	Tumor infiltriert Aorta, Wirbelkörper oder Trachea

Tabelle 5: N-Stadieneinteilung Ösophaguskarzinom nach UICC 2010⁴¹

NX	Regionale Lymphknoten können nicht bewertet werden
N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in 1-2 regionären Lymphknoten
N2	Metastasen in 3-6 regionären Lymphknoten
N3	Metastasen in 7 oder mehr regionären Lymphknoten

Tabelle 6: Stadieneinteilung Adenokarzinom des Ösophagus nach UICC 2010⁴¹

0	Tis	N0	M0	G1
IA	T1	N0	M0	G1-2
IB	T1	N0	M0	G3
	T2	N0	M0	G1-2
IIA	T2	N0	M0	G3
IIB	T3	N0	M0	Jedes G
	T1-2	N1	M0	Jedes G
IIIA	T1-2	N2	M0	Jedes G
	T3	N1	M0	Jedes G
	T4a	N0	M0	Jedes G
IIIB	T3	N2	M0	Jedes G
IIIC	T4a	N1-2	M0	Jedes G
	T4b	Jedes N	M0	Jedes G
	Jedes T	N3	M0	Jedes G
IV	Jedes T	Jedes N	M1	Jedes G

Tabelle 7: Stadieneinteilung Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach UICC 2010⁴¹

0	Tis	N0	M0	G1	Jede Lokalisation
IA	T1	N0	M0	G1	Jede Lokalisation
IB	T1	N0	M0	G2-3	Jede Lokalisation
	T2-3	N0	M0	G1	distal
IIA	T2-3	N0	M0	G1	proximal, zentral
	T2-3	N0	M0	G2-3	distal
IIB	T2-3	N0	M0	G2-3	proximal, zentral
	T1-2	N1	M0	Jedes G	Jede Lokalisation
IIIA	T1-2	N2	M0	Jedes G	Jede Lokalisation
	T3	N1	M0	Jedes G	Jede Lokalisation
	T4a	N0	M0	Jedes G	Jede Lokalisation
IIIB	T3	N2	M0	Jedes G	Jede Lokalisation
IIIC	T4a	N1-2	M0	Jedes G	Jede Lokalisation
	T4b	Jedes N	M0	Jedes G	Jede Lokalisation
	Jedes T	N3	M0	Jedes G	Jede Lokalisation
IV	Jedes T	Jedes N	M1	Jedes G	Jede Lokalisation

2.3 Magen- und Ösophaguskarzinom: Therapie und Prognose

2.3.1 Magenkarzinom: Therapie und Prognose

Nach wie vor stellt die Resektion im Gesunden den einzigen kurativen Therapieansatz in der Behandlung des Magenkarzinoms dar.

Bei Magenfrühkarzinomen, also solchen die noch auf die Mukosa beschränkt sind (T1a N0 M0), eine gute bis mäßige Differenzierung aufweisen (G1-2) und eine gewisse Größe nicht überschreiten (<2cm bei erhabenen Typen und <1cm bei flachen Typen), kann die Indikation zur endoskopischen en-bloc R0-Resektion mit kurativer Intention gestellt werden.³⁰ Dies gründet sich auf die Beobachtung, dass Lymphknotenmetastasierung und damit die Erfordernis der operativen Lymphadenektomie erst bei tief mukosaler Invasion der Tumoren beginnt.⁵⁸

Während in Japan die Indikation, eine endoskopische Mukosaresektion durchzuführen, breiter gestellt wird, finden diese „expanded criteria“ in westlichen Ländern auch wegen der selteneren Diagnose von Magenfrühkarzinomen bisher nur in Rahmen von Studien Verwendung.⁵⁹

Zeigt sich in der histologischen Untersuchung eine R1-Situation in den lateralen Grenzen, so ist eine endoskopische Nachresektion indiziert. In einer Multicenterstudie konnte gezeigt werden, dass nach dieser Therapie die Lokalrezidivrate bei lediglich 6% liegt und auch die Komplikationsrate nicht höher liegt, als bei einer chirurgischen Entfernung.⁶⁰

Wenn die Grenze zur Tiefe hin Resttumor enthält, der Tumor in der histologischen Untersuchung eine Submukosa-, Lymph-, bzw. Blutgefäßinvasion aufweist oder auch in einer 2. endoskopischen Resektion keine tumorfreien Grenzen erreicht werden konnten, so sollte man nun zu einem chirurgischen Verfahren übergehen.

Die operative Entfernung des Tumors en-bloc im Gesunden mitsamt der Ausräumung der regionalen Lymphknoten stellt hierbei und auch bei Tumoren, die initial nicht den Kriterien zur endoskopischen Mukosaresektion genügen, die Therapie der Wahl dar, sofern der Tumor resezierbar ist und der Patient sich in einem operablen Zustand befindet.

Das Ausmaß der Operation und die einzuhaltenden Sicherheitsabstände richten sich nach Typ und Lokalisation des Tumors. Hornig et al. beschrieben in den 80er Jahren

die Konsequenzen für die Abstände, die sich therapeutisch aus der Laurén-Klassifikation ergeben.⁶¹ Da der diffuse Karzinomtyp eine diskontinuierliche Ausbreitungsform aufweist, wird als proximaler Sicherheitsabstand hier 8 cm empfohlen, während beim intestinalen Karzinomtyp ein Abstand von 5 cm als ausreichend empfunden wird.

Daraus ergibt sich, dass bei intestinalen Karzinomen der unteren zwei Drittel meist eine subtotale 4/5 Resektion des Magens genügt, um den empfohlenen Sicherheitsabstand einzuhalten, während diese nur bei sehr distalen diffusen Karzinomen ausreicht.

In allen anderen Fällen ist die totale Gastrektomie die Therapie der Wahl.

Bei Tumoren des gastroösophagealen Übergangs, die seit der 7. Edition der UICC zu den Ösophaguskarzinomen gezählt werden, sollte gar eine erweiterte Gastrektomie mit distaler Ösophagusresektion erfolgen.

Die Lymphadenektomie zur Entfernung der regionären Lymphknoten, die als Filterstationen zunächst von Tumorzellen befallen werden, bevor es zu einer systemischen Ausbreitung der Erkrankung kommt, hat besonders beim Magenkarzinom eine hohe prognostische Bedeutung. Auch kann nur hierdurch der N-Status des Tumors akkurat erfasst werden.

Während in der japanischen Nomenklatur bis zu 20 regionäre Lymphknotenstationen des Magens unterschieden werden, differenziert man in westlichen Ländern 3 Kompartimente und somit unterschiedlich radikale Lymphadenektomien.⁶²

Das D1 Kompartiment umfasst alle Lymphknoten entlang der großen und kleinen Kurvatur. Das D2 Kompartiment erfasst die Lymphknoten entlang des Truncus coeliacus, der A. hepatica propria und der A. lienalis, während das D3 Kompartiment paramesenteriale und paraaortale Lymphknoten enthält.

Da in mehreren Studien, darunter insbesondere der deutschen und niederländischen Magenkarzinomstudie, ein Prognosevorteil einer D2-Lymphadenektomie gegenüber einer D1-Lymphadenektomie gezeigt wurde, wird diese in Deutschland standardmäßig zur Behandlung des Magenkarzinoms durchgeführt.⁶³⁻⁶⁵

Für noch radikalere Lymphknotenausräumungen, also D2+, bzw. D3, konnte im Vergleich zur D2-Lymphadenektomie kein signifikanter Vorteil gezeigt werden.⁶⁶

Als Ergebnis von anatomischen Studien werden bei einer kompletten D2-Lymphadenektomie in der Regel über 25 Lymphknoten entfernt.⁶⁷ Für die

pathologische Klassifikation N0 werden laut deutscher Leitlinie mindestens 16 erfasste Lymphknoten gefordert.³⁰

Da bereits bei Tumoren, die die Submukosa infiltrieren, in 23% Lymphknotenmetastasen vorhanden sind und diese Zahl bei T2 auf 66% und bei T3-T4 auf über 90% ansteigt, wird bereits ab einem T2-Stadium eine radikale Lymphadenektomie empfohlen.⁶⁸

Wurde der Tumor lediglich R1 reseziert und es besteht nicht die Möglichkeit der Nachresektion, so sollte eine Radiochemotherapie angeschlossen werden. Ebenso eignet sich eine Radiochemotherapie als definitive Therapie bei Tumoren, die initial inoperabel sind.

In der MAGIC-Studie wurde 2006 gezeigt, dass eine perioperative Chemotherapie das Überleben von Patienten mit Adenokarzinomen des Magens und distalen Ösophagus signifikant verlängert. Dies wurde 2011 in einer Phase III-Studie aus Frankreich bestätigt.^{69,70} Aufgrund dieser Basis wird eine neoadjuvante in Kombination mit einer adjuvanten Therapie bei resektablen, aber lokal fortgeschrittenen Tumoren des Magens (ab T3 oder N+) durchgeführt.

Die Prognose des Magenkarzinoms hängt zu einem großen Teil von den TNM-Kriterien und damit der klinischen Stadieneinteilung nach UICC ab. Während die 5-Jahres Überlebensrate im Stadium IA noch bei 82% liegt, sinkt sie beim Stadium IIA schon auf 60%, beim Stadium IIIA auf 28% und im Stadium IV sogar auf 8% herab.⁷¹

Da ein Großteil der Magenkarzinome leider erst in einem späten Stadium erkannt wird und so z.B. bei etwa 15% der Patienten zum Diagnosezeitpunkt bereits Lebermetastasen bestehen, liegt die stadienunabhängige 5-Jahres Überlebensrate in Deutschland zur Zeit bei 31,8%.⁷²

2.3.2 Ösophaguskarzinom: Therapie und Prognose

Ähnlich dem Magenkarzinom kann bei intramukosalen Karzinomen von begrenzter Größe ein endoskopischer Behandlungsversuch gerechtfertigt sein. Da jedoch auch diese Tumoren in 7% eine Lymphknotenmetastasierung aufweisen und diese Zahl bei submukosaler Infiltration stark zunimmt, sollte die Indikation sehr vorsichtig gestellt werden und immer versucht werden, eine Lymphknotenbeteiligung so weit wie möglich auszuschließen.^{73,74}

Besonders in Nordamerika werden für Dysplasien und in-situ Karzinome in Barrett-Mukosa ablativ Verfahren wie die Argon-Plasma-Koagulation, Radiofrequenzablation oder die photodynamische Therapie statt endoskopischer Resektionen eingesetzt, während diese Methoden in Deutschland eher zur Palliativtherapie stenosierender Tumoren Verwendung finden.⁷⁵⁻⁷⁷

Die Standardtherapie von resektablen Karzinomen des Ösophagus ist immer noch die operative Resektion im Gesunden, sei es als alleinige Operation oder als Teil eines multimodalen Therapiekonzeptes.

Entscheidend für die Indikation zur Operation ist maßgeblich die Einschätzung des teilweise erheblichen Operationsrisikos und der Erfolgsaussichten einer R0-Resektion, die als einzige einen Prognosevorteil gegenüber rein palliativer Therapie bietet.⁷⁸

Die Art der Operation richtet sich nach Tumorlokalisation und –ausdehnung. In frühen Stadien eines distalen Ösophaguskarzinoms kann eine Operation nach Merendino durchgeführt werden, bei der nach limitierter Ösophagus- und Magenteilresektion ein gestieltes Jejunuminterponat zur Rekonstruktion genutzt wird. Da hierbei eine sehr begrenzte Lymphknotendissektion erfolgt, sollte das Verfahren T1a-Karzinomen vorenthalten bleiben.

Des Weiteren können als allgemeine Operationsarten die Ösophagektomie, die partielle Ösophagusresektion und die Magenresektion mit partieller Ösophagusresektion differenziert werden.

Bei diesen Operationen sollte zeitgleich auch immer eine Lymphadenektomie erfolgen, die wie beim Magenkarzinom bedeutend für die Prognose der Patienten ist.⁷⁹

Der Ösophagus besitzt zwei verschiedene Lymphabflusswege, die sich aus der unterschiedlichen embryonalen Herkunft des oralen und aboralen Ösophagus ergeben. Während der Abfluss des suprabifurkalen Ösophagus über zervikale Lymphknoten führt, so befinden sich die Lymphknotenstationen des infrabifurkalen Ösophagus parakardial und abdominell. Nimmt man noch die thorakalen, mediastinalen Lymphknoten dazu, ergeben sich 3 verschiedene Lymphknotenfelder, nach denen man auch das Ausmaß der Lymphknotendissektion bemisst, welches wiederum von Tumorlokalisation und –ausdehnung abhängig gemacht wird.

So ist bei distalen Ösophaguskarzinomen eine 2-Feld Lymphadenektomie thorakal und abdominell ausreichend, während bei proximalen Karzinomen zusätzlich eine zervikale Lymphadenektomie durchgeführt werden sollte. Da die Lymphbahnen longitudinal vernetzt sind, ist auch eine Ausbreitung in beide Richtungen möglich und so können besonders Karzinome des mittleren Ösophagus in beide Richtungen nodal metastasieren. Wenn man noch bedenkt, dass einzelne Lymphknotenstationen ausgelassen werden können und eine japanische Studie bei 27% der distalen Ösophaguskarzinome zervikale Lymphknotenmetastasen fand⁸⁰, ergibt sich daraus, dass ein komplettes Staging nur bei 3-Feld-Lymphadenektomie erfolgen kann. Es zeigte sich in Studien, die 2-Feld- und 3-Feld-Lymphadenektomie miteinander verglichen, eine höhere operationsassoziierte Morbidität, besonders durch den relative hohen (20%) Anteil an N. laryngeus recurrens Paresen bei der 3-Feld-Dissektion, während die Überlegenheit in der Prognose nicht immer gezeigt werden konnte.^{80,81} Sie wird in Japan sehr oft ausgeführt, während sie in Deutschland eher Ausnahmen vorbehalten bleibt.

Multimodale Therapiekonzepte spielen in der Behandlung des Ösophaguskarzinoms eine bedeutende Rolle. Während in einer US-amerikanischen Studie aus dem Jahr 1998 kein Überlebensvorteil für eine präoperative Chemotherapie gezeigt werden konnte, gelang dies in einer 2002 veröffentlichten, großen randomisierte Studie aus Großbritannien.^{82,83}

Die aufgrund des heterogenen Patientenlientels bereits unter 2.3.1 zitierte MAGIC-Studie, die ja eine Kombination aus neoadjuvanter und adjuvanter Chemotherapie und Operation mit Operation allein verglich, zeigte eine signifikante Prognoseüberlegenheit der perioperativen Chemotherapie.⁶⁹

Für das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus konnte darüber hinaus die Überlegenheit einer neoadjuvanten Radiochemotherapie gezeigt werden, die daher bei dieser Histologie gegenüber einer neoadjuvanten Chemotherapie bevorzugt wird.^{84 85}

Ebenso kann bei zunächst nicht im Gesunden resezierbaren Tumoren dadurch ein „downstaging“ erreicht werden, sodass der Tumor anschließend einer Operation zugeführt werden kann. Dieses Therapiemodell bietet allerdings nur im Falle eines Ansprechens des Tumors auf die Radiochemotherapie und anschließender erfolgreichen R0-Resektion einen Überlebensvorteil.⁸⁶

Bei lokal fortgeschrittenen Adenokarzinomen (>T2 oder N+) wird mit einer neoadjuvanten Chemotherapie begonnen und diese im Falle eines guten Ansprechens des Tumors postoperativ im Sinne einer adjuvanten Nachbehandlung fortgesetzt.

Bei inoperablem, metastasiertem oder residualem/rezidiertem Ösophaguskarzinom muss die palliative Therapie auch immer die Komorbiditäten, die Lebensqualität und den Wunsch des Patienten berücksichtigen, da die Prognose in diesen Fällen sehr schlecht ist.

Insgesamt wurde in zu wenigen Studien der Vorteil einer Chemotherapie gegenüber best supportive care untersucht, eine der Chemotherapiekombinationen, die sich insbesondere bei Plattenepithelkarzinomen als gut erwies, ist die aus Cisplatin und Fluoruracil.⁸⁷

Oftmals ist das Ziel der palliativen Therapie die Reduktion der Dysphagie, um den Patienten besonders bei stenosierenden Tumoren die Nahrungsaufnahme zu ermöglichen. Neben der initial als ablative endoskopische Therapieformen besprochenen Argon-Plasma-Koagulation, Radiofrequenzablation und photodynamischen Therapie werden dazu auch die Brachytherapie, bei der in Afterloading-Technik ein radioaktiver Strahler von geringer Eindringtiefe eingesetzt wird, oder Self-Expanding-Metal-Stents (SEMS) zur mechanischen Dilatation der Tumorstenosen eingesetzt.

Leider werden immer noch 50% der Ösophaguskarzinome erst in einem metastasierten Stadium diagnostiziert mit lediglich palliativen Therapieoptionen und einer schlechten Gesamtprognose.

Daher beträgt die 5-Jahres Überlebensrate in Deutschland aktuell 18,3% beim Ösophaguskarzinom, während bei Erkennung im Frühstadium 80% der Patienten nach 5 Jahren noch am Leben sind. Insgesamt zeigen Frauen eine höhere Überlebensrate.⁷²

2.4 Komplikationen nach Magen-/Ösophagusresektion

Sowohl Magen-, als auch Ösophagusresektionen stellen große Eingriffe mit einem gewissen Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko dar, welches trotz Verbesserungen und Entwicklungen seit deren erster Durchführung immer noch relevant ist.

So liegt die Morbiditätsrate bei Magenresektionen je nach Quelle bei 10,4-40,1% und bei Ösophagusresektionen bei bis zu 50%.⁸⁸⁻⁹¹

Clavien et. al. führten zum ersten Mal im Jahr 1992 eine Klassifikation chirurgischer Komplikationen nach Schweregrad ein, diese wurde 2004 nochmals verfeinert und als Clavien-Dindo Klassifikation publiziert.^{92,93}

In der Arbeit wurde eine Komplikation als jegliche Abweichung eines klinischen postoperativen Verlaufs von dem Ideal definiert, um ein Minimalkriterium zu schaffen. Nachdem sich nach einigen Studien zeigte, dass diese Klassifikation einige Mängel bezüglich der Genauigkeit der Begriffe und der Graduierung besitzt, wurde 2009 eine veränderte Klassifikation, das Accordion Severity Grading System, eingeführt, die diese Mängel beheben sollte.⁹⁴

Tabelle 8: Accordion Severity Grading für Komplikationen⁹⁴

Grad	Definition
1. Leichte Komplikation	Benötigt nur wenig invasive Prozeduren, die am Bett durchgeführt werden können, so wie Platzierung eines Venen- oder Blasenkatheters, einer Magensonde oder Wunddrainagen. Physiotherapie und folgende Medikamente sind zugelassen: Antiemetika, Antipyretika, Analgetika, Diuretika und Elektrolyte
2. Mäßige Komplikation	Benötigt Medikation, die über die bei leichter Komplikation genannten hinausgeht, z.B. Antibiotika. Bluttransfusionen und parenterale Ernährung werden auch hierzu gezählt.
3. Schwere Komplikation: benötigt invasives Verfahren ohne Allgemeinanästhesie	Benötigt ein endoskopisches, interventionelles oder operatives Verfahren ohne Allgemeinanästhesie
4. Schwere Komplikation: benötigt invasives Verfahren unter Allgemeinanästhesie	Benötigt eine Operation unter Allgemeinanästhesie
5. Schwere Komplikation mit Organversagen	Erfüllt definierte Kriterien zur Diagnose eines Organversagens
6. Tod	Postoperativer Tod

Neben allgemeiner chirurgischer Komplikationen wie Wundheilungsstörung, Wundinfektion und Nachblutung gibt es spezielle Komplikationen, die bei einer Magen-, oder Ösophagusresektion auftreten können und sich auch zwischen diesen beiden Operationen in Art und Häufigkeit unterscheiden.

In einer Studie aus dem Jahr 2012 zu Häufigkeit von Komplikationen nach Gastrektomie, zeigten sich folgende Raten in Abhängigkeit vom Accordion Severity Grading System:

In 3,5% milde Komplikationen, in 8,5% mäßige Komplikationen, in 3% schwere Komplikationen ohne Allgemeinanästhesie, in 2% schwere Komplikationen mit Allgemeinanästhesie, in 0,3% der Patienten schwere Komplikationen mit Organversagen und in 0,6% Tod.⁹⁵

Eine vergleichbare Studie zu Ösophagusresektionen kam zu folgenden Komplikationsraten: in 8,4% leichte Komplikationen, in 16,8% mäßige Komplikationen, in 1,4% schwere Komplikationen ohne Allgemeinanästhesie, in 3,5% schwere Komplikationen mit Allgemeinanästhesie, in 1% schwere Komplikationen mit Organversagen und in 0,35% Tod.⁹⁶

Die neben der im nächsten Kapitel separat besprochenen Anastomoseninsuffizienzen wichtigste Gruppe von Komplikationen, die den klinischen Verlauf stark beeinflussen können, sind pulmonale Komplikationen nach Ösophagusresektion.

Die Rate hierfür wird in der Literatur mit 12-30% angegeben.⁹⁶⁻⁹⁹ Bei schweren Verläufen müssen Patienten oft intensivmedizinisch betreut, beatmet und sogar tracheotomiert werden, wenn die respiratorische Insuffizienz anhält.

Neben der Verlängerung der Hospitalisierungsdauer konnte in Studien auch ein negativer Einfluss von Komplikationen auf das Gesamtüberleben von Patienten nach Ösophagus- und Magenresektionen gezeigt werden¹⁰⁰, während eine Studie aus 2006 nicht zu diesem Ergebnis kam.^{101,102}

2.5 Anastomoseninsuffizienz

Die Anastomoseninsuffizienz stellt eine der schwersten Komplikation bei gastrointestinalen Resektionen dar.¹⁰³ Es herrscht keine allgemeingültige Definition der Anastomoseninsuffizienz, erst 2010 wurde beispielsweise für rektale Resektionen

eine Definition und Gradeinteilung der Anastomoseninsuffizienz vorgeschlagen.^{104 105}

Nach der Accordion-Klassifikation kann man auch bei der Anastomoseninsuffizienz die Schwere der Komplikation anhand der notwendigen Intervention einteilen. Die Diagnose wird meistens radiologisch anhand einer Breischluck- oder CT-Untersuchung gestellt, bei Unsicherheiten kann eine endoskopische Untersuchung für Klarheit sorgen. Laborchemische und klinische Entzündungszeichen bis hin zur Peritonitis sind je nach Schwere ebenso zu erheben.¹⁰⁶

Je nach Quelle wird die Inzidenz der Anastomoseninsuffizienz nach Ösophagektomie und Gastrektomie sehr unterschiedlich mit Werten von 2,1% bis 21% angegeben, wobei der Großteil im Bereich 5-7% liegt.^{102,107-109} Die Insuffizienzraten nach Ösophagektomie liegen im Allgemeinen höher als nach Gastrektomien. Besonders zervikale Ösophagusanastomosen haben ein erhöhtes Insuffizienzrisiko.¹¹⁰

Während es sich beim Auftreten einer Insuffizienz meist um eine technische Komplikation der Operation handelt (Anastomose unter Spannung, schlechte Perfusion des Gewebes), konnte auch eine Assoziation mit einem erhöhten BMI, Blutverlust und längerer Operationszeit gezeigt werden.^{107,108}

Die Mortalität in Folge einer Anastomoseninsuffizienz wird je nach Studie mit 0%-35% angegeben, generell liegt diese Rate in Zentren mit hohen Fallzahlen niedriger und konnte durch frühere Erkennung und bessere Behandlungsmethoden gesenkt werden.¹¹¹

Die Behandlung der Anastomoseninsuffizienz richtet sich nach dem Ausmaß der Insuffizienz und dem klinischen Zustand des Patienten. Während bei leichten Insuffizienzen bei stabilen Patienten meist die Umstellung auf eine parenterale Ernährung, antibiotische Behandlung und Drainage ausreicht, müssen in schwereren Fällen invasivere Behandlungsmethoden angewandt werden.

Neben der Revisionsoperation mit Ausführung einer Reanastomose kommen immer häufiger auch endoskopische Methoden wie das endoluminale Einbringen eines Stents zur Anwendung.¹⁰⁹

Während gezeigt wurde, dass das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz mit einer längeren Hospitalisierung und einer erhöhten Mortalität assoziiert ist, besteht Unklarheit über den Einfluss auf die onkologische Prognose der Patienten.^{102,112}

In einigen Fallstudien wurde gezeigt, dass ein frühes Rezidiv häufiger bei Patienten mit einer Anastomoseninsuffizienz auftritt, andere Studien fanden keinen Einfluss auf das tumorfreie Überleben.^{88,100}

Für kolorektale Tumorresektionen konnte in größeren Studien gezeigt werden, dass Patienten mit einer Anastomoseninsuffizienz eine schlechtere onkologische Prognose haben, jedoch wurde die Aussage dieser Ergebnisse auch kritisch diskutiert, beispielsweise weil das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz oftmals den Beginn einer adjuvanten Chemotherapie verzögerte oder verhinderte.^{112,113}

Die Erklärungsmodelle für ein früheres Auftreten eines Rezidivs nach Anastomoseninsuffizienz beinhalten systemisch entzündliche Vorgänge, die einen Einfluss auf die residualen Tumorzellen haben, natürlich unter der Annahme, dass nach der Operation solche vorhanden sind.^{114,115}

2.6 Fragestellung/Zielsetzung

Analog zum Kolorektalen Karzinom soll diese retrospektive Kohortenstudie der Frage nachgehen, ob die Komplikation Anastomoseninsuffizienz negative onkologisch prognostische Bedeutung bei Karzinomen des oberen Gastrointestinaltraktes hat. Des Weiteren sollen Risikofaktoren für das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz untersucht werden und in einer multivariaten Analyse weitere prognoserelevante Variablen aus den Daten identifiziert werden.

3 Methoden und Materialien

3.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Kohortenstudie. Sie wurde an der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie im Virchow Klinikum der Charité Universitätsmedizin Berlin durchgeführt und umfasst den Zeitraum von Januar 2005 bis Dezember 2011. Es wurden Patienten eingeschlossen, die in dem genannten Zeitraum mit kurativer Intention an einem Magen- oder Ösophaguskarzinom operiert wurden. Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich bis zum Juni 2013 und somit ergibt sich eine postoperative Beobachtungsperiode von 1,5-8,5 Jahren, je nach Zeitpunkt der stattgefundenen Operation.

3.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Folgende Kriterien wurden zum Einschluss eines Patienten/einer Patientin überprüft:

1. Männlicher oder weiblicher Patient im Alter zwischen 18 und 90 zum Zeitpunkt der Operation.
2. Patient/Patientin mit einem histologisch gesicherten Adeno- oder Plattenepithelkarzinom des Magens oder Ösophagus.
3. Stattgefundene Operation mit kurativer Zielsetzung

Folgende Kriterien folgten bei Erfüllung zum Ausschluss des Patienten/der Patientin.

1. Ursprung des Primärkarzinoms nicht Magen oder Ösophagus
2. Zum Operationszeitpunkt vorhandene Fernmetastasierung, auch wenn diese erst intraoperativ nachgewiesen wird.
3. R2-Resektion des Tumors

Als erster Schritt wurden alle Patienten, die zwischen Januar 2005 und Dezember 2011 an einem Malignom des Magen oder Ösophagus operiert wurden, anhand einer klinikinternen Operationsliste erfasst, hierbei handelte es sich um 640 Patienten.

Im zweiten Schritt wurden die Krankenakten der Patienten ausgewertet. Hierzu wurden zunächst Dokumente hinzugezogen, die in der hauseigenen Kliniksoftware vorhanden waren. Dazu zählen hauptsächlich Entlassungsbriefe, Befunde und Operationsberichte des chirurgischen Aufenthaltes und gegebenenfalls weiterer Aufenthalte, wie beispielsweise an der Klinik für Onkologie, wenn dort die Weiterbehandlung erfolgte. Im Anschluss wurden für alle Patienten die Originalakten eingesehen, um aus Pflege-, Anästhesie- und Operationsprotokollen oder Entlassungsberichten fehlende Daten nachzutragen.

Nach Auswertung der Daten mussten nach den genannten Kriterien 169 Patienten ausgeschlossen werden, es blieben 471 Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden.

3.2 Datenerhebung und -verwaltung

Folgende Daten wurden für die Patienten erhoben.

Stammdaten des Patienten/der Patientin

1. Voller Name
2. Geburtsdatum
3. Geschlecht
4. Operationsdatum

Präoperativer Zustand des Patienten/der Patientin

1. Größe
2. Gewicht
3. BMI
4. Nebendiagnosen
5. ASA-Status

Aufenthalt

1. Dauer des stationären Aufenthaltes
2. Aufgetretene postoperative Komplikationen
3. Therapie der Komplikationen

Tumor

1. Histologischer Typ (zusätzlich Laurén Typ bei Adenokarzinom des Magens)

2. Lokalisation des Tumors (zusätzlich AEG-Typ bei Tumoren des gastroösophagealen Überganges)
3. Invasion benachbarter Organe
4. Pathologischer T-, N-, M-, G-, R-, L-, V-Status
5. Maximaler Tumordurchmesser

Operation

1. Art der Operation
2. Mitresektion anderer Organe
3. Ausmaß der Lymphknotenresektion
4. Operationsdauer
5. Blutverlust während der Operation
6. Menge intraoperativ gegebener Transfusionen

Perioperative Therapie

1. neoadjuvante Therapie (Art)
2. Ansprechen auf neoadjuvante Therapie
3. Adjuvante Therapie

Rezidiv

1. Datum der Feststellung des Rezidivs
2. Rezidivlokalisierung
3. Therapie des Rezidivs

Follow-Up

1. Datum der letzten Nachuntersuchung
2. Ggf. Todesdatum
3. Ggf. Todesursache

Für die Beurteilung des Krankenverlaufs nach der Entlassung der Patienten wurden die Verlaufsdokumente der Patienten nach ihrer Wiedervorstellung in der chirurgischen oder onkologischen Poliklinik eingesehen. Zusätzlich wurde der Zugang zum Tumorregister des Charité Comprehensive Cancer Center verwendet, um zu überprüfen, ob der Patient ein Rezidiv entwickelt hat und ob er verstorben ist. Für diese Studie und die Erhebung der perioperativen Patientendaten wurde ein Votum (Antragsnummer: EA4/052/14) der Ethikkommission der Charité eingeholt.

Stammdaten der Patienten

Name, Vorname, Geburtsdatum und Geschlecht des Patienten wurden anhand der anonymisierten Medical Record Number aus der Kliniksoftware erhoben. An dieser Stelle erfolgte auch die Zuordnung zum jeweiligen Operationsdatum, das Alter zum Zeitpunkt der Operation wurde berechnet.

Präoperativer Zustand der Patientin/des Patienten

Größe und Gewicht der Patienten wurden aus den Original-Anästhesieprotokollen oder den Pflegedokumenten entnommen, hieraus wurde nach der Formel $\text{Gewicht}/\text{Größe}^2$ der BMI berechnet. Nebendiagnosen wurden aus den Entlassungsberichten der Patienten entnommen, dabei wurden die Erkrankungen zusätzlich in die Gruppen Diabetes Mellitus, kardiovaskuläre Erkrankungen, pulmonale Erkrankungen, Leberzirrhose und Niereninsuffizienz eingeteilt.

Das ASA-Stadium der Patienten wurde aus dem Anästhesieprotokoll entnommen.

Aufenthalt des Patienten

Aufnahme- und Entlassungsdatum wurden aus dem Entlassungsbericht entnommen, hieraus wurde die Dauer des stationären Aufenthaltes berechnet. Komplikationen und deren Behandlung wurden ebenfalls aus den Briefen entnommen, ein besonderes Augenmerk lag auf Anastomoseninsuffizienzen, hier erfolgte bereits früh die Identifikation der Studienteilnehmer, bei denen diese Komplikation auftrat. Auch Tod infolge einer Komplikation wurde an dieser Stelle dokumentiert.

Tumor

In die Studie wurden sowohl Magen- als auch Ösophaguskarzinome eingeschlossen, bei Tumoren des ösophagogastralen Überganges wurde die Einteilung nach der Siewert-Klassifikation in AEG I-III erhoben. Wie in der gängigen Literatur üblich und den Maßgaben der aktuellen UICC-Klassifikation folgend, wurde AEG I den Ösophaguskarzinomen zugerechnet, während die AEG II-III als den Magenkarzinomen zugehörig betrachtet wurden. Anhand des pathologischen

Befundes erfolgte die Einteilung der Karzinome in Platten- und Adenokarzinome, alle anderen histologischen Typen wurden bereits ausgeschlossen.

Pathologisches T-, N-, G-, R-, L- und V-Stadium der Tumoren wurde erhoben, bei erfolgter R2-Resektion (makroskopisch verbliebenem Resttumor) oder vorhandener Fernmetastasierung erfolgte der Ausschluss aus der Studie. Beim Nodalstatus wurden die Kriterien der 7. Edition der UICC verwendet. Hierbei sei erwähnt, dass sowohl beim Magen- als auch Ösophaguskarzinom ferne Lymphknotenmetastasen wie solide Organfernmetastasen gehandhabt und somit als M1 gewertet werden. Auch die Einteilung in Tumorstadien erfolgte nach der 7. Edition der UICC.⁴¹

Operation

Anhand des Operationsberichtes und des Anästhesieprotokolls wurde die Operationsmethode, die Dauer des Eingriffes, das Ausmaß der Lymphknotenresektion bei Magenresektionen (D1-D3), der intraoperative Blutverlust und ob Transfusionen intraoperativ erforderlich waren erfasst.

Perioperative Behandlung

Es wurde erhoben, ob eine neoadjuvante Radio- oder Chemotherapie erfolgte, wenn ja wurde das Ansprechen darauf anhand der pathologischen und radiologischen Befunde in *response*, *stable disease* und *progress* eingeteilt. Ebenso wurde erfasst, ob eine adjuvante Radio- oder Chemotherapie erfolgte.

Rezidive

Anhand der Dokumente aus Kontrolluntersuchungen oder notwendigen späteren stationären Behandlungen (auch fachfremd) in der Krankenakte, wurde festgestellt ob, und wenn ja wann und an welcher Lokalisation ein Rezidiv aufgetreten ist. Des Weiteren wurde dokumentiert, wie das Rezidiv behandelt wurde.

Follow-up und Tod

Ähnlich der Rezidive erfolgte die Dokumentation eines eingetretenen Todes, samt Ursache und Datum aus den eigenen Unterlagen in der Krankenakte und dem Tumorregister des Charité Comprehensive Cancer Center. Als Datum des letzten Follow-ups wurde das letzte Datum notiert, an dem der Patient sich das letzte Mal dokumentiert ärztlich vorstellte, falls diese Informationen nicht erhoben werden konnten, wurde hier das Entlassungsdatum eingesetzt.

Für die Berechnung der Überlebensdauer und der Kaplan-Meier-Kurven wurde das Operationsdatum als Startpunkt angegeben, als Endpunkt diente bei Gesamtüberleben das Todesdatum oder das letzte erfasste Datum, an dem sich der Patient am Leben befand. Für die Berechnung des tumorfreien Überlebens wurde ebenso das Operationsdatum als Startpunkt festgesetzt, Endpunkt war das Diagnosedatum eines Rezidivs, der Todeszeitpunkt oder das letzte erfasste Datum, an dem sich der Patient am Leben befand. Patienten, bei denen das dementsprechende Ereignis (Tod, bzw. Rezidiv) nicht auftraten wurden bei der jeweiligen Analyse zensiert.

3.3 Statistische Auswertung

Quantitative und Qualitative Variablen wurden durch Median, Arithmetisches Mittel und Frequenz zusammengefasst. Für kategorische Variablen wurde der χ^2 Test oder der Fischer Exact Test zum Vergleich, für kontinuierliche Variablen der Mann-Whitney U Test angewendet. Patienten wurden, je nachdem ob bei ihnen eine Anastomoseninsuffizienz auftrat oder nicht, in 2 Gruppen eingeteilt und die klinisch-pathologischen Eigenschaften dieser Gruppen verglichen. Eine multivariate Analyse erfolgte mittels logistischer Regression.

Die Gesamtüberlebensraten rechneten sich vom Resektionsdatum bis zum Todesdatum, bzw. dem Datum des letzten Follow-Ups mit Hilfe der Kaplan-Meier Methode und wurden mittels nach Tumorentität stratifiziertem Log-rank Test mit Testung gemeinsam über alle Schichten verglichen. Ebenso wurden die Raten des

tumorfreen Überlebens gemessen, hier wurde die Zeit vom Resektionsdatum bis zur Diagnose eines Rezidivs bemessen.

Um Faktoren, die einen negativen Einfluss auf das Gesamtüberleben haben, zu identifizieren wurde für alle erhobenen Variablen eine univariate Analyse durchgeführt.

Für alle Variablen, die mit $P \leq 0,05$ im univariaten proportionalen Hazard-Modell mit dem Überleben assoziiert waren wurde im Anschluss ein nach Tumorentität stratifiziertes, multivariates Cox Regressionsmodell mit Rückwärtselimination durchgeführt. $P \leq 0,05$ wurde als signifikant gewertet. Die statistische Analyse wurde mit dem SPSS Programmpaket durchgeführt, Version 19.2 (IBM, Newark, New York, USA).

4 Ergebnisse

4.1 Deskriptive Statistik Gesamtkollektiv

4.1.1 Alter und Geschlecht

Es wurden insgesamt 471 Patienten in die Studie eingeschlossen. Davon waren 353 männlich (75%) und 118 weiblich (25%), dies entspricht einem Geschlechterverhältnis von 2,9:1 männlich zu weiblich. In der Gruppe der Ösophaguskarzinome war das Geschlechterverhältnis mit 4,7:1 zugunsten der männlichen Patienten deutlich höher als in der Gruppe der Magenkarzinome, wo es nur 2,3:1 betrug.

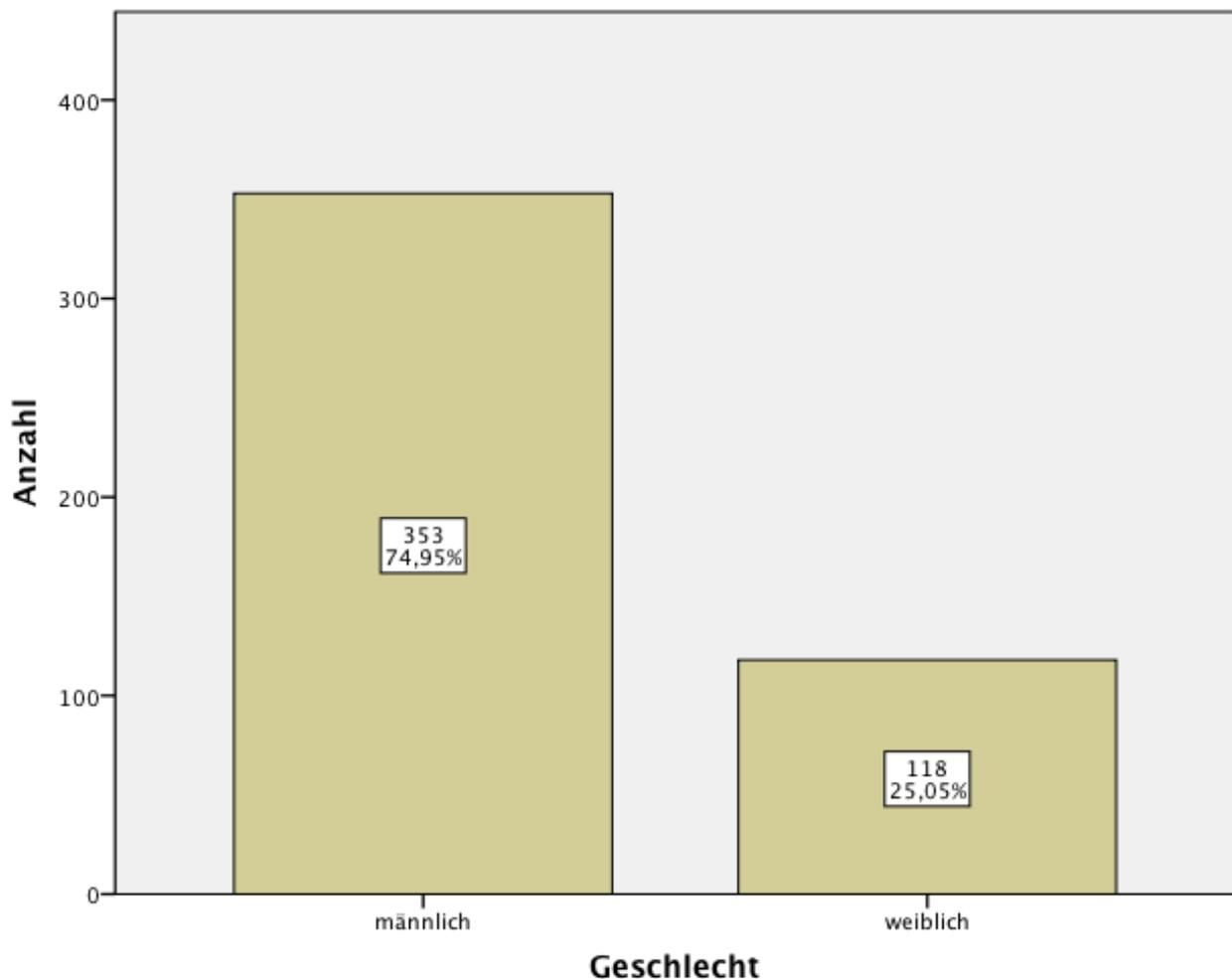


Abbildung 1: Geschlechterverteilung Gesamtkollektiv

Das Alter zum Zeitpunkt der Resektion lag im Mittel bei 63,67 Jahren. Der Median lag sowohl in der Gruppe der Magen-, als auch Ösophaguskarzinome bei 65 Jahren. In Abbildung 2 kann man die Altersverteilung der Patienten nachvollziehen, 38% der Patienten befanden sich zum Operationsdatum in der 7. Lebensdekade.

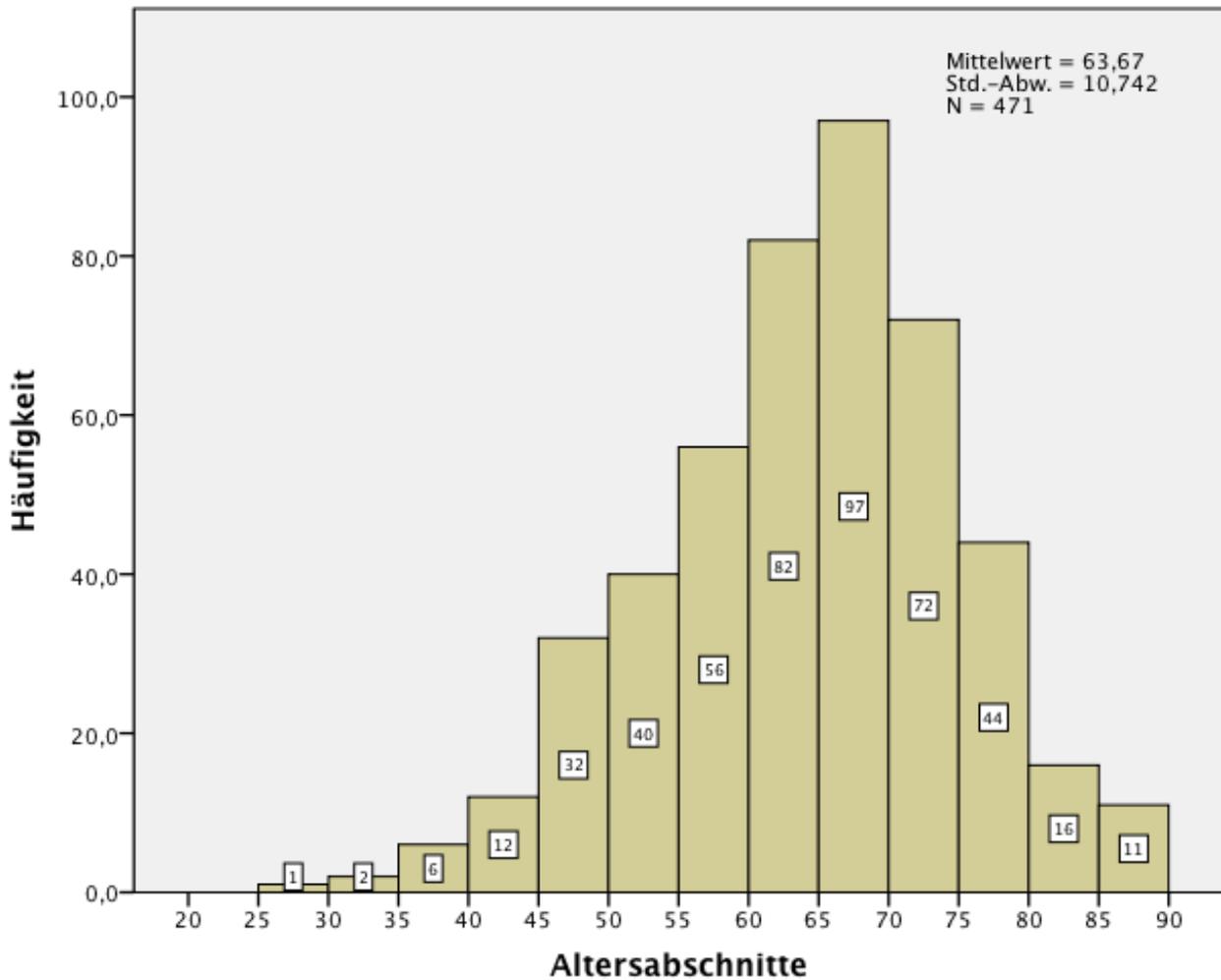


Abbildung 2: Altersverteilung Gesamtkollektiv

Abbildung 3 zeigt die Altersverteilung nach Geschlecht, bei beiden Geschlechtern beträgt das mediane Alter 65, jedoch ist die Streuung der Werte bei den Frauen größer, mit 28, bzw. 89 Jahren stellt diese Gruppe auch den jüngsten, bzw. ältesten Studienteilnehmer.

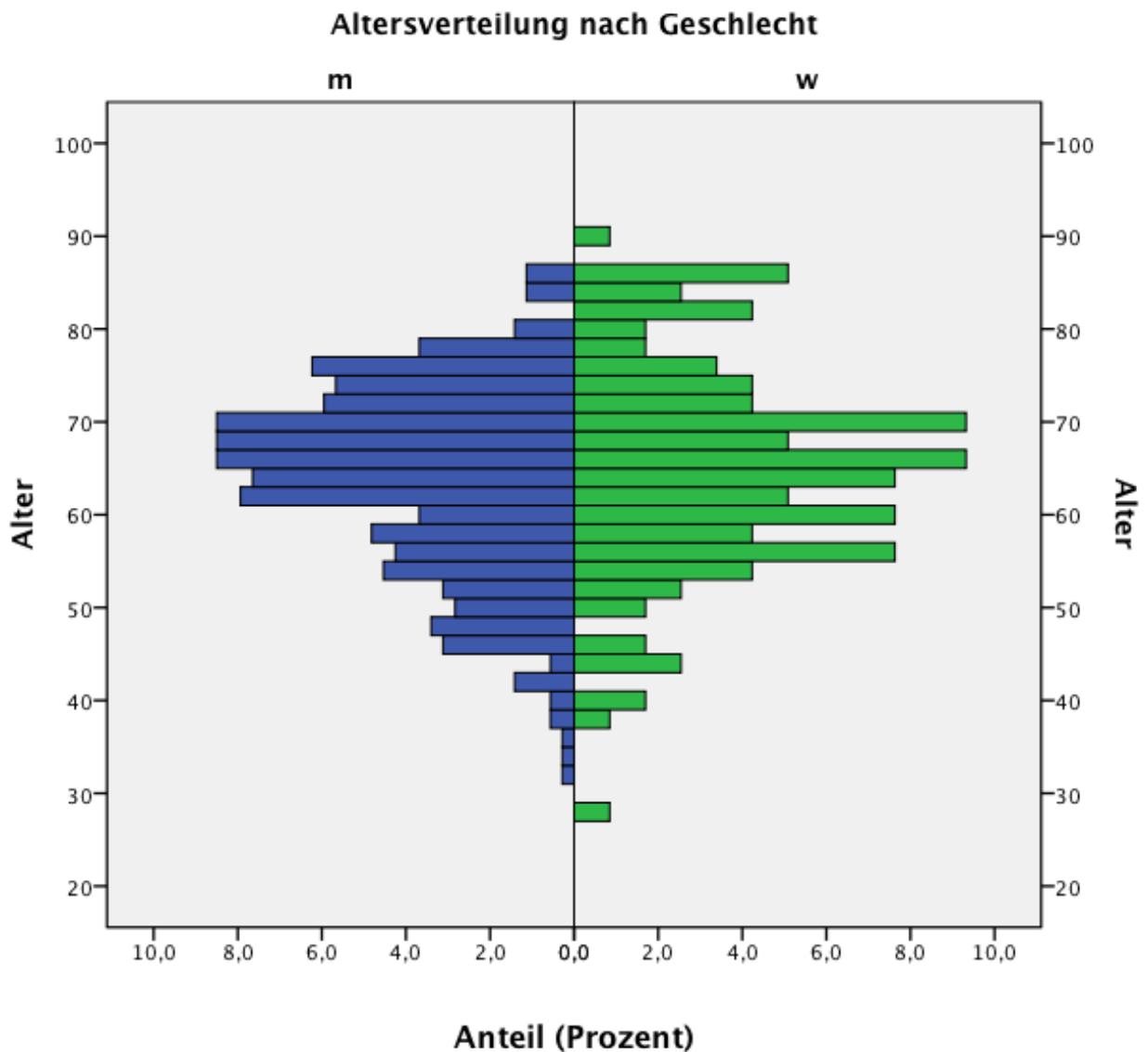


Abbildung 3: Altersverteilung Gesamtkollektiv nach Geschlecht

4.1.2 Body-Mass-Index und Vorerkrankungen

In Abbildung 4 ist eine Einteilung der Patienten nach Ernährungszustand mittels des BMI, dem Body-Mass-Index dargestellt. Dieser ergibt sich als Quotient aus dem Gewicht durch die Größe in Meter². Die Einteilung erfolgte nach Vorgabe der WHO. 43% der Patienten waren hiernach normalgewichtig, 35% übergewichtig und bei 19% bestand bereits eine Adipositas. Bei 21 Patienten konnten keine Angaben zu Größe und Gewicht gefunden werden.

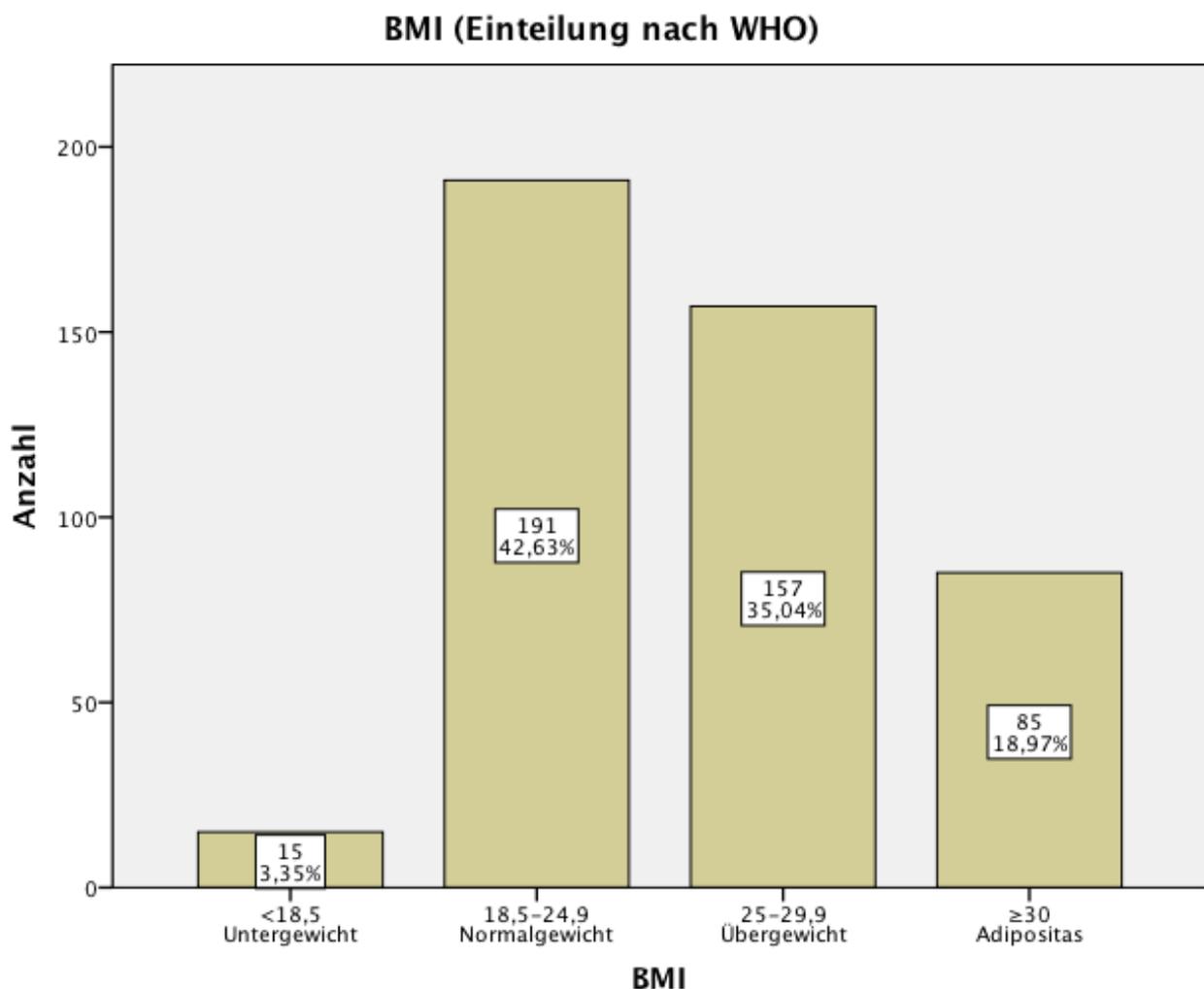


Abbildung 4: BMI-Verteilung Gesamtkollektiv

Die vorbestehenden Erkrankungen der Patienten wurden in 5 relevante Variablen aufgeteilt, Diabetes, Niereninsuffizienz, Leberzirrhose, kardiovaskuläre und pulmonale Erkrankungen. Die Verteilung ist in Tabelle 9 angeführt. 16,1% der Patienten hatten einen Diabetes Mellitus, bei 56,7% bestanden kardiovaskuläre Vorerkrankungen, wobei hier Hypertonus und koronare Herzerkrankungen führend waren. Bei nahezu allen 72 Patienten mit pulmonaler Vorerkrankung machte eine obstruktive Lungenerkrankungen diese aus, in 59 der Fälle COPD und in 12 Fällen Asthma bronchiale. Auffallend ist im Vergleich der Tumorlokalisationen der höhere Anteil von Patienten mit pulmonalen Vorerkrankungen bei den Ösophaguskarzinomen.

Tabelle 9: Morbiditäten nach Tumorlokalisation

	Magen	Ösophagus	Gesamt
Diabetes	46(18,5%)	30(13,5%)	76(16,1%)
Kardiovaskuläre Erkrankung	137(55%)	130(58,6%)	267(56,7%)
Pulmonale Erkrankung	25(10,0%)	47(21,2%)	72(15,3%)
Niereninsuffizienz	20(8,0%)	18(8,1%)	38(8,1%)
Leberzirrhose	7(2,8%)	4(1,8%)	11(2,3%)

4.1.3 ASA-Stadium

Mit 40,36%, bzw. 53,59% wurden die meisten Patienten in ein ASA Stadium 2, bzw. 3 eingeteilt. Lediglich 3,81% wurden als gesund und damit ASA 1 eingestuft, bei 2,24% bestanden Nebenerkrankungen mit ständiger Lebensbedrohung, sodass diese dem Stadium 4 entsprachen. Bei einer Aufteilung nach Tumorentität (siehe Tabelle 10) zeigt sich bei den Ösophaguskarzinomen ein tendenziell höheres ASA-Stadium. Bei 25 Patienten(5,3% des Kollektivs) konnte in der Anästhesiedokumentation keine Information zum ASA-Stadium gefunden werden.

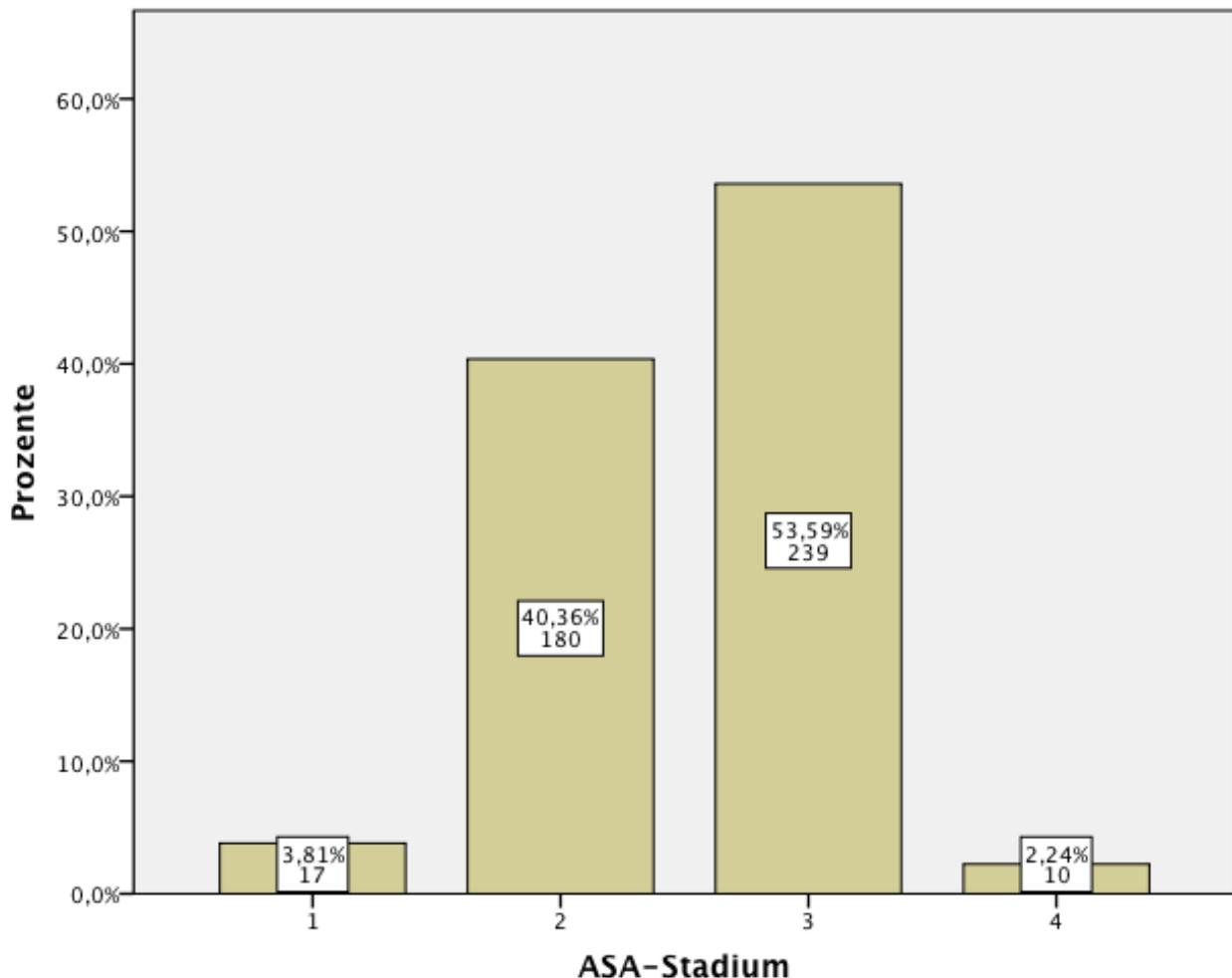


Abbildung 5: Verteilung ASA-Stadium Gesamtkollektiv

Tabelle 10: ASA-Stadien nach Tumorlokalisation

	Magenkarzinome	Ösophaguskarzinome
ASA 1	10 (4,2%)	7 (3,4%)
ASA 2	108 (45,4%)	72 (34,6%)
ASA 3	114 (47,9%)	125 (60,1%)
ASA 4	6 (2,5%)	4 (1,9%)

4.1.4 Tumorarten und -lokalisationen

Von den 471 in die Studie eingeschlossenen Patienten hatten 186 Patienten ein Ösophaguskarzinom, 114 ein Karzinom des gastroösophagealen Überganges und 171 Patienten ein Magenkarzinom. Von den Karzinomen des gastroösophagealen Übergangs entsprachen 36 einem AEG I nach Siewert-Klassifikation und wurden den Ösophaguskarzinomen zugeordnet, 57 AEG II Karzinome und 21 AEG III Karzinome

wurden zu den Magenkarzinomen gerechnet. Es ergaben sich somit insgesamt 249 Karzinome der Gruppe Magenkarzinom und 222 der Gruppe Ösophaguskarzinom, die Anteile am Gesamtkollektiv waren dementsprechend 52,9% bzw. 47,1%.

Während bei den Magenkarzinomen nur in 2 Fällen ein Plattenepithelkarzinom vorlag (0,8%), waren es bei den Ösophaguskarzinomen 82 (37%). Alle anderen histologischen Typen waren bereits aus der Studie ausgeschlossen worden.

Tabelle 11: Tumoraufteilung nach Lokalisation und Histologie

	Tumorlokalisation	
	Magen	Ösophagus
Adenokarzinome	247	140
Plattenepithelkarzinome	2	82

4.1.5 Operationsmethoden

Bei den durchgeführten Operationen handelte es sich in 43,95% um abdominothorakale Ösophagusresektionen. Totale und erweiterte Gastrektomien machten mit 21,87% bzw. 20,59% zusammen einen ähnlich großen Anteil aus, subtotale Gastrektomien stellten 9,98% dar. Bei 2,97% der Patienten wurde eine Operation nach Merendino durchgeführt, bei 0,64% eine transthorakale Ösophagusresektion.

Bei den Magenkarzinomen wurde in 40,96% und damit in den meisten Fällen eine totale Gastrektomie durchgeführt, in 33,33% der Fälle musste eine erweiterte Gastrektomie erfolgen, in 18,88% der Fälle genügte eine subtotale Gastrektomie. Bei 3,61% der Fälle, bei denen eine abdominothorakale Resektion erfolgte und 3,21% der Fälle, bei denen eine Kardiaresektion nach Merendino durchgeführt wurde, handelte es sich um Kardiakarzinome, entsprechend Tumoren des gastroösophagealen Übergangs der Gruppe II nach Siewert.

Operationsmethoden bei den Magenkarzinomen

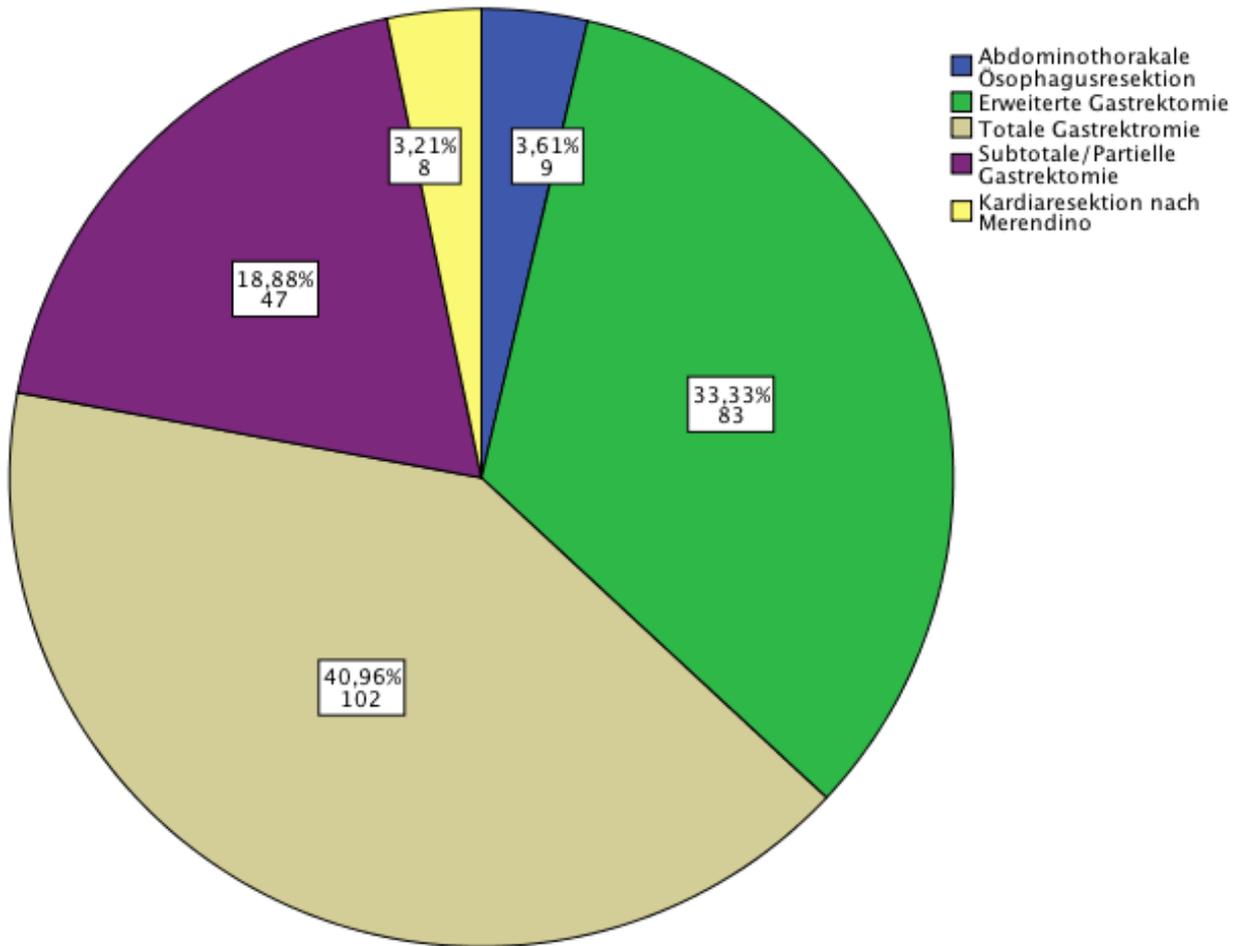


Abbildung 6: Verteilung Operationsmethoden Magenkarzinome

Bei den Ösophaguskarzinomen wurde in 90,54% und damit der deutlichen Mehrheit der Fälle ein abdominothorakaler Zweihöhleneingriff durchgeführt. 6,76% wurden mit einer erweiterten Gastrektomie und 2,7% mit einer Kardiaresektion nach Merendino behandelt, hiervon handelte es sich größtenteils um Karzinome der Gruppe I nach Siewert-Klassifikation der Tumoren des gastroösophagealen Überganges.

Operationsmethoden bei den Ösophaguskarzinomen

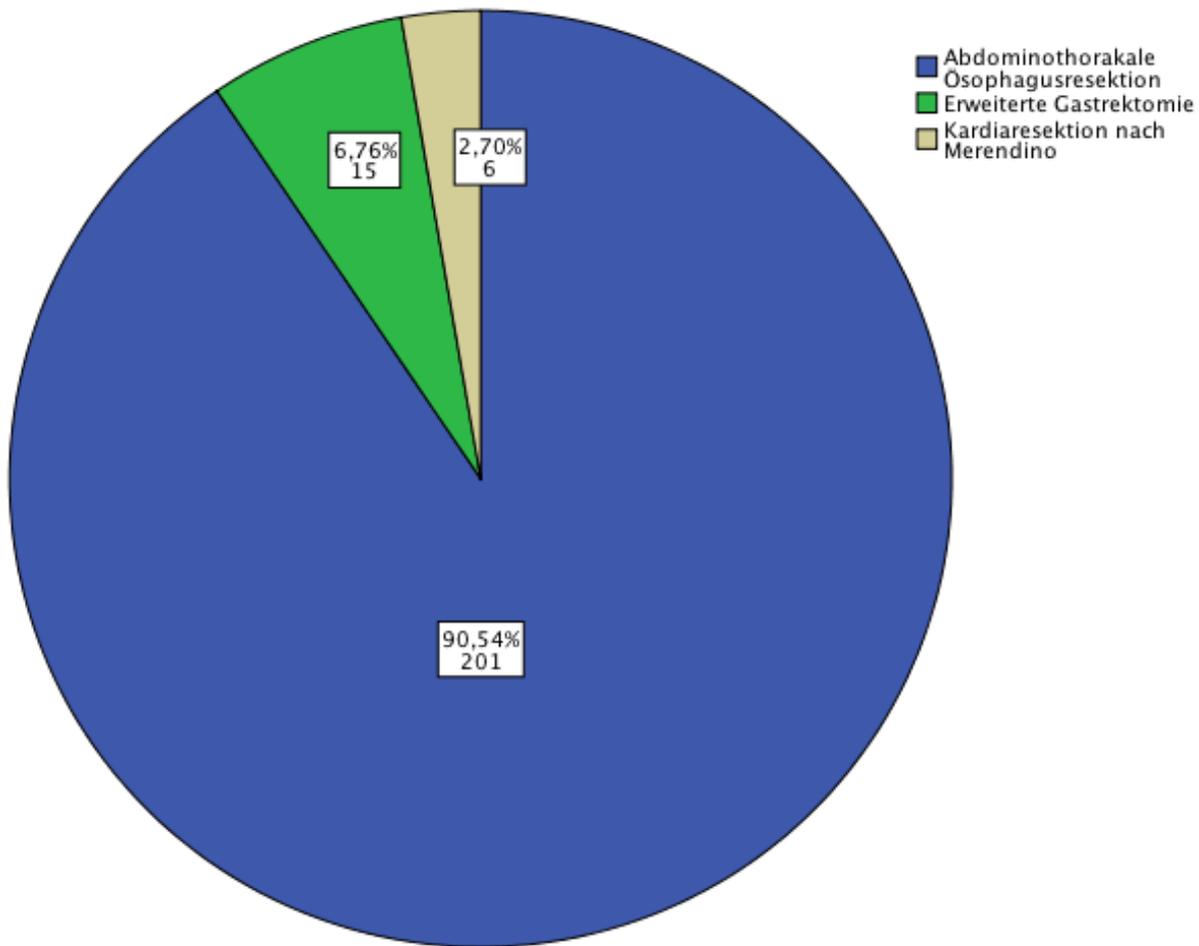


Abbildung 7: Verteilung Operationsmethoden Ösophaguskarzinome

4.1.6 TNM-, UICC-Stadium

Für die Kategorisierung der UICC Stadien wurde die Klassifikation von 2010 verwendet. Da die Plattenepithelkarzinome einen großen Teil der Ösophaguskarzinome darstellen und deren UICC-Stadieneinteilung von der für Adenokarzinome abweicht, wurden die Ösophaguskarzinome nochmals nach Histologie unterteilt. Aufgrund des Ausschlusses von Patienten mit Fernmetastasierung (M=1) finden sich keine Patienten mit UICC Stadium IV. Um der besseren Übersicht und statistischen Aussagekraft willen wurden die Patienten nur in die Stadien UICC I-III eingeteilt. Auf eine Unterteilung in Subgruppen, wie

beispielsweise IA, wurde verzichtet.

Der mit 44,58% größte Anteil der Magenkarzinome befand sich im UICC Stadium II, 26,51% wurden bereits im UICC Stadium I behandelt, 28,92% der eingeschlossenen Patienten mit Magenkarzinom befanden sich im UICC Stadium III. Der Anteil nodalpositiver Tumoren betrug 50,8%.

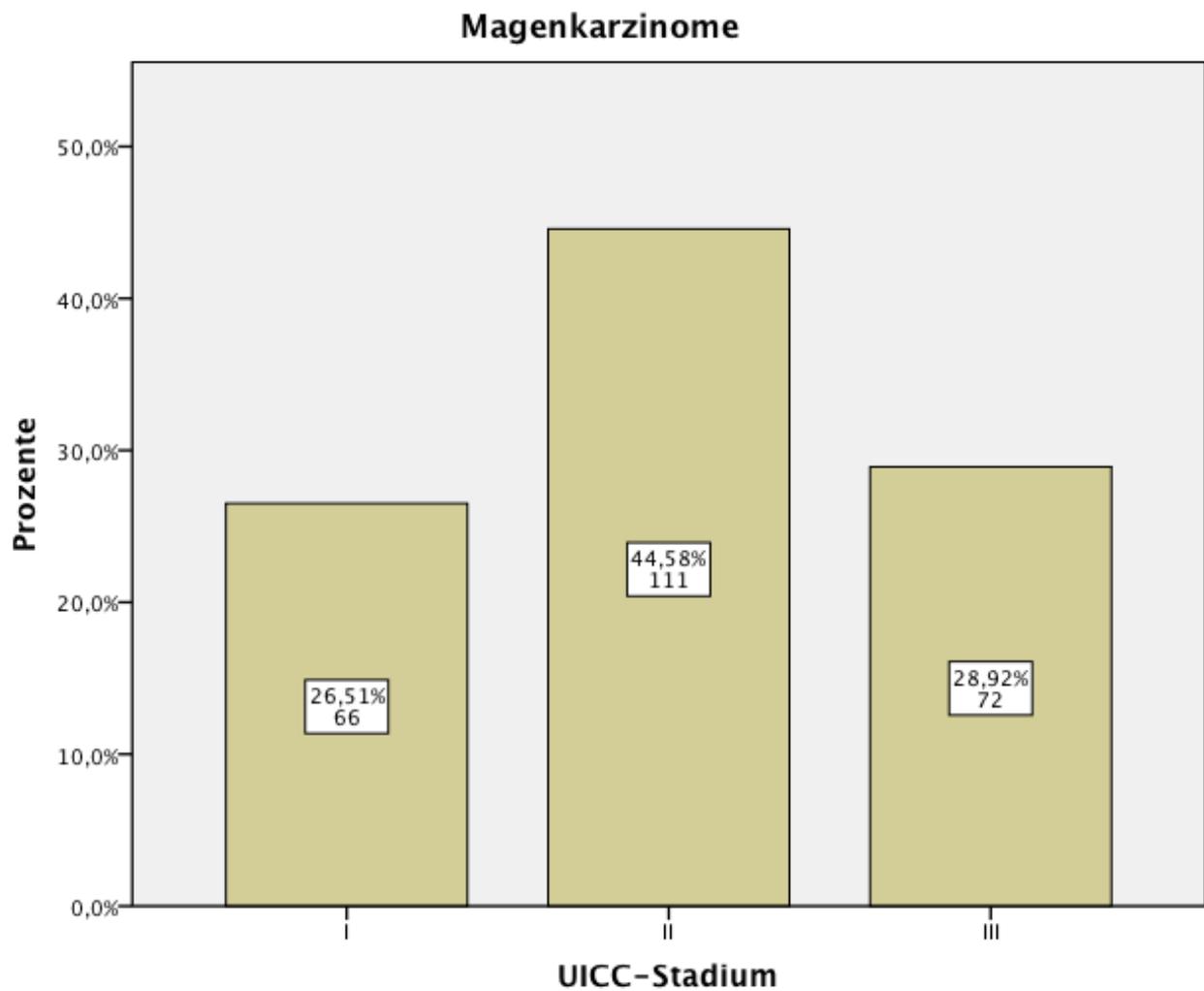


Abbildung 8: Verteilung UICC-Stadien Magenkarzinome

Auch bei den Adenokarzinomen des Ösophagus machte das UICC Stadium II mit 47,1% den größten Anteil aus, 27,54% befanden sich im Stadium I und 25,36% im Stadium III. Hier wiesen 56,5% der Tumoren Lymphknotenmetastasen auf.

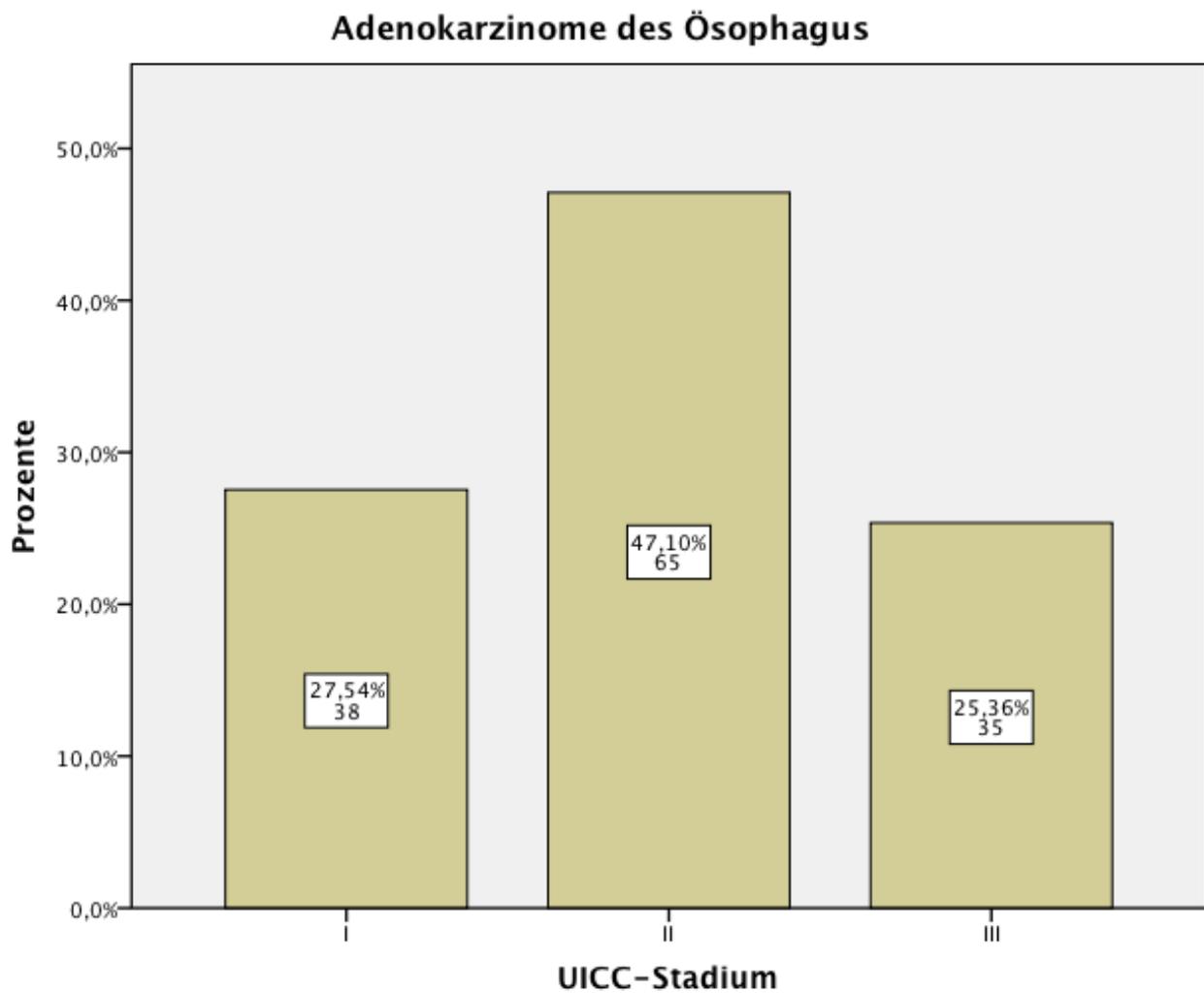


Abbildung 9: Verteilung UICC-Stadien Adenokarzinome des Ösophagus

Bei den Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus zeigte sich mit 59,76% ein deutliches Überwiegen des UICC Stadium II, 12,21% der Karzinome befand sich im Stadium I und 28,05% im Stadium III. Der Anteil der nodalpositiven Tumoren betrug hier 59,8%.

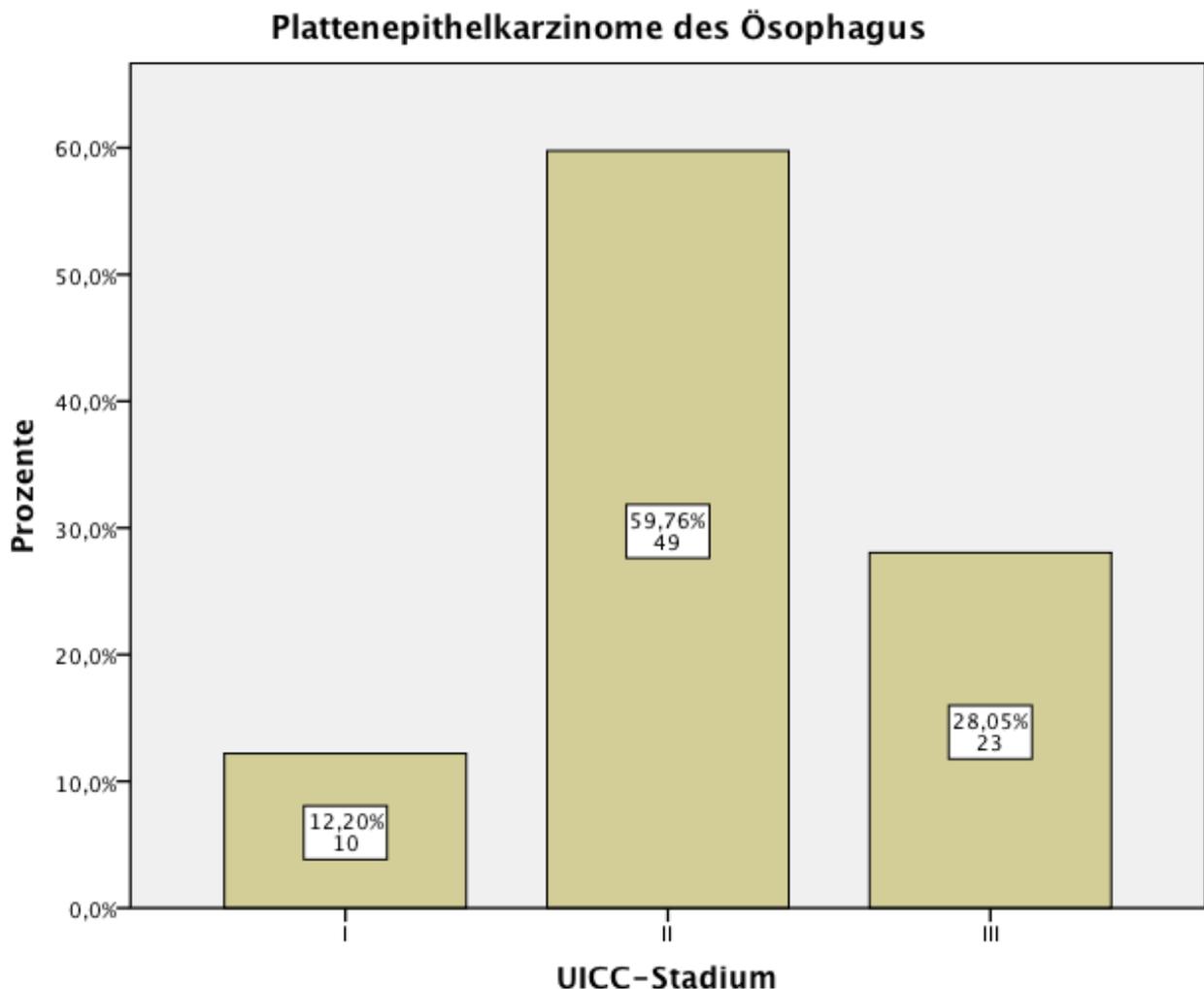


Abbildung 10: Verteilung UICC-Stadien Plattenepithelkarzinome des Ösophagus

4.1.7 Resektionsstatus

Tumoren, bei denen nach Resektion ein makroskopisches Residuum verblieben war, entsprechend einem R2-Stadium, wurden aus der Studie ausgeschlossen. Dementsprechend erfolgte die Einteilung der in die Studie eingeschlossenen Patienten lediglich in R0 (mikroskopisch tumorfreie Tumorränder) und R1 (mikroskopisch Tumorresiduen in den Resektionsrändern nachzuweisen). Von den

249 Magenkarzinomen konnten 228 und damit 91,6% im Gesunden reseziert werden, bei 21 und damit 8,4% zeigte sich mikroskopisch ein Residualtumor. Bei den Ösophaguskarzinomen ergibt sich mit 206 von 222 und damit 92,8% annähernd die gleiche R0-Resektionsrate.

Tabelle 12: Resektionsstatus nach Tumorlokalisation

	Resektionsstatus	
	0	1
Magenkarzinome	228 (91,6%)	21(8,4%)
Ösophaguskarzinome	206 (92,8%)	16 (7,2%)

4.1.8 Grading

Bei insgesamt 51 Patienten (10,8%) konnte keine Information zum Grading des Tumors gefunden werden, bei weiteren 47 Patienten (10%) war nach neoadjuvanter Therapie kein Tumor mehr im histologischen Präparat nachweisbar oder der Differenzierungsgrad war nicht mehr sicher anzugeben. Bei den restlichen Tumoren waren 61,2% der Adenokarzinome des Magens schlecht differenziert (G3), 33,5% waren mäßig und 5,3% gut differenziert. Die 2 Plattenepithelkarzinome des Magens, bei denen Informationen zum Grading bestanden, waren als G2 klassifiziert. Bei den Adenokarzinomen des Ösophagus waren 57,7% als G3, 36,9% als G2 und 5,4% als G1 eingestuft. Bei den Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus machten die mäßig differenzierten Karzinome (G2) mit 66,7% die Mehrzahl aus, 29,6% wurden als G3 und 3,7% als G1 eingestuft.

Tabelle 13: Tumorgrading nach Lokalisation und Histologie

		Grading		
		1	2	3
Magenkarzinome	Adenokarzinome	11(5,3%)	69(33,5%)	126(61,2%)
	Plattenepithelkarzinome	0(0,0%)	2(100,0%)	0(0,0%)
Ösophaguskarzinome	Adenokarzinome	6(5,4%)	41(36,9%)	64(57,7%)
	Plattenepithelkarzinome	2(3,7%)	36(66,7%)	16(29,6%)

Lauren-Klassifikation der Magenkarzinome

Von den 170 Adenokarzinomen des Magens ohne Hinzunahme der gastroösophagealen Karzinome konnte bei 115 (67%) eine Angabe zur Lauren-Klassifikation des Tumors gefunden werden. Hiervon waren mit 47,8% bzw. 47,0% annähernd gleich viele diffuse bzw. intestinale Karzinome vertreten, in 5,2% handelte es sich um einen Mischtyp.

4.1.9 Lymphgefäß- und Blutgefäßinvasion

Bei 39,4% der Magenkarzinome und 23,4% der Ösophaguskarzinome bestand pathologisch eine Lymphgefäßinvasion. Für den Nachweis einer Blutgefäßinvasion waren dies 14,5% bzw. 8,1% je nach Lokalisation.

Tabelle 14: Lymph- und Blutgefäßinvasion nach Tumorlokalisation

		Magenkarzinome	Ösophaguskarzinome
Lymphgefäßinvasion	0	151(60,6%)	170(76,6%)
	1	98(39,4%)	52(23,4%)
Blutgefäßinvasion	0	213(85,5%)	204(91,9%)
	1	36(14,5%)	18(8,1%)

4.1.10 Operationsdauer

Die Operationsdauer wurde nach Operationsmethoden aufgeteilt. Die abdominothorakale Ösophagusresektion als Zweihöhleneingriff stellte mit im Schnitt 335 Minuten den längsten Eingriff dar, die subtotale Gastrektomie mit 248 Minuten den kürzesten. Die anderen Methoden fanden sich zwischen diesen beiden Werten.

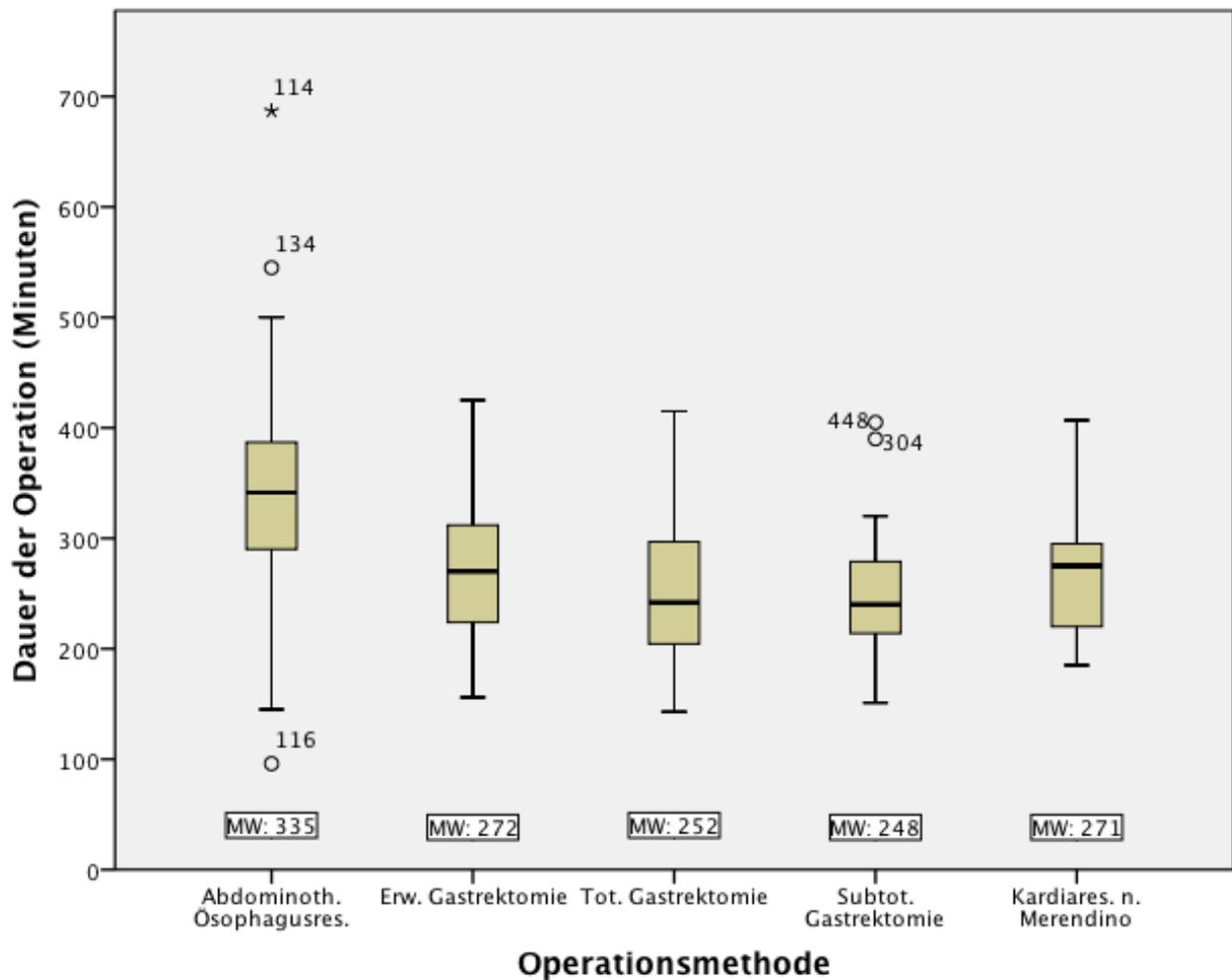


Abbildung 11: Box-Plot-Diagramm Operationsdauer

4.1.11 Multimodale Therapie

Bei dem Großteil der Patienten (60,1%) erfolgte eine multimodale Therapie, dabei erhielten 27,2% ausschließlich eine neoadjuvante Radio- oder Chemotherapie, 7% ausschließlich eine adjuvante Radio- oder Chemotherapie und 25,9% eine Kombination aus neoadjuvanter und adjuvanter Behandlung. Die Aufteilung nach Magenkarzinomen, ösophagealen Adeno- und Plattenepithelkarzinomen ist in Tabelle 15 aufgeführt. Es fällt auf, dass entsprechend der meist suprabifurkal gelegenen Lokalisation der Plattenepithelkarzinome des Ösophagus über 60% dieser Gruppe eine neoadjuvante Behandlung (nahezu ausschließlich kombinierte Radiochemotherapie) erhielten.

Tabelle 15: Multimodale Therapie nach Tumorlokalisation und -histologie

	Magen	Ösophagus (AdenoCa)	Ösophagus (PlattenCa)
Keine multimodale Therapie	101(40,6%)	63(45,0%)	24(29,3%)
Neoadjuvante Therapie	48(19,3%)	28(20,0%)	52(63,4%)
Adjuvante Therapie	25(10,0%)	6(4,3%)	2(2,4%)
Neo- und adjuvante Therapie	75(30,1%)	43(30,7%)	4(4,9%)

4.1.12 Komplikationen

Bei 228 Patienten (48.8%) trat eine postoperative Komplikation auf. Für die weiteren Analysen wurden als Komplikationen nur Fälle mit einem Accordion Schweregrad ab 3 verwendet, dies entsprach 162 Patienten (34.4%), abzüglich der Anastomoseninsuffizienzen 122 Patienten (25.9%).

Tabelle 16: Komplikationen nach Tumorlokalisation

		Magenkarzinome	Ösophaguskarzinome
Komplikationen	Nein	159 (63,9%)	84 (37,8%)
	Ja	90 (36,1%)	138 (62,2%)
Schwere Komplikation (Accordion ≥ 3)	Nein	192 (77,1%)	117 (52,7%)
	Ja	57 (22,9%)	105 (47,3%)

4.1.13 30-Tage-Mortalität

Die postoperative Mortalität innerhalb von 30 Tagen nach der Resektion betrug 3,8% (18 Patienten). Bei weiteren 8 Patienten kam es während des stationären Aufenthaltes, jedoch nach länger als 30 Tagen zum Versterben, die Krankenhausmortalität betrug somit 5,5%. (4,8% bei Magenkarzinomen, 6,3% bei Ösophaguskarzinomen).

4.1.14 Anastomoseninsuffizienz

Bei den 471 Patienten traten insgesamt 41 Anastomoseninsuffizienzen auf (8,7%). Die Diagnose der Anastomoseninsuffizienz wurde in allen Fällen durch CT oder Kontrastmittelbreischluck gesichert. Die Einteilung der Anastomoseninsuffizienz in Schweregrade erfolgte anhand der Accordion Klassifikation für chirurgische

Komplikationen, die sich nach der notwendigen Behandlung richtet.⁹⁴ In folgender Tabelle sind die von Jung et al. spezifisch an die Behandlung der Anastomoseninsuffizienz angepassten Definitionen der Schweregrade aufgeführt.⁹⁵

Tabelle 17: Accordion-Schweregradeinteilung der Anastomoseninsuffizienz nach Jung et al.⁹⁵

Mild	Mäßig	Schwer, Invasives Verfahren ohne AA	Schwer, Invasives Verfahren mit AA	Organ- versagen	Tod
Einbringen einer Magensonde	Gabe von Antibiotika	Endoskopisches Stenting	Operation unter Allgemein-anästhesie	Nach Accordion Kriterien	-
Verzögerter Drainagenzug	Nil per os Parenterale Ernährung	Anlage PEG-Sonde Perkutane Drainage			

Bei Patienten, die mehrere Therapiestufen benötigen, ist die höchste für die Einteilung relevant.

Tabelle 18: Aufteilung der Anastomoseninsuffizienzen nach Operationsmethode und Schweregrad

Anastomoseninsuffizienzen, Schweregrad nach Accordion-Klassifikation	Mild	Mäßig	Schwer, Verfahren ohne AA	Schwer, Verfahren mit AA	Organ- versagen	Tod	Gesamt
Abdominothorakale Ösophagusresektion	-	1	12	8	1	5	27(12,9%)
Erweiterte Gastrektomie	-	0	3	1	0	0	4(4,1%)
Totale Gastrektomie	-	0	2	3	0	0	5(4,9%)
Subtotale Gastrektomie	-	0	0	0	0	1	1(2,1%)
Merendino-Operation	-	0	2	1	1	0	4(28,6%)

28 der 41 Anastomoseninsuffizienzen und damit der Großteil (68%) traten bei Ösophaguskarzinomen auf, hier lag die Insuffizienzrate bei 12,6%. Bei Magenkarzinomen resultierten 13 Insuffizienzen in einer Rate von 5,2%.

Tabelle 19: Anastomoseninsuffizienzen nach Tumorlokalisation

Anastomoseninsuffizienzen	Magen	Ösophagus
Adenokarzinom	12	14
Plattenepithelkarzinom	1	14
Gesamt/Insuffizienzraten	13 (5,2%)	28 (12,6%)

4.2 Endpunkte

4.2.1 Tod und Gesamtüberleben

Bei 161 Patienten(34,2%) kam es während des Beobachtungszeitraumes zum Versterben. In der Gruppe mit Anastomoseninsuffizienz betraf dies 61,0% der Patienten, in der ohne 31,6%.

Tabelle 20: Todesereignisse bei Patienten mit und ohne Anastomoseninsuffizienz

	Keine Anastomoseninsuffizienz		Anastomoseninsuffizienz	
Tod	136	31,6%	25	61,0%

Von den 161 Todesfällen konnte bei 97 (60,2%) eine mit dem Tumorleiden assoziierte Todesursache gefunden werden, bei 42 Patienten (25,1%) war die Todesursache eine andere. In 22 Fällen (13,7%) konnten keine Informationen zur Todesursache gefunden werden.

Abbildung 12 zeigt eine Kaplan-Meier Überlebensstatistik für das Gesamtkollektiv. Demnach sind 1 Jahr nach der Operation noch 80% der Patienten am Leben, nach 3 Jahren noch 61% und nach 5 Jahren 59%. Das mediane Gesamtüberleben betrug 101 Monate.

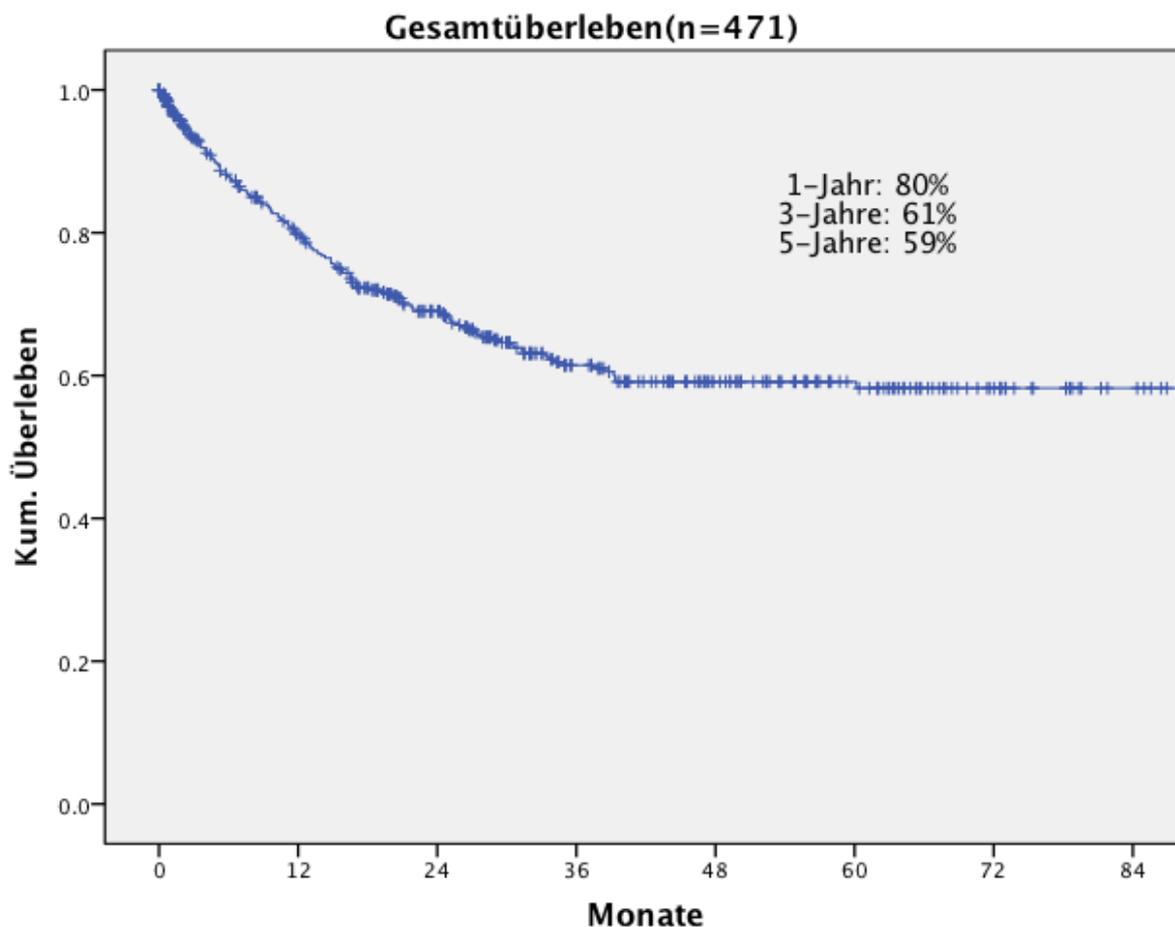


Abbildung 12: Gesamtüberleben Gesamtkollektiv

4.2.2 Rezidive und rezidivfreies Überleben

Im Beobachtungszeitpunkt kam es bei insgesamt 144 Patienten(32,6%) zu der Diagnose eines Rezidivs. Davon hatten 18 Patienten eine Anastomoseninsuffizienz, sodass sich in der Gruppe mit Insuffizienz eine Rezidivrate von 43,9% ergibt, in der Vergleichsgruppe liegt der Wert bei 29,3%.

Tabelle 21: Rezidive bei Patienten mit und ohne Anastomoseninsuffizienz

	Keine Anastomoseninsuffizienz (Rate)	Anastomoseninsuffizienz (Rate)
Rezidive	126 (29,3%)	18 (43,9%)

Von den Rezidiven handelte es sich bei 95 (66%) um eine Fernmetastasierung, in 41 Fällen (28,5%) kam es zu einem Lokalrezidiv im Bereich des Operationsgebietes. Bei 8 Patienten (5,5%) konnten keine Angaben zur Art der Rezidivierung gemacht werden.

Die einjährige rezidivfreie Überlebensrate betrug im untersuchten Kollektiv 79%, die dreijährige 60% und die fünfjährige 56%, wie Abbildung 13 zu entnehmen ist. Es ergab sich ein medianes rezidivfreies Überleben von 93 Monaten.

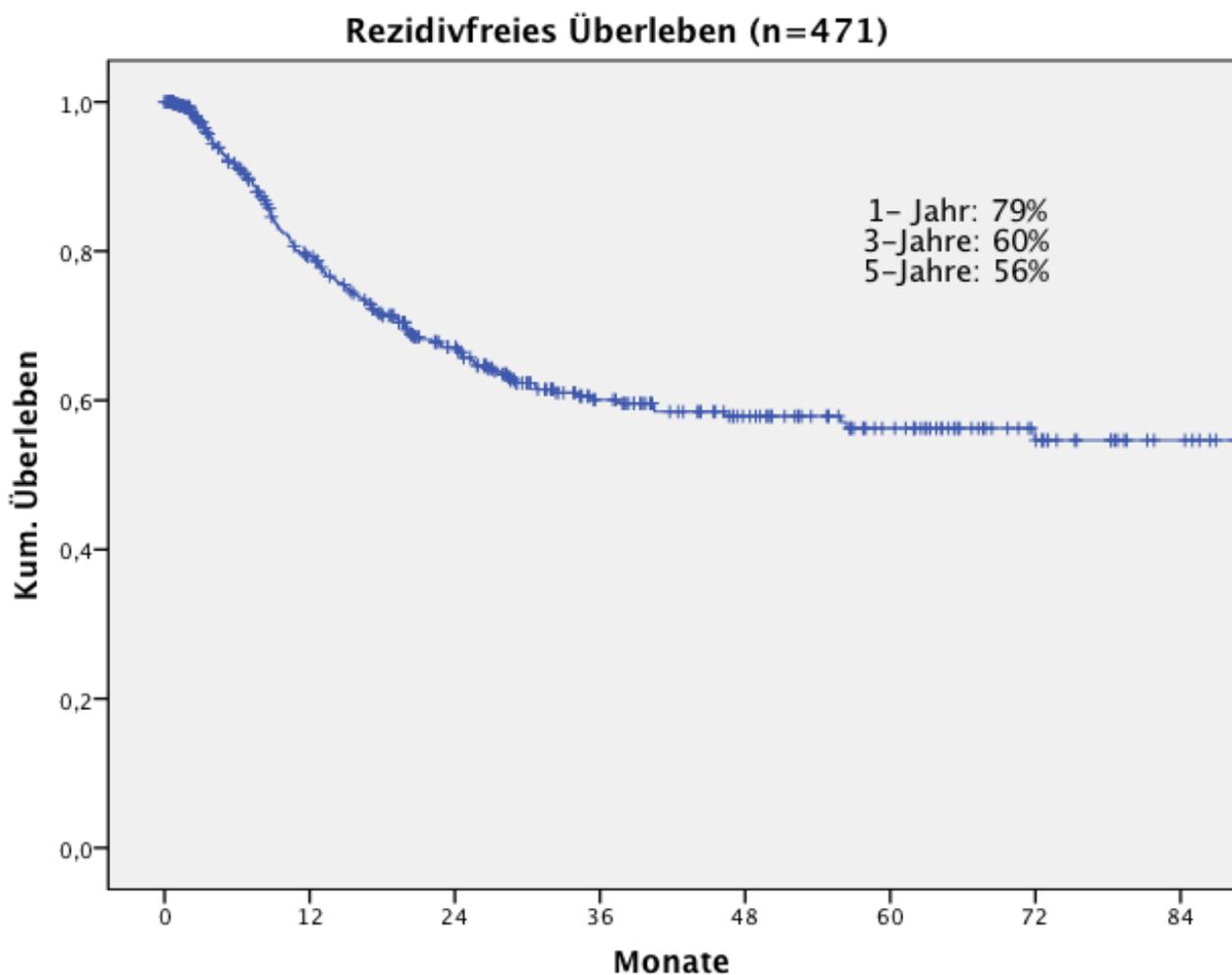


Abbildung 13: Rezidivfreies Überleben Gesamtkollektiv

4.3 Gruppe mit Anastomoseninsuffizienz versus ohne Anastomoseninsuffizienz

Das Gesamtkollektiv wurde in eine Gruppe mit (n=41) und eine ohne Anastomoseninsuffizienz (n=430) Patienten geteilt. Es wurden klinisch pathologische

Eigenschaften der Patienten in beiden Gruppen bestimmt, eine univariate Analyse je nach Variablenart mittels Chi-Quadrat-, Fischer Exact-, bzw. Mann-Whitney-U-Test, wurde durchgeführt, um Risikofaktoren zu identifizieren, die mit dem Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz assoziiert sind. Die Ergebnisse sind in Tabelle 22 aufgeführt.

Bei 68% der Anastomoseninsuffizienzen handelte es sich um ein Ösophaguskarzinom, diese machten in der Vergleichsgruppe lediglich 32% aus, dieser Unterschied in der Verteilung der Tumoren erreichte Signifikanz ($p=0.005$).

Auch beim histologischen Typ bestand ein signifikanter Unterschied, gegenüber 16% Plattenepithelkarzinome in der Gruppe ohne Insuffizienz, lag deren Anteil in der Gruppe mit Insuffizienz bei 37% ($p=0.001$).

Kardiovaskuläre Erkrankungen lagen bei 71% der Patienten mit Anastomoseninsuffizienz vor, bei den Patienten ohne diese Komplikation nur bei 55%. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p=0.069$).

Bei pulmonalen Erkrankungen hingegen war der Unterschied in den Gruppen mit 32% gegenüber 14% signifikant ($p=0.002$).

Ebenso zeigte sich das ASA Stadium als signifikanter Parameter ($p=0.005$) im Vergleich der Gruppen, das Stadium IV machte 10% der Insuffizienzpatienten aus, jedoch lediglich 2% der Vergleichsgruppe.

Bei 20% der Insuffizienzpatienten war eine R1-Resektion vorausgegangen, dieser Anteil betrug in der Vergleichsgruppe 7% und war signifikant niedriger ($p=0.004$).

Die Dauer des stationären Aufenthaltes war bei Patienten mit Anastomoseninsuffizienz signifikant länger. Sie blieben im Median 57 Tage in stationärer Behandlung, während die Patienten ohne Insuffizienz bereits nach 18 Tagen entlassen werden konnten ($p<0.001$).

Die 30-Tage Mortalität unterschied sich mit 7% gegenüber 4% nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen ($p=0.222$). Jedoch ist die Krankenhausmortalität in der Gruppe mit Anastomoseninsuffizienz mit 22% signifikant höher als in der Vergleichsgruppe ($p<0.001$).

In der multivariaten Analyse konnten pulmonale Vorerkrankungen mit $p=0.032$ (Hazard Ratio: 2.3, 95%KI: 1.074-4.933) und das Vorliegen eines R1-Resektionsstatus mit $p=0.009$ (Hazard Ratio: 3.2, 95%KI: 1.336-7.678) als Risikofaktoren für das Auftreten einer Insuffizienz identifiziert werden.

Tabelle 22: Klinisch pathologische Eigenschaften der Patienten, mit und ohne Anastomoseninsuffizienz

Eigenschaft	Alle	Keine	Anastomos	P*
	Patienten	Anastomose	eninsuffizie	
	(N = 471)	(N = 430)	(N = 41)	
Männliches Geschlecht, %	75	74	83	0.217
Medianes Alter zum OP-Zeitpunkt(Bereich), Jahre	65 (28-89)	65 (28-89)	64 (32-85)	0.837
Medianer BMI (Bereich)	25 (15-51)	25 (15-51)	25 (16-49)	0.543
Tumorlokalisierung, %				0.005
Ösophagus	47	45	68	
Magen	53	55	32	
Resektionstyp, %				0.001
Abdominohorakale Ösophagektomie	45	43	66	
Erweiterte Gastrektomie	21	22	10	
Totale Gastrektomie	22	23	12	
Subtotale Gastrektomie	10	11	2	
Merendino Prozedur	3	2	10	
Diabetes, %	16	16	17	0.864
Kardiovaskuläre Vorerkrankungen, %	57	55	71	0.058
Pulmonale Vorerkrankungen, %	15	14	32	0.002
Leberzirrhose, %	2	3	0	0.300
Niereninsuffizienz, %	8	8	7	0.853
ASA Stadium, %				0.005
I	4	4	5	
II	40	41	36	

III	54	54	49	
IV	2	2	10	
Präoperative Chemotherapie, %	53	53	51	0.803
Präoperative Radiotherapie, %	14	13	22	0.113
Mediane Resektionsdauer (Bereich), min	288 (96- 687)	288 (143- 687)	288 (96- 545)	0.311
Notwendigkeit intraop. Transfusionen, %	20	20	17	0.678
T Stadium, %				0.357
T1	20	20	20	
T2	17	17	20	
T3	60	60	54	
T4	3	3	7	
N Stadium, %				0.945
N0	54	54	53	
N1	17	17	20	
N2	15	15	13	
N3	14	14	15	
UICC Stadium, %				0.578
I	24	24	24	
II	48	49	42	
III	28	27	34	
Lymphgefäßinvasion (L), %	32	32	34	0.741
Gefäßinvasion (V), %	12	12	7	0.383
Niedrig differenziertes Karzinom (G3), %	49	50	43	0.384
Positive Resektionsränder (R1), %	8	7	20	0.004

Histologischer Typ, %				0.001
Adenokarzinom	82	84	63	
Plattenepithelkarzinom	18	16	37	
Postoperative Chemotherapie, %	33	34	22	0.118
Postoperative Radiotherapie	7	6	11	0.320
Mediane Dauer des stat. Aufenthaltes (Bereich)	20 (7-144)	18 (7-144)	57 (16- 143)	<0.001
30-Tage Mortalität, %	4	4	7	0.222
Krankenhausmortalität, %	6	4	22	<0.001

*Vergleich von Patienten mit und ohne Anastomoseninsuffizienz

BMI: Body-Mass-Index; UICC: Union for International Cancer Control; ASA, American Society of Anesthesiologists

4.4 Überlebensanalysen

4.4.1 Gesamtüberleben

Es wurden Kaplan-Meier-Diagramme erstellt und nach Tumorentität stratifizierte Log-rank Tests mit Testung über alle Schichten für die Variablen durchgeführt. Lediglich für die Tumorentität selbst erfolgte ein einfacher Log-rank Test ohne Stratifizierung, hier zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben.

Faktoren, die mit dem Gesamtüberleben signifikant assoziiert waren, wurden in einem zweiten Schritt einem Cox-Regressionsmodell unterzogen.

Weder das Geschlecht noch Alter oder BMI der Patienten zeigte bezogen auf das Gesamtüberleben Signifikanz. Bei den Komorbiditäten zeigte sich lediglich bei pulmonalen Vorerkrankungen mit einer 5-Jahres Überlebensrate von 43,7% gegenüber 61,9% ein signifikanter Unterschied von $p=0.009$ in der univariaten Analyse.

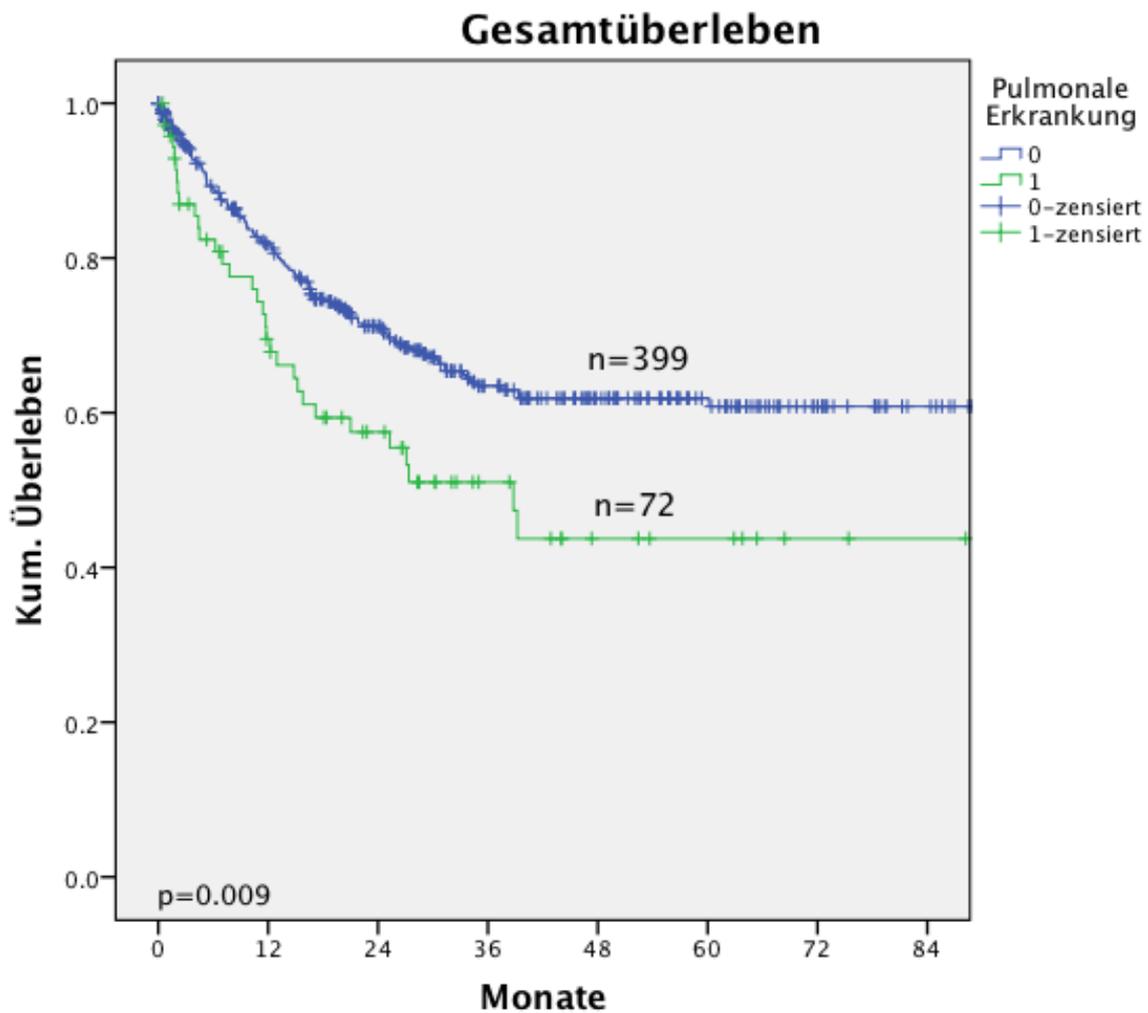


Abbildung 14: Gesamtüberleben nach Vorhandensein pulmonaler Vorerkrankungen

Tabelle 23: Gesamtüberleben nach Vorhandensein pulmonaler Vorerkrankungen

Pulmonale Erkrankung	1-Jahr	3-Jahre	5-Jahre
Ja	69,5%	51,0%	43,7%
Nein	81,5%	63,5%	61,9%

In der multivariaten Analyse konnte keine Signifikanz für pulmonale Erkrankung mehr nachgewiesen werden.

Auch beim ASA-Stadium zeigte sich eine signifikante Assoziation mit dem Gesamtüberleben mit $p=0.018$, das kalkulierte 5-Jahres Gesamtüberleben betrug bei Patienten mit ASA-Stadium 1 67,9%, bei Patienten mit ASA-Stadium 4 nur noch 38,6%.

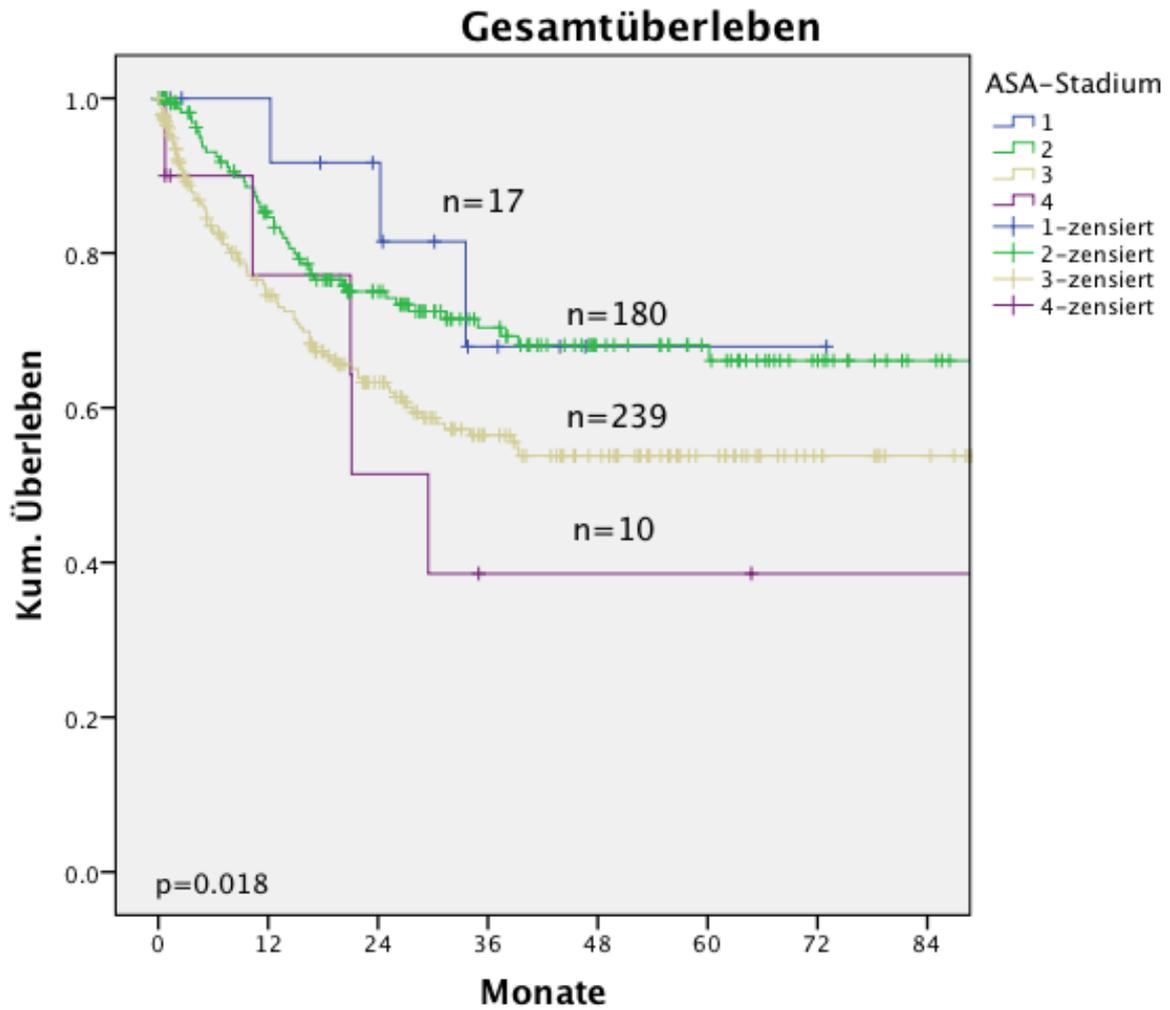


Abbildung 15: Gesamtüberleben nach ASA-Stadium

Tabelle 24: Gesamtüberleben nach ASA-Stadium

ASA-Stadium	1-Jahr	3-Jahre	5-Jahre
1	100%	67,9%	67,9%
2	85,3%	70,4%	66,1%
3	74,5%	56,5%	53,8%
4	77,1%	38,6%	38,6%

In der multivariaten Analyse konnte eine Signifikanz des ASA-Stadiums mit $p < 0.001$ bestätigt werden, der Hazard Ratio lag bei 1.88 mit einem 95% Konfidenzintervall von 1.37-2.57.

Die Operationsdauer erreichte in der univariaten Analyse keine Signifikanz. Im Gegensatz dazu zeigte die Notwendigkeit der Gabe intraoperativer Transfusionen (Erythrozytenkonzentrate) einen signifikanten Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben, wurde in der multivariaten Analyse jedoch eliminiert.

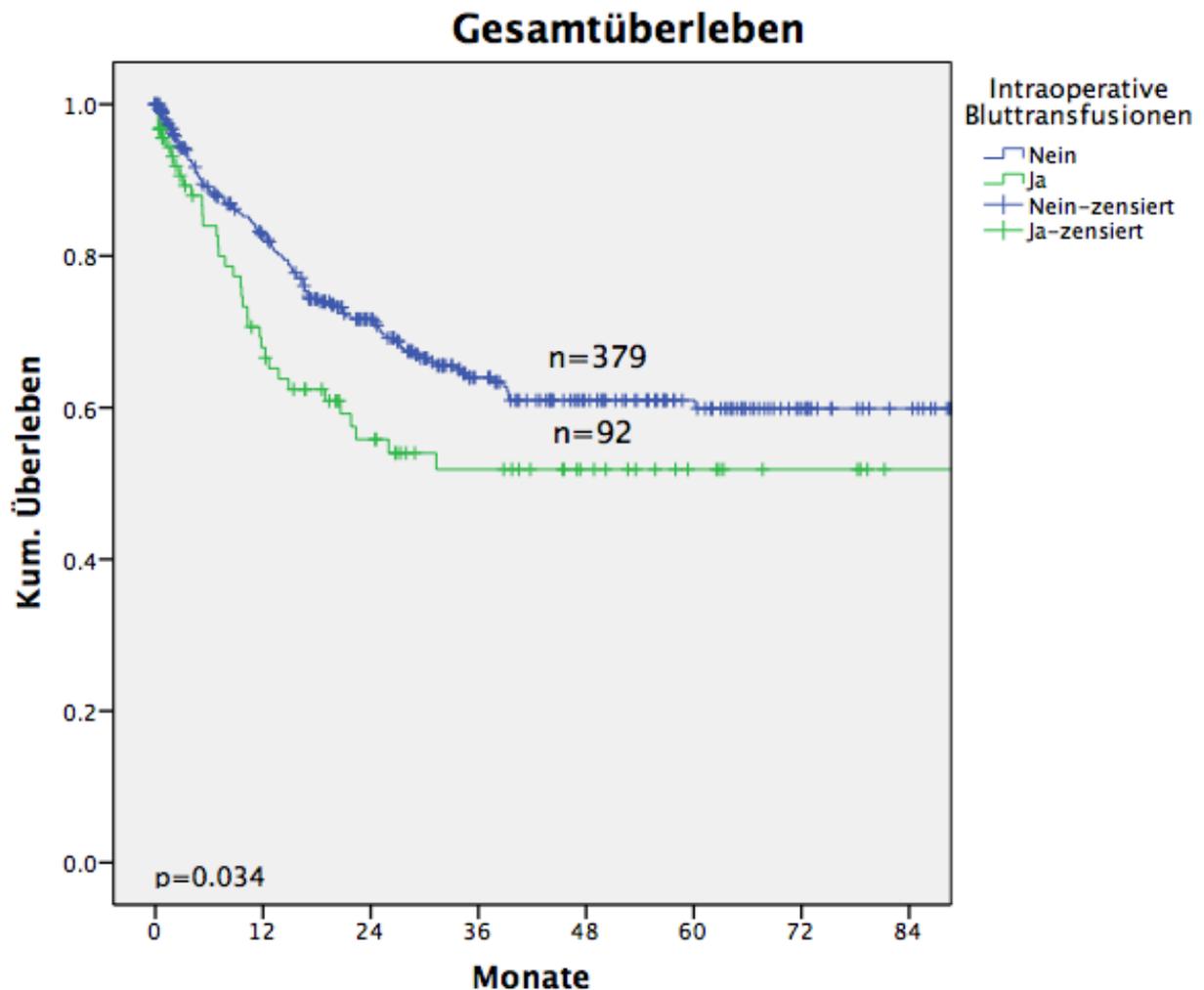


Abbildung 16: Gesamtüberleben Patienten mit und ohne intraop. Bluttransfusionen

Tabelle 25: Gesamtüberleben Patienten mit und ohne intraop. Bluttransfusionen

Intraop. Bluttransfusionen	1-Jahr	3-Jahre	5-Jahre
Ja	67,9%	54,0%	51,8%
Nein	82,5%	64,0%	61,0%

Während für schwere Komplikationen(ab Accordion Schweregrad 3) unter Ausschluss der Anastomoseninsuffizienz kein signifikanter Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben gezeigt werden konnte, war Anastomoseninsuffizienz mit $p < 0.001$ signifikant. Das 5-Jahres Gesamtüberleben betrug 39% in der Gruppe mit gegenüber 61% in der Gruppe ohne Anastomoseninsuffizienz.

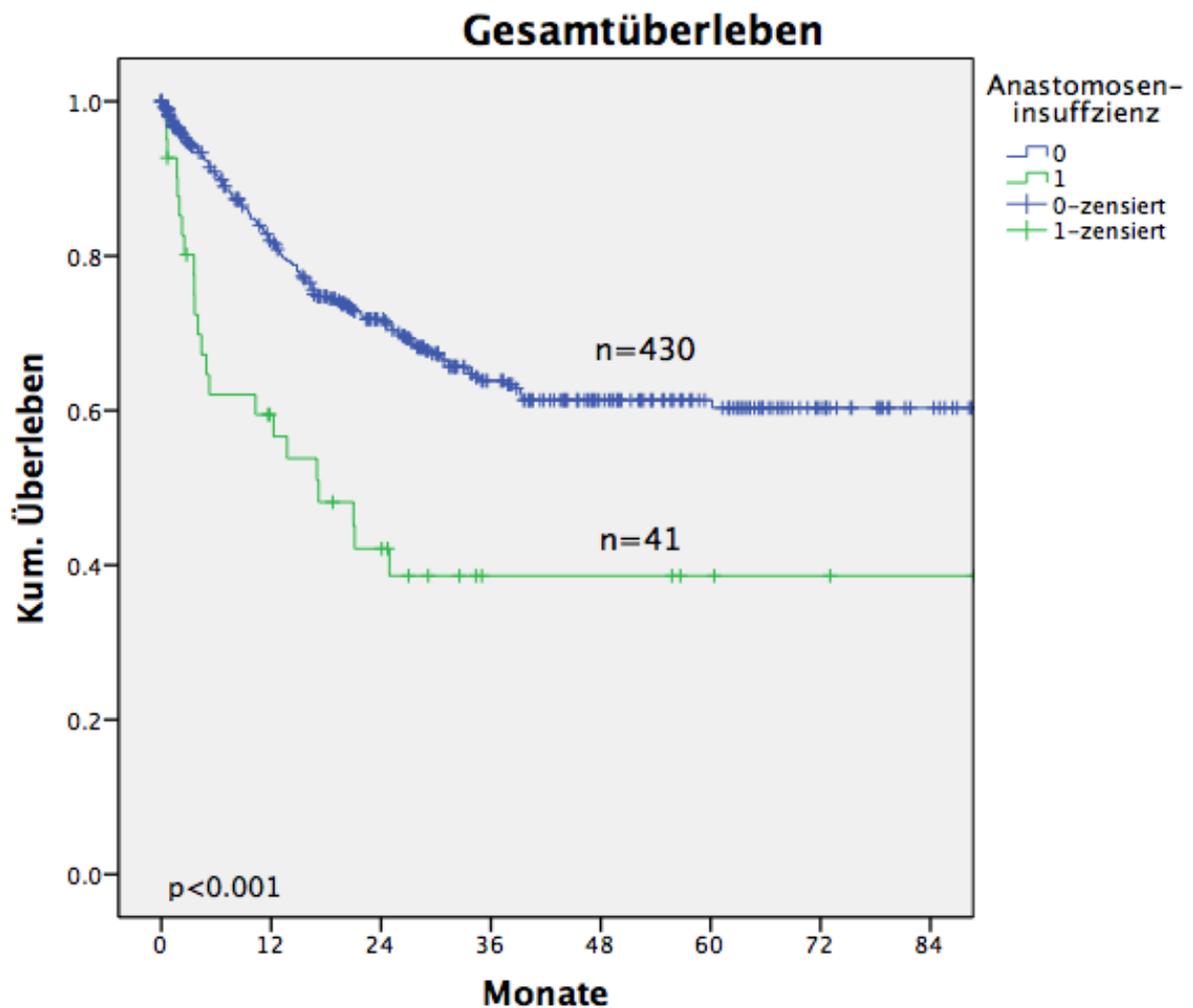


Abbildung 17: Gesamtüberleben Patienten mit und ohne Anastomoseninsuffizienz

Tabelle 26: Gesamtüberleben Patienten mit und ohne Anastomoseninsuffizienz

Anastomoseninsuffizienz	1-Jahr	3-Jahre	5-Jahre
Ja	59,5%	38,6%	38,6%
Nein	81,7%	63,9%	61,3%

In der multivariaten Analyse bestätigte sich mit einem Hazard Ratio von 2.22 (95% KI: 1.39-3.54) und $p=0.001$ die signifikante Assoziation von Anastomoseninsuffizienz mit Gesamtüberleben.

Eine weitere Analyse der Anastomoseninsuffizienz unter Ausschluss der im Krankenhaus verstorbenen Patienten, ebenfalls nach Tumorentität stratifiziert, war mit $p=0.03$ auch signifikant.

Auch in der multivariaten Analyse konnte mit $p=0.041$ Signifikanz gezeigt werden, der Hazard-Ratio war mit 1.802 (95% KI: 1.03-3.17) jedoch deutlich niedriger als ohne Ausschluss der im Krankenhaus verstorbenen Patienten.

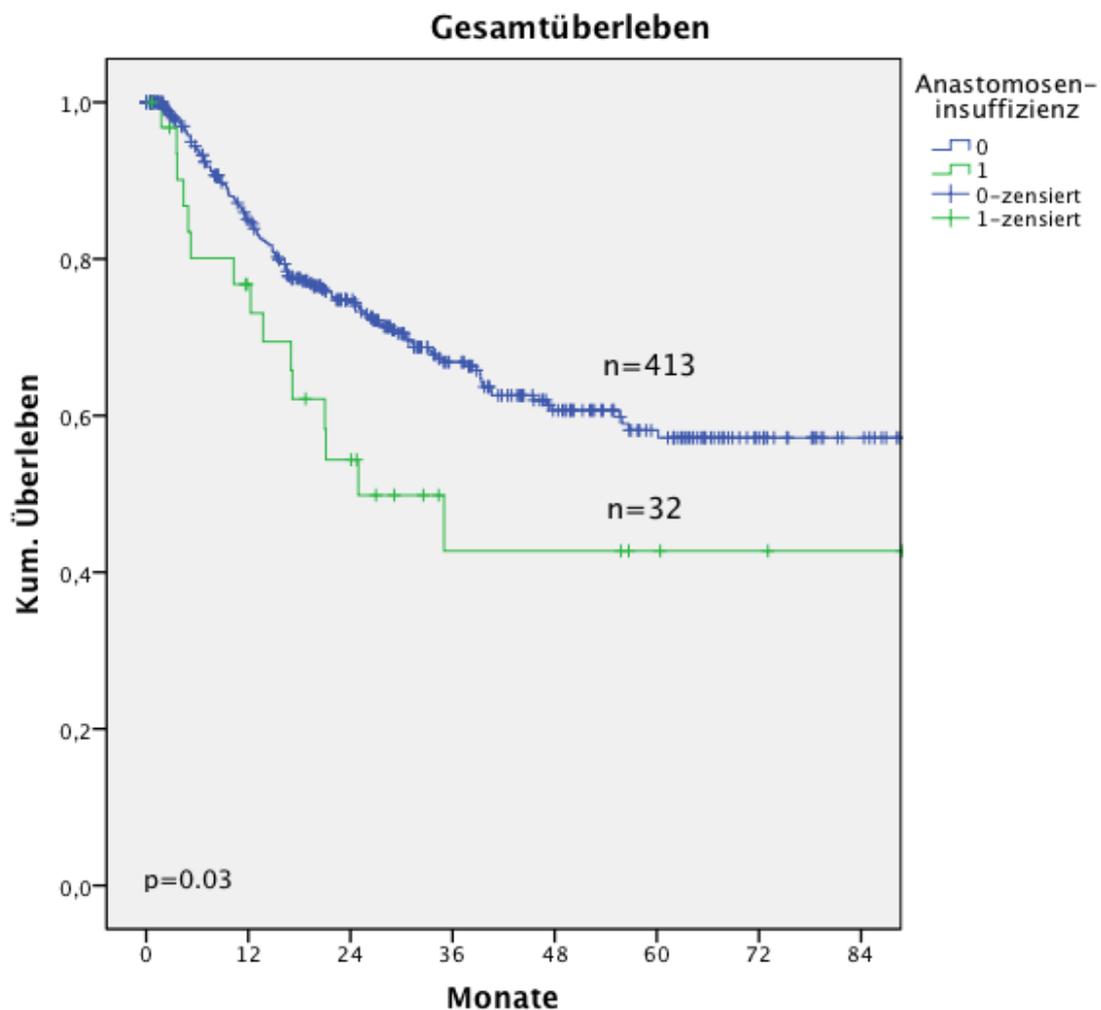


Abbildung 18: Gesamtüberleben Patienten mit und ohne Anastomoseninsuffizienz unter Ausschluss der Krankenhausmortalität

Tabelle 27: Gesamtüberleben Patienten mit und ohne Anastomoseninsuffizienz unter Ausschluss der Krankenhausmortalität

Anastomoseninsuffizienz	1-Jahr	3-Jahre	5-Jahre
Ja	76.8%	42.7%	42.7%
Nein	85,1%	66,8%	58,1%

Ob und was für eine multimodale Therapie die Patienten erhielten zeigte sich im stratifizierten Log-rank Test nicht signifikant mit dem Gesamtüberleben assoziiert.

Unter Ausschluss der Patienten mit einem UICC-Stadium I zeigte sich in der univariaten Analyse jedoch sowohl für Patienten mit neoadjuvanter als auch adjuvanter Chemotherapie ein signifikant längeres Gesamtüberleben.

Sowohl das T-, als auch das N-Stadium und folglich auch die UICC-Stadieneinteilung der Tumoren waren signifikante Parameter für das Gesamtüberleben der Patienten. Die 5-Jahres Gesamtüberlebensrate betrug im UICC-Stadium I 80%, im Stadium II 62% und im Stadium III 32%.

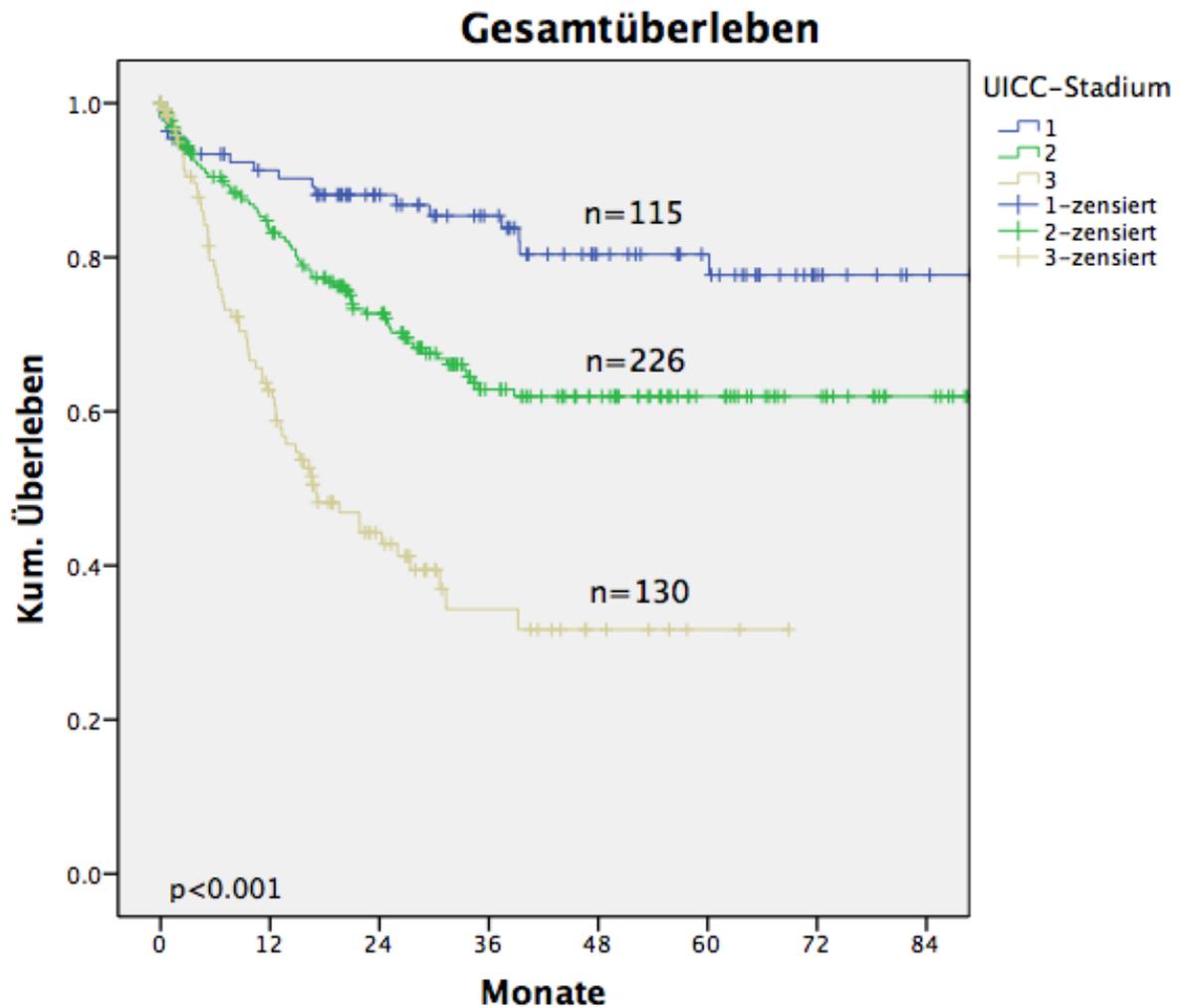


Abbildung 19: Gesamtüberleben nach UICC-Stadium

Tabelle 28: Gesamtüberleben nach UICC-Stadium

UICC-Stadium	1-Jahr	3-Jahre	5-Jahre
1	91,3%	85,4%	80,4%
2	83,2%	62,9%	61,9%
3	62,8%	37,0%	31,7%

In der multivariaten Analyse wurde das UICC-Stadium statt des T- und N-Stadiums verwendet und war mit $p < 0.001$ ein hochsignifikanter Parameter für das Gesamtüberleben, der Hazard Ratio lag bei 1.99 (95% KI: 1.46-2.72).

Die schlechte Differenzierung der Tumoren, histologisch einem G3-Grading entsprechend, zeigte ebenfalls einen signifikanten Zusammenhang zum Gesamtüberleben. In der multivariaten Analyse ergab sich ein Signifikanzniveau von $p = 0.040$ und ein Hazard-Ratio von 1.52 (95% KI: 1.02-2.28).

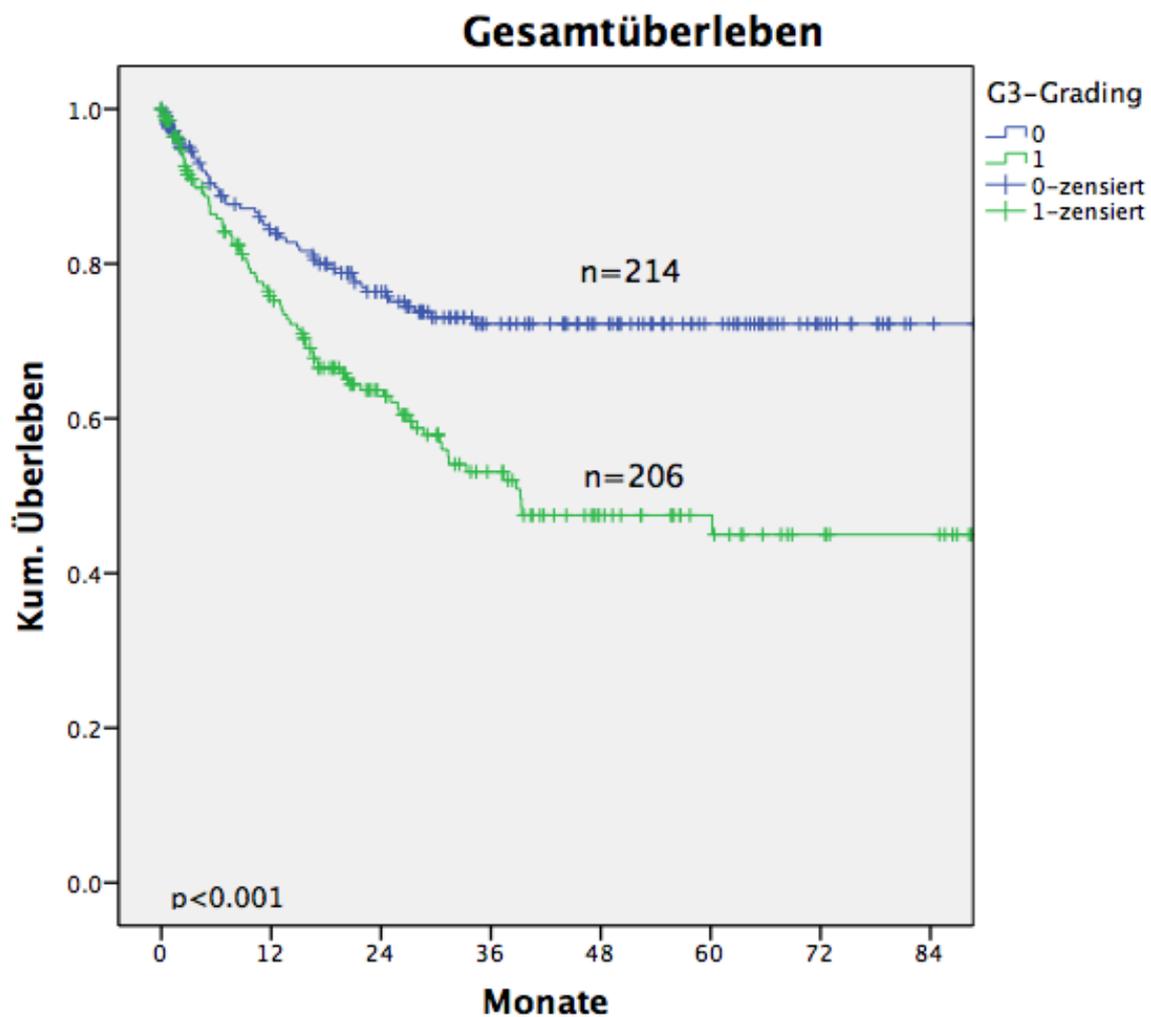


Abbildung 20: Gesamtüberleben nach Tumorgrading

Tabelle 29: Gesamtüberleben nach Tumorgrading

G3-Tumor	1-Jahr	3-Jahre	5-Jahre
Ja	75,8%	53,1%	47,5%
Nein	84,4%	72,2%	72,2%

Zusätzlich wurde für die Magenkarzinompatienten, bei denen Angaben zum Lauren-Typ vorhanden waren, ein Kaplan-Meier-Diagramm erstellt und ein Log-Rank Test durchgeführt, der einen signifikanten Zusammenhang der Lauren Einteilung zum Gesamtüberleben zeigen konnte ($p=0.015$). Da es sich nur um eine Teilgruppe von 32.3% des Gesamtkollektivs handelte, wurde keine multivariate Analyse durchgeführt.

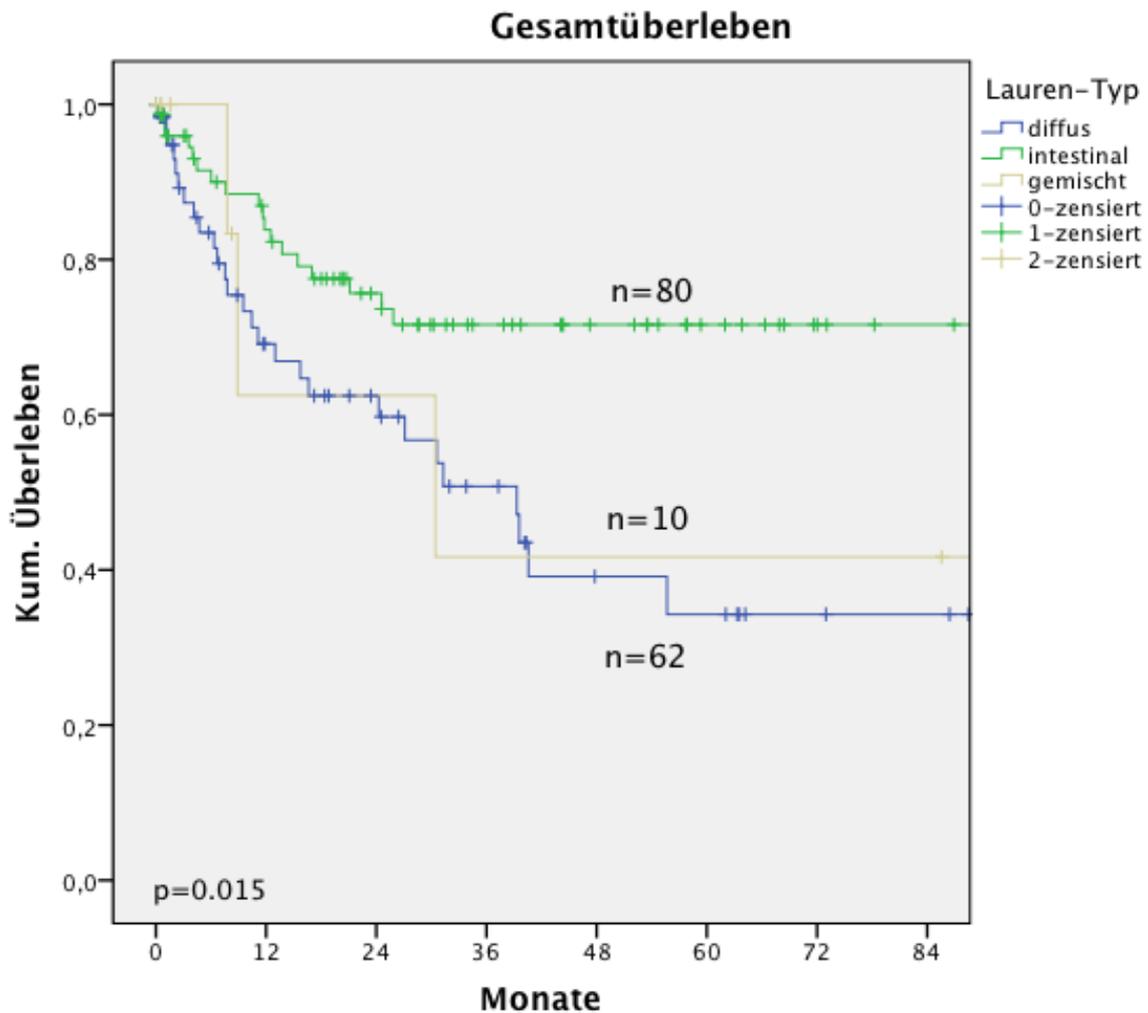


Abbildung 21: Gesamtüberleben Magenkarzinome nach Lauren-Typ

Tabelle 30: Gesamtüberleben Magenkarzinome nach Lauren-Typ

Lauren-Typ	1-Jahr	3-Jahre	5-Jahre
diffus	69,1%	50,8%	34,3%
intestinal	83,8%	71,6%	71,6%
gemischt	83,3%	41,7%	41,7%

Sowohl eine vorhandene Lymphgefäß-, bzw. Gefäßinvasion, als auch der Resektionsstatus konnten in der univariaten Analyse mittels Log-rank Test als signifikante Parameter für das Gesamtüberleben identifiziert werden, wurden jedoch alle in der multivariaten Analyse eliminiert.

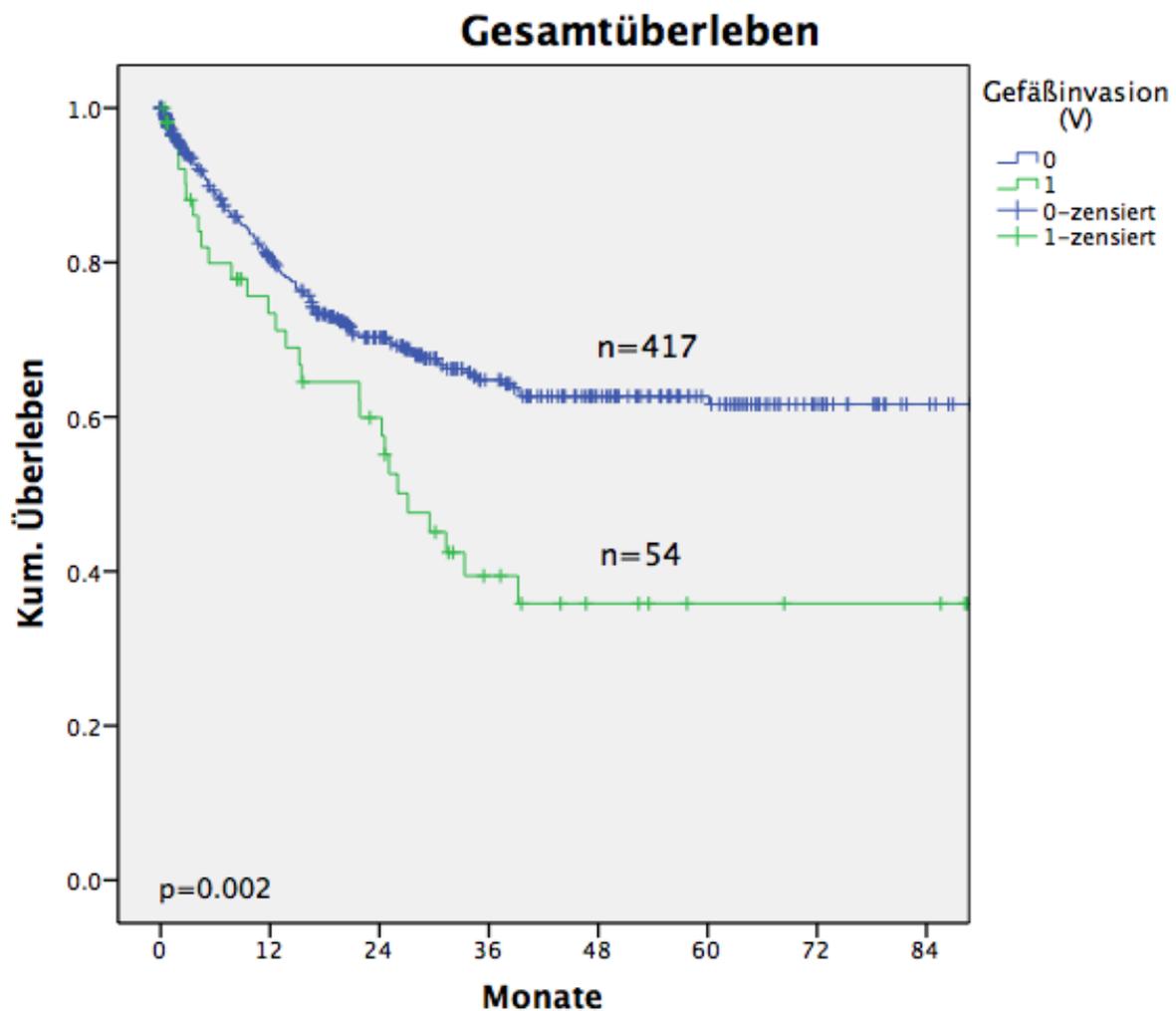


Abbildung 22: Gesamtüberleben nach Vorhandensein Blutgefäßinvasion

Tabelle 31: Gesamtüberleben nach Vorhandensein Blutgefäßinvasion

Gefäßinvasion	1-Jahr	3-Jahre	5-Jahre
0	80.5%	64.8%	62.7%
1	73.4%	39.4%	35.8%

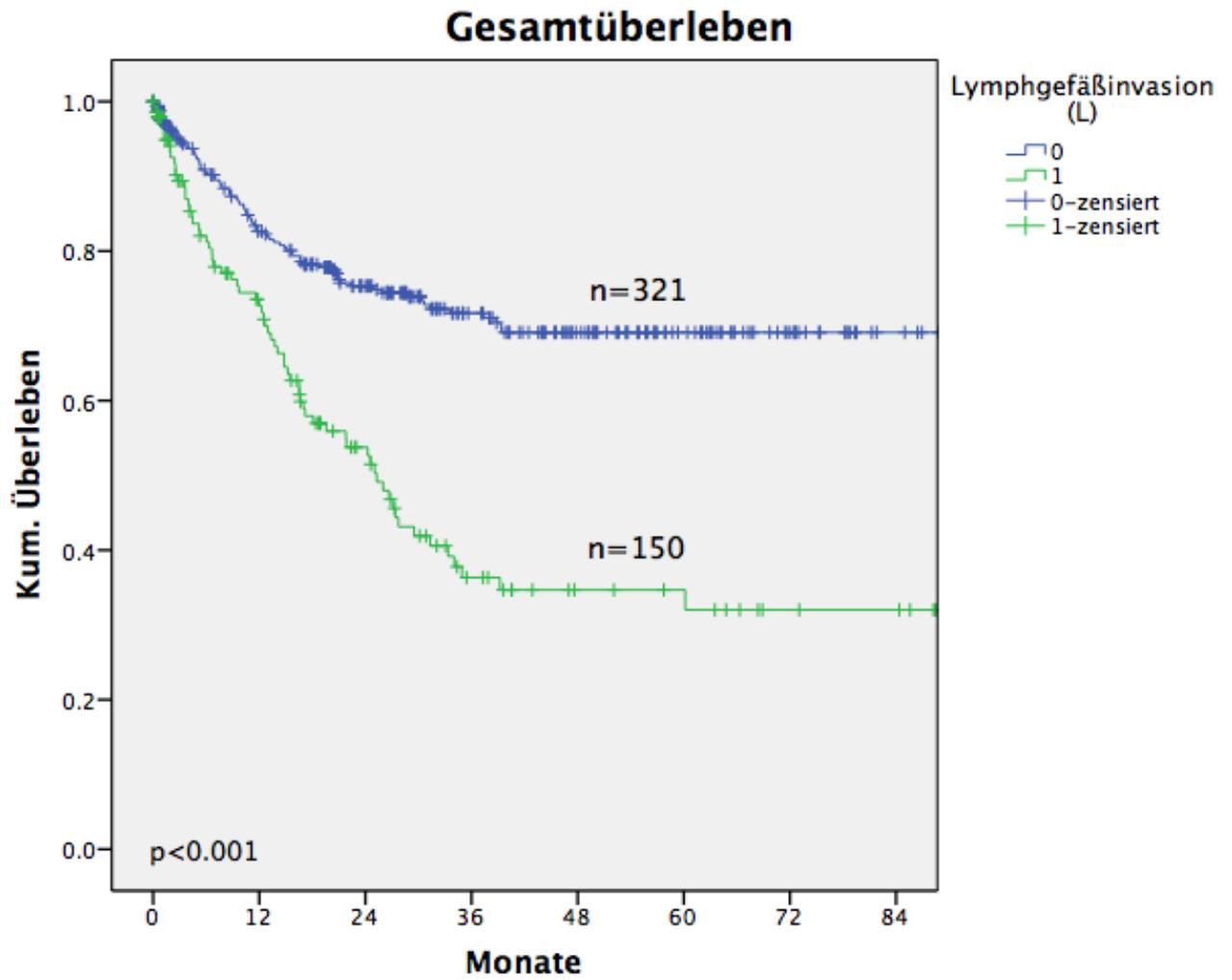


Abbildung 23: Gesamtüberleben nach Vorhandensein Lymphgefäßinvasion

Tabelle 32: Gesamtüberleben nach Vorhandensein Lymphgefäßinvasion

Lymphgefäßinvasion	1-Jahr	3-Jahre	5-Jahre
0	82.6%	71.7%	69.1%
1	72.7%	36.6%	34.7%

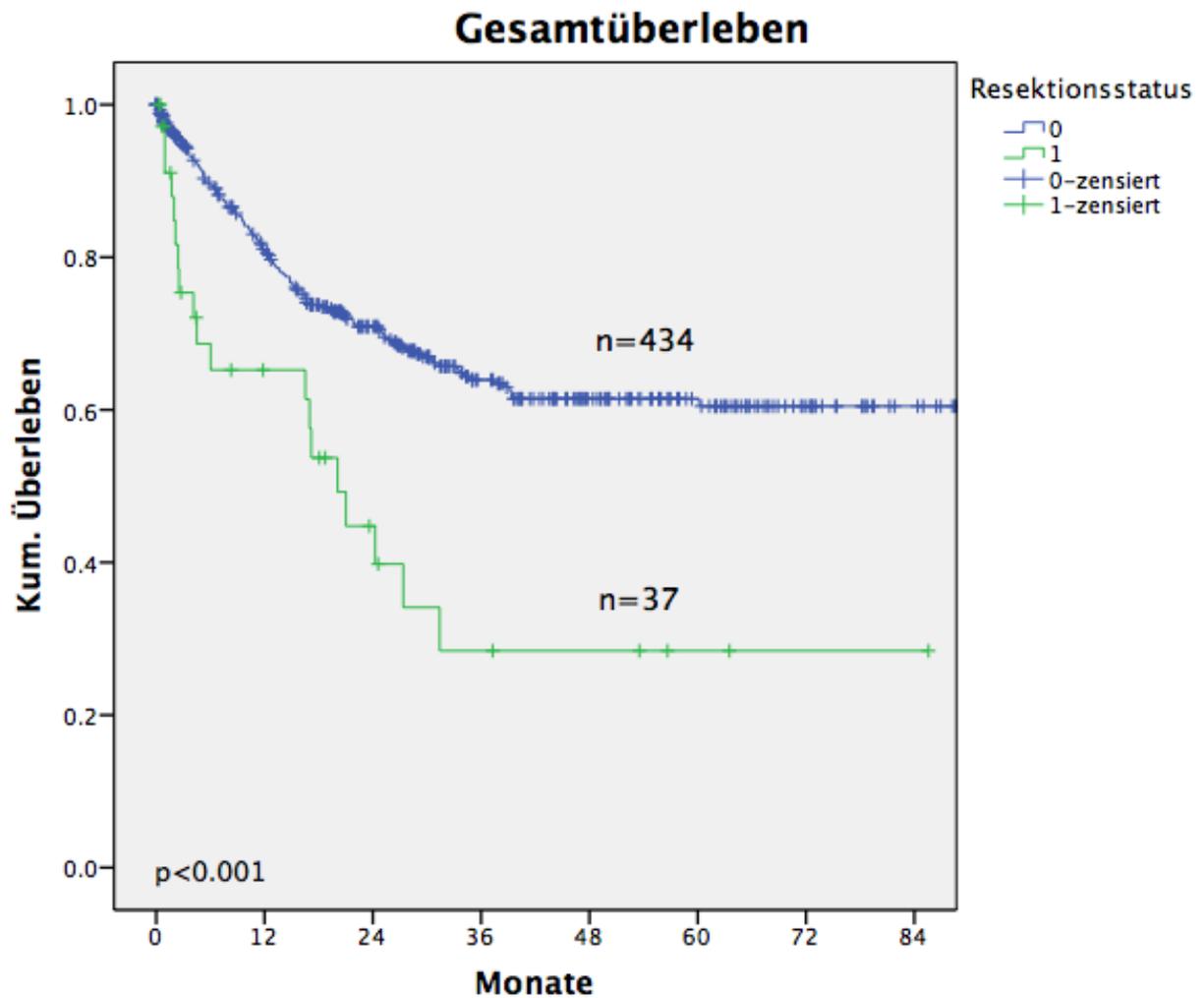


Abbildung 24: Gesamtüberleben nach Resektionsstatus

Tabelle 33: Gesamtüberleben nach Resektionsstatus

Resektionsstatus	1-Jahr	3-Jahre	5-Jahre
0	82.6%	71.7%	69.1%
1	73.6%	36.3%	32.0%

Die 5-Jahres Überlebensrate der Patienten mit Plattenepithelkarzinom betrug 48% gegenüber 62% bei Patienten mit Adenokarzinom, im stratifizierten Log-Rank Test ergab dieser Unterschied jedoch keine Signifikanz.

Die tabellarische Aufführung der Auswertungsergebnisse des Gesamtüberlebens ist in Tabelle 34 zu finden:

Tabelle 34: Univariate und multivariate Analyse von klinisch pathologischen Variablen, die mit Gesamtüberleben assoziiert sind.

Variable	5-Jahres		Multivariate Analyse*		
	%	Gesamtüber	Univariate	P	Hazard Ratio
		leben			
		(%)	P		
Geschlecht			0.707		
Männlich	75	59			
Weiblich	25	60			
BMI(Body Mass Index)			0.393		
<30	79	58			
>30	21	63			
Patientenalter zum Resektionszeitpunkt			0.054		
≥ 60 Jahre	68	56			
< 60 Jahre	32	66			
Tumorlokalisation			0.523		
Ösophagus	47	57			
Magen	53	61			
Diabetes mellitus			0.629		
Ja	16	58			
Nein	84	59			
Kardiovaskuläre Erkrankung			0.080		
Ja	57	57			
Nein	43	63			
Pulmonale Erkrankung			0.009	NS	

Ja	15	44			
Nein	85	62			
Leberzirrhose			0.846		
Ja	2	55			
Nein	98	59			
Niereninsuffizienz			0.117		
Ja	8	49			
Nein	92	60			
ASA Stadium			0.020	<0.001	1.88 (1.37-2.57)
I	4	68			
II	40	66			
III	54	54			
IV	2	39			
Neoadjuvante Chemotherapie			0.255		
Ja	53	55			
Nein	47	64			
Adjuvante Chemotherapie			0.474		
Ja	33	60			
Nein	67	60			
Mediane Resektionsdauer			0.253		
≥ 240 Minuten	69	58			
< 240 Minuten	31	62			
Intraoperative Transfusionen			0.034	NS	
Ja	20	52			
Nein	80	61			
Komplikation (außer AI)			0.325		

Ja	26	56			
Nein	74	60			
Anastomoseninsuffizienz			<0.001	0.001	2.29 (1.43-3.69)
Ja	9	39			
Nein	91	61			
T Stadium, %			< 0.001		
T1	20	82			
T2	17	54			
T3	60	53			
T4	3	40			
N Stadium, %			< 0.001		
N0	54	75			
N1	17	51			
N2	15	32			
N3	14	28			
UICC Stadium, %			< 0.001	<0.001	1.99 (1.46-2.72)
I	24	80			
II	48	62			
III	28	32			
Schlecht differenziertes Karzinom (G3)			<0.001	0.040	1.52 (1.02-2.28)
Ja	49	48			
Nein	51	72			
Vaskuläre Invasion			0.002	NS	
Ja	11	36			

Nein	89	63		
Lymphangiosis carcinomatosa			<0.001	NS
Ja	32	35		
Nein	68	69		
Resektionsränder			<0.001	NS
R1	8	28		
R0	92	61		
Histologischer Typ, %			0.064	
Adenokarzinom	82	62		
Plattenepithelkarzinom	18	48		

-
- Cox Regression multivariate Analyse beinhaltetete alle Variablen mit $P < 0.05$ in der univariaten Analyse. KI: Konfidenzintervall; NS, nicht signifikant; BMI, Body-Mass-Index; UICC, Union for International Cancer Control; ASA, American Society of Anesthesiologists

4.4.2 Rezidivfreies Überleben

Es konnte wie beim Gesamtüberleben auch für das rezidivfreie Überleben kein signifikanter Zusammenhang mit Geschlecht, Alter oder Tumorentität gefunden werden. Abweichend davon war jedoch auch bei keiner der Komorbiditäten oder des ASA-Stadiums eine signifikante Assoziation mit dem Überleben zu zeigen.

Eine perioperative Chemotherapie zeigte im stratifizierten Log-Rank Test einen signifikanten Zusammenhang mit dem rezidivfreien Überleben, sowohl Patienten mit einer neoadjuvanten als auch adjuvanten Chemotherapie zeigten ein signifikant kürzeres rezidivfreies Überleben. Beide Faktoren wurden in der multivariaten Analyse aber eliminiert. Unter Ausschluss der Tumoren des UICCC-Stadium I konnte ein signifikant längeres rezidivfreies Überleben für Patienten mit neoadjuvanter Chemotherapie gezeigt werden.

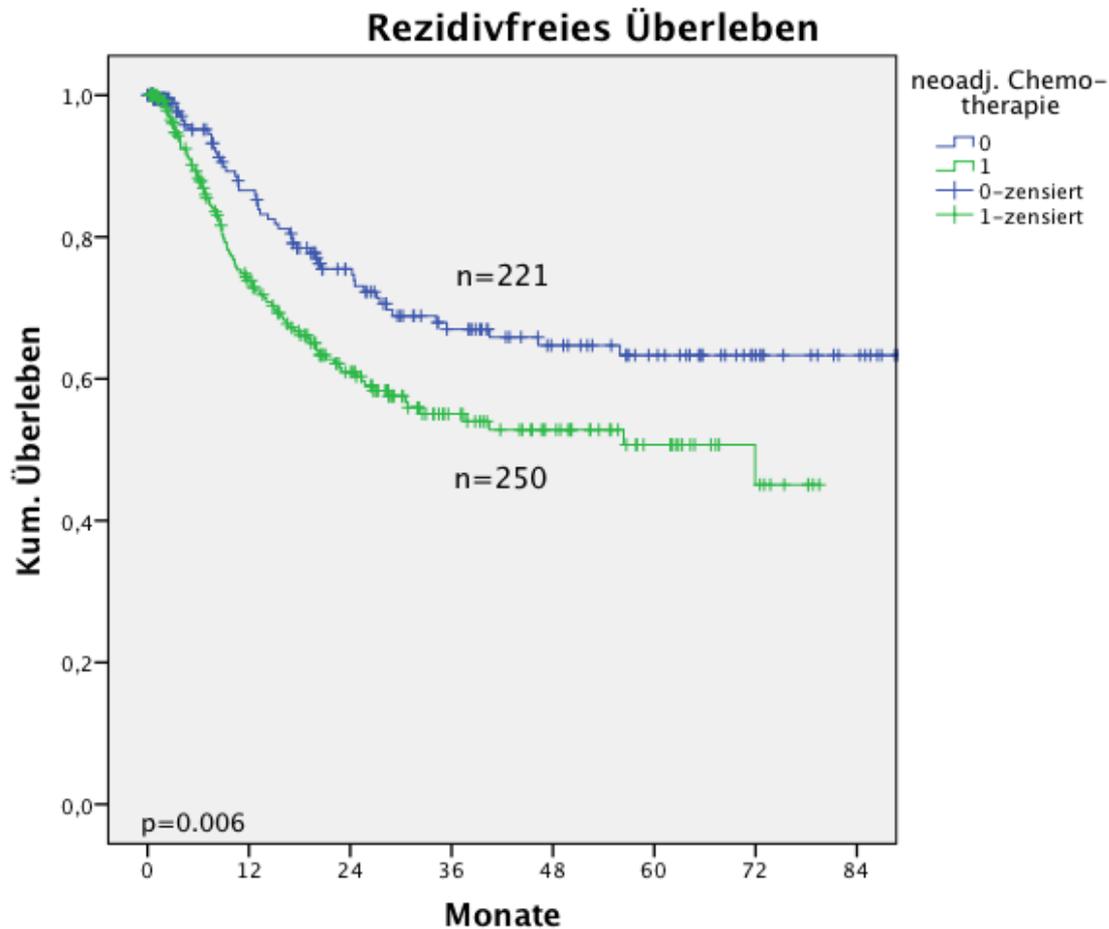


Abbildung 25: Rezidivfreies Überleben Patienten mit und ohne neoadj. Chemotherapie

Tabelle 35: Rezidivfreies Überleben Patienten mit und ohne neoadj. Chemotherapie

neoadj. Chemotherapie	1-Jahr	3-Jahre	5-Jahre
Ja	73,9	55,0%	50,7%
Nein	86,6%	67,0%	63,3%

Die Operationsdauer oder die Notwendigkeit der intraoperativen Gabe von Erythrozytenkonzentraten hatte im untersuchten Kollektiv keinen signifikanten Einfluss auf das tumorfreie Überleben. Auch für das Auftreten größerer Komplikationen (ab Accordion Grad 3) mit Ausschluss der Anastomoseninsuffizienzen traf dies zu.

Das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz zeigte mit $p=0.005$ eine signifikante Assoziation mit dem rezidivfreien Überleben. Die rezidivfreie 5-Jahres Überlebensquote betrug 35% in der Gruppe mit und 58% in der Gruppe ohne Anastomoseninsuffizienz. In der multivariaten Analyse bestätigte sich mit $p=0.041$ eine Signifikanz dieses Parameters, der Hazard Ratio betrug 1.80 (95% KI: 1.06-3.05).

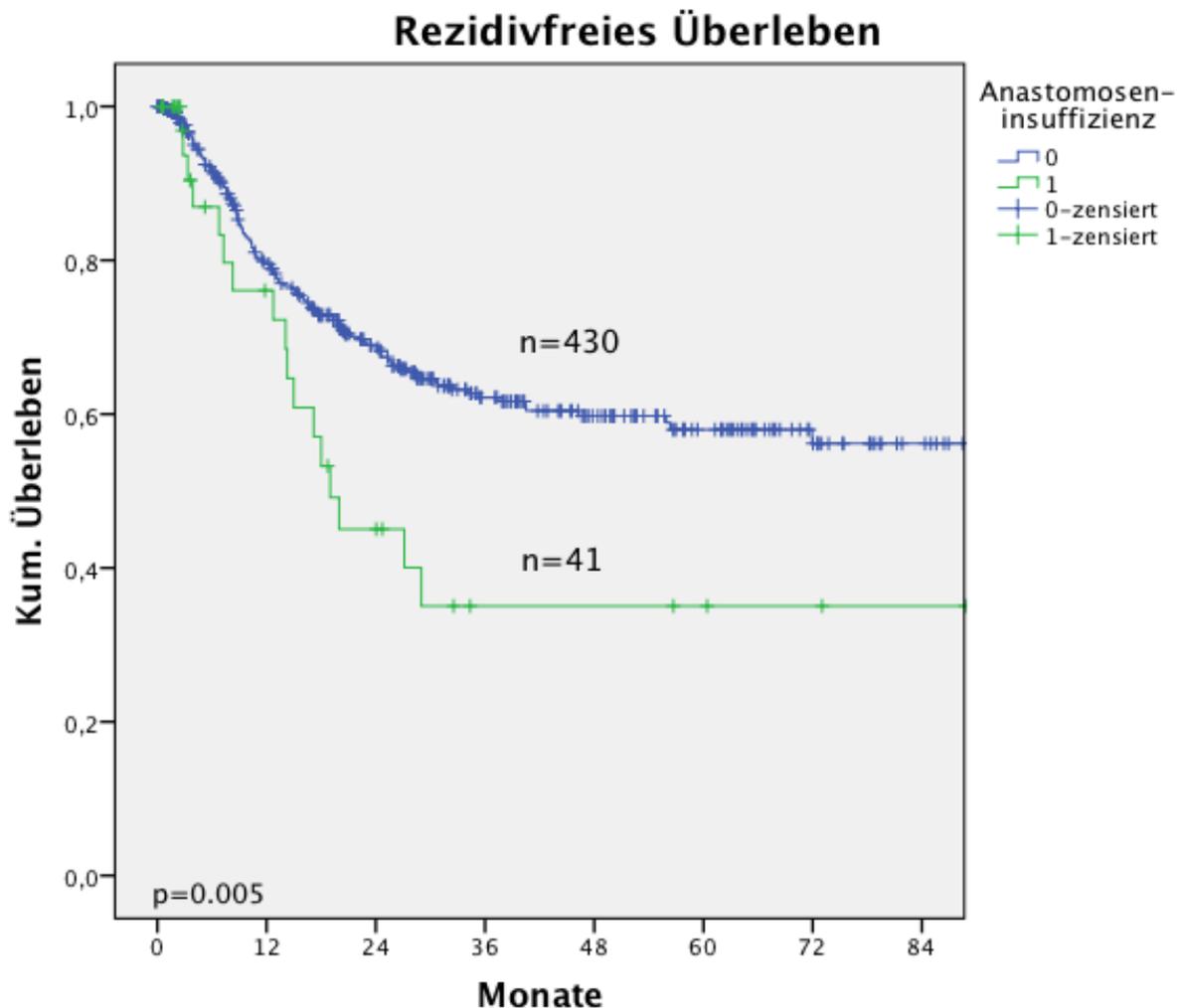


Abbildung 26: Rezidivfreies Überleben Patienten mit und ohne Anastomoseninsuffizienz

Tabelle 36: Rezidivfreies Überleben Patienten mit und ohne Anastomoseninsuffizienz

Anastomoseninsuffizienz	1-Jahr	3-Jahre	5-Jahre
Ja	76.1%	35.0%	35.0%
Nein	79.5%	62.2%	58.0%

Wie auch für das Gesamtüberleben konnte für das tumorfreie Überleben ein signifikanter Zusammenhang sowohl mit dem T-, N-, als auch UICC-Stadium gezeigt werden. In der multivariaten Analyse wurde das UICC-Stadium statt T- und N-Stadium verwendet und war hier ebenfalls hochsignifikant ($p < 0.001$). Der Hazard Ratio vom UICC-Stadium betrug 2.90 (95%KI: 1.99-4.23). Die 5-Jahres rezidivfreie Überlebensrate betrug im UICC-Stadium I 87%, im Stadium II 60% und im Stadium III 15%.

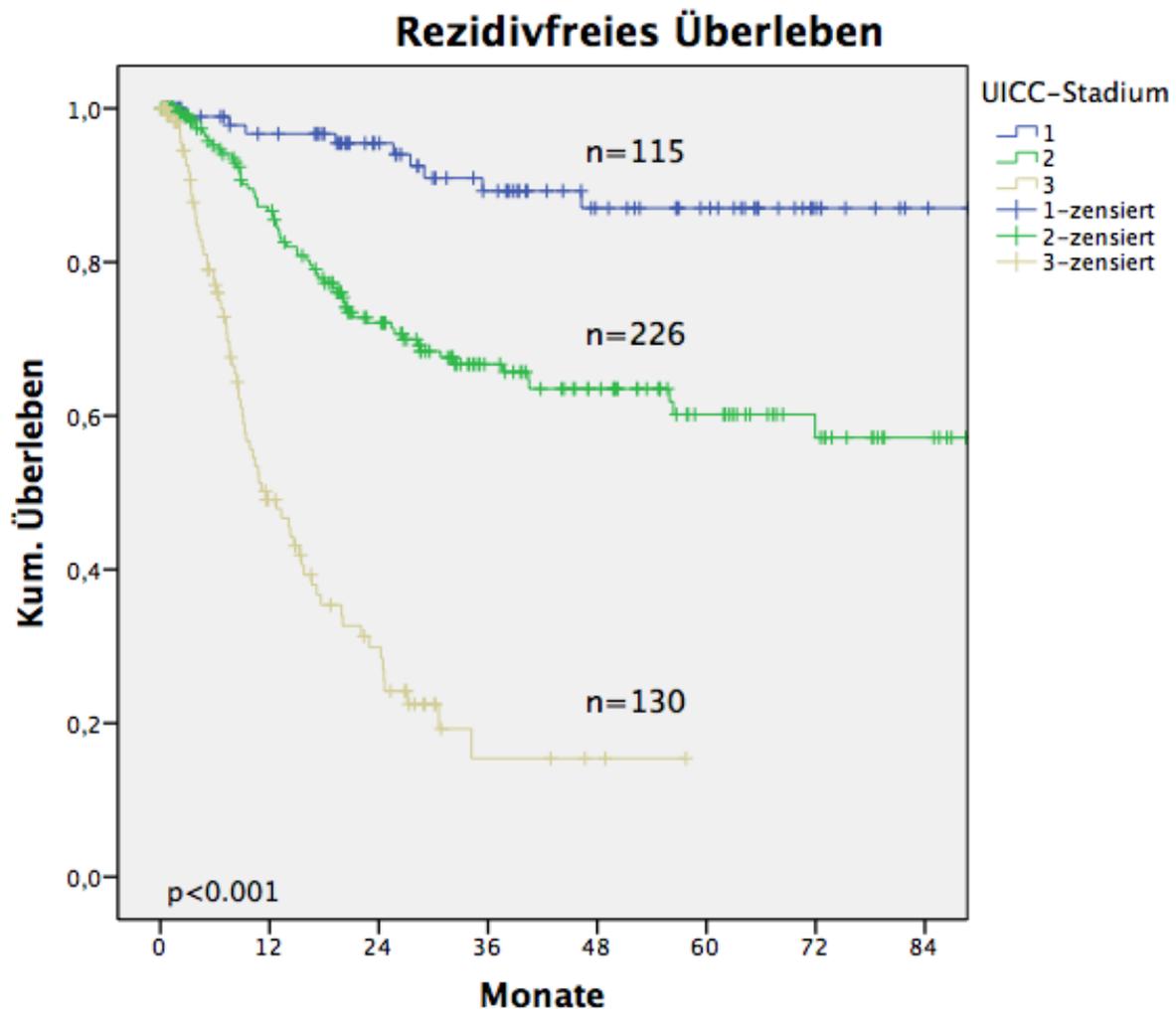


Abbildung 27: Rezidivfreies Überleben nach UICC-Stadium

Tabelle 37: Rezidivfreies Überleben nach UICC-Stadium

UICC-Stadium	1-Jahr	3-Jahre	5-Jahre
1	96,7%	89,3%	87,0%
2	86,7%	66,7%	60,2%
3	49,1%	15,4%	15,4%

Für Tumoren mit Vorhandensein eines schlechten Differenzierungsgrades, also einem G3-Grading, konnte ein signifikant kürzeres tumorfreies Überleben aufgezeigt werden ($p < 0.001$), in der multivariaten Analyse erreichte der Faktor mit $p = 0.044$ Signifikanz und wies ein Hazard Ratio von 1.57 auf (95%KI: 1.01-2.44).

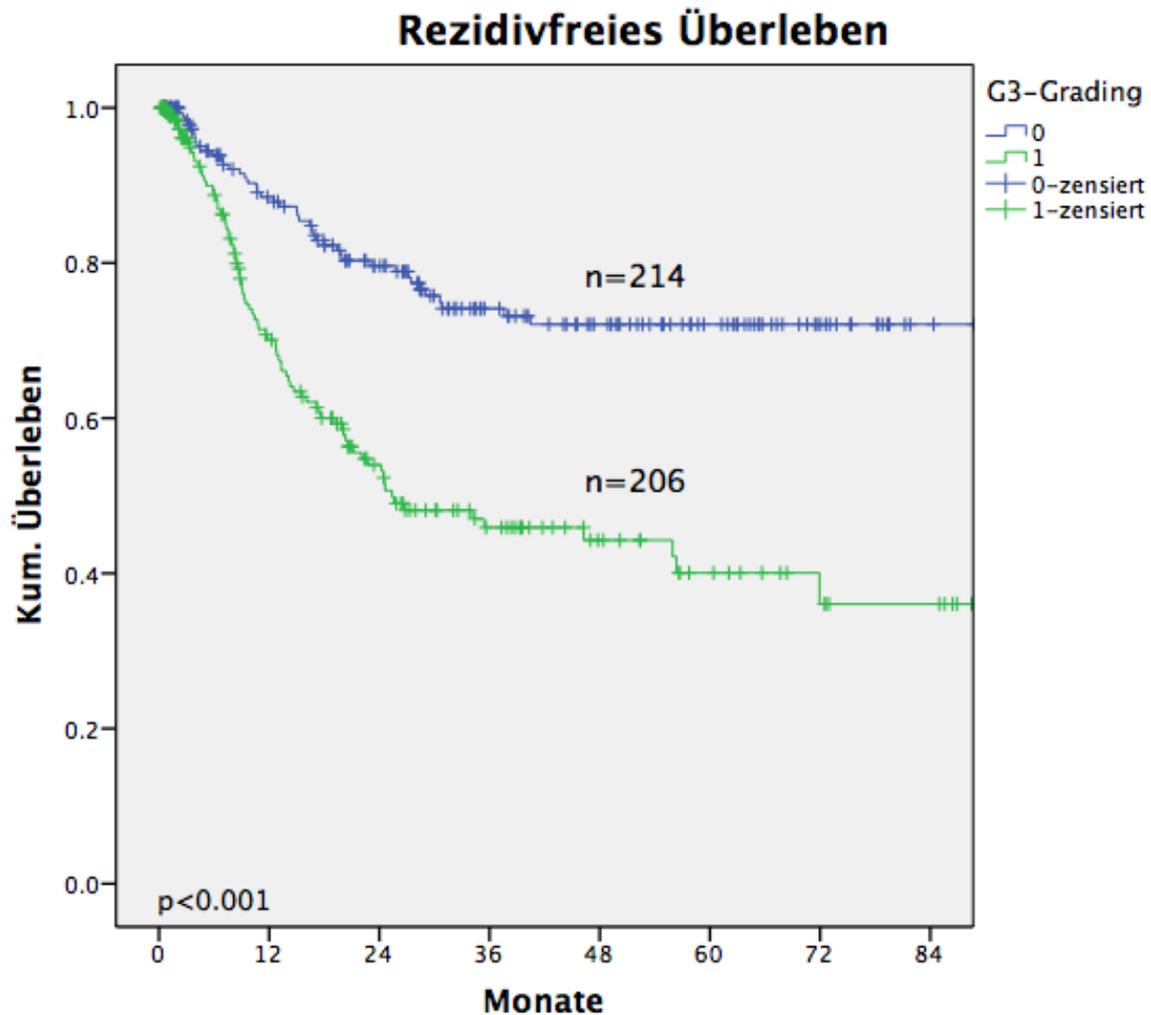


Abbildung 28: Rezidivfreies Überleben nach Tumorgrading

Tabelle 38: Rezidivfreies Überleben nach Tumorgrading

G3-Tumor	1-Jahr	3-Jahre	5-Jahre
Ja	70.3%	45.4%	39.6%
Nein	88,9%	75,7%	73,6%

Auch hier wurde eine zusätzliche Analyse für die Magenkarzinome anhand der Lauren-Klassifikation vorgenommen. Es konnte mit $p=0.003$ in der univariaten Analyse eine signifikante Assoziation mit dem tumorfreien Überleben gezeigt werden.

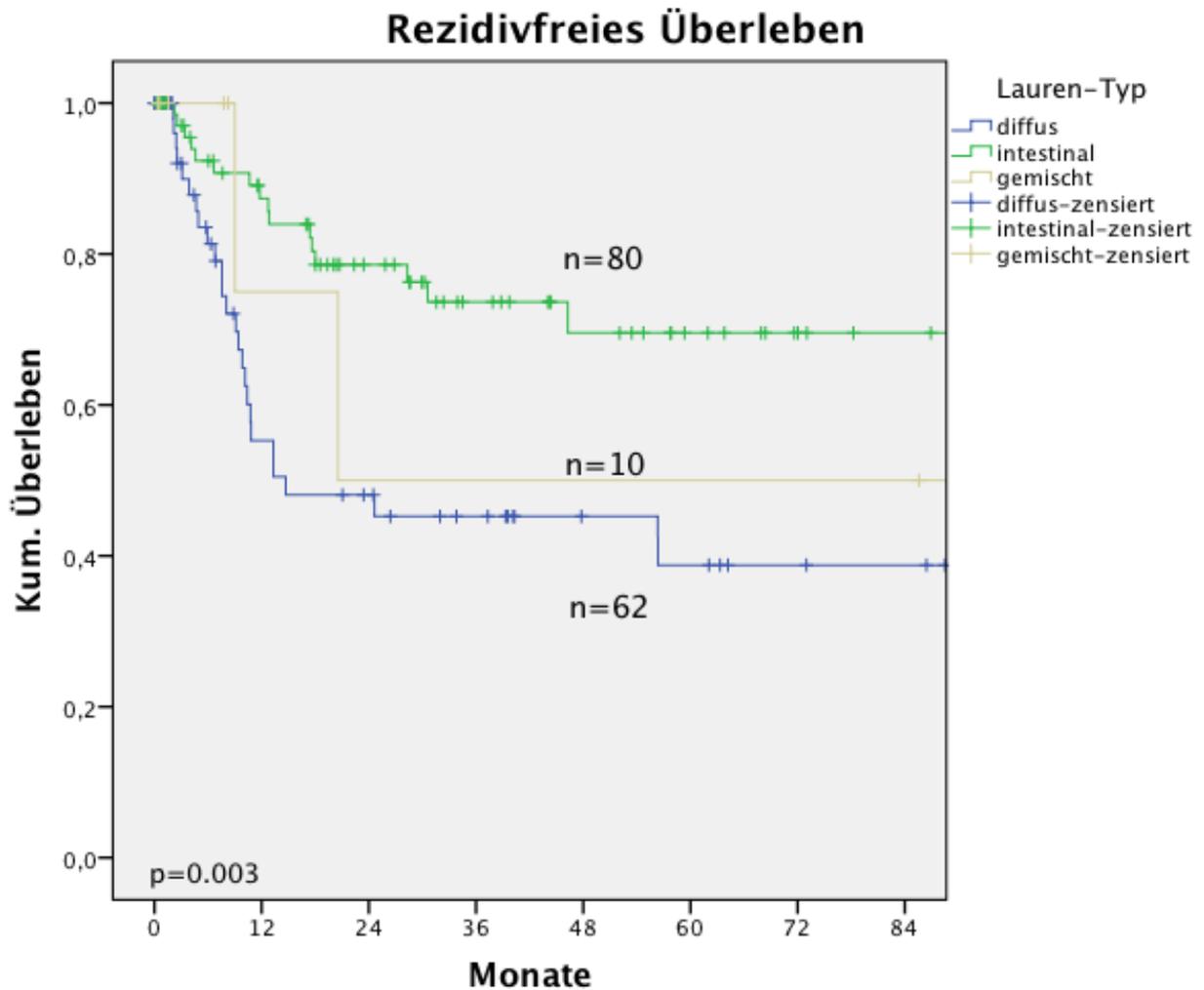


Abbildung 29: Rezidivfreies Überleben Magenkarzinome nach Lauren-Typ

Tabelle 39: Rezidivfreies Überleben Magenkarzinome nach Lauren-Typ

Lauren-Typ	1-Jahr	3-Jahre	5-Jahre
diffus	55.3%	45.2%	38.8%
intestinal	87.4%	73.6%	69.5%
gemischt	75.0%	50.0%	50.0%

Sowohl das Vorhandensein einer Gefäßinvasion (V=1) als auch Lymphgefäßinvasion im Sinne einer Lymphangiosis carcinomatosa (L=1) zeigte sich in der univariaten Analyse mit $p < 0.001$ hochsignifikant. Während in der multivariaten Analyse die Gefäßinvasion als unabhängiger Faktor eliminiert wurde, konnte die Lymphgefäßinvasion mit $p = 0.001$ und einem Hazard Ratio von 2.05 (95%KI: 1.31-3.22) als Prädiktor bestätigt werden.

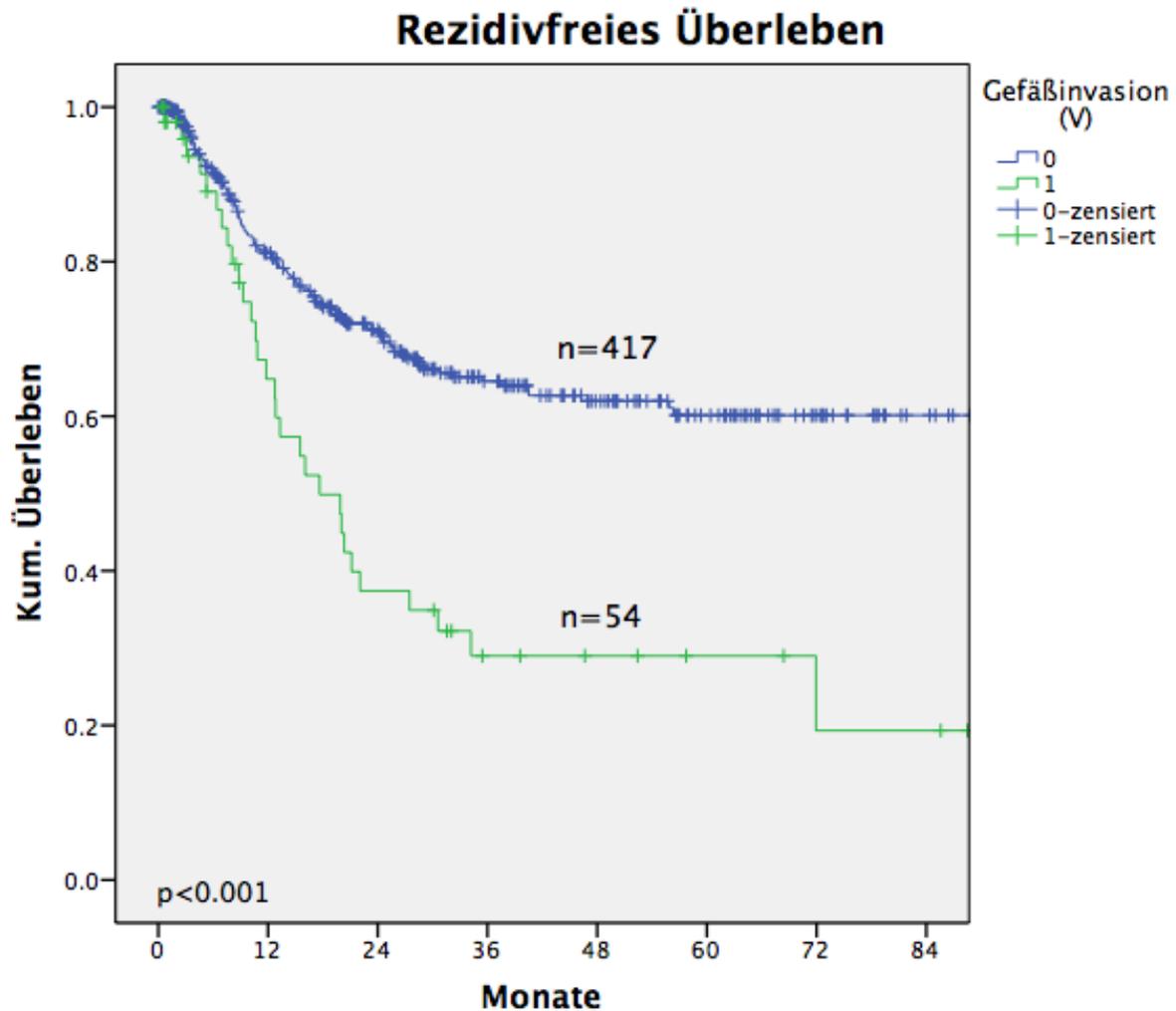


Abbildung 30: Rezidivfreies Überleben nach Vorhandensein Blutgefäßinvasion

Tabelle 40: Rezidivfreies Überleben nach Vorhandensein Blutgefäßinvasion

Blutgefäßinvasion	1-Jahr	3-Jahre	5-Jahre
Ja	64,8%	29,0%	29,0%
Nein	81,1%	64,5%	60,1%

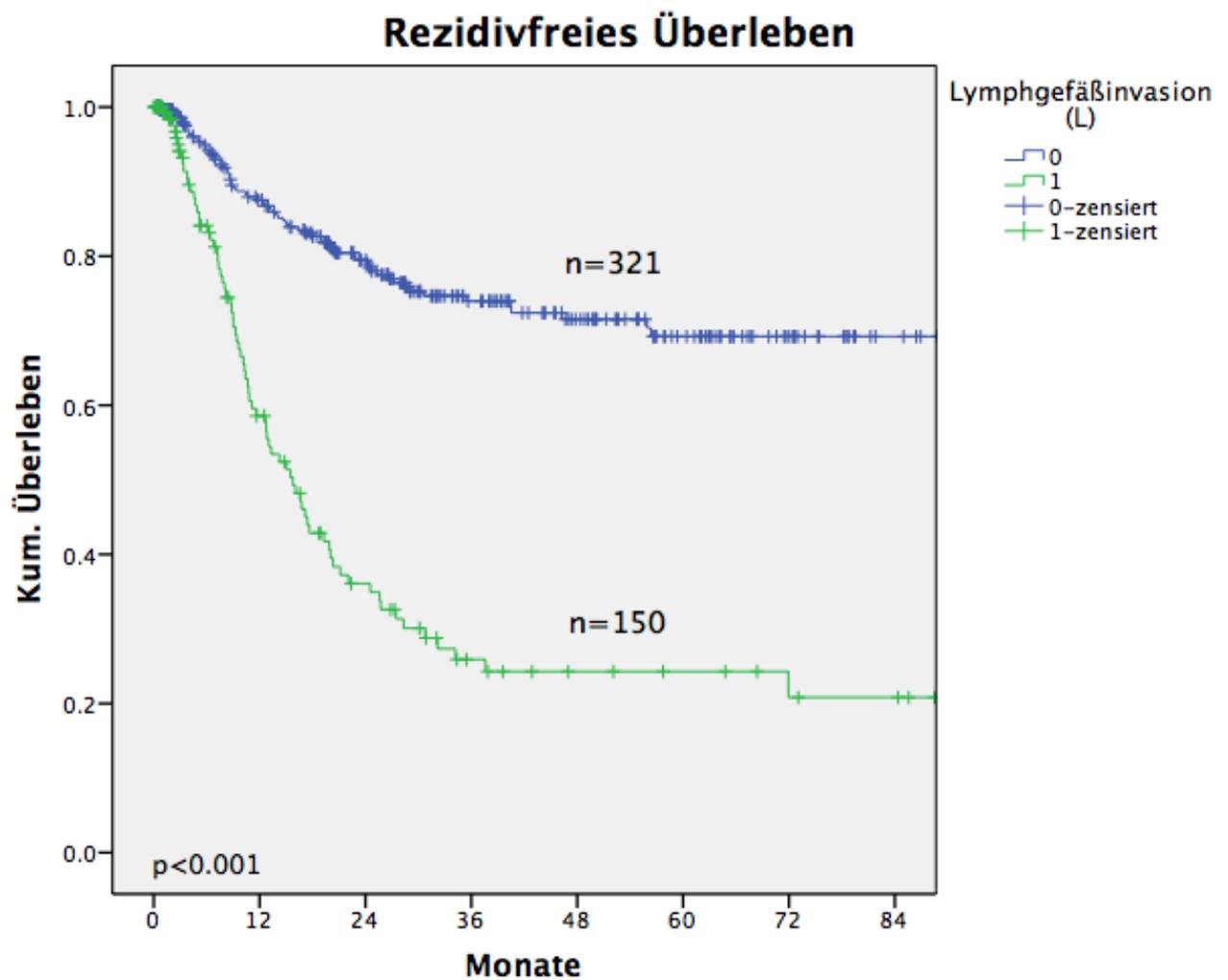


Abbildung 31: Rezidivfreies Überleben nach Vorhandensein Lymphgefäßinvasion

Tabelle 41: Rezidivfreies Überleben nach Vorhandensein Lymphgefäßinvasion

Lymphgefäßinvasion	1-Jahr	3-Jahre	5-Jahre
Ja	59,2%	24,5%	23,0%
Nein	87,7%	75,5%	70,7%

Der Resektionsstatus zeigte sich in der univariaten Analyse als signifikant mit dem rezidivfreien Überleben assoziiert ($p < 0.001$), wurde jedoch gegenüber anderen Parametern in der multivariaten Analyse als unabhängiger Faktor eliminiert.

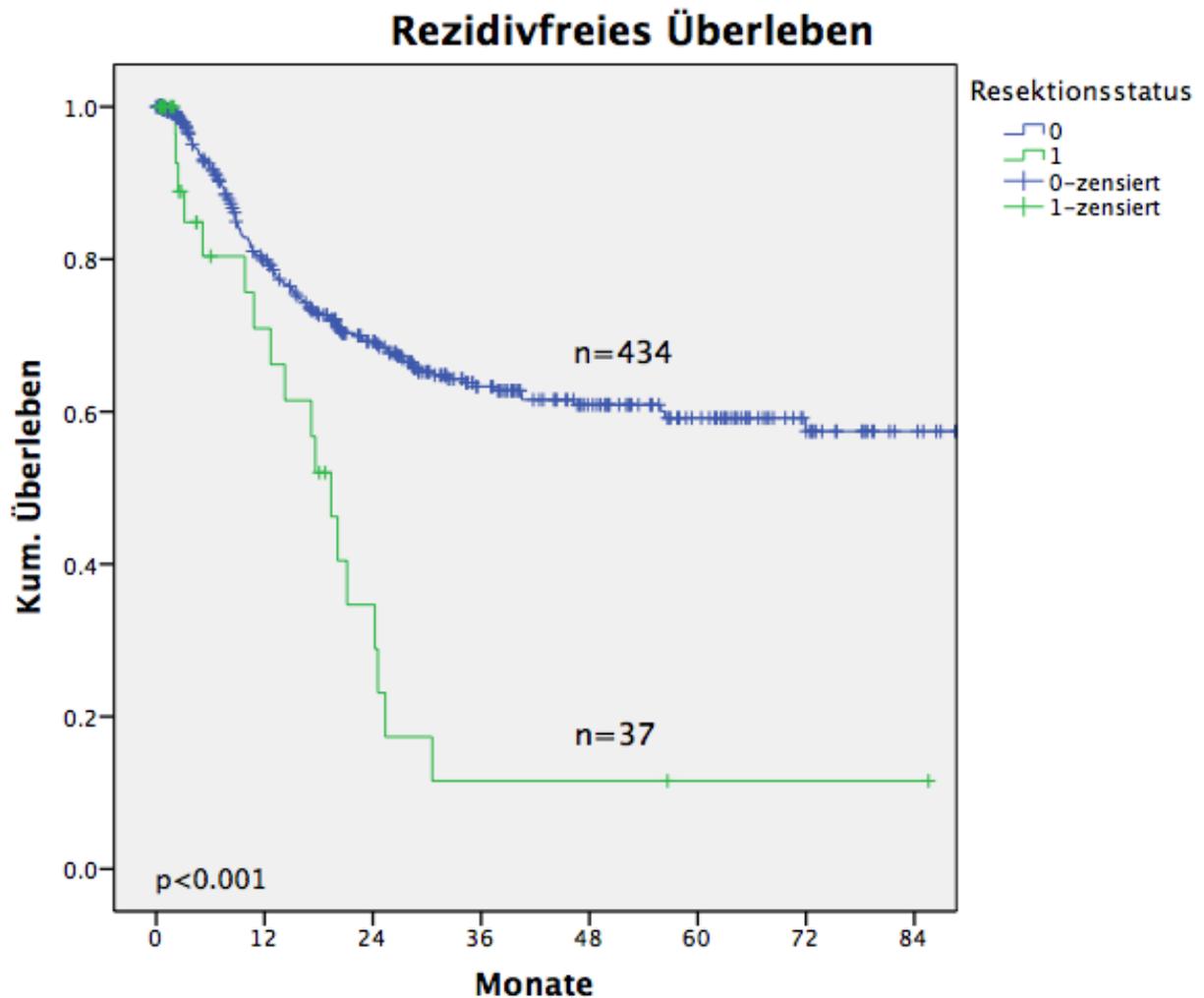


Abbildung 32: Rezidivfreies Überleben nach Resektionsstatus

Tabelle 42: Rezidivfreies Überleben nach Resektionsstatus

Resektionsstatus	1-Jahr	3-Jahre	5-Jahre
0	79,8%	63,3%	59,2%
1	70,9%	11,6%	11,6%

Die tabellarische Aufführung der Auswertungsergebnisse für das rezidivfreie Überleben ist in Tabelle 43 zu finden:

Tabelle 43: Univariate und multivariate Analyse von klinisch pathologischen Variablen, die mit rezidivfreiem Überleben assoziiert sind.

Variable	%	5-Jahres		Multivariate Analyse*	
		Rezidivfreie s Überleben (%)	Univariate Analyse <i>P</i>	<i>P</i>	Hazard Ratio (95% KI)
Geschlecht			0.720		
Männlich	75	53			
Weiblich	25	57			
BMI(Body Mass Index)			0.043	NS	
<30	79	52			
>30	21	70			
Patientenalter zum Resektionszeitpunkt			0.985		
≥ 60 years	68	57			
< 60 years	32	54			
Tumorlokalisation			0.529		
Ösophagus	47	54			
Magen	53	58			
Diabetes mellitus			0.260		
Ja	16	65			
Nein	84	55			
Kardiovaskuläre Erkrankung			0.731		
Ja	57	57			
Nein	43	55			

Pulmonale Erkrankung			0.516	
Ja	15	53		
Nein	85	57		
Leberzirrhose			0.169	
Ja	2	89		
Nein	98	56		
Niereninsuffizienz			0.540	
Ja	8	66		
Nein	92	56		
ASA Stadium			0.632	
I	4	50		
II	40	56		
III	54	59		
IV	2	29		
Neoadjuvante Chemotherapie			0.006	NS
Ja	53	51		
Nein	47	63		
Adjuvante Chemotherapie			0.007	NS
Ja	33	47		
Nein	67	62		
Mediane Resektionsdauer			0.217	
≥ 240 Minuten	69	53		
< 240 Minuten	31	64		

Intraoperative Transfusionen			0.847		
Ja	20	61			
Nein	80	55			
Komplikation (außer AI)			0.659		
Ja	26	54			
Nein	74	57			
Anastomoseninsuffizienz			0.005	0.041	1.80 (1.06-3.05)
Ja	9	35			
Nein	91	58			
T Stadium, %			< 0.001		
T1	20	84			
T2	17	60			
T3	60	45			
T4	3	46			
N Stadium, %			< 0.001		
N0	54	78			
N1	17	34			
N2	15	35			
N3	14	4			
UICC Stadium, %			< 0.001	< 0.001	2.90 (1.99-4.23)
I	24	87			
II	48	60			
III	28	15			
Schlecht differenziertes Karzinom (G3)			< 0.001	0.044	1.57 (1.01-2.44)

Ja	49	40			
Nein	51	74			
Vaskuläre Invasion			< 0.001	NS	
Ja	11	29			
Nein	89	60			
Lymphangiosis carcinomatosa			< 0.001	0.001	2.05 (1.31-3.22)
Ja	32	23			
Nein	68	71			
Resektionsränder			< 0.001	NS	
R1	8	12			
R0	92	59			
Histologischer Typ, %			0.798		
Adenokarzinom	82	58			
Plattenepithelkarzinom	18	48			

-
- Cox Regression multivariate Analyse beinhaltetete alle Variablen mit $P < 0.05$ in der univariaten Analyse. KI: Konfidenzintervall; NS, nicht signifikant; BMI, Body-Mass-Index; UICC, Union for International Cancer Control; ASA, American Society of Anesthesiologists

5 Diskussion

Die Standardtherapie von Magen- und Ösophaguskarzinomen besteht in der radikalen Tumorsektion, bei nahezu allen angewandten Operationsmethoden müssen Anastomosen durchgeführt werden, um die Kontinuität wiederherzustellen. Die Anastomoseninsuffizienz stellt eine ernste und schwerwiegende Komplikation nach diesen Eingriffen dar und geht mit einer Mortalität von bis zu 31% einher.¹¹¹ In Untersuchungen von Anastomoseninsuffizienzen nach Resektion von kolorektalen Karzinomen wurde ein Einfluss dieser Komplikation auch auf das tumorfreie Überleben der Patienten beschrieben, Patienten mit Anastomoseninsuffizienz schienen ein erhöhtes Risiko zu haben, ein Rezidiv zu erleiden. Die vorliegende Studie hatte das Ziel, ähnlichen Zusammenhang bei Tumoren des oberen Gastrointestinaltraktes, also Ösophagus-, AEG- und Magenkarzinomen zu untersuchen.

5.1 Limitierung der Untersuchung

Zunächst muss darauf hingewiesen werden, dass es sich bei dieser Arbeit um eine retrospektive Datenanalyse über den Zeitraum von 7 Jahren handelt und damit gewisse Einschränkungen einhergehen. Anders als bei einer prospektiven Studie ist die Datenerhebung zum Zeitpunkt der Studiendurchführung bereits abgeschlossen und diese ist unter Umständen nicht standardisiert erfolgt. Daraus kann folgen, dass die Daten nicht bei allen Patienten vollständig sind und nicht bei jedem Patienten die gleichen Kriterien zur Erhebung angelegt wurden.

5.2 Patientenkollektiv

5.2.1 Alter und Geschlecht

Das Patientenkollektiv in der vorliegenden Studie war überwiegend männlich mit einem Verhältnis von 2,9:1. Aufgeteilt nach Tumorentitäten entspricht das vorhandene Verhältnis von 4,7:1 bei den Ösophaguskarzinomen und 2,3:1 bei den Magenkarzinomen den gängigen Angaben in Literatur und Publikationen.^{72,116} In den aktuellen Statistiken vom Robert-Koch Institut wird das Verhältnis an

Neuerkrankungen männlich zu weiblich bei Magenkarzinomen mit etwa 1,5:1 und bei Ösophaguskarzinomen mit 4:1 angegeben, dies liegt anteilig auch an der unterschiedlichen Verteilung bekannter Risikofaktoren, wie beispielsweise Rauchen oder Alkoholkonsum. Der Anteil männlicher Patienten bei den Magenkarzinomen in unserem Kollektiv liegt etwas höher als in dieser Statistik.⁴

Sowohl bei den Ösophagus-, als auch Magenkarzinomen betrug das Alter zum Operationszeitpunkt im Median 65 Jahre. Dies entspricht beim Ösophaguskarzinom den Daten aus den großen Krebsregistern in Deutschland, hier betrug das mediane Diagnosealter zwischen 63-66, je nach regionalem Register. Bei den Magenkarzinomen lag das mediane Diagnosealter in den Krebsregistern zwischen 68 und 72 Jahre, hier liegt das Alter im Studienkollektiv niedriger.⁷² Eine mögliche Erklärung wäre der regionale Unterschied Berlins mit einer besseren medizinischen Versorgungsstruktur und damit früheren Erkennung als zum Beispiel in Brandenburg mit einem medianen Diagnosealter von 68. Des Weiteren ist durch die Kriterien zum Ein- und Ausschluss in die Studie bereits eine Vorselektion erfolgt, die beispielsweise fortgeschrittenere Karzinome oder inoperable Tumoren bei älteren Patienten ausschließt. In einer größeren polnischen Studie mit ähnlichen Kriterien lag das mediane Alter mit 63,7 nah an dem in der vorliegenden Arbeit.¹¹⁷

5.2.2 BMI

Nach Kriterien der WHO lag bei einem Großteil der Patienten (54%) ein zu hoher BMI vor, bei 19% bestand bereits eine manifeste Adipositas. Es sollten für BMI-Analysen jedoch altersgerechte BMI-Grenzen gewählt werden, da der BMI auch bei normalernährten Menschen mit zunehmendem Alter zunimmt.

Angesichts der Altersverteilung der Patienten, bei der die 7. Lebensdekade die vorherrschende ist, müssen diese Zahlen als weitgehend identisch der BMI-Verteilung in der entsprechenden Altersgruppe der Normalbevölkerung gewertet werden.¹¹⁸ Lediglich der Anteil der unterernährten Patienten liegt mit 3% etwas über dem zu erwartenden Wert von 1%, hier ist der konsumierende Charakter der Erkrankungen eine mögliche Erklärung.

5.2.3 Komorbiditäten und ASA Stadium

Die Rate an kardiovaskulären Erkrankungen (inklusive arteriellem Hypertonus) liegt mit 56,7% deutlich höher als in Vergleichsarbeiten sowohl für das Magen-, als auch Ösophaguskarzinom, hier findet man Werte zwischen 30% und 40%. Während die anderen Morbiditäten von der Häufigkeit den Angaben aus Vergleichsarbeiten entsprechen, ist die ASA-Stadieneinteilung des vorliegenden Patientenkollektivs höher. So entsprechen in einer Studie von Jung et al. zu Patienten, die sich einer karzinombedingten Gastrektomie unterzogen, 34% der Patienten dem ASA-Stadium 1, 61% der Patienten dem ASA-Stadium 2, 4,6% der Patienten dem ASA-Stadium 3 und keine der 890 Patienten dem ASA-Stadium 4. Demgegenüber stehen in der vorliegenden Studie lediglich 4,2% der Magenkarzinome mit ASA-Stadium 1, dafür 47,9% im ASA-Stadium 3 und 2,5% im ASA-Stadium 4. Bei Ösophaguskarzinomen gibt es je nach Studie sehr verschiedene Angaben zum Morbiditätszustand der Patienten. Während in einer japanischen Untersuchung von 5345 Patienten, die sich einer Ösophagektomie unterzogen, lediglich 7,3% der Patienten ein ASA-Stadium von 3 und höher vorwies, beträgt dieser Anteil bei einer Untersuchung der in der Datenbank der amerikanischen Gesellschaft der Thoraxchirurgen erfassten Ösophagusresektionen mit über 7595 Patienten über 60% und damit ähnlich hoch wie in vorliegender Arbeit.^{119,120} Jedoch wurden in der letztgenannten Studie jegliche Ösophagusresektionen ohne Verwendung weiterer Kriterien verwendet. In westlichen Arbeiten, die ähnliche Ein- und Ausschlusskriterien wie die vorliegende verwendeten und damit ein besser vergleichbares Patientenkollektiv erhielten, wird ein Anteil von 16,7%-30% der Patienten mit einem ASA-Stadium von 3 und mehr angegeben, sodass das Kollektiv auch der Ösophaguskarzinome dieser Studie mit 62% deutlich höher liegt.

5.2.4 Tumorentitäten und Operationsmethoden

Die Aufteilung der Karzinome des gastroösophagealen Überganges erfolgte anhand der Siewert-Klassifikation in die Gruppen Magen- und Ösophaguskarzinome. Die Siewert-I Karzinome, welche distalen Ösophaguskarzinomen mit Ausdehnung in die Übergangszone entsprechen, werden wie auch die übrigen distalen Ösophaguskarzinome abdomino- oder transthorakal reseziert und daher den

Ösophaguskarzinomen zugeordnet.¹²¹ Bei den resultierenden 222 Tumoren der Gruppe Ösophaguskarzinome lag der Anteil von Plattenepithelkarzinomen mit 37% leicht höher als in vergleichbaren Arbeiten, wo Werte zwischen 25% und 33% angegeben werden. Es muss angemerkt werden, dass in Deutschland und einigen anderen westlichen Ländern der Anteil der Plattenepithelkarzinome zunehmend ist und daher teilweise große regionale und zeitliche Unterschiede berücksichtigt werden müssen.^{122,123} In neueren europäischen Arbeiten ist der Anteil an Plattenepithelkarzinomen ähnlich der in unserem Kollektiv.¹²⁴ Es wurde in nahezu allen diesen Fällen (90,54%) eine abdominothorakale Ivor-Lewis-Resektion durchgeführt, dies ist auch aus anderen abdominalchirurgischen Zentren bekannt.¹²² Inklusive der Siewert II und III Tumoren handelte es sich bei 249 Patienten und damit 52,9% der Patienten um Magenkarzinome, auch die Verteilung der Operationsmethoden mit 74% totalen bis erweiterten Gastrektomien entspricht den gängigen Angaben in der Literatur.^{65,108}

5.2.5 Tumoreigenschaften

Im Vergleich mit Kollektiven aus westlichen Ländern zeigt sich ein größerer Anteil des klinischen Stadiums II nach UICC, 7. Edition für die Magenkarzinome. Unter Berücksichtigung des Ausschlusses von Erkrankungen im Stadium IV stellt das Stadium III in Kollektiven von Magenkarzinomen mit beispielweise 43% in einer amerikanischen Datenbankanalyse von McGhan et al. den Großteil der Patienten dar.¹²⁵ Dieser Anteil betrug in unserem Kollektiv nur 29%. Bei den Ösophaguskarzinomen entspricht die Verteilung weitgehend den Literaturangaben.¹⁰²

Die Beobachtung, dass die Plattenepithelkarzinome des Ösophagus aufgrund ihrer proximaleren Lage und früherer Klinik in einem früheren Stadium erkannt werden, kann nach unseren Zahlen nicht bestätigt werden.¹²⁶ Eine mögliche Erklärung ist die Selektion von Patienten mit distaleren Tumoren durch die disziplinäre Aufteilung in Thoraxchirurgie und Abdominalchirurgie.

Die R0-Resektionsrate unter Berücksichtigung des Ausschlusses von R2-Resektionen ist vergleichbar mit der anderer spezialisierter Zentren. So ist die R0-

Resektionsrate der Ösophaguskarzinome mit 7,2% identisch mit der einer belgischen Studie von Lerut et al.¹²² Auch bei den Magenkarzinomen stimmt die R0-Rate von 8,4% nahezu überein mit 8,2% in einer großen taiwanesischen Unicenteranalyse mit kurativer Intention.¹²⁷

Die Rate undifferenzierter Tumoren, entsprechend einem G3-Grading, liegt mit 60% bei den Adenokarzinomen beider Tumorentitäten im Bereich der Literaturangaben.^{122,128}

Auch der niedrigere Anteil von 29,6% innerhalb der Plattenepithelkarzinome des Ösophagus entspricht Angaben aus vergleichbaren Kollektiven.¹²⁹

Die Magenkarzinome sind in unserem Kollektiv annähernd gleich auf diffuse und intestinale Typen nach der Klassifikation von Lauren verteilt, entsprechend auch den Ergebnissen von Siewert et al. in einer großen deutschen Studie.⁶⁵

Die mehrfach beschriebene Beobachtung, dass der Anteil diffuser Karzinome bei den Frauen höher als bei den Männern ist, konnte sich nach Aufteilung nach Geschlecht auch in unserem Kollektiv bestätigen.¹³⁰

5.2.6 Multimodale Therapie

Etwa 50% der Magenkarzinompatienten erhielten bei fortgeschrittenem Stadium eine neoadjuvante Behandlung, welche bei 30% der Gesamtpatienten adjuvant fortgesetzt wurde. Dies entspricht angesichts der überwiegenden Anzahl fortgeschrittener Tumorstadien mit >70% UICC II+III im vorliegenden Kollektiv den europäischen Leitlinien und der hier gängigen Praxis, während die perioperative Chemotherapie im nordamerikanischen Raum noch nicht in diesem Ausmaß einen integralen Teil der Therapie des Magenkarzinoms darstellt.¹³¹ Im Vergleich mit asiatischen Studien muss angemerkt werden, dass es in Deutschland keine nationalen Screeningprogramme gibt und daher die Diagnose eines Magenkarzinoms meist in wesentlich fortgeschrittenerem Stadium erfolgt.

Bei den Adenokarzinomen des Ösophagus stellt sich die Verteilung der multimodalen Therapie in unserem Kollektiv ähnlich dem Magenkarzinom dar. Da auch die großen Studien, die einen Überlebensvorteil einer perioperativen Chemotherapie gegenüber der alleinigen Operation zeigten, distale Ösophagustumoren und Magentumoren zusammen untersuchten, wird in Bezug auf die multimodale Therapie oft ähnlich

verfahren.^{69,70} Bei den Plattenepithelkarzinomen wurde bei 63% der Patienten eine neoadjuvante Radiochemotherapie durchgeführt, entsprechend der regionalen Praxis in westeuropäischen Ländern, basierend auf großen prospektiven Untersuchungen.^{84,85} Auch in großen amerikanischen Studien zu Ösophaguskarzinomen liegt der Anteil neoadjuvant behandelter Tumoren unabhängig vom histologischen Typ bei etwa 50%.^{102,120}

5.2.7 Komplikationen und Mortalität

Als Komplikationen wurden, folgend der Definition von Clavien et al., alle Abweichungen vom idealen Verlauf erfasst. Die Rate war bei den Ösophaguskarzinomen mit 62% deutlich höher als bei den Magenkarzinomen mit 36%. Dies entspricht der Tatsache, dass chirurgische Resektionen am Ösophagus aufgrund technischer und anatomischer Umstände mit einer deutlich höheren Morbidität und auch Mortalität einhergehen. Die Komplikationsrate bei den Resektionen des Ösophagus ist im Vergleich mit einer Studie von Lerut et al., die ebenfalls alle definitionsgemäßen Komplikationen in einem ähnlichen Kollektiv erfassten und hier 70,3% angaben, niedriger. Zwar liegt der Anteil schwerer Komplikationen (ab Accordion 3) mit 47,7% gegenüber 34,7% und die Krankenhausmortalität der Ösophaguskarzinome in unserem Kollektiv mit 6,3% gegenüber 1,4% höher, jedoch ist das vorliegende Patientengut bei Vergleich des ASA-Stadiums wesentlich morbider.¹²²

Die Komplikationsrate bei den Magenresektionen liegt mit 36% höher als die Ergebnisse in publizierten Zentrumsstudien, welche 15-25% betragen. Auch die Mortalität liegt mit 4,8% höher, hier geben die verschiedene Autoren Werte zwischen 0,6% und 3,5% an.^{91,95,132} Jedoch fällt auch hier im Vergleich der Patientenkollektive die deutlich schlechtere präoperative medizinische Verfassung in der vorliegenden Studie auf, die eine mögliche Erklärung für die relativ hohe Morbidität und Mortalität ist.

5.2.8 Anastomoseninsuffizienzen

Lediglich eine von 41 Anastomoseninsuffizienzen entsprach mit einem Accordion-Schweregrad von 2 einer leichten Komplikation, während 98% der Insuffizienzen einen Grad von 3 und mehr aufwiesen. Dies zeigt nochmals die Schwere und Bedeutung des Auftretens einer Anastomoseninsuffizienz für den postoperativen Verlauf. 47% der Anastomoseninsuffizienzen konnten ohne Revisionsoperation durch endoskopisches Stenting behandelt werden konnten. Erwartungsgemäß lag die Insuffizienzrate bei den Ösophaguskarzinomen mit 12,6% deutlich höher als 5,2% bei den Magenkarzinomen. Auch in der Literatur werden bei Ösophaguskarzinomen Insuffizienzraten von 10-21% angegeben, in einer Vergleichsarbeit aus einer deutschen Universitätsklinik beträgt sie 14,2%.^{102,119,120,129} Bei den Magenkarzinomen gibt es je nach Studie aus großen Zentren Angaben von 2-11%, die Insuffizienzrate in unserer Untersuchung ist also auch hier vergleichbar.^{65,91,95,103,107,108,133}

Die Mortalität der Anastomoseninsuffizienz lag in unserem Kollektiv bei 14,6%. Da es hier sehr verschiedene Angaben in der Literatur von 0-35% gibt, ist ein Vergleich schwierig.^{111,134}

5.3 Risikofaktoren Anastomoseninsuffizienz

Der Anteil der Tumorentitäten, Magen- und Ösophaguskarzinome unterscheidet sich signifikant zwischen den Gruppen mit und ohne Anastomoseninsuffizienz. Da die Insuffizienzrate aus technischen und anatomischen Gründen bei Ösophagusresektionen deutlich höher ist als bei Magenresektionen, erklärt sich hierdurch der Unterschied, der sich folglich auch bei den Operationsmethoden zeigt. In der Gruppe mit Anastomoseninsuffizienz ist der Anteil an Plattenepithelkarzinomen signifikant größer als in der Vergleichsgruppe. Auch dieser Unterschied lässt sich durch den höheren Anteil an Ösophaguskarzinomen erklären, da nahezu alle Plattenepithelkarzinome des Gesamtkollektivs zu den Ösophaguskarzinomen gehören.

Weder hohes Alter, noch das Vorhandensein eines Übergewichtes konnte als möglicher Risikofaktor einer Anastomoseninsuffizienz identifiziert werden, für beide

Faktoren gibt es in der Literatur Angaben zur Assoziation mit einem erhöhten Risiko für eine Anastomoseninsuffizienz.^{108,135}

Während in einer Arbeit von Kassis et al. in der univariaten Analyse sowohl Diabetes, kardiovaskuläre und pulmonale Vorerkrankungen sowie Niereninsuffizienz und auch ein hohes ASA-Stadium mit Anastomoseninsuffizienz assoziiert war, identifizierte die multivariate Analyse nur die kardiovaskulären Vorerkrankungen und die Niereninsuffizienz als Risikofaktor. In unserem Kollektiv konnte eine Assoziation der Anastomoseninsuffizienz lediglich mit pulmonalen Komorbiditäten und dem ASA-Stadium gezeigt werden, in der multivariaten Analyse blieb die pulmonale Morbidität mit einem Hazard Ratio von 2,3 als Risikofaktor bestehen. Auch Deguchi et al. konnten in ihrer Arbeit pulmonale Morbidität als unabhängigen Risikofaktor für das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz identifizieren.

Es wird angenommen, dass besonders bei hohen abdominalen Eingriffen, wie Gastrektomien oder Ösophagusresektionen die schmerzbedingte Reduktion der Atemfunktion besonders bei Patienten mit vorbestehenden pulmonalen Erkrankungen eine schlechte Oxygenierung und Kreislagsituation zur Folge hat und eine verminderte Gewebperfusio und –oxygenierung im Anastomosenbereich zu einer Wundheilungsstörung bis zur Anastomosenischämie und in der Folge zur Ausbildung einer Anastomoseninsuffizienz führen kann. Dieser kausale Zusammenhang wurde sowohl experimentell, als auch klinisch gezeigt und erklärt die Bedeutung von kardiovaskulärer und pulmonaler Morbidität, aber auch des ASA-Stadiums als unspezifische Einschätzung des medizinischen Zustandes des Patienten. Migita et al. zeigten in ihrer Untersuchung, dass nicht das bloße Vorliegen eines Diabetes Mellitus, sondern eher ein erhöhter HbA1c-Spiegel als Zeichen eines schlecht eingestellten Blutzuckerspiegels, der nachgewiesenermaßen einen schlechten Einfluss auf Wundheilung im Allgemeinen hat, einen Risikofaktor für das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz darstellt.¹⁰⁷

In unserer Auswertung waren weder die Dauer der Operation noch die Notwendigkeit intraoperativer Transfusionen Parameter, die sich in den Gruppen signifikant voneinander unterschieden. Andere Autoren konnten Operationsdauer und Gabe von Bluttransfusionen als Risikofaktor für das Auftreten einer Insuffizienz identifizieren.^{108,109} Für die Gabe von Transfusionen ist der mögliche Erklärungsansatz erneut die schlechte medizinische und Kreislagsituation der

Patienten und der Einfluss auf die Perfusion und Oxygenierung der Anastomosenregion intra- und postoperativ. In Arbeiten von Kassis et. al. und Migita et al. wurde die Operationsdauer als Risikofaktor in der multivariaten Analyse eliminiert. Die Dauer der Operation sollte nicht als einzig direkt wirkender Einflussfaktor auf das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz gesehen werden, eine lange Operationsdauer kann oftmals Ausdruck technischer Probleme, insbesondere bei der Anastomose, sein. Migita et al. konnten den signifikanten Einfluss technischer Probleme bei der Anastomose auf das Auftreten einer Insuffizienz zeigen.^{107,120}

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Erhalt von multimodaler Therapie, der niedrigere Anteil von Patienten in der Gruppe mit Anastomoseninsuffizienz, die eine neo- und adjuvante Therapie erhielten, ist zumindest anteilig auf den höheren Anteil von Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus in dieser Gruppe zurückzuführen, welche im Gesamtkollektiv nur in 5% perioperativ behandelt wurden. Im Gegensatz hierzu konnten Bickenbach et al. in ihrer Studie eine signifikant höhere Rate an Anastomoseninsuffizienzen nach neoadjuvanter Therapie von Magenkarzinomen zeigen, während Deguchi et al. dies ebenfalls nicht nachweisen konnten.¹³⁵

Während, entsprechend auch anderer Arbeiten, keine Assoziation von Tumoreigenschaften wie der Infiltrationstiefe oder des Lymphknotenbefalls mit dem Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz gezeigt werden konnte, stellte sich der Resektionsstatus in der multivariaten Analyse als unabhängiger Risikofaktor heraus. Hier betrug der Hazard-Ratio 3,2 mit einem 95%-Konfidenzintervall von 1,34 – 7,68. Der Resektionsstatus ist weder bei oberen noch unteren gastrointestinalen Anastomosen nach Tumorresektionen ein bekannter Risikofaktor, Literaturrecherche der Arbeiten zu Risikofaktoren für Anastomoseninsuffizienzen, auch bei Kolonresektionen, erbrachte, dass dieser Zusammenhang bisher kaum untersucht wurde. In einer 1992 publizierten Studie von Patil et al. zu Ösophagusresektionen wurde ein signifikanter Zusammenhang erstmals beschrieben, Folgearbeiten schlossen diesen Faktor jedoch nicht mehr in ihre Analysen ein.¹³⁶ Eine 2001 veröffentlichte Studie von Blewett et al. zum Vergleich der Insuffizienzraten zervikaler und thorakaler Anastomosen nach Ösophagusresektionen zeigten zwar eine

höheren Anteil R1 resezierter Tumoren in der Gruppe der thorakalen Anastomosen, die auch eine höhere Insuffizienzrate aufwiesen, jedoch reichte die Anzahl der Fälle nicht aus, um Signifikanz zu erreichen und die Studie war nicht darauf ausgelegt, solche Risikofaktoren zu identifizieren.¹³⁷

Ein möglicher Erklärungsansatz für eine Bedeutung des Resektionsstatus für das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz ist das mikroskopische Vorhandensein von Tumorzellen im Anastomosenrand, die einen negativen Einfluss auf die Anastomosenheilung und ihre Integrität haben. Es sind weitere klinische und experimentelle Untersuchungen notwendig, um die Bedeutung des Resektionsstatus zu bestätigen. Zukünftige Arbeiten, die sich mit Risikofaktoren für Anastomoseninsuffizienzen auseinandersetzen, sollten den Resektionsstatus als möglichen Faktor berücksichtigen.

5.4 Überlebensanalysen

Es wurde analog der Literatur, sowohl für das Magen-, als auch Ösophaguskarzinom keine signifikante Korrelation des Alters oder des Geschlechtes mit dem Gesamt- oder rezidivfreien Überleben gezeigt.^{65,117,122,124,128-130,138}

Auch der BMI zeigte keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben, Bickenbach et al. kamen in einer Untersuchung der Adipositas bei Magenkarzinompatienten zu einem ähnlichen Ergebnis.¹³⁵ In unserem Kollektiv bestand kein unabhängiger Zusammenhang von Übergewicht mit rezidivfreiem Überleben. Dies ist in der Literatur selten untersucht worden, da Rieu et al. kommen in einer Analyse von Ösophaguskarzinomen zum selben Ergebnis.¹²⁴

Keine der untersuchten Komorbiditäten zeigte eine signifikante Korrelation zum Gesamtüberleben, pulmonale Morbidität zeigte in der univariaten Analyse eine Assoziation zu kürzerem Gesamtüberleben, wurde jedoch in der multivariaten Analyse eliminiert. Backemar et al. untersuchten Komorbiditäten und deren Einfluss auf Gesamtüberleben bei Patienten mit Ösophaguskarzinom und konnten dies ebenfalls zeigen.¹³⁹

Im Gegensatz dazu konnten Rizk et al. einen signifikanten Einfluss von Diabetes auf das Gesamtüberleben nach Resektion von Ösophaguskarzinomen nachweisen.¹⁰²

In unserer Untersuchung zeigte sich das ASA-Stadium als unabhängiger Einflussfaktor auf das Gesamtüberleben. Sierzega et al. und Yoo et al. nutzten zwar

in ihren Untersuchungen nicht das ASA-Stadium sondern den ECOG-Performance Status, jedoch gibt auch dieser einen Überblick über die Morbidität und den allgemeinen medizinischen Zustand des Patienten. In beiden Arbeiten wurde ein signifikanter Einfluss auf das Gesamtüberleben gezeigt.^{117,138}

Angesichts der Funktion der ASA-Stadieneinteilung, auch eine Aussage über die vitale Gefährdung des Patienten durch seine Morbiditäten zu treffen, ergibt sich daraus prognostische Aussagekraft für das Gesamtüberleben.

Weder Komorbiditäten noch die ASA-Stadieneinteilung zeigten einen signifikanten Einfluss auf das rezidivfreie Überleben. Während in der Literatur wenige Untersuchungen von einzelnen Morbiditäten gefunden wurden, kommen andere Arbeiten zu dem gleichen Ergebnis, dass die allgemeine Morbidität und der medizinische Zustand, ausgedrückt in ASA- oder ECOG-Stadium, keinen Einfluss auf das rezidivfreie Überleben haben.^{122,124,128}

Multimodale Therapie zeigte bei Testung ohne Berücksichtigung des Tumorstadiums keine Korrelation mit dem Gesamtüberleben, dies wurde bereits in mehreren Studien, sowohl zum Magen- als auch Ösophaguskarzinom, gezeigt.^{140,102} Perioperative Chemotherapie zeigte sich übereinstimmend mit der Literatur nicht als unabhängiger Faktor für das rezidivfreie Überleben.^{122,124,138} Jedoch zeigten in der univariaten Analyse Patienten, die eine perioperative Chemotherapie erhielten ein signifikant kürzeres rezidivfreies Überleben gegenüber Patienten mit reiner chirurgischer Behandlung. Dieses paradoxe Ergebnis entspricht am ehesten einer Selektionsbias höherer Tumorstadien und nicht erfolgreicher R0-Resektionen. Aus diesem Grund kam es in der multivariaten Analyse zur Elimination gegenüber dem Tumorstadium. Bereits bei Ausschluss der Patienten mit UICC-Stadium I zeigte sich sowohl beim Gesamt- als auch rezidivfreien Überleben ein signifikanter Überlebensvorteil der Patienten mit multimodaler Behandlung. Für eine genauere Untersuchung müsste eine vollständige Stratifizierung nach Tumoreigenschaften und -stadium erfolgen.

Zwischen Magen- und Ösophaguskarzinomen konnte in vorliegender Arbeit kein signifikanter Unterschied im Gesamt- und rezidivfreien Überleben gefunden werden. Während die Größe und das Follow-up des Patientenkollektivs möglicherweise nicht ausreicht, um einen solchen Unterschied festzustellen, ist in einer großen deutschen

Krebsregisterstudie ein Unterschied im 5-Jahres Gesamtüberleben von 31,8% beim Magenkarzinom gegenüber 18,3% beim Ösophaguskarzinome angegeben.⁷²

Das Gesamtüberleben von Patienten mit Adenokarzinom oder Plattenepithelkarzinom wich nicht signifikant voneinander ab, beim rezidivfreien Überleben zeigten jedoch die Patienten mit Plattenepithelkarzinom eine schlechtere Prognose, auch wenn der histologische Typ als unabhängiger Prognosefaktor eliminiert wurde.

Während viele Studien keinen signifikanten Unterschied im Gesamt- und rezidivfreien Überleben zwischen Adeno- und Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus nachweisen konnten, zeigt sich in einer Untersuchung von Alexiou et al. sogar ein besseres Gesamtüberleben für die Plattenepithelkarzinome des Ösophagus.^{102,122,124,126,129} In Langzeituntersuchungen von Patienten mit Ösophaguskarzinomen zeigt sich jedoch übereinstimmend mit unseren Ergebnissen, eine schlechtere Prognose von Plattenepithelkarzinomen gegenüber den Adenokarzinomen des Ösophagus.¹⁴¹

An operativen Faktoren wurde weder für die Dauer der Operation, noch die Gabe von Transfusionen ein Einfluss auf das Gesamtüberleben gezeigt, dies entspricht den Ergebnissen anderer Studien.^{117,128,128,129}

Auch auf das rezidivfreie Überleben hatten diese Faktoren in unserer Untersuchung keinen signifikanten Einfluss, Tokunaga et al. kamen bei der Analyse von Magenkarzinomen zum gleichen Ergebnis, verwendeten allerdings statt intraoperative Transfusionen direkt den intraoperativen Blutverlust als Parameter.

Erwartungsgemäß zeigte sich eine starke prognostische Aussagekraft des T- und N-Stadiums und der UICC-Stadieneinteilung der Tumoren, sowohl auf das Gesamt-, als auch rezidivfreie Überleben. Das kalkulierte 5-Jahres Gesamtüberleben nahm von 80,4% beim UICC-Stadium 1 bis auf 31,7% beim UICC-Stadium 3 ab. Wir entschieden uns in der multivariaten Analyse bewusst für die Verwendung des UICC-Stadiums und gegen das T- und N-Stadium als einzelne Parameter, da die UICC-Einteilung sich aus den übrigen Faktoren ergibt und das klinisch relevante Ergebnis des Stagings darstellt.

Ebenso wurde in unserer Untersuchung das Vorhandensein eines undifferenzierten Tumors mit einem Grading von G3 als prognostischer Faktor für das Gesamtüberleben identifiziert. Dies zeigte sich sowohl innerhalb der Gruppe der Magen-, als auch Ösophaguskarzinome. In Literaturarbeiten gibt es hierzu unterschiedliche Angaben. Während Tokunaga et al. bei Untersuchungen von Magenkarzinomen keinen signifikanten Einfluss des Differenzierungsgrade auf das Gesamtüberleben aufzeigen konnten, ist dies in einer amerikanischen Studie von Bickenbach et al. der Fall.^{128,129} Auch bei den Ösophaguskarzinomen gibt es verschiedene Angaben in der Literatur. Nistelroy et al. zeigten übereinstimmend mit unseren Ergebnissen eine unabhängige, prognostische Aussagekraft des Tumorgradings bei Ösophaguskarzinomen, während in einer Untersuchung von Linder et al. das Grading in der multivariaten Analyse keine Signifikanz erreichte. Hier muss angemerkt werden, dass in letztgenannter Arbeit lediglich 134 Patienten eingeschlossen wurden, während es sich bei der Arbeit von Nistelroy et al. um eine Datenbankanalyse von 13.331 Patienten mit wesentlich höherer statistischer Power handelte.^{129,142}

Entgegen der Literatur zum Magen- und Ösophaguskarzinom erreichte das Vorhandensein eines G3-Tumors auch in der multivariaten Analyse als prognostischer Faktor für das rezidivfreie Überleben Signifikanz.^{122,124,128,138}

In einer zusätzlichen Analyse wurde innerhalb der Magenkarzinome die Lauren-Klassifikation untersucht und als Prognoseparameter für das Gesamt- und tumorfreie Überleben identifiziert. Dies entspricht den Ergebnissen in den bedeutenden Arbeiten von Siewert et al. und Cunningham et al.^{65,140}

In Übereinkunft mit unseren Ergebnissen konnten Tachezy et al. und Du et al. bei Ösophagus-, bzw. Magenkarzinomen keinen signifikanten Einfluss von Angio- oder Lymphgefäßinvasion auf das Gesamtüberleben zeigen.^{143,144} In beiden Arbeiten bestand eine solche Korrelation jedoch in einer Subgruppenanalyse lymphknotennegativer Tumoren, wo die Lymphangiainvasion eine prognostische Bedeutung für das Gesamtüberleben spielt. Eine solche Subgruppenanalyse wurde in vorliegender Arbeit nicht durchgeführt.

Bei der Analyse konnte eine vorliegende Lymphgefäßinvasion als unabhängiger prognostischer Parameter für das tumorfreie Überleben identifiziert werden. Dies

wurde bisher selten in der Literatur untersucht. Du Riu et al. konnten in einer Studie zu Ösophaguskarzinomen keinen signifikanten Zusammenhang nachweisen, Kim et al. zeigten bei Magenkarzinomen zumindest einen signifikanten Zusammenhang mit dem Auftreten von Rezidiven.^{124,145}

In unserer Untersuchung konnte keine unabhängige prognostische Aussagekraft des Resektionsstatus für das Gesamtüberleben gezeigt werden, während dies in den großen Arbeiten von Siewert et al., Cunningham et al. und van Nistelroy et al. der Fall war.^{65,140,142} Jedoch muss angemerkt werden, dass in diesen Studien auch Patienten mit makroskopischem Residualtumor (R2) eingeschlossen wurden und diese einen maßgeblichen Einfluss auf die prognostische Aussagekraft des Resektionsstatus haben, während in vorliegender Arbeit nur Patienten mit R0- und R1-Resektionsstatus eingeschlossen wurden.

Es gibt in der Literatur verschiedene Arten, mit R1-Resektionen bei Analysen des tumorfreien Überlebens umzugehen. Während Tokunaga et al. zur Untersuchung einer ähnlichen Fragestellung nur Patienten mit R0-Resektionsstatus einschlossen, werden R1-Resektionen in der Arbeit von Lerut et al. eingeschlossen und als prognostischer Parameter für das Auftreten eines Rezidivs bestätigt. Auch in der vorliegenden Arbeit schlossen wir Patienten mit einem R1-Resektionsstatus ein. Der Resektionsstatus zeigte sich in der univariaten Analyse hochsignifikant und wurde daher in der multivariaten Analyse berücksichtigt, konnte jedoch nicht als unabhängiger prognostischer Faktor bestätigt werden. In einer probeweisen Auswertung unter Ausschluss der R1-Resektionen wurden die gleichen Faktoren als unabhängige prognostische Prädiktoren identifiziert.

5.5 Onkologisch prognostische Bedeutung der Anastomoseninsuffizienz

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz nach Resektion von Karzinomen des oberen Gastrointestinaltraktes mit einem kürzeren tumorfreien und Gesamtüberleben assoziiert ist. Dieser Trend besteht bei Stratifizierung nach Magen- und Ösophaguskarzinomen und, für die Analyse des Gesamtüberlebens, unter Ausschluss von im Krankenhaus verstorbener Patienten.

Viele Autoren sind sich darin einig, dass postoperative Komplikationen nach Resektion gastrointestinaler Tumoren nicht nur einen Einfluss auf die unmittelbare Morbidität und Mortalität, sondern auf auch die Langzeitprognose haben.

So stellten Hirai et al. 1998 bei Ösophaguskarzinomen fest, dass die Patienten mit postoperativen Komplikationen ein kürzeres Gesamtüberleben vorweisen.¹⁰¹

Insbesondere bei kolorektalen Tumoren wurde mehrfach gezeigt, dass das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz als schwere chirurgische Komplikation mit intraabdomineller Entzündung einen Einfluss auch auf das tumorfreie Überleben hat und einen prognostischen Parameter darstellt.¹⁴⁶⁻¹⁴⁸

Andere Autoren wiederum berichten in den Ergebnissen ihrer Untersuchungen von keinem Prognoseunterschied durch Anastomoseninsuffizienz bei den kolorektalen Karzinomen, sodass in der Literatur keine Einigkeit in diesem Thema herrscht.^{114,149}

In einer Metaanalyse von insgesamt 20 Studien kamen Mirnezami et al. jedoch zu dem Schluss, dass Anastomoseninsuffizienz bei Resektion kolorektaler Karzinome mit einer erhöhten Lokalrezidivrate und kürzerem tumorfreiem Überleben assoziiert ist.

Der Einfluss der Anastomoseninsuffizienz bei Resektion oberer gastrointestinaler Karzinome ist deutlich seltener untersucht worden, auch hier gibt es konträre Ergebnisse. Rizk et al. zeigten 2004, dass technische Komplikationen bei Resektion von Ösophaguskarzinomen mit einem schlechteren Gesamtüberleben assoziiert ist, weitere Arbeiten von Nagasako et al. und Sierzega et al. kamen für Magenkarzinome zum gleichen Ergebnis,^{102,117,150}

Entgegen dieser Resultate konnten Ancona et al. und Junemann-Ramirez et al. keinen Einfluss von postoperativen Komplikationen nach Ösophagusresektionen auf die Langzeitprognose feststellen.^{100,134}

Lerut et al. zeigten 2009, dass postoperative Komplikationen auch einen Einfluss auf tumorfreies Überleben und Rezidivierung bei Ösophaguskarzinomen haben, jedoch wurde in dieser Arbeit nicht die Anastomoseninsuffizienz im Speziellen behandelt.¹²²

Zuletzt konnten Yoo et al. und Tokunega et al. bei Anastomoseninsuffizienzen nach Gastrektomien einen Einfluss auf tumorfreies und Gesamtüberleben zeigen und somit die Anastomoseninsuffizienz als prognostischen Parameter identifizieren.^{128,138}

Um eine höhere Fallzahl zu erreichen und die generelle Frage zu beantworten, ob Anastomoseninsuffizienzen auch bei oberen gastrointestinalen Karzinomen eine

prognostische Relevanz haben, entschieden wir uns für die gemeinsame Auswertung von Magen- und Ösophaguskarzinomen. Obwohl sich in unseren Daten kein signifikanter Überlebensunterschied zwischen den beiden Tumorentitäten ergab, führten wir bei der statistischen Analyse eine Stratifizierung nach Tumorentität durch, um eine Bias zu minimieren.

Im Vergleich der Gruppen mit und ohne Anastomoseninsuffizienz zeigte sich eine annähernd identische Verteilung der Tumorstadien in beiden Gruppen, sodass wir auf eine Stratifizierung nach UICC-Stadien, wie beispielsweise von Tokunaga et al. durchgeführt, verzichten konnten.¹²⁸

Ein Grund, warum das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz einen Einfluss auf das tumorfreie Überleben haben könnte, ist die Verzögerung oder der Verzicht auf eine indizierte adjuvante Therapie. Während Yoo et al. und Tokunaga et al. Patienten, die eine multimodale Behandlung erhielten aus ihrer Studie ausschlossen, machten diese den Großteil des Patientengutes in unserem Kollektiv aus.^{128,138} Jedoch ist das vorliegende Kollektiv mit höherem Anteil fortgeschrittener Tumorstadien und dementsprechend multimodaler Behandlung, wie in westeuropäischen Ländern etabliert, repräsentativer für westliche Populationen. Mit Rücksicht auf die Verteilung der Tumorentitäten unterschied sich der Erhalt von multimodaler Behandlung nicht signifikant zwischen der Gruppe mit und ohne Anastomoseninsuffizienz. Jedoch wurde in unserer Untersuchung nicht der Zeitpunkt des Beginns einer adjuvanten Behandlung erfasst und es muss diskutiert werden, ob nicht bereits die Verzögerung des Beginns einer adjuvanten Therapie, die sich aus der verlängerten Hospitalisierung, bzw. des schlechten Allgemeinzustandes ergibt, eine onkologisch prognostische Bedeutung besitzt.

Die vorliegende Studie kann die gezeigte Assoziation von Anastomoseninsuffizienz mit einem erniedrigten tumorfreien 5-Jahresüberleben zwar nicht erklären, jedoch sind immunologische Folgen der Anastomoseninsuffizienz, die sich auf das Auftreten eines Rezidivs auswirken, ein möglicher Erklärungsansatz.

Die durch die Anastomoseninsuffizienz hervorgerufene Entzündungsreaktion kann hierbei auf verbliebene Tumorzellen einen aktivierenden Einfluss haben und sowohl

die lokale Ausbildung eines Rezidivs, aber auch die Zirkulation und Invasion von Tumorzellen fördern.

Es ist bekannt, dass durch eine Inflammation Transkriptionsfaktoren wie NF- κ B oder STAT3 verstärkt aktiviert werden und dadurch Mediatoren wie IL-1 β , IL-6, IL-23 und TNF- α produziert und freigesetzt werden. Es konnte mehrfach gezeigt werden, dass diese Pathways auch für die tumorassoziierte Mikroumgebung eine große Rolle spielen und an den Prozessen der Invasion und Metastasierung beteiligt sind.¹⁵¹

Ein weiterer Erklärungsansatz, der bei kolorektalen Anastomoseninsuffizienzen angeführt wurde, ist die extraluminale Streuung von Tumorzellen durch das Auftreten einer Insuffizienz, wobei dieser mechanischen Komponente eine untergeordnete Bedeutung zukommt, da sie lediglich das Auftreten einer lokalen Rezidivierung erklären könnte.¹⁴⁶

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass das Auftreten von Anastomoseninsuffizienzen nach Resektionen von oberen gastrointestinalen Karzinomen neben der unmittelbaren Morbidität und Mortalität einen negativen Einfluss auf die Langzeitprognose hat und mit einem niedrigerem Gesamt- und tumorfreien Überleben assoziiert ist.

Es muss das Ziel des Chirurgen sein, das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz so weit wie möglich zu reduzieren. Es ist bekannt und konnte auch in dieser Studie gezeigt werden, dass eine hohe Morbidität einen Risikofaktor für das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz darstellt. Folglich sind eine sorgfältige Planung, präoperative medizinische Optimierung der Patienten und Durchführung der Operation erforderlich, um das Risiko einer Anastomoseninsuffizienz zu reduzieren, welche nach den vorliegenden Ergebnissen auch für die onkologische Prognose relevant ist.

Weitergehend sind prospektive Studien mit hohen Fallzahlen notwendig, um die Ergebnisse zu überprüfen und den prognostischen Stellenwert der Anastomoseninsuffizienz weiter zu klären.

6 Literaturverzeichnis

- 1 Krebstermortalitätsstatistik - Deutsches Krebsforschungsinstitut.(2010).
- 2 Ferlay, J. *et al.* Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* **127**, 2893-2917,(2010).
- 3 Jemal, A. *et al.* Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* **61**, 69-90,(2011).
- 4 Krebs in Deutschland 2012, GEKID und Robert Koch Institut.(2012).
- 5 Bertuccio, P. *et al.* Recent patterns in gastric cancer: a global overview. *Int J Cancer* **125**, 666-673,(2009).
- 6 Katanoda, K. *et al.* An updated report of the trends in cancer incidence and mortality in Japan. *Jpn J Clin Oncol* **43**, 492-507,(2013).
- 7 Yamaoka, Y., Kato, M. & Asaka, M. Geographic differences in gastric cancer incidence can be explained by differences between *Helicobacter pylori* strains. *Intern Med* **47**, 1077-1083,(2008).
- 8 Pennathur, A., Gibson, M. K., Jobe, B. A. & Luketich, J. D. Oesophageal carcinoma. *Lancet* **381**, 400-412,(2013).
- 9 Guilford, P. *et al.* E-cadherin germline mutations in familial gastric cancer. *Nature* **392**, 402-405,(1998).
- 10 Blair, V. *et al.* Hereditary diffuse gastric cancer: diagnosis and management. *Clin Gastroenterol Hepatol* **4**, 262-275,(2006).
- 11 Gylling, A. *et al.* Is gastric cancer part of the tumour spectrum of hereditary non-polyposis colorectal cancer? A molecular genetic study. *Gut* **56**, 926-933,(2007).
- 12 Aarnio, M. *et al.* Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes. *Int J Cancer* **81**, 214-218,(1999).
- 13 Sereno, M. *et al.* Gastric tumours in hereditary cancer syndromes: clinical features, molecular biology and strategies for prevention. *Clin Transl Oncol* **13**, 599-610,(2011).
- 14 Vannella, L., Lahner, E., Osborn, J. & Annibale, B. Systematic review: gastric cancer incidence in pernicious anaemia. *Aliment Pharmacol Ther* **37**, 375-382,(2013).
- 15 Sipponen, P., Kekki, M., Haapakoski, J., Ihamaki, T. & Siurala, M. Gastric cancer risk in chronic atrophic gastritis: statistical calculations of cross-sectional data. *Int J Cancer* **35**, 173-177,(1985).
- 16 Harju, E. Gastric polyposis and malignancy. *Br J Surg* **73**, 532-533,(1986).
- 17 Eslick, G. D. *Helicobacter pylori* infection causes gastric cancer? A review of the epidemiological, meta-analytic, and experimental evidence. *World J Gastroenterol* **12**, 2991-2999,(2006).
- 18 Eslick, G. D., Lim, L. L., Byles, J. E., Xia, H. H. & Talley, N. J. Association of *Helicobacter pylori* infection with gastric carcinoma: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* **94**, 2373-2379,(1999).
- 19 Helicobacter & Cancer Collaborative, G. Gastric cancer and *Helicobacter pylori*: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. *Gut* **49**, 347-353,(2001).
- 20 Shikata, K. *et al.* A prospective study of dietary salt intake and gastric cancer incidence in a defined Japanese population: the Hisayama study. *Int J Cancer* **119**, 196-201,(2006).
- 21 Tsugane, S. Salt, salted food intake, and risk of gastric cancer: epidemiologic evidence. *Cancer Sci* **96**, 1-6,(2005).

- 22 Gonzalez, C. A. *et al.* Smoking and the risk of gastric cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer* **107**, 629-634,(2003).
- 23 Ladeiras-Lopes, R. *et al.* Smoking and gastric cancer: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Cancer Causes Control* **19**, 689-701,(2008).
- 24 Duell, E. J. *et al.* Alcohol consumption and gastric cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort. *Am J Clin Nutr* **94**, 1266-1275,(2011).
- 25 Tramacere, I. *et al.* A meta-analysis on alcohol drinking and gastric cancer risk. *Ann Oncol* **23**, 28-36,(2012).
- 26 Larsson, S. C., Bergkvist, L. & Wolk, A. Fruit and vegetable consumption and incidence of gastric cancer: a prospective study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **15**, 1998-2001,(2006).
- 27 Tsugane, S. & Sasazuki, S. Diet and the risk of gastric cancer: review of epidemiological evidence. *Gastric Cancer* **10**, 75-83,(2007).
- 28 Graham, D. Y., Schwartz, J. T., Cain, G. D. & Gyorkey, F. Prospective evaluation of biopsy number in the diagnosis of esophageal and gastric carcinoma. *Gastroenterology* **82**, 228-231,(1982).
- 29 Hatfield, A. R., Slavin, G., Segal, A. W. & Levi, A. J. Importance of the site of endoscopic gastric biopsy in ulcerating lesions of the stomach. *Gut* **16**, 884-886,(1975).
- 30 Moehler, M. *et al.* [German S3-guideline "Diagnosis and treatment of esophagogastric cancer"]. *Z Gastroenterol* **49**, 461-531,(2011).
- 31 Lai, I. R., Lee, W. J., Huang, M. T. & Lin, H. H. Comparison of serum CA72-4, CEA, TPA, CA19-9 and CA125 levels in gastric cancer patients and correlation with recurrence. *Hepatogastroenterology* **49**, 1157-1160,(2002).
- 32 Kwee, R. M. & Kwee, T. C. Imaging in local staging of gastric cancer: a systematic review. *J Clin Oncol* **25**, 2107-2116,(2007).
- 33 Shinohara, T. *et al.* Clinical value of multidetector row computed tomography in detecting lymph node metastasis of early gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* **31**, 743-748,(2005).
- 34 Kinkel, K., Lu, Y., Both, M., Warren, R. S. & Thoeni, R. F. Detection of hepatic metastases from cancers of the gastrointestinal tract by using noninvasive imaging methods (US, CT, MR imaging, PET): a meta-analysis. *Radiology* **224**, 748-756,(2002).
- 35 Piscaglia, F. *et al.* Real time contrast enhanced ultrasonography in detection of liver metastases from gastrointestinal cancer. *BMC Cancer* **7**, 171,(2007).
- 36 Dietrich, C. F. *et al.* Assessment of metastatic liver disease in patients with primary extrahepatic tumors by contrast-enhanced sonography versus CT and MRI. *World J Gastroenterol* **12**, 1699-1705,(2006).
- 37 van Vliet, E. P. *et al.* Ultrasound, computed tomography, or the combination for the detection of supraclavicular lymph nodes in patients with esophageal or gastric cardia cancer: a comparative study. *J Surg Oncol* **96**, 200-206,(2007).
- 38 de Graaf, G. W., Ayantunde, A. A., Parsons, S. L., Duffy, J. P. & Welch, N. T. The role of staging laparoscopy in oesophagogastric cancers. *Eur J Surg Oncol* **33**, 988-992,(2007).
- 39 Chandrasoma, P. T., Der, R., Ma, Y., Dalton, P. & Taira, M. Histology of the gastroesophageal junction: an autopsy study. *Am J Surg Pathol* **24**, 402-409,(2000).

- 40 Siewert, J. R. & Stein, H. J. Classification of adenocarcinoma of the
oesophagogastric junction. *Br J Surg* **85**, 1457-1459,(1998).
- 41 UICC: Classification of malignant tumors, 7th Edition. New York. *John
Wiley*,(2010).
- 42 Lauren, P. The Two Histological Main Types of Gastric Carcinoma: Diffuse and So-
Called Intestinal-Type Carcinoma. An Attempt at a Histo-Clinical Classification.
Acta Pathol Microbiol Scand **64**, 31-49,(1965).
- 43 Polkowski, W. *et al.* Prognostic value of Lauren classification and c-erbB-2
oncogene overexpression in adenocarcinoma of the esophagus and
gastroesophageal junction. *Ann Surg Oncol* **6**, 290-297,(1999).
- 44 Vaughan, T. L., Davis, S., Kristal, A. & Thomas, D. B. Obesity, alcohol, and tobacco
as risk factors for cancers of the esophagus and gastric cardia: adenocarcinoma
versus squamous cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **4**, 85-
92,(1995).
- 45 Gammon, M. D. *et al.* Tobacco, alcohol, and socioeconomic status and
adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia. *J Natl Cancer Inst* **89**, 1277-
1284,(1997).
- 46 Lee, C. H. *et al.* Carcinogenetic impact of alcohol intake on squamous cell
carcinoma risk of the oesophagus in relation to tobacco smoking. *Eur J Cancer* **43**,
1188-1199,(2007).
- 47 Reid, B. J., Li, X., Galipeau, P. C. & Vaughan, T. L. Barrett's oesophagus and
oesophageal adenocarcinoma: time for a new synthesis. *Nat Rev Cancer* **10**, 87-
101,(2010).
- 48 Anderson, L. A. *et al.* Risk factors for Barrett's oesophagus and oesophageal
adenocarcinoma: results from the FINBAR study. *World J Gastroenterol* **13**, 1585-
1594,(2007).
- 49 Daly, J. M. *et al.* Esophageal cancer: results of an American College of Surgeons
Patient Care Evaluation Study. *J Am Coll Surg* **190**, 562-572; discussion 572-
563,(2000).
- 50 Lal, N. *et al.* Optimal number of biopsy specimens in the diagnosis of carcinoma of
the oesophagus. *Gut* **33**, 724-726,(1992).
- 51 Cho, J. W. The role of endoscopic ultrasonography in T staging: early gastric
cancer and esophageal cancer. *Clin Endosc* **46**, 239-242,(2013).
- 52 Rankin, S. C., Taylor, H., Cook, G. J. & Mason, R. Computed tomography and
positron emission tomography in the pre-operative staging of oesophageal
carcinoma. *Clin Radiol* **53**, 659-665,(1998).
- 53 Cheng, S. L. *et al.* The role of bronchoscopic assessment in esophageal cancer -
clinical and survival analysis in 153 patients. *J Formos Med Assoc* **104**, 168-
173,(2005).
- 54 Meyers, B. F. *et al.* The utility of positron emission tomography in staging of
potentially operable carcinoma of the thoracic esophagus: results of the
American College of Surgeons Oncology Group Z0060 trial. *J Thorac Cardiovasc
Surg* **133**, 738-745,(2007).
- 55 Kato, H. *et al.* Comparison between positron emission tomography and computed
tomography in the use of the assessment of esophageal carcinoma. *Cancer* **94**,
921-928,(2002).
- 56 Kole, A. C., Plukker, J. T., Nieweg, O. E. & Vaalburg, W. Positron emission
tomography for staging of oesophageal and gastroesophageal malignancy. *Br J
Cancer* **78**, 521-527,(1998).

- 57 Brunnicardi, F., Andersen, D. et al. *Schwartz's Principles of Surgery, Ninth Edition*. 9 edn, (McGraw-Hill Professional, 2009).
- 58 Holscher, A. H. et al. Early gastric cancer: lymph node metastasis starts with deep mucosal infiltration. *Ann Surg* **250**, 791-797,(2009).
- 59 Soetikno, R., Kaltenbach, T., Yeh, R. & Gotoda, T. Endoscopic mucosal resection for early cancers of the upper gastrointestinal tract. *J Clin Oncol* **23**, 4490-4498,(2005).
- 60 Kim, J. J. et al. EMR for early gastric cancer in Korea: a multicenter retrospective study. *Gastrointest Endosc* **66**, 693-700,(2007).
- 61 Hornig D, H. P., Gall FP. The Significance of the Extent of Proximal Margins of Clearance in Gastric Cancer Surgery. *Scnad J Gastroenterol* **22**, 69-71,(1987).
- 62 Japanese Gastric Cancer, A. Japanese Classification of Gastric Carcinoma - 2nd English Edition. *Gastric Cancer* **1**, 10-24,(1998).
- 63 Hartgrink, H. H. et al. Extended lymph node dissection for gastric cancer: who may benefit? Final results of the randomized Dutch gastric cancer group trial. *J Clin Oncol* **22**, 2069-2077,(2004).
- 64 Songun, I., Putter, H., Kranenbarg, E. M., Sasako, M. & van de Velde, C. J. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol* **11**, 439-449,(2010).
- 65 Siewert, J. R., Bottcher, K., Stein, H. J. & Roder, J. D. Relevant prognostic factors in gastric cancer: ten-year results of the German Gastric Cancer Study. *Ann Surg* **228**, 449-461,(1998).
- 66 Sasako, M. et al. D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* **359**, 453-462,(2008).
- 67 Wagner, P. K., Ramaswamy, A., Ruschoff, J., Schmitz-Moormann, P. & Rothmund, M. Lymph node counts in the upper abdomen: anatomical basis for lymphadenectomy in gastric cancer. *Br J Surg* **78**, 825-827,(1991).
- 68 Di Leo, A. et al. Lymph node involvement in gastric cancer for different tumor sites and T stage: Italian Research Group for Gastric Cancer (IRGGC) experience. *J Gastrointest Surg* **11**, 1146-1153,(2007).
- 69 Cunningham, D. et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* **355**, 11-20,(2006).
- 70 Ychou, M. et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* **29**, 1715-1721,(2011).
- 71 Reim, D. et al. Prognostic implications of the seventh edition of the international union against cancer classification for patients with gastric cancer: the Western experience of patients treated in a single-center European institution. *J Clin Oncol* **31**, 263-271,(2013).
- 72 Hiripi, E. et al. Survival of stomach and esophagus cancer patients in Germany in the early 21st century. *Acta Oncol* **51**, 906-914,(2012).
- 73 Bollschweiler, E. et al. High rate of lymph-node metastasis in submucosal esophageal squamous-cell carcinomas and adenocarcinomas. *Endoscopy* **38**, 149-156,(2006).
- 74 Pennathur, A. et al. Esophagectomy for T1 esophageal cancer: outcomes in 100 patients and implications for endoscopic therapy. *Ann Thorac Surg* **87**, 1048-1054; discussion 1054-1045,(2009).

- 75 Overholt, B. F. *et al.* Five-year efficacy and safety of photodynamic therapy with Photofrin in Barrett's high-grade dysplasia. *Gastrointest Endosc* **66**, 460-468,(2007).
- 76 Rees, J. R., Lao-Sirieix, P., Wong, A. & Fitzgerald, R. C. Treatment for Barrett's oesophagus. *Cochrane Database Syst Rev*, CD004060,(2010).
- 77 Heindorff, H., Wojdemann, M., Bisgaard, T. & Svendsen, L. B. Endoscopic palliation of inoperable cancer of the oesophagus or cardia by argon electrocoagulation. *Scand J Gastroenterol* **33**, 21-23,(1998).
- 78 Wright C, G. H., Puma F, Mathisen D. in *Oxford Textbook of Surgery* Vol. I Ch. The oesophagus. Benign and malignant tumours., (Oxford University Press, 1994).
- 79 Sun, K., Zhang, R., Zhang, D., Huang, G. & Wang, L. Prognostic significance of lymph node metastasis in surgical resection of esophageal cancer. *Chin Med J (Engl)* **109**, 89-92,(1996).
- 80 Akiyama, H., Tsurumaru, M., Udagawa, H. & Kajiyama, Y. Radical lymph node dissection for cancer of the thoracic esophagus. *Ann Surg* **220**, 364-372; discussion 372-363,(1994).
- 81 Isono, K., Sato, H. & Nakayama, K. Results of a nationwide study on the three-field lymph node dissection of esophageal cancer. *Oncology* **48**, 411-420,(1991).
- 82 Kelsen, D. P. *et al.* Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer. *N Engl J Med* **339**, 1979-1984,(1998).
- 83 Medical Research Council Oesophageal Cancer Working, G. Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* **359**, 1727-1733,(2002).
- 84 van Hagen, P. *et al.* Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* **366**, 2074-2084,(2012).
- 85 Bosset, J. F. *et al.* Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous-cell cancer of the esophagus. *N Engl J Med* **337**, 161-167,(1997).
- 86 Fink U, S. J., Siewert JR. Multimodale Therapie bei Tumoren des oberen Gastrointestinaltraktes. *Der Chirurg* **69**, 349-359,(1998).
- 87 Homs, M. Y., v d Gaast, A., Siersema, P. D., Steyerberg, E. W. & Kuipers, E. J. Chemotherapy for metastatic carcinoma of the esophagus and gastro-esophageal junction. *Cochrane Database Syst Rev*, CD004063,(2006).
- 88 Lagarde, S. M. *et al.* Postoperative complications after esophagectomy for adenocarcinoma of the esophagus are related to timing of death due to recurrence. *Ann Surg* **247**, 71-76,(2008).
- 89 Wu, C. W. *et al.* Randomized clinical trial of morbidity after D1 and D3 surgery for gastric cancer. *Br J Surg* **91**, 283-287,(2004).
- 90 Degiuli, M., Sasako, M., Ponti, A. & Italian Gastric Cancer Study, G. Morbidity and mortality in the Italian Gastric Cancer Study Group randomized clinical trial of D1 versus D2 resection for gastric cancer. *Br J Surg* **97**, 643-649,(2010).
- 91 Lee, J. H., Park do, J., Kim, H. H., Lee, H. J. & Yang, H. K. Comparison of complications after laparoscopy-assisted distal gastrectomy and open distal gastrectomy for gastric cancer using the Clavien-Dindo classification. *Surg Endosc* **26**, 1287-1295,(2012).
- 92 Clavien, P. A., Sanabria, J. R. & Strasberg, S. M. Proposed classification of complications of surgery with examples of utility in cholecystectomy. *Surgery* **111**, 518-526,(1992).

- 93 Dindo, D., Demartines, N. & Clavien, P. A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* **240**, 205-213,(2004).
- 94 Strasberg, S. M., Linehan, D. C. & Hawkins, W. G. The accordion severity grading system of surgical complications. *Ann Surg* **250**, 177-186,(2009).
- 95 Jung, M. R. *et al.* Definition and classification of complications of gastrectomy for gastric cancer based on the accordion severity grading system. *World J Surg* **36**, 2400-2411,(2012).
- 96 Carrott, P. W., Markar, S. R., Kuppusamy, M. K., Traverso, L. W. & Low, D. E. Accordion severity grading system: assessment of relationship between costs, length of hospital stay, and survival in patients with complications after esophagectomy for cancer. *J Am Coll Surg* **215**, 331-336,(2012).
- 97 Lee, R. B. & Miller, J. I. Esophagectomy for cancer. *Surg Clin North Am* **77**, 1169-1196,(1997).
- 98 Yoshida, N. *et al.* Risk factors for pulmonary complications after esophagectomy for esophageal cancer. *Surg Today*,(2013).
- 99 Paul, D. J., Jamieson, G. G., Watson, D. I., Devitt, P. G. & Game, P. A. Perioperative risk analysis for acute respiratory distress syndrome after elective oesophagectomy. *ANZ J Surg* **81**, 700-706,(2011).
- 100 Ancona, E. *et al.* Surgical complications do not affect longterm survival after esophagectomy for carcinoma of the thoracic esophagus and cardia. *J Am Coll Surg* **203**, 661-669,(2006).
- 101 Hirai, T. *et al.* Poor prognosis in esophageal cancer patients with postoperative complications. *Surg Today* **28**, 576-579,(1998).
- 102 Rizk, N. P. *et al.* The impact of complications on outcomes after resection for esophageal and gastroesophageal junction carcinoma. *J Am Coll Surg* **198**, 42-50,(2004).
- 103 Meyer, L. *et al.* Insufficiency risk of esophagojejunal anastomosis after total abdominal gastrectomy for gastric carcinoma. *Langenbecks Arch Surg* **390**, 510-516,(2005).
- 104 Rahbari, N. N. *et al.* Definition and grading of anastomotic leakage following anterior resection of the rectum: a proposal by the International Study Group of Rectal Cancer. *Surgery* **147**, 339-351,(2010).
- 105 Bruce, J., Krukowski, Z. H., Al-Khairy, G., Russell, E. M. & Park, K. G. Systematic review of the definition and measurement of anastomotic leak after gastrointestinal surgery. *Br J Surg* **88**, 1157-1168,(2001).
- 106 Hirst, N., Tiernan, J., Millner, P. & Jayne, D. Systematic review of methods to predict and detect anastomotic leakage in colorectal surgery. *Colorectal Dis*,(2013).
- 107 Migita, K. *et al.* Risk factors for esophagojejunal anastomotic leakage after elective gastrectomy for gastric cancer. *J Gastrointest Surg* **16**, 1659-1665,(2012).
- 108 Deguchi, Y. *et al.* Identification of risk factors for esophagojejunal anastomotic leakage after gastric surgery. *World J Surg* **36**, 1617-1622,(2012).
- 109 Tsou, C. C. *et al.* Risk factors and management of anastomotic leakage after radical gastrectomy for gastric cancer. *Hepatogastroenterology* **58**, 218-223,(2011).
- 110 Markar, S. R., Arya, S., Karthikesalingam, A. & Hanna, G. B. Technical factors that affect anastomotic integrity following esophagectomy: systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol* **20**, 4274-4281,(2013).

- 111 Sarela, A. I., Tolan, D. J., Harris, K., Dexter, S. P. & Sue-Ling, H. M. Anastomotic leakage after esophagectomy for cancer: a mortality-free experience. *J Am Coll Surg* **206**, 516-523,(2008).
- 112 Mirnezami, A. *et al.* Reply to: Anastomotic Leak and Local Recurrence in Colorectal Cancer. *Ann Surg* **256**, e34,(2012).
- 113 Mirnezami, A. *et al.* Increased local recurrence and reduced survival from colorectal cancer following anastomotic leak: systematic review and meta-analysis. *Ann Surg* **253**, 890-899,(2011).
- 114 Smith, J. D. *et al.* Anastomotic leak is not associated with oncologic outcome in patients undergoing low anterior resection for rectal cancer. *Ann Surg* **256**, 1034-1038,(2012).
- 115 Power, C. & Coffey, J. C. Anastomotic Leak Is Not Associated With Oncologic Outcome in Patients Undergoing Low Anterior Resection for Rectal Cancer. *Ann Surg*,(2013).
- 116 Hartgrink, H. H., Jansen, E. P., van Grieken, N. C. & van de Velde, C. J. Gastric cancer. *Lancet* **374**, 477-490,(2009).
- 117 Sierzega, M., Kolodziejczyk, P., Kulig, J. & Polish Gastric Cancer Study, G. Impact of anastomotic leakage on long-term survival after total gastrectomy for carcinoma of the stomach. *Br J Surg* **97**, 1035-1042,(2010).
- 118 Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit, Statistisches Bundesamt.(2009).
- 119 Takeuchi, H. *et al.* A Risk Model for Esophagectomy Using Data of 5354 Patients Included in a Japanese Nationwide Web-Based Database. *Ann Surg*,(2014).
- 120 Kassis, E. S. *et al.* Predictors of anastomotic leak after esophagectomy: an analysis of the society of thoracic surgeons general thoracic database. *Ann Thorac Surg* **96**, 1919-1926,(2013).
- 121 Schiesser, M. & Schneider, P. M. Surgical strategies for adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *Recent Results Cancer Res* **182**, 93-106,(2010).
- 122 Lerut, T. *et al.* Postoperative complications after transthoracic esophagectomy for cancer of the esophagus and gastroesophageal junction are correlated with early cancer recurrence: role of systematic grading of complications using the modified Clavien classification. *Ann Surg* **250**, 798-807,(2009).
- 123 Schweigert, M. *et al.* Current outcome of esophagectomy in the very elderly: experience of a German high-volume center. *Am Surg* **79**, 754-763,(2013).
- 124 du Rieu, M. C. *et al.* Recurrence risk after Ivor Lewis oesophagectomy for cancer. *J Cardiothorac Surg* **8**, 215,(2013).
- 125 McGhan, L. J., Pockaj, B. A., Gray, R. J., Bagaria, S. P. & Wasif, N. Validation of the updated 7th edition AJCC TNM staging criteria for gastric adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg* **16**, 53-61; discussion 61,(2012).
- 126 Alexiou, C. *et al.* Survival after esophageal resection for carcinoma: the importance of the histologic cell type. *Ann Thorac Surg* **82**, 1073-1077,(2006).
- 127 Wang, S. Y. *et al.* Clinical impact of positive surgical margin status on gastric cancer patients undergoing gastrectomy. *Ann Surg Oncol* **16**, 2738-2743,(2009).
- 128 Tokunaga, M., Tanizawa, Y., Bando, E., Kawamura, T. & Terashima, M. Poor survival rate in patients with postoperative intra-abdominal infectious complications following curative gastrectomy for gastric cancer. *Ann Surg Oncol* **20**, 1575-1583,(2013).
- 129 Lindner, K. *et al.* Postoperative Complications Do Not Affect Long-Term Outcome in Esophageal Cancer Patients. *World J Surg*,(2014).

- 130 Bani-Hani, K. E. Clinicopathological comparison between young and old age patients with gastric adenocarcinoma. *Int J Gastrointest Cancer* **35**, 43-52,(2005).
- 131 Waddell, T. *et al.* Gastric cancer: ESMO-ESSO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* **24 Suppl 6**, vi57-63,(2013).
- 132 Degiuli, M. *et al.* Randomized clinical trial comparing survival after D1 or D2 gastrectomy for gastric cancer. *Br J Surg* **101**, 23-31,(2014).
- 133 Schardey, H. M. *et al.* The prevention of anastomotic leakage after total gastrectomy with local decontamination. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *Ann Surg* **225**, 172-180,(1997).
- 134 Junemann-Ramirez, M., Awan, M. Y., Khan, Z. M. & Rahamim, J. S. Anastomotic leakage post-esophagogastrectomy for esophageal carcinoma: retrospective analysis of predictive factors, management and influence on longterm survival in a high volume centre. *Eur J Cardiothorac Surg* **27**, 3-7,(2005).
- 135 Bickenbach, K. A. *et al.* Impact of obesity on perioperative complications and long-term survival of patients with gastric cancer. *Ann Surg Oncol* **20**, 780-787,(2013).
- 136 Patil, P. K., Patel, S. G., Mistry, R. C., Deshpande, R. K. & Desai, P. B. Cancer of the esophagus: esophagogastric anastomotic leak--a retrospective study of predisposing factors. *J Surg Oncol* **49**, 163-167,(1992).
- 137 Blewett, C. J., Miller, J. D., Young, J. E., Bennett, W. F. & Urschel, J. D. Anastomotic leaks after esophagectomy for esophageal cancer: a comparison of thoracic and cervical anastomoses. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* **7**, 75-78,(2001).
- 138 Yoo, H. M. *et al.* Negative impact of leakage on survival of patients undergoing curative resection for advanced gastric cancer. *J Surg Oncol* **104**, 734-740,(2011).
- 139 Backemar, L. *et al.* The role of diabetes and other co-morbidities on survival after esophageal cancer surgery in a population-based study. *Am J Surg* **206**, 539-543,(2013).
- 140 Cunningham, S. C. *et al.* Survival after gastric adenocarcinoma resection: eighteen-year experience at a single institution. *J Gastrointest Surg* **9**, 718-725,(2005).
- 141 Polednak, A. P. Trends in survival for both histologic types of esophageal cancer in US surveillance, epidemiology and end results areas. *Int J Cancer* **105**, 98-100,(2003).
- 142 van Nistelrooij, A. M. *et al.* Treatment and outcome of young patients with esophageal cancer in the Netherlands. *J Surg Oncol* **109**, 561-566,(2014).
- 143 Bu, Z. *et al.* Lymphatic vascular invasion is an independent correlated factor for lymph node metastasis and the prognosis of resectable T2 gastric cancer patients. *Tumour Biol* **34**, 1005-1012,(2013).
- 144 Tachezy, M. *et al.* Prognostic impact of perineural, blood and lymph vessel invasion for esophageal cancer. *Histol Histopathol*,(2014).
- 145 Kim, J. H. *et al.* Clinical significance of immunohistochemically-identified lymphatic and/or blood vessel tumor invasion in gastric cancer. *J Surg Res* **162**, 177-183,(2010).
- 146 Bell, S. W. *et al.* Anastomotic leakage after curative anterior resection results in a higher prevalence of local recurrence. *Br J Surg* **90**, 1261-1266,(2003).
- 147 Law, W. L., Choi, H. K., Lee, Y. M., Ho, J. W. & Seto, C. L. Anastomotic leakage is associated with poor long-term outcome in patients after curative colorectal resection for malignancy. *J Gastrointest Surg* **11**, 8-15,(2007).

- 148 Walker, K. G. *et al.* Anastomotic leakage is predictive of diminished survival after potentially curative resection for colorectal cancer. *Ann Surg* **240**, 255-259,(2004).
- 149 Branagan, G., Finnis, D. & Wessex Colorectal Cancer Audit Working, G. Prognosis after anastomotic leakage in colorectal surgery. *Dis Colon Rectum* **48**, 1021-1026,(2005).
- 150 Nagasako, Y. *et al.* Impact of anastomotic complications on outcome after laparoscopic gastrectomy for early gastric cancer. *Br J Surg* **99**, 849-854,(2012).
- 151 Mantovani, A., Allavena, P., Sica, A. & Balkwill, F. Cancer-related inflammation. *Nature* **454**, 436-444,(2008).

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Mehran Dadras, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Einfluss der Anastomoseninsuffizienz auf die onkologische Prognose bei Karzinomen des oberen Gastrointestinaltraktes“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Danksagung

Mein Dank gilt zunächst meinem Doktorvater, Herrn PD Dr. med. Sven Schmidt, für das Überlassen dieses Themas und seine stetige Unterstützung und Korrektur der Arbeit.

Weiterer Dank gilt meinem Betreuer, Herrn Dr. med. Andreas Andreou, der mir stets eine große Hilfe und Motivation während der Durchführung der Arbeit war und sich hierfür viel Zeit nahm.

Mein letzter und innigster Dank gilt meinen Eltern für ihre bedingungslose Unterstützung auf meinem Lebensweg. Ihnen widme ich diese Arbeit.

Lebenslauf

„Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.“