

Aus der Medizinischen Klinik m. S. Hämatologie, Onkologie und
Tumorimmunologie (CVK)

der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Prognostische Bedeutung des Gewichts und des
Gewichtsverlustes während einer multimodalen Therapie von
ösophagogastralen Tumoren

Prognostic relevance of weight and weight loss during a
multimodal therapy for oesophagogastric tumours

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

Von

Alessandro Lorusso

aus Terlizzi (Italien)

Datum der Promotion:03.12.2021.....

„Science is magic that works“

K. Vonnegut

INHALTVERZEICHNIS

| | |
|--|----|
| ABBILDUNGSVERZEICHNIS | 5 |
| TABELLENVERZEICHNIS | 7 |
| KURZFASSUNG | 8 |
| ABSTRACT | 10 |
| 1. EINLEITUNG | 12 |
| 1.1 Gastroösophageale Adenokarzinome | 12 |
| 1.1.1 Epidemiologie von Magenkarzinom und Adenokarzinom des Ösophagus | 12 |
| 1.1.2 Pathogenese, Risikofaktoren und Ätiologie | 16 |
| 1.1.3 Klassifikation | 19 |
| 1.1.3.1 Anatomische Klassifikation | 20 |
| 1.1.3.2 Histopathologische Klassifikation | 22 |
| 1.1.3.3 Molekulare Klassifikation | 23 |
| 1.1.4 Symptome und Diagnostik | 24 |
| 1.1.5 Staging | 25 |
| 1.1.5.1 Staging bei Ösophaguskarzinom | 25 |
| 1.1.5.2 Staging bei Magenkarzinom | 27 |
| 1.1.5.3 Diagnostisches Verfahren | 29 |
| 1.1.6 Therapie und Prognose | 30 |
| 1.1.6.1 Frühe Stadien | 31 |
| 1.1.6.2 Fortgeschrittene Stadien | 32 |
| 1.2 Gewichtsverlust und Tumorkachexie | 35 |
| 1.2.1 Ursachen des Gewichtsverlustes und der Kachexie bei Tumorpatient*innen | 36 |
| 1.2.2 Epidemiologische und prognostische Aspekte des Gewichtsverlustes | 37 |
| 2. ZIELSETZUNG | 39 |
| 3. MATERIAL UND METHODEN | 41 |
| 3.1 Statistische Analyse | 48 |

| | |
|--|----|
| 4. ERGEBNISSE | 50 |
| 4.1 Patientencharakteristika | 50 |
| 4.2 Krankheitscharakteristika | 50 |
| 4.2.1 Lokalisation und Histologie | 50 |
| 4.2.2 Tumorstadium | 50 |
| 4.2.2.1 Ösophaguskarzinom..... | 50 |
| 4.2.2.2 Magenkarzinom | 51 |
| 4.2.2.3 Eingruppierung je nach Stadium | 54 |
| 4.2.3 Chemotherapie..... | 55 |
| 4.2.3.1 Neoadjuvante Chemotherapie | 55 |
| 4.2.3.2 Adjuvante Chemotherapie | 56 |
| 4.2.4 Gewicht und BMI | 58 |
| 4.2.4.1 Neoadjuvante Phase (Zeitpunkte: Erstdiagnose bis Präoperativ)..... | 61 |
| 4.2.4.2 Operative Phase (Zeitpunkte: Präoperativ bis Postoperativ) | 62 |
| 4.2.4.3 Adjuvante Phase (Zeitpunkte: Postoperativ bis Therapieende) | 63 |
| 4.2.4.4 Prä-Adjuvante Phase (Zeitpunkte: Erstdiagnose bis Postoperativ)..... | 64 |
| 4.2.4.5 Gesamte Behandlung (Zeitpunkte: Erstdiagnose bis Therapieende)..... | 64 |
| 4.2.5 Operative Therapie, Regressionsstatus, Komplikationen und Todesursache | 66 |
| 4.2.5.1 Operative Therapie | 66 |
| 4.2.5.2 Regressionsstatus nach Becker | 66 |
| 4.2.5.3 Komplikationen | 66 |
| 4.2.5.4 Todesursachen | 67 |
| 4.3 Homogene Patientengruppe | 67 |
| 4.3.1 Postoperative Komplikationen | 70 |
| 4.3.2 Rolle des TNM-Stadiums auf den Gewichtsverlust | 70 |
| 4.3.3 Rolle des BMI bei Erstdiagnose auf den Gewichtsverlust | 71 |
| 4.4 Analyse des Gesamtüberlebens und des krankheitsfreien Überlebens | 71 |
| 4.4.1 Gesamtüberleben (OS) | 71 |
| 4.4.2 Krankheitsfreies Überleben (DFS) | 76 |
| 4.4.3 Rolle des Stadiums (8. UICC-Fassung) auf OS und DFS | 80 |
| 4.4.4 Multivariate Analyse | 80 |
| 5. DISKUSSION | 83 |
| 5.1 Limitationen | 83 |

| | |
|---|-----|
| 5.2 Rolle des BMI | 85 |
| 5.3 Rolle der adjuvanten Chemotherapie..... | 87 |
| 5.4 Rolle des Gewichtsverlaufs | 87 |
| 5.4.1 Gewichtsverlust während der neoadjuvanten Phase..... | 87 |
| 5.4.2 Gewichtsverlust während der operativen Phase..... | 89 |
| 5.4.3 Gewichtsverlust während der adjuvanten Phase..... | 90 |
| 5.4.4 Gewichtsverlust während der gesamten Behandlung | 91 |
| 5.5 Ausblick | 92 |
| 5.6 Zusammenfassung | 94 |
| 6. LITERATURVERZEICHNIS..... | 96 |
| EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG | 110 |
| LEBENS LAUF | 112 |
| PUBLIKATIONS LISTE | 114 |
| DANKSAGUNG | 115 |
| BESCHEINIGUNG STATISTIK | 116 |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abbildung 1 – Altersadaptierte Inzidenzrate vom Magenkarzinom bei Männern (links) und Frauen (rechts) über die letzten Jahrzehnte. | 13 |
| Abbildung 2 – Alters- und Geschlechts-spezifischen Fallzahlen und altersspezifische Gesamtraten von Magenkarzinom in Deutschland. | 14 |
| Abbildung 3 – Alters- und Geschlechts-spezifischen Fallzahlen und altersspezifische Gesamtraten von Ösophaguskarzinomen in Deutschland (Adenokarzinome und Plattenepithelkarzinome) | 16 |
| Abbildung 4 – Hauptcharakteristika der verschiedenen Molekular-Subtypen von Magenkarzinom. | 24 |
| Abbildung 5 – Vereinfachter Therapiealgorithmus bei ösophagogastralen Adenokarzinomen..... | 30 |
| Abbildung 6 – Ergebnisse der MAGIC-Studie (Abbildung A: DFS, Abbildung B OS)..... | 33 |
| Abbildung 7 – Algorithmus der retrospektiven Patientenselektion bis zur endgültigen Patientenkohorte. | 43 |
| Abbildung 8 – BMI Klasse je nach Zeitpunkt. | 60 |
| Abbildung 9 – Verlauf des Gewichts (Absolutwerte) median und 5. sowie 95. Perzentil. | 61 |
| Abbildung 10 – Verlauf des BMIs (Absolutwerte) median und 5. sowie 95. Perzentil (Kg/m ²)..... | 61 |
| Abbildung 11 – Prozentualer Gewichtsverlust je nach Phase (I). | 64 |
| Abbildung 12 – Prozentualer Gewichtsverlust je nach Phase (II). | 65 |
| Abbildung 13 – Gesamtüberleben. | 72 |
| Abbildung 14 – Gesamtüberleben je nach BMI („High“ vs. „Low“) bei Erstdiagnose (oben) und Postoperativ (unten). | 73 |

| | |
|--|----|
| Abbildung 15 – Gesamtüberleben je nach Verabreichung einer adjuvanten Chemotherapie (oben, Ja vs. Nein) und je nach Regressionsstatus nach Becker (unten, 1a/1b vs. ≥ 2). | 74 |
| Abbildung 16 – Gesamtüberleben nach prozentualem Gewichtsverlust in der neoadjuvanten Phase (< 5 % vs. ≥ 5 %). | 75 |
| Abbildung 17 – Gesamtüberleben nach prozentualem Gewichtsverlust während der gesamten Behandlung (< 14% vs. ≥ 14 %). | 76 |
| Abbildung 18 – Krankheitsfreies Überleben je nach BMI („High“ vs. „Low“) bei Erstdiagnose (oben) und Postoperativ (unten). | 77 |
| Abbildung 19 – Krankheitsfreies Überleben. | 77 |
| Abbildung 20 – Krankheitsfreies Überleben je nach Verabreichung einer adjuvanten Chemotherapie (oben, Ja vs. Nein) und je nach Regressionsstatus nach Becker (unten, 1a/1b vs. ≥ 2). | 78 |
| Abbildung 21 – Krankheitsfreies Überleben nach prozentualem Gewichtsverlust in der neoadjuvanten Phase (< 5% vs. ≥ 5 %). | 79 |
| Abbildung 22 – Krankheitsfreies Überleben nach prozentualem Gewichtsverlust während der gesamten Behandlung (< 14% vs. ≥ 14 %). | 80 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|---|----|
| Tabelle 1 – Vereinfachte Einteilung der Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs im Laufe der 6., 7. Und 8. Fassung des UICC-TNMs..... | 20 |
| Tabelle 2 – T- und N- Klassifikation des Ösophaguskarzinoms anhand der 8. Fassung der UICC..... | 25 |
| Tabelle 3 – Klinische Stadien des Ösophaguskarzinoms anhand der 8. Fassung der UICC..... | 26 |
| Tabelle 4 – T- und N- Klassifikation des Magenkarzinoms anhand der 8. Fassung der UICC..... | 27 |
| Tabelle 5 – Klinische Stadien des Magenkarzinoms anhand der 8. Fassung der UICC..... | 28 |
| Tabelle 6 – Patient*innen- und Tumorcharakteristika..... | 51 |
| Tabelle 7 – Eingruppierung der Tumorerkrankungen je nach TNM-Stadien anhand der 8. Fassung der UICC..... | 55 |
| Tabelle 8 – Charakteristika der Chemotherapie..... | 56 |
| Tabelle 9 – BMI und Gewicht je nach Zeitpunkt..... | 59 |
| Tabelle 10 – BMI-Klasse je nach Zeitpunkt..... | 60 |
| Tabelle 11 – Prozentualer Gewichtsverlust median mit 5. sowie 95. Perzentil je nach Phase..... | 65 |
| Tabelle 12 - Demographie je nach BMI-Gruppe, „Low“ vs. „High“..... | 67 |

Kurzfassung

Einleitung:

Die aktuelle Standardtherapie zur kurativ intendierten Behandlung von Magenkarzinomen und Adenokarzinomen des gastroösophagealen Übergangs ist eine multimodale Behandlung mit perioperativer Chemotherapie. Inwiefern der Gewichtsverlust eine prognostische Bedeutung in dieser Patientenpopulation hat ist noch unklar.

Das Ziel dieser Studie ist es, den Gewichtsverlauf bei Patient*Innen, die mit diesem Therapiekonzept behandelt wurden, zu analysieren, um die Effekte des Gewichtsverlusts auf das Überleben zu untersuchen.

Methoden:

Wir haben retrospektiv 128 operierte Patient*Innen mit Adenokarzinom des Magens oder des Ösophagus im Rahmen einer multimodalen kurativen Behandlung mit perioperativer Chemotherapie untersucht. Das Gewicht und der Gewichtsverlauf wurden zu verschiedenen Zeitpunkten (bei Erstdiagnose, nach neoadjuvanter Chemotherapie, nach Operation, nach adjuvanter Chemotherapie) zusammen mit weiteren histopathologischen, demographischen und prognostischen Daten analysiert. Eine Evaluation der prognostischen Bedeutung des Gewichtsverlaufs in dieser Kohorte wurde durch die Erhebung des krankheitsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens durchgeführt.

Ergebnisse:

Patient*Innen, die einen Gewichtsverlust von $\geq 5\%$ im Rahmen der neoadjuvanten Chemotherapie haben (Gewicht vor versus nach präoperativer Chemotherapie), zeigen ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben (23,6 Monate [95%-CI: 4,4 – 42,9] vs. 63,5 Monate [95%-CI: 50,7 – 76,2], $p=0,007$) und krankheitsfreies Überleben (12,5 Monate [95%-CI: 2,9 – 22,1] vs. 63,5 Monate [95%-CI: 31,6 – 95,4] $p=0,016$) im Vergleich zu Patient*Innen mit einem Gewichtsverlust $< 5\%$ oder mit einer Gewichtszunahme.

Patient*Innen, die während der gesamten Behandlung ein Gewichtsverlust $\geq 14\%$ verzeichnen, zeigen ebenfalls ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben (43,7 Monate [95%-CI: 13,2 - 74,2] vs. nicht erreicht, $p=0,028$) und krankheitsfreies Überleben (34,3 Monate, [95%-CI: 14 - 54,5] vs. nicht erreicht, $p=0,038$) im Vergleich zu Patient*Innen mit einem Gewichtsverlust $< 14\%$.

Es konnte kein Zusammenhang zwischen diesen Gewichtsverlust-Phänomenen und der Verabreichung einer adjuvanten Chemotherapie sowie bekannten prognostisch relevanten Faktoren wie dem Regressionsstatus nach Becker oder dem TNM Stadium nachgewiesen werden.

Dies unterstützt die Annahme eines unabhängigen Effekts des Gewichtsverlusts auf die Prognose.

Schlussfolgerung:

Der Gewichtsverlust während der neoadjuvanten Chemotherapie und während der gesamten Behandlung korrelieren mit einer verschlechterten Prognose bei operierten Patient*Innen mit lokal fortgeschrittenem Magenkarzinom oder ösophagealem Adenokarzinom, die im Rahmen einer multimodalen Behandlung mit perioperativer Chemotherapie behandelt wurden. Eine Bestätigung dieser prognostischen Bedeutung in prospektiven Studien ist vonnöten.

Abstract

Background:

Perioperative chemotherapy is a standard treatment for operable oesophagogastric cancer. It is still unclear to what extent weight loss is relevant for this population's prognosis.

The aim of this study is to analyze the prognostic effects of weight loss at different timepoints during perioperative chemotherapy for locally advanced Gastric Cancer (GC) and oesophageal adenocarcinomas (EA).

Methods:

We retrospectively analyzed data for 128 patients diagnosed with GC and EA adenocarcinoma who underwent surgery in the context of a multimodal treatment with perioperative chemotherapy. We collected data on weight and weight loss during different steps of the perioperative therapy (neoadjuvant part, operative part, adjuvant part, whole treatment) together with other histopathologic, demographic and other prognostically relevant information. We then analyzed the effects on overall survival (OS) and disease-free survival (DFS).

Results:

Patients with weight loss $\geq 5\%$ during neoadjuvant chemotherapy had significantly worse OS (23.6 months [95%-CI: 4.4 – 42.9] vs. 63.5 months [95%-CI: 50.7 – 76.2], $p=0.007$) and DFS (12.5 months [95%-CI: 2.9 – 22.1] vs. 63.5 months [95%-CI: 31.6 – 95.4], $p=0.016$) compared to patients with weight loss $< 5\%$ or weight gain.

Patients with a weight loss $\geq 14\%$ during the whole treatment also had significantly worse OS (43.7 months [95%-CI: 13.2 - 74.2] vs. not reached, $p=0.028$) and DFS (34.3 months, [95%-CI: 14.0 - 54.5] vs. not reached, $p=0.038$) compared to patients with weight loss $< 14\%$ in the same time frame.

No relationships were found between weight loss and other variables like histopathological regression status, the TNM-Stage or the administration of adjuvant chemotherapy, supporting the assumption of an independent effect of weight loss on prognosis.

Conclusions:

Weight loss during neoadjuvant chemotherapy and weight loss during the whole treatment correlate with a significantly worse prognosis in operated patients with locally advanced operable oesophagogastric cancer in the context of a multimodal treatment with perioperative chemotherapy. A validation of this prognostic effect in prospective studies is warranted.

1. EINLEITUNG

Gastroösophagealen Adenokarzinome (Magenkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus) gehören zu den häufigsten Tumorerkrankungen und Krebstodesursachen weltweit^{1, 2}.

Adenokarzinome des Magens und AEG-Tumoren (Tumoren des gastroösophagealen Übergangs) werden in klinischen Studien oft zusammen eingeschlossen und verhalten sich biologisch ähnlich. Auch molekulargenetisch sind Adenokarzinome des AEG mit Adenokarzinome des Magens vergleichbar³.

Obwohl das Gewicht und der Gewichtsverlust wechselhafte und klinisch relevante Parameter bei Patient*innen mit gastralen und ösophagogastralen Tumoren darstellen, wird deren prognostische Relevanz in diesem Bereich noch debattiert.

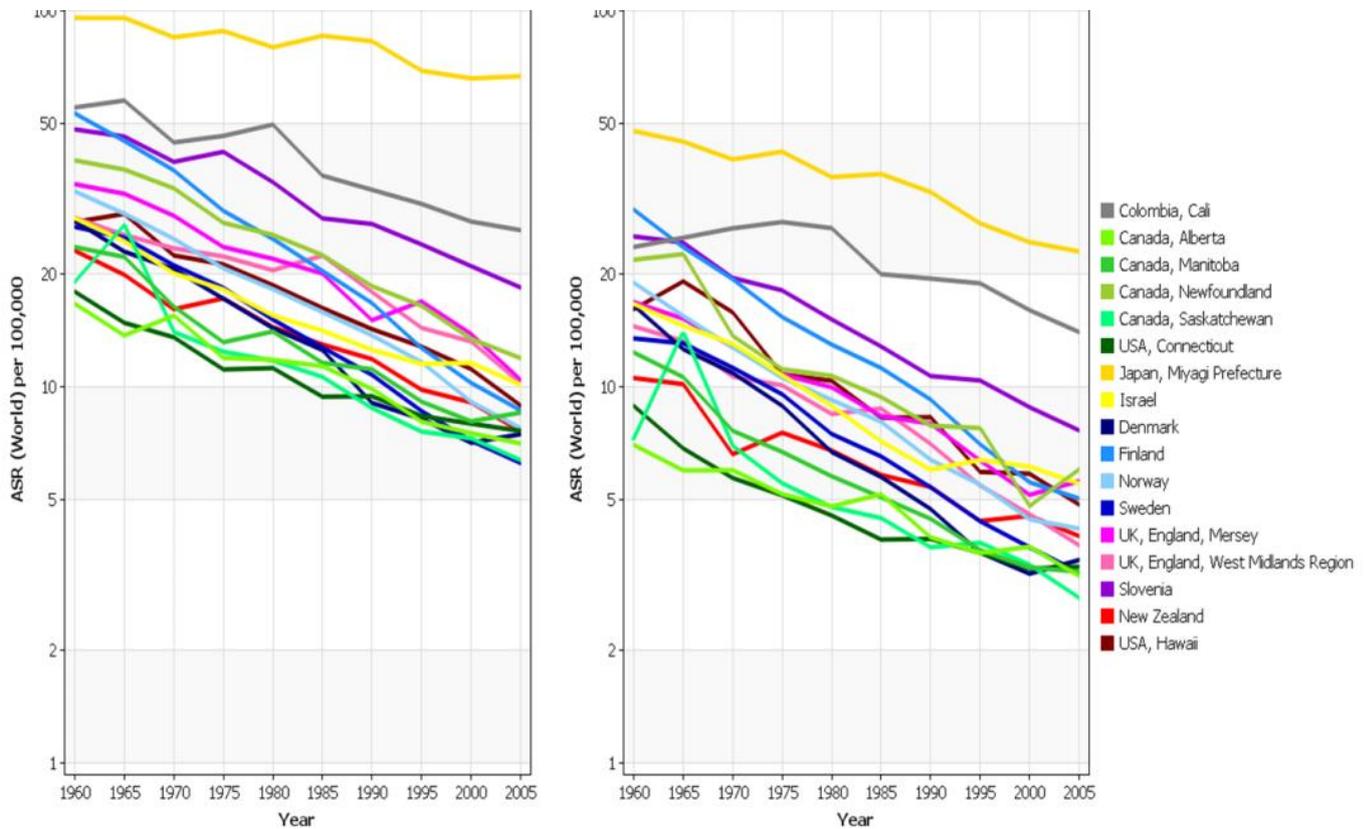
Verwendung von Begrifflichkeiten: Im weiteren Text wird der Begriff Magenkarzinom als Bezeichnung der Adenokarzinome des Magens verwandt. Seltene Magentumore anderer Histologie sind damit nicht impliziert. Die Begriffe Adenokarzinome des Ösophagus implizieren alle Adenokarzinome, einschließlich der Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs bis zur Kardia (AEG I und II nach der Siewert Klassifikation⁴). Adenokarzinome des Magenfundus (Siewert III) werden als Magenkarzinome bezeichnet. Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs (AEG) sind demnach eine Subgruppe von Ösophagus- und Magenkarzinomen. Unter Verwendung des Begriffes gastroösophageale Adenokarzinome sind die gesamten Adenokarzinome des Magens und Ösophagus impliziert.

1.1 Gastroösophageale Adenokarzinome

1.1.1 Epidemiologie von Magenkarzinom und Adenokarzinom des Ösophagus

Die Inzidenz und die Mortalität von Magenkarzinom weisen weltweit und in Deutschland während der letzten 50 Jahre einen kontinuierlich fallenden Trend auf^{5, 6, 7}.

Abbildung 1 – Altersadaptierte Inzidenzrate vom Magenkarzinom bei Männern (links) und Frauen (rechts) über die letzten Jahrzehnte (entnommen aus „IARC *Helicobacter pylori* Working Group, (2014). *Helicobacter Pylori* Eradication as Strategy for preventing Gastric Cancer“).

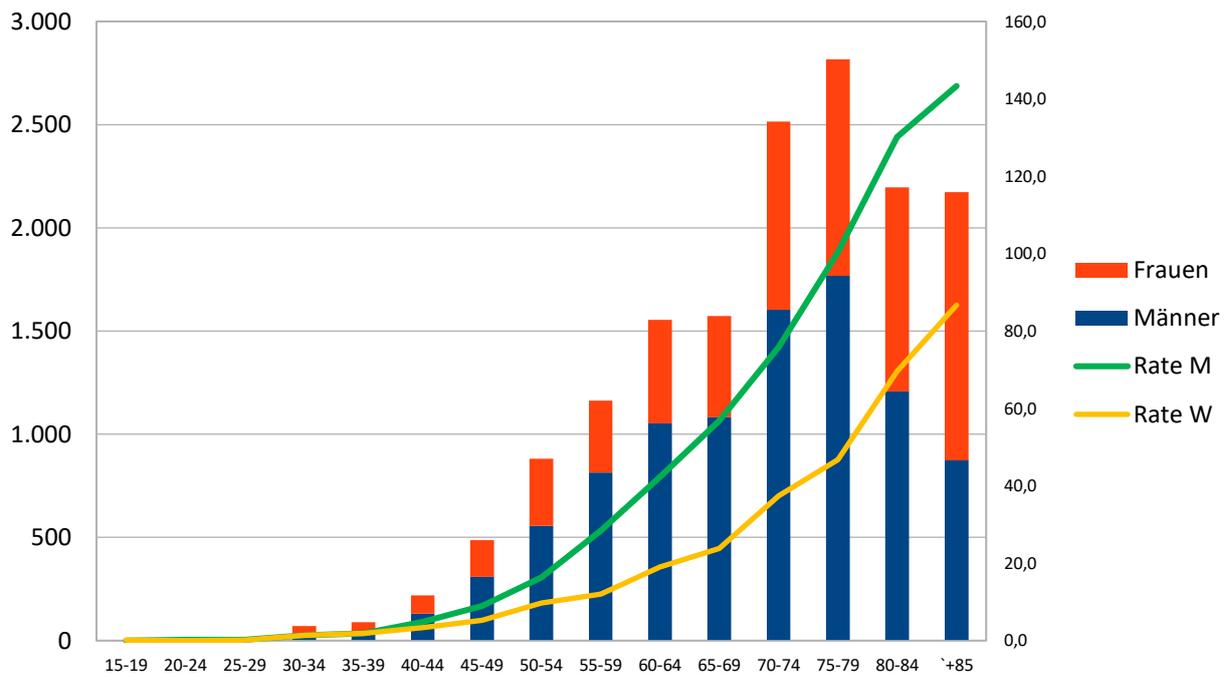


2018 sind weltweit ca. 1.000.000 neue Diagnosen vom Magenkarzinom dokumentiert worden¹. Dazu zählen ca. 750.000 Adenokarzinome des Magens und ca. 250.000 AEG-Tumoren^{8, 9}. Mit 780.000 Todesfällen im Jahr 2018 ist das Magenkarzinom weltweit die dritthäufigste Tumor-Todesursache bei Männern (nach Lungen- und Leberkarzinomen) und die fünfhäufigste bei Frauen (nach Brust-, Lungen-, Kolorektal- und Zervixkarzinom) gewesen¹. Trotz der bisherigen kontinuierlichen Abnahme der Inzidenzrate um 2 %/Jahr, wird erwartet, dass die zukünftige Menge an Patient*innen mit Magenkarzinom sowie die Magenkarzinom-bedingten Todesfälle aufgrund der Bevölkerungszunahme und der Alterung der Population wieder steigen werden⁷.

In Deutschland treten ca. 15.500 neue Diagnosen eines Magenkarzinoms pro Jahr auf¹⁰. 2014 wurden laut dem GEKID-Register (Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland) in Deutschland 9.478 neue Fälle bei Männern (15,5/100.000) und 6.192 neue Fälle bei Frauen (7,7/100.000) diagnostiziert, 2015 starben 5.429 Männer

(8,4/100.000) und 3.829 Frauen (4,3/100.000) an einem Magenkarzinom¹⁰. Die weltweite Inzidenz von Magenkarzinomen wird vom Geschlecht (männliche Präferenz), der Ethnie (erhöht in Asien) und dem staatlichem Entwicklungsstand beeinflusst, ca. 70 % der neuen Fälle und der Tode treten in Entwicklungsländern auf ^{1, 11, 12}.

Abbildung 2 – Alters- und Geschlechts-spezifischen Fallzahlen und altersspezifische Gesamtraten von Magenkarzinom in Deutschland, *persönliche Bearbeitung der GEKID-Datenbank*¹⁰, 2014.



Die Inzidenzrate des Magenkarzinoms fällt in jeder Altersgruppe bei Männern höher als bei Frauen aus. Am häufigsten treten Magenkarzinome zwischen dem 70. und dem 80. Lebensjahr auf. Die Verminderung der Inzidenz in entwickelten Ländern beruht meistens auf verbesserten Hygienestandards, der Prävention durch Diagnostik und Behandlung von präkanzerösen Läsionen und auf der Reduktion von Risikofaktoren.

Darüber hinaus beeinträchtigen gastroösophageale Tumore deutlich die Lebensqualität, z. B. durch spezifische Symptome (Schluckbeschwerden, Einschränkung der Nahrungsaufnahme, Übelkeit/Erbrechen, Blutung usw.), durch aspezifische Symptome (Schmerzen, Kachexie, Erschöpfung usw.), durch die Nebenwirkungen der Therapie sowie durch psychosoziale Aspekte.

Das Magenkarzinom ist mit 20 % eine der hauptverantwortlichen malignen Erkrankungen für die weltweite Anzahl an DALY (disability-adjusted life years), nach Lungenkrebs (23 %) und Leberkrebs (28 %) ¹³.

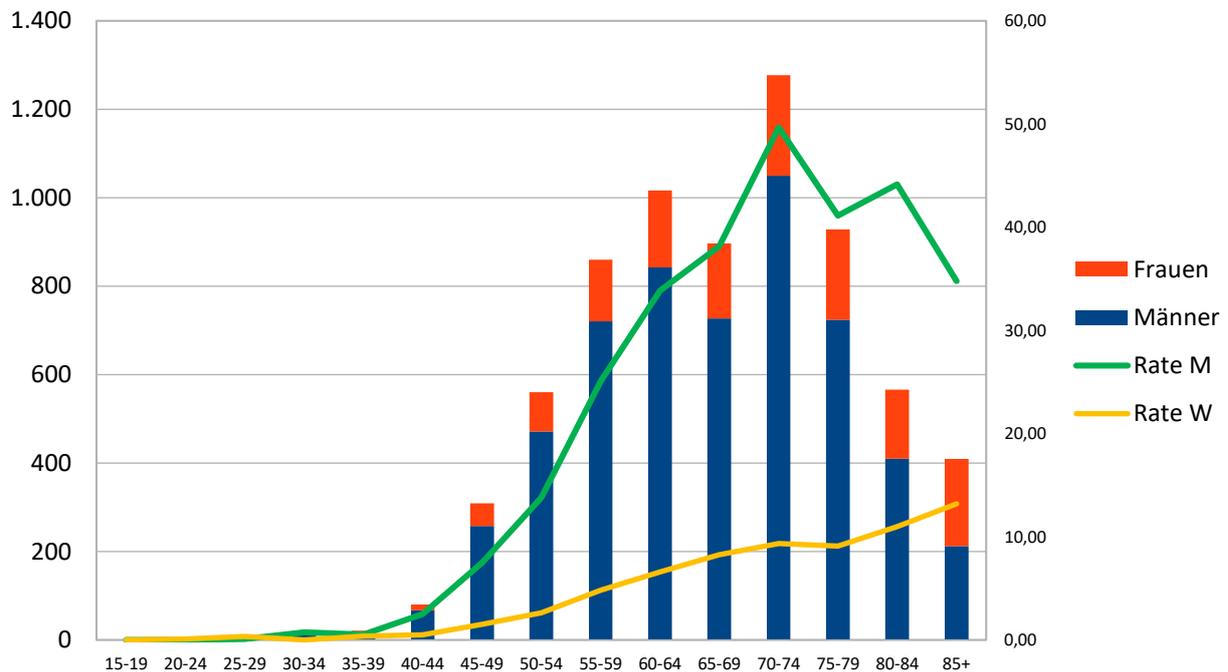
Die Malignome des Ösophagus sind die siebt häufigste Tumorerkrankung nach Inzidenz, und die sechst häufigste tumorbedingte Todesursache weltweit ¹. Es besteht ein ausgeprägter geographischer Unterschied in der Inzidenz von Plattenepithelkarzinomen und Adenokarzinomen: die Adenokarzinome sind aufgrund noch nicht vollständig geklärter Faktoren häufiger in der westlichen Welt, während die Plattenepithelkarzinome häufiger in den asiatischen und teilweise afrikanischen Ländern auftreten.

Während die Anzahl an Magenkarzinomen abnimmt, steigt die Anzahl der Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs ^{14, 15}.

Es werden 2016 in Deutschland laut dem GEKID-Register ca. 7300 (5540 bei Männern, 1740 bei Frauen) neue Ösophaguskarzinomfälle berichtet, ca. 40% davon sind Adenokarzinome im distalen Ösophagus und gastroösophagealen Übergang ¹⁰. Dieser Anteil hat in den letzten Jahrzehnten in der westlichen Welt sowie in Deutschland stets zugenommen und scheint jetzt ein Plateau erreicht zu haben ¹⁵. 2016 starben in Deutschland ca. 5700 Menschen (4434 Männer, 1245 Frauen) an Ösophaguskarzinomen ¹⁰.

Ösophaguskarzinome haben eine deutliche Präferenz zum männlichen Geschlecht (ca. 4-5:1), 2016 war die Geschlechtsspezifische altersstandandisierte Inzidenzrate 9,4/100.000 für die Männer und 2,4/100.000 für die Frauen ¹⁰.

Abbildung 3 – Alters- und Geschlechts-spezifischen Fallzahlen und altersspezifische Gesamtraten von Ösophaguskarzinomen in Deutschland (Adenokarzinome und Plattenepithelkarzinome), *persönliche Bearbeitung der GEKID-Datenbank*¹⁰, 2014.



1.1.2 Pathogenese, Risikofaktoren und Ätiologie

Die gastroösophagealen Tumore treten meistens sporadisch auf, in ca. 1–3 % der Fälle von Magenkarzinom liegt eine genetische Prädisposition vor. Aktuell wird davon ausgegangen, dass sich ein Magenkarzinom stufenweise im Rahmen vorbestehender Prädispositionen entwickelt, bei denen präkanzeröse Läsionen bevorzugt auftreten und zu Tumorknospen entarten. Exemplarisch ist die Entwicklung eines Magenkarzinoms vom intestinalen Typ auf dem Boden einer atrophischen Gastritis mit intestinaler Metaplasie dargestellt, die nach dem Übergang in eine Dysplasie letztendlich zu der Entstehung eines malignen Adenokarzinoms führt^{6,8}.

Trotz einer klaren Assoziation zu bestimmten Risikofaktoren ist das Magenkarzinom eine multifaktorielle Erkrankung, in der multiple Aspekte wie chronisch entzündliches Magenschleimhaut-Milieu, das individuelle Mikrobiom, die Diät, sowie ethnische, genetische und epigenetische Faktoren eine wichtige Rolle spielen^{8,14}.

Dabei stellt eine Infektion durch *Helicobacter pylori* (H. pylori), der für die gastroduodenale Ulkuskrankheit verantwortliche Erreger, den wichtigsten Risikofaktor für das distale Adenokarzinom des Magens dar. Weltweit sind ca. 89 % aller nicht-kardialen Magenkarzinome (ca. 78 % aller Magenkarzinome) auf eine Infektion mit H. pylori zurückzuführen⁴.

Erstmals wurde das Bakterium 1982 mit Gastritis assoziiert¹⁶. Seit 1994 wird es durch die Weltgesundheitsorganisation (WHO) als Klasse-1 Karzinogen klassifiziert, nachdem durch seroepidemiologische Studien eine Assoziation mit Adenokarzinomen des Magens demonstriert werden konnte^{17, 18}. Diese epidemiologische Assoziation fällt bei Nicht-Kardia Magenkarzinomen stärker aus als bei Kardiakarzinomen¹⁹. Darüber hinaus wurde die Rolle von H. pylori für die Entwicklung von Magenkarzinom auch durch Tiermodelle bestätigt²⁰. Nach der Infektion kolonisiert H. pylori den Magen und manifestiert sich bis 25 µm vor dem Magen-Epithel. Das Bakterium überlebt die gastrische Mikroumgebung dank der Urease-Produktion und der entsprechenden Chemotaxis²¹. H. pylori verursacht eine chronische Gastritis; diese kann zu einer Metaplasie und letztendlich zu einer Transformation in ein malignes Adenokarzinom führen. Das Risiko einer malignen Transformation variiert je nach Ausmaß der Änderung des normalen Epithels: Es ist noch gering einzustufen bei nicht-atrophischer Gastritis und wird zunehmend höher bei atrophischer Gastritis, intestinaler Metaplasie und Dysplasie²². Obwohl noch kein vollständiges Verständnis der H. pylori-Karzinogenese vorhanden ist, wurden einige Aspekte bereits erklärt. Das H. pylori Onkoprotein CagA wird durch den T4SS-Komplex in die Epithelzelle inokuliert, um dort die Proliferation zu stimulieren und Zellapoptose zu inhibieren. Darüber hinaus induziert CagA eine entzündliche Reaktion, die zu oxidativem Stress führt. CagA-negative Stämme sowie Polymorphismen des Empfängers, die die Immunreaktion anders regulieren, sollen zum Teil die unterschiedliche Inzidenz von Magenkrebs bei H. pylori-positiven Menschen in bestimmten Ethnien und geografischen Lokalisationen (z. B. Afrika oder Südamerika) erklären²¹. Ungefähr 4 Milliarden Menschen auf der Welt sind positiv für H. pylori, die Prävalenz ist höher in Asien als in Europa oder Nordamerika¹². Laut einer Review von zwölf Studien mit insgesamt 1228 Magenkrebspatient*innen und 3406 Kontrollen ist das relative Risiko eines Nicht-Kardia Magenkarzinoms durch eine H. pylori Infektion um den Faktor 2.2 erhöht, nach zehn Jahren steigt dieser Faktor sogar auf 5.9²³.

Weitere Hinweise einer Karzinogenität des Helicobacters stammen folgerichtig aus den Erkenntnissen der H. pylori-Gastritis-Eradikationstherapie. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass eine H. pylori Eradikation das Risiko der Entwicklung eines Magenkarzinoms senkt, vor allem des intestinalen Typs^{12, 24}. Darüber hinaus liegen Hinweise vor, dass durch die Behandlung der Infektion bei Patient*innen mit stattgehabten Frühkarzinomen die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung eines metachronen Magenkarzinoms reduziert wird, wahrscheinlich aufgrund einer Besserung der atrophischen Gastritis^{25, 26}. Aufgrund derartiger Evidenzen wird die Behandlung von Helicobacter im Sinne der Prävention eines Magenkarzinoms bei Risikopatient*innen in Deutschland klar empfohlen²⁷. Zu Risikopatient*innen gehören nicht nur Patient*Innen mit Gastritis, Atrophie oder Frühkarzinomen, sondern auch erstgradige Verwandte von Magenkarzinompatient*innen und Patient*innen mit einer Protonenpumpenhemmer-Langzeitmedikation (> 1 Jahr)²⁷.

Parallel zu den sinkenden Inzidenzzahlen der Nicht-Kardia-Magenkarzinome ist ein relativer Anstieg der Kardia-Karzinome zu verzeichnen. Ein potenziell protektiver Effekt einer Helicobacter-Infektion auf diese Entität wird aktuell debattiert, aber aktuell werden aufgrund der widersprüchlichen Evidenzen noch keine spezifischen diagnostischen oder therapeutischen Maßnahmen empfohlen^{7, 28}.

Weitere etablierte Risikofaktoren für das Magenkarzinom sind^{8, 14, 29}:

- Atrophische Gastritis
- Alkohol
- Alter
- Perniziöse Anämie
- Morbus Ménétriér
- Sozioökonomischer Status
- Blutgruppe (A)
- Diät (wenig Gemüse- und Obst-Verzehr, salz- und nitrat-reiche Ernährung)

- Rauchen

10% aller Magenkarzinome treten in familiären Fällen auf, 1–3% treten im Rahmen genetischer Syndrome auf. Entitäten, die zu einem erhöhten Risiko für Magenkarzinom führen, sind⁸:

- Li-Fraumeni-Syndrom
- Peutz-Jeghers-Syndrom
- HNPCC (Lynch-Syndrom)
- HDGC (hereditary diffuse gastric cancer, CDH-1)

Übergewicht mit konsekutiver erhöhter Inzidenz für die Refluxkrankheit scheint ein weiterer Risikofaktor für die Entwicklung eines kardialen- (AEG), jedoch nicht eines distalen Magenkarzinoms zu sein^{8, 14, 30}.

Der Barrett-Ösophagus ist ein wichtiger Risikofaktor für die Entwicklung von Adenokarzinomen des Ösophagus. Die genaue Genese der intestinalen Metaplasie des distalen Ösophagus, die dem Barrett-Ösophagus zugrunde liegt, ist unklar. Es wird debattiert, ob eine Transdifferenzierung (d. h. Umwandlung des normalen Plattenepithels in Zylinderepithel durch die Aktivierung von bestimmten Transkriptionsfaktoren wie z. B. CDX1, CDX2 und anderen) oder eine Änderung des normalen Reifungsprozesses der dortigen Stammzellen stattfindet^{31, 32}. Klar ist, dass dieser Prozess nicht reversibel ist und dass eine chronische, entzündliche Reaktion im Rahmen der Refluxkrankheit eine wichtige Rolle spielt^{31, 32}. Ähnlich wie bei dem Magenkarzinom ist die Metaplasie der Boden, auf dem sich eine maligne Transformation stufenweise entwickeln kann.

1.1.3 Klassifikation

Gastroösophageale Adenokarzinome können je nach anatomischer Lokalisation und histopathologischen Merkmalen klassifiziert werden.

Der distale Ösophagus und der gastroösophageale Übergang sind in den letzten Jahrzehnten ein Bereich mit vielen klassifikatorischen Änderungen gewesen und wurden in

den Verschiedenen Fassungen des UICC-TNM mal in den ösophagealen Bereich, mal in dem gastrischen Bereich gelegt^{33, 34, 35} (siehe *Tabelle 1*).

“The arbitrary 10-cm segment encompassing the distal 5 cm of the esophagus and proximal 5 cm of the stomach, with the EGJ in the middle, is an area of contention. Cancers arising in this segment have been variably staged as esophageal or gastric tumors, depending on orientation of the treating physician.” (entnommen aus: Edge, S. B., et al., “TNM Cancer Staging Manual 7th Edition”, Kapitel 10: “Esophagus”, Seite 105, Springer-Verlag, New York ³⁶).

In der letzten (8.) Fassung des UICC-TNM gehören die Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergang zu den ösophagealen Tumoren, außer die Tumore, dessen Zentrum 2cm distal der Kardia liegt. Diese Tumore werden dem Magen zugerechnet³⁵.

Tabelle 1 – Vereinfachte Einteilung der Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs im Laufe der 6., 7. Und 8. Fassung des UICC-TNMs (persönliche Bearbeitung). Bzgl. Siewert Klassifikation siehe Unten im Fließtext.

| | 6. Fassung | 7. Fassung | 8. Fassung |
|-------------|---------------|-------------------|-------------------|
| Siewert I | Magenkarzinom | Ösophaguskarzinom | Ösophaguskarzinom |
| Siewert II | Magenkarzinom | Ösophaguskarzinom | Ösophaguskarzinom |
| Siewert III | Magenkarzinom | Ösophaguskarzinom | Magenkarzinom |

Trotz dieser wechselnden Klassifikationen werden diese Entitäten aufgrund des ähnlichen biologischen und klinischen Verhaltens sowie überlappenden Therapiekonzepte oft als Unikum betrachtet.

Aus chirurgischer Sicht ist die Lokalisation des Tumors für die Wahl des Operationsverfahrens wichtig und für die Entscheidung zwischen Gastrektomie, transhiatal erweiterter Gastrektomie oder Ösophagusresektion mit Magenhochzug maßgebend.

1.1.3.1 Anatomische Klassifikation

Die Ösophaguskarzinome können nach Lokalisation wie folgt unterteilt werden³⁵:

- Karzinome des zervikalen Ösophagus
- Karzinome des oberen thorakalen Abschnitts des intrathorakalen Ösophagus
- Karzinome des mittleren thorakalen Abschnitts des intrathorakalen Ösophagus
- Karzinome des unteren thorakalen Abschnitts des intrathorakalen Ösophagus
- Karzinome des Ösophagogastralen Übergang

Magenkarzinome können nach der Lokalisation in Kardia (gastroösophagealer oder ösophagogastraler-Übergang; AEG-Tumoren) oder Nicht-Kardia Karzinome unterteilt werden.

Nach der Siewert-Klassifikation⁴ unterscheidet man Kardiakarzinome von Typ I (distales Ösophaguskarzinom), Typ II (kardiales Ösophaguskarzinom) oder Typ III (subkardiales Magenkarzinom).

- Siewert Typ 1: Tumorzentrum mindestens 1 cm über dem ösophagogastrale Übergang
- Siewert Typ 2: Tumorzentrum zwischen 1 cm über und 2 cm unter dem ösophagogastralen Übergang
- Siewert Typ 3: Tumorzentrum mindestens 2 cm unter dem ösophagogastralen Übergang

Der Typ 1 nach Siewert ist mit Refluxkrankheit, der Barret-Metaplasie und dem männlichen Geschlecht assoziiert³⁷.

Nicht-Kardia Karzinome können wie folgt lokalisiert werden:

- Fundus
- Corpus
- Antrum/Pylorus

- Gesamter Magen

1.1.3.2 Histopathologische Klassifikation

Die histologischen Merkmale des Adenokarzinoms des Magens sind heterogen.

Die Klassifikation nach Laurén wird nach wie vor und seit mehr als 50 Jahren zur histopathologischen Beurteilung und Diagnosestellung angewendet³⁸.

Je nach Differenzierung, Drüsenformation und Ausbreitung differenziert man:

- Intestinaler Typ
- Diffuser Typ
- Gemischter Typ
- Undifferenzierter Typ

Die Klassifikation nach Laurén spiegelt bestimmte klinikopathologische Aspekte der Erkrankung wider. Der intestinale Typ ist assoziiert mit *H. pylori* und entwickelt sich präferenziell auf dem Boden einer intestinalen Metaplasie, bei Männern häufiger als bei Frauen und bevorzugt in fortgeschrittenem Alter. Der diffuse Typ betrifft meistens jüngere Menschen zwischen 40 und 60 Jahre ohne Geschlechtspräferenz, präsentiert häufiger siegelringzellige Merkmale und ist besonders aggressiv⁸.

Zur Harmonisierung der Klassifikation mit den restlichen gastrointestinalen Tumoren, wurde die WHO-Klassifikation entwickelt. Im Rahmen der Magentumoren werden Adenokarzinome, adenosquamöse Karzinome, Plattenepithelkarzinome, kleinzellige Karzinome und undifferenzierte Karzinome anerkannt.

Bei Adenokarzinomen wird je nach histopathologischen Merkmalen folgende Subklassifikation angewendet:

- tubulär
- papillär

- muzinös
- gering kohäsiv (einschließlich Siegelringzellkarzinome)

Die tubulären, papillären und muzinösen Subtypen entsprechen histologisch dem intestinalen Typ nach Láuren, der gering kohäsive Typ entspricht dem diffusen Typ nach Laurén^{39, 40}.

Bezüglich der Klassifikation der siegelringzelligen Karzinome im Rahmen der gering kohäsiven Karzinome wird aktuell der genaue Grenzwert für die Einordnung von siegelringzelligen Karzinomen debattiert. Eine vorgeschlagene Klassifikation⁴¹ unterscheidet die gering kohäsiven Magenkarzinome in:

- siegelringzellige (Siegelringzellen [=SRZ] >90 % aller nicht-kohäsiven Zellen)
- mit siegelringzelliger Komponente (SRZ zwischen 10 % und 90 %)
- nicht-siegelringzellige (<10 % SRZ)

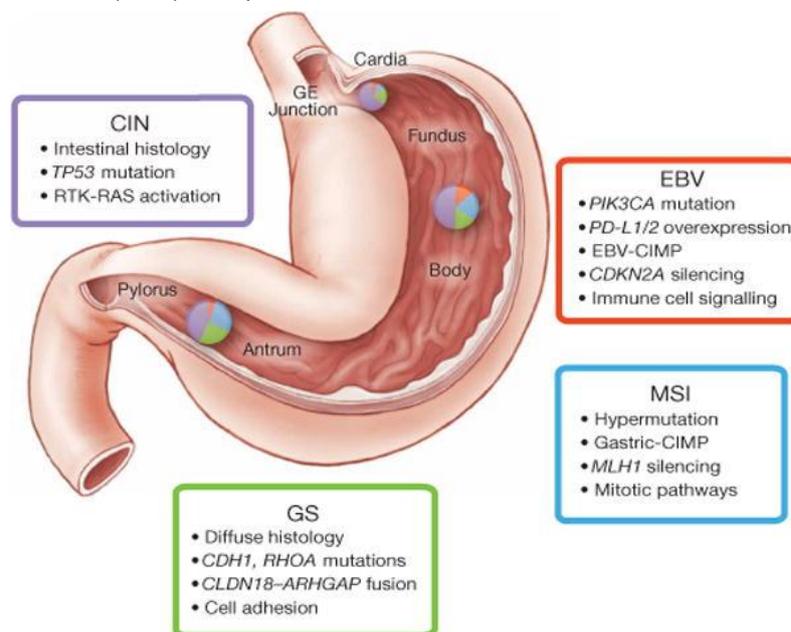
1.1.3.3 Molekulare Klassifikation

Durch die Integration von DNA- und RNA- basierter Diagnostik hat das Cancer Genome Atlas Research Network 295 Magenkarzinome untersucht und wie folgt eine molekularbasierte Klassifikation entwickelt⁴²:

- GS (genomisch stabil)
- MSI (mikrosatelliteninstabil)
- EBV-assoziiert (Epstein-Barr Virus)
- CIN (Chromosomen instabil)

Diese Klassifikation ist mit bestimmten topografischen und klinikopathologischen Charakteristika der Erkrankung verbunden. Die diagnostischen, prognostischen und therapeutischen Konsequenzen dieser Klassifikation sind Gegenstand aktueller Forschung. Weitere abklärende Studien werden benötigt.

Abbildung 4 – Hauptcharakteristika der verschiedenen Molekular-Subtypen von Magenkarzinom. Die Verteilung der Subgruppen in den verschiedenen Lokalisationen wird in den Kreisdiagramm dargestellt. (entnommen aus „*The Cancer Genome Atlas Research Network (2014). Comprehensive Molecular Characterization of Gastric Adenocarcinoma. Nature*“⁴²).



1.1.4 Symptome und Diagnostik

Die Symptome des Magenkarzinoms treten typischerweise in einem fortgeschrittenen Stadium auf und sind meistens unspezifisch. Der Großteil der Patient*innen bleibt in der Frühphase der bösartigen Erkrankung asymptomatisch⁸. Das führt zu einer Verzögerung der Diagnose, so dass diese meistens in einer deutlich fortgeschrittenen T3–T4 Situation stattfindet⁸. Die Hauptsymptome sind dabei vor allem Übelkeit, Erbrechen, Anorexie, Dyspepsie, Völlegefühl, Bauchschmerzen, Gewichtsverlust, gastrointestinale Blutung und Gewichtsverlust. Bei AEG-Tumoren ist eine Dysphagie typisch⁸. In dem Fall einer Metastasierung können weitere Symptome wie Ikterus (z. B. bei Lebermetastasen) und Aszites (Peritonealkarzinose oder bei ausgeprägter Lebermetastasierung) auftreten. Besondere Zeichen eines lymphatisch gestreuten Magenkarzinoms ist der Befall des Virchow-Lymphknoten (supraklavikuläre Lymphadenopathie linksseitig) und der Sister-Mary-Jo-

seph Lymphknoten (tastbare Metastasierung des Bauchnabels). Eine besondere Manifestation des Magenkarzinoms ist der sogenannte Krukenberg-Tumor, in dem eine ovariale Metastasierung (Abtropfmetastase) vorliegt^{43,44}.

Die histologische Sicherung durch eine endoskopische Biopsie ist das Standardverfahren in der Diagnostik des Magenkarzinoms. Ein Minimum von acht Biopsien aus allen suspekten Arealen sollte entnommen werden (diese werden bei Patient*innen mit großen Läsionen auf zehn gesteigert), dazu sollten zusätzlich vier Biopsien aus nicht suspekten Arealen (zwei aus dem Antrum und zwei aus dem Corpus) entnommen werden^{43, 44}.

Die histologische Begutachtung sollte von einem erfahrenen Pathologen vorgenommen werden. Bei negativer Histologie und dringendem Verdacht auf Malignom sollten kurzfristig erneut multiple Biopsien aus dem Rand und aus dem Zentrum der Läsion erfolgen, gegebenenfalls mit der Unterstützung einer Endosonografie.

1.1.5 Staging

Nach histologischer Sicherung ist die Durchführung eines korrekten Stagings zur genaueren prognostischen und therapeutischen Evaluation notwendig⁴⁴.

1.1.5.1 Staging bei Ösophaguskarzinom

Die aktuelle Stadieneinteilung von Adenokarzinomen des Ösophagus erfolgt auf der Basis der 8. UICC-TNM Kriterien³⁵ (S. *Tabelle 2* und *Tabelle 3*). Diese Klassifikation betrifft nicht Plattenepithelkarzinome.

Tabelle 2 – T- und N- Klassifikation des Ösophaguskarzinoms anhand der 8. Fassung der UICC³⁵.

| | |
|-----|--|
| T | Primärtumor |
| T0 | Kein Primärtumor |
| Tx | nicht beurteilter |
| Tis | Karzinoma in situ ohne Infiltration der Lamina propria |

| | |
|-----|--|
| T1a | Infiltration von muskularis Mukosa oder Lamina propria |
| T1b | Infiltration von Submukosa |
| T2 | Infiltration von Muskularis propria |
| T3 | Infiltration von Adventitia |
| T4a | Infiltration von Pleura, Perikardium, Azygos, Zwerchfell oder Peritoneum |
| T4b | Infiltration von Nachbarstrukturen wie z. B. Aorta, Wirbelkörpern oder Trachea |

| | |
|----|------------------------------------|
| N | Regionale Lymphknoten |
| Nx | Nicht beurteilbar |
| N0 | Keine Lymphknotenmetastase |
| N1 | 1 bis 2 betroffene Lymphknoten |
| N2 | 3 bis 6 betroffene Lymphknoten |
| N3 | 7 oder mehr betroffene Lymphknoten |

Tabelle 3 – Klinische Stadien des Ösophaguskarzinoms anhand der 8. Fassung der UICC³⁵.

| Stadium | T | N | M |
|---------|-----|----|----|
| 0 | Tis | N0 | M0 |
| I | T1 | N0 | M0 |
| IIA | T1 | N1 | M0 |

| | | | |
|-----|---------|---------|----|
| IIB | T2 | N0 | M0 |
| III | T2 | N1 | M0 |
| | T3, T4a | N0, N1 | M0 |
| IVa | T1-4a | N2 | M0 |
| | T4b | N0-2 | M0 |
| | Jedes T | N3 | M0 |
| IVb | jedes T | jedes N | M1 |

1.1.5.2 Staging bei Magenkarzinom

Die aktuelle Stadieneinteilung von Magenkarzinomen erfolgt auf der Basis der 8. Fassung der UICC-TNM Kriterien³⁵ (S. *Tabelle 4* und *Tabelle 5*).

Tabelle 4 – T- und N- Klassifikation des Magenkarzinoms anhand der 8. Fassung der UICC³⁵.

| | |
|-----|--|
| T | Primärtumor |
| T0 | Kein Primärtumor |
| Tx | nicht beurteilter |
| Tis | Karzinoma in situ ohne Infiltration der Lamina propria, „High-Grade“ Dysplasie |
| T1a | Infiltration von Muskularis Mukosa oder Lamina propria |
| T1b | Infiltration von Submukosa |
| T2 | Infiltration von Muskularis propria |
| T3 | Infiltration von Subserosa |

| | |
|-----|---|
| T4a | Infiltration von Serosa, Peritoneum viszerale |
| T4b | Infiltration von Nachbarstrukturen |

| | |
|-----|-------------------------------------|
| N | Regionale Lymphknoten |
| Nx | Nicht beurteilbar |
| N0 | Keine Lymphknotenmetastase |
| N1 | 1 bis 2 betroffene Lymphknoten |
| N2 | 3 bis 6 betroffene Lymphknoten |
| N3a | 7 bis 15 betroffene Lymphknoten |
| N3b | 16 oder mehr betroffene Lymphknoten |

Tabelle 5 – Klinische Stadien des Magenkarzinoms anhand der 8. Fassung der UICC³⁵.

| Stadium | T | N | M |
|---------|---------|------|----|
| 0 | Tis | N0 | M0 |
| I | T1, T2 | N0 | M0 |
| IIA | T1, T2 | N1-3 | M0 |
| IIB | T3, T4a | N0 | M0 |
| III | T3, T4a | N1-3 | M0 |

| | | | |
|-----|---------|---------|----|
| IVa | T4b | jedes N | M0 |
| IVb | jedes T | jedes N | M1 |

1.1.5.3 Diagnostisches Verfahren

Das initial zu verwendende diagnostische Verfahren ist eine Sonografie des Abdomens zur Einschätzung einer möglichen Lebermetastasierung, diese hat diesbezüglich eine Sensitivität von 53 % –81 % und eine Spezifität von 59 % – 98 %^{44, 45}.

Zudem sollte eine kontrastmittelverstärkte Computertomografie (CT) des Thorax, Abdomens und Beckens zur Identifikation der genaueren Ausdehnung, zum Ausschluss von weiteren Fernmetastasierungen sowie als Ausgangsbild zur genaueren Verlaufskontrolle nach der Therapie erfolgen. Diese sollte biphasisch (native und portal-venöse Phase) und mit einer Schichtdicke ≤ 3 mm vorgenommen werden. Zur detaillierten Evaluation des Lokalbefunds kann ergänzend eine sogenannte Hydro-CT stattfinden (Distorsion des Magens mit Wasser). Bei AEG-Tumoren wird eine Ultraschalluntersuchung des Halses empfohlen, bei V. a. lymphonodalen Befall könnte diese um eine sonografisch gestützte Feinnadelaspiration zur histologischen Sicherung ergänzt werden⁴⁴.

Eine endoskopische Sonografie („Endosonografie“) zum genaueren T-Staging und zur Identifikation der lokalen Lymphknoten ist Pflicht. Eine Metaanalyse von 22 Studien zeigte eine exzellente Sensitivität und Spezifität bzgl. des endosonografischen T-Stagings, diese betragen 88 % und 100 % für T1, 82 % und 95 % für T2, 89 % und 94 % für T3 sowie 99 % und 96 % für T4⁴⁶. Die Genauigkeit der Einschätzung des Lymphknotenbefalls ist akzeptabel: Laut o. g. Review liegen Sensitivität und Spezifität für N1 bei 58 % und 87 % sowie für N2 bei 65 % und 94 %⁴⁶. Die Gründe für eine Einschränkung der Genauigkeit des T- und N- Stagings sind: nicht passierbare Stenose, Siewert Typ III Tumoren, ulzerierende Tumoren sowie histologische Subtypen wie der undifferenzierte oder der diffuse Tumortyp⁴⁶.

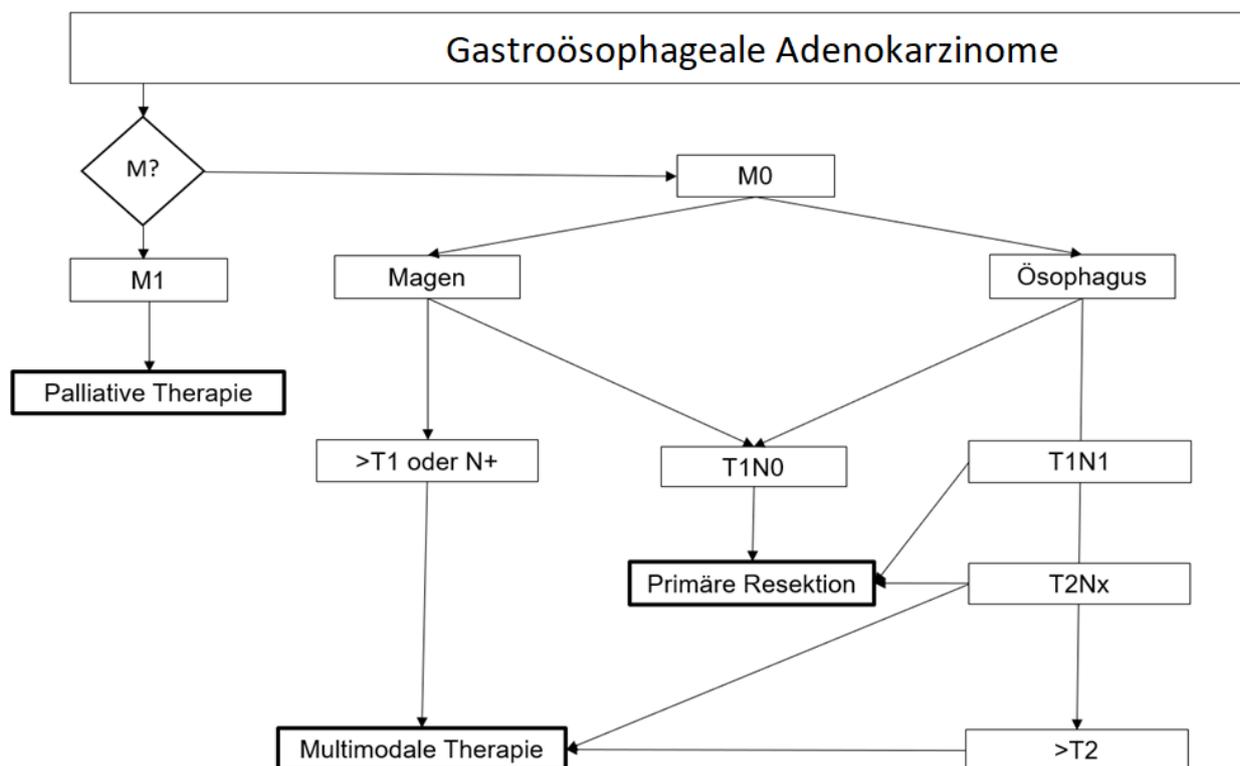
Die Ergänzung des CT-Stagings mit dem endosonografischen Staging erlaubt trotz einer geringfügig eingeschränkten Beurteilbarkeit (insbesondere aufgrund von „Overstaging“

von T2-Tumoren) eine genauere Klassifikation im Vergleich zum alleinigen CT-Staging und führt letztendlich zu einer genaueren stadienadaptierten Therapieentscheidung. Bei Auftreten von Aszites, entweder klinisch relevant oder endosonografisch nachgewiesen, sowie ab Stadium IB wird ein Ausschluss von Peritonealmetastasen empfohlen, insbesondere für Patient*innen mit T3/T4-Tumoren. Dies kann mittels zytologischer Untersuchung eines Aszitespunktats gelingen. Eine bessere Alternative ist jedoch eine Laparoskopie, die den Vorteil birgt, nicht nur eine höhere Sensibilität aufzuweisen, sondern auch mögliche okkulte Lebermetastasen nachweisen zu können⁴⁴.

1.1.6 Therapie und Prognose

Die Therapie bei ösophagogastralen Adenokarzinomen hängt von dem Stadium ab und ist potenziell kurativ, solange keine Fernmetastasierung vorliegt.

Abbildung 5 – Vereinfachter Therapiealgorithmus bei ösophagogastralen Adenokarzinomen, persönliche Bearbeitung der S3- und Onkopedia-Leitlinien^{43, 44, 47}. Die primäre Resektion kann je nach T Stadium endoskopisch oder chirurgisch erfolgen. Für Ösophagokarzinome in T2 gilt eine „kann-Empfehlung“ bzgl. einer multimodalen Therapie.



1.1.6.1 Frühe Stadien

Oberflächige Magenkarzinome („Frühkarzinome“, T1a N0 M0, ohne Infiltration der Submukosa), die noch nur bis auf die Mukosa begrenzt sind, können mit sehr guten Ergebnissen mit kurativer Intention endoskopisch reseziert werden. Voraussetzungen für diese Intervention sind eine mäßige oder gute Differenzierung (G1/G2), eine limitierte Größe (<2 cm falls erhabene Läsionen, <1cm falls flächige Läsionen) und die Abwesenheit von Ulzerationen. Diese Resektion soll en-bloc erfolgen, um eine gute Beurteilung des Resektionsrands zu erlauben. Erwünscht ist eine R0-Resektion. Die häufigsten Komplikationen der endoskopischen Resektion sind Blutungen und eine Perforation. Um gute Ergebnisse zu erzielen, wird die Vorstellung in Zentren mit hervorragender Expertise empfohlen. Ein Rezidiv nach einer endoskopischen Resektion kann erneut endoskopisch reseziert werden, solange es sich um ein T1a-Stadium handelt. Ansonsten ist eine operative Resektion indiziert⁴⁴.

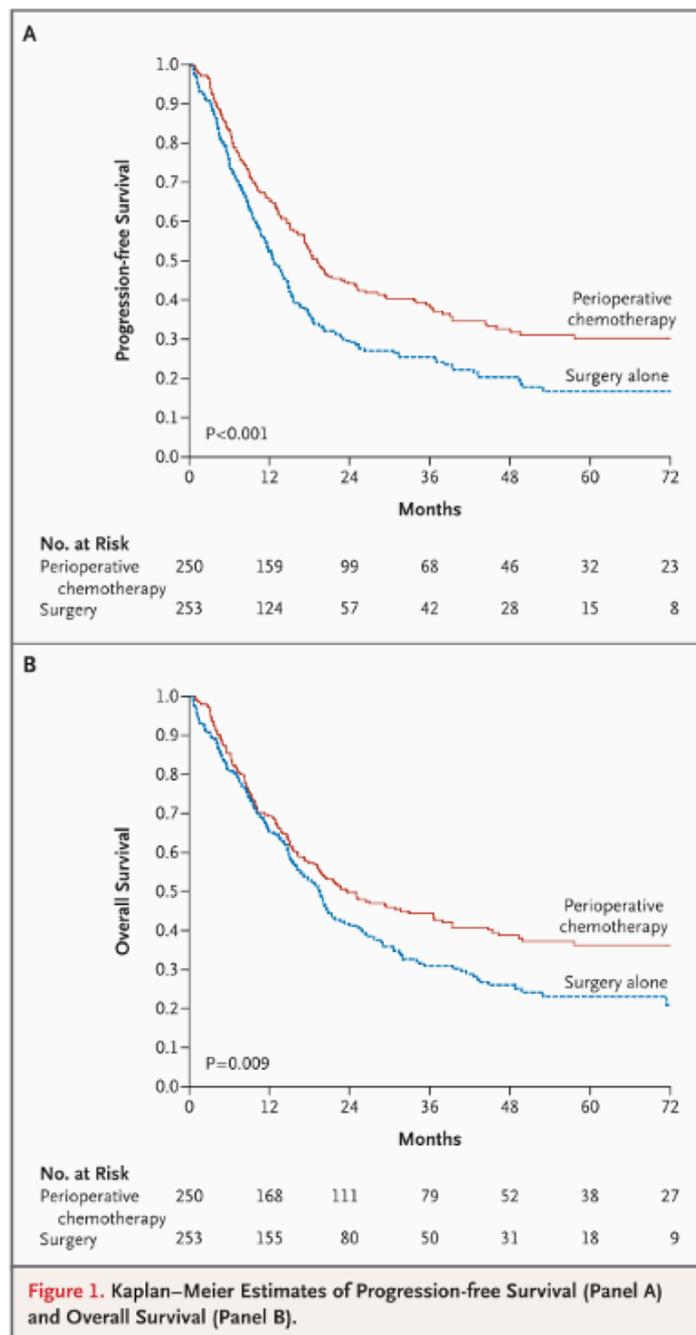
Bei Magenkarzinomen im Stadium IA–T1b ist das Risiko einer lymphnodalen Beteiligung relevant (ca. 20 %)⁸. Die Therapie der Wahl ist in diesem Fall primär operativ. Die chirurgische Resektion sollte mit einer D2-Lymphadenektomie stattfinden, um das Rezidivrisiko zu senken. Ein R0-Resektionsrand ist erwünscht, in der Regel soll die Resektion mit einem Sicherheitsabstand von 5 cm beim intestinalen Typen und von 8 cm beim diffusen Typen erfolgen. Eine prä- und/oder post-operative Chemotherapie spielt in dieser Situation noch keine sichere Rolle⁴⁴.

Bei monofokalen Adenokarzinomen des Ösophagus im Stadium T1a gilt in Europa ebenso die Empfehlung zur primären „en-bloc“ endoskopischen Resektion. Restliche Barrett-Mukosa sollte abladiert werden, um das Risiko von metachronen Karzinomen zu senken. Bei Adenokarzinomen des Ösophagus in Stadium T1b empfehlen die Leitlinien die Durchführung einer operativen primären Resektion mit D2-Lymphadenektomie. Je nach Lokalisation und Ausdehnung des Tumors wird eine totale Gastrektomie mit distaler Ösophagusresektion (AEG Typ II) oder eine subtotale Ösophagektomie (AEG Typ I) empfohlen⁴³.

1.1.6.2 Fortgeschrittene Stadien

In den deutschen S3-Leitlinien zum Magenkarzinom wird ab einer Tumorgroße von T3 eine multimodale Therapie als „soll“-Empfehlung beschrieben, Bei einem Stadium T2 kann eine multimodale Therapie erfolgen⁴⁴. Die meisten Onkologen beginnen bereits ab einem Stadium von T2 mit einer multimodalen Therapie, so ist es auch in den Onkopedia Leitlinien beschrieben⁴⁷. Beim Magenkarzinom wird eine perioperative Chemotherapie empfohlen, beim Adenokarzinom des gastro-ösophagealen Übergangs soll entweder eine perioperative Chemotherapie oder eine präoperative Radiochemotherapie erfolgen (siehe unten). Die Grundlage für die perioperative Chemotherapie lieferte die MAGIC-Studie⁴⁸. Die Studienhypothese fußte auf dem bekannten Überlebensvorteil einer Polychemotherapie bei Patient*innen mit fortgeschrittenem und nicht-kurativem Magenkarzinom⁴⁹. Das Ziel der MAGIC-Studie bestand in der Evaluation der möglichen Vorteile der Chemotherapie auch für potenziell kurative Patient*innen. Bei dieser Studie wurden insgesamt 503 Patient*innen in zwei Arme randomisiert: Der experimentelle Arm (n=253) bestand aus einer perioperativen ECF-Chemotherapie (Epirubicin 50 mg/m² am Tag 1, Cisplatin 60 mg/m² am Tag 1, 5-FU 200 mg/m² täglich über 21 Tage, drei Zyklen präoperativ und drei Zyklen postoperativ), der Standardarm (n=250) bezog sich auf eine alleinige Resektion. Ungefähr 75% der Patient*innen litten an einem nicht-kardialen Magenkarzinom. Die Studie ergab einen Vorteil im experimentellen Arm hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens nach vier Jahren, die entsprechenden *Hazard Ratio* (HR) betragen 0.66 bzw. 0.75. Es ist interessant, dass in dem experimentellen Arm nur bei 49.5% der operierten Patient*innen eine postoperative Chemotherapie durchgeführt werden konnte. Ein Vergleich zwischen Patient*innen, die nur eine präoperative Chemotherapie erhielten, mit denen, die auch die postoperative Chemotherapie bekommen konnten, war aufgrund des Patientenselektions-Bias statistisch nicht durchführbar. Die neoadjuvante Chemotherapie scheint weder die postoperative Komplikationsinzidenzrate noch die postoperativen Todesfälle zu beeinflussen.

Abbildung 6 – Ergebnisse der MAGIC-Studie (Abbildung A: DFS, Abbildung B OS) (entnommen aus *Cunningham, et al. (2006). Perioperative Chemotherapy versus Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Cancer. New England Journal of Medicine*⁴⁸).



Eine Studie aus Frankreich zeigte ähnliche Ergebnisse auch in einer Magenkarzinom-Population, in der prozentual mehr Kardiakarzinome (d.h. inklusive Adenokarzinome des Ösophagus) als Non-Kardia Karzinome vorlagen⁵⁰. In dieser Studie wurden ähnlich wie

in der o. g. Untersuchung 224 Patient*innen in zwei Arme randomisiert. Im experimentellen Arm erfolgte eine perioperative Chemotherapie, im Standardarm die alleinige Resektion. Im experimentellen Arm wurden in diesem Fall 5-FU 800 mg/m² über 5 Tage und Cisplatin 100 mg/m² am Tag 1 alle 4 Wochen in zwei oder drei Zyklen präoperativ und drei oder vier Zyklen postoperativ verabreicht. In dieser Studie war die Mehrheit der Patient*innen an AEG-Tumoren erkrankt (64 %). Nach fünf Jahren wurde für die Patient*innen im experimentellen Arm ein Vorteil im krankheitsfreien- und Gesamtüberleben nachgewiesen, mit einer HR für Rezidiv und Tod von 0,65 bzw. 0,69. Die fünf-Jahren Überlebenschancen betrug 38 % in dem experimentellen Arm und 24 % in dem Standardarm. Auch bei dieser Studie war nur ca. die Hälfte der Patient*innen in dem experimentellen Arm in der Lage, eine postoperative Chemotherapie durchzuführen⁵⁰.

Um die Wirksamkeit der perioperativen Therapie weiter zu optimieren, wurde der Stellenwert von Docetaxel untersucht. Eine der ersten prospektiven Studien zum Stellenwert von Docetaxel perioperativ wurde von unserer Arbeitsgruppe durchgeführt und zeigte eine vielversprechende Aktivität und gute Verträglichkeit. Die Chemotherapie DCX wurde wie folgt verabreicht: Docetaxel 75mg/m² am Tag 1, Cisplatin 60 mg/m² am Tag 1, Capecitabin oral 1875 mg/m² geteilt auf zwei Gaben (Tag 1 bis 14). Bei 51 in diese Phase II Studie eingeschlossenen Patient*innen konnte eine pathologisch komplette Remissionsrate von 13,7% erreicht werden⁵¹. Mit der Frage, ob eine Docetaxel-basierte Chemotherapie im randomisierten Vergleich gegenüber der konventionellen Chemotherapie Vorteile haben könnte, führte die deutsche Arbeitsgemeinschaft für die internistische Onkologie (AIO) die FLOT4-Studie durch⁵². Hier wurden 716 Patient*innen mit potenziell kurativem Magenkarzinom in zwei Arme randomisiert. Der Standardarm (n=360) bestand aus drei Zyklen präoperativer und drei Zyklen postoperativer ECF oder ECX- (Epirubicin 50 mg/m² am Tag 1, Cisplatin 60 mg/m² am Tag 1, Capecitabin oral 1250 mg/m² täglich über 21 Tage) Chemotherapie alle drei Wochen, der experimentelle Arm (n=356) bestand aus vier Zyklen präoperativer und vier Zyklen postoperativer FLOT-Chemotherapie (Leukovorin 200 mg/m² am Tag 1, 5-FU 2600 mg/m² am Tag 1, Oxaliplatin 85 mg/m² am Tag 1, Docetaxel 50 mg/m² am Tag 1) verabreicht alle zwei Wochen. Die Studie zeigte zugunsten des FLOT-Regimes eine Besserung des Gesamtüberlebens (HR 0,77, mit einem 50 Monate langen medianen Gesamtüberleben), sowie des krankheitsfreien Überlebens

(HR 0,75, 30 Monate vs. 18 Monate zugunsten von FLOT)⁵². Diese Studie bildet die Grundlage für die Etablierung des FLOT-Regimes als aktuelle Standardtherapie in der multimodalen Behandlung eines potenziellen kurativen Magenkarzinoms in Europa.

Bezüglich der Adenokarzinome des Ösophagus wurde die letzte Fassung der Leitlinie adaptiert. Aufgrund der geringen Zahlen von Patienten im Stadium T2 in den Studien ist aktuell bei solchen Entitäten die multimodale Therapie jetzt als „kann-Empfehlung“ eingestuft worden. Für alle andere Stadien mit T>2 ist die Empfehlung zur multimodalen Therapie klar⁴³.

Nach den deutschen S3 Leitlinien zum Ösophaguskarzinom (inklusive AEG 1 und 2) und den S3 Leitlinien zum Magenkarzinom können Adenokarzinome des gastro-ösophagealen Übergangs auch mit einer präoperativen Radiochemotherapie behandelt werden. Dies beruht auf der CROSS Studie, welche Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus zwischen entweder sofortiger Operation oder präoperativer Radiochemotherapie (Carboplatin/ Paclitaxel und 41,4 Gy Radiatio) randomisierte und einen signifikanten Überlebensvorteil für die präoperative Radiochemotherapie zeigte^{53, 54}.

In unseren weiteren Untersuchungen beschränken wir uns auf die Patientengruppe, die mit einer perioperativen Chemotherapie behandelt wurde.

1.2 Gewichtsverlust und Tumorkachexie

Der Gewichtsverlust von Tumorpatient*innen hat multifaktorielle Ursachen und relevante Folgen für die Lebensqualität (QoL), die Wirksamkeit, die Verträglichkeit und Toxizität der Chemotherapie, sowie die Morbidität, Inzidenz von Komplikationen, Mortalität bei operativer Therapie und letztendlich für die Prognose der Tumorerkrankung⁵⁵.

Bei dem Gewichtsverlust von Tumorpatient*innen spricht man von der sogenannten „Tumorkachexie“. Laut der Definition einer internationalen Consensus Gruppe ist die Kachexie ein multifaktorielles Syndrom mit Abnahme in der Muskelmasse mit ggf. einer zusätzlichen Abnahme an Fettgewebe, welche nicht durch konventionelle Ernährung reversibel ist und zu einer progredienten Funktionsverschlechterung führt⁵⁶.

Kriterien für dieses komplexe Syndrome sind:

- Ungewollter Gewichtsverlust >5% in 6 Monate (ohne Anorexie) oder
- Ungewollter Gewichtsverlust >2% bei einem BMI <20 Kg/m² oder
- Ungewollter Gewichtsverlust >2% mit Sarkopenie

1.2.1 Ursachen des Gewichtsverlustes und der Kachexie bei Tumorpatient*innen

Die Genese des Gewichtsverlustes bei Tumorpatient*innen ist multifaktoriell, die bisher bekannten Ursachen sind hauptsächlich^{55, 56, 57}:

- Unzureichende Nahrungsaufnahme: Anorexie, Dysphagie, Odinophagie, Übelkeit, Xerostomie, Dysgeusie und Dysosmie führen meistens zu einer reduzierten Nahrungsaufnahme. Diese können spezifische Symptome eines Tumors (z. B. Bei GI-Tumoren) aber auch Folge der operativen Therapie oder Nebenwirkungen der Chemotherapie sein^{55, 56}.
- Metabolische Aspekte: pro-inflammatorische Zytokine führen zu einem *katabolischen Phänotyp* durch Änderung in dem Metabolismus von Nahrungselementen sowie durch die Aktivierung einer Energie-intensiven entzündlichen Antwort. Diese benötigt einen höheren Verbrauch von Aminosäuren und führt letztendlich zu einer Sarkopenie. Diese wird z. B. durch die Aktivierung von proteolytischen Enzymen in der Muskelzelle vorangetrieben. Die entzündliche Aktivität der Zytokine führt darüber hinaus zum Appetitverlust. Gleichfalls bedingt die Aktivierung von lipolytischen Prozessen den Abbau von Fettgewebe (weißen Adipozyten)^{57, 58}. Ein typisches Merkmal der Tumorkachexie ist deswegen die Refraktärität auf eine „normale“ Nahrungsaufnahme^{55, 56}.
- Reduzierte körperliche Aktivität: Die reduzierte körperliche Aktivität, die oft Patient*innen mit einer Tumordiagnose erfahren, ist multifaktoriell durch konsumierende tumorbedingte Prozesse sowie Nebenwirkungen der Chemotherapie, der operativen Therapie und deren Komplikationen mit ggf. prolongierter Hospitalisierung und/oder intensivstationärem Behandlungsbedarf bedingt. Diese Inaktivität favorisiert sarkopenisierende und gewichtreduzierende Prozesse^{55, 56, 57}.

Die gastroösophagealen Karzinome stellen ein sehr gutes Beispiel einer „kachektisierenden“ Erkrankung dar. Betroffene Patient*innen haben oft, neben den entzündlich- und Tumor-bedingten metabolischen Prozessen, Symptome und Beschwerden, die zu einer deutlich reduzierten Nahrungsaufnahme führen.

1.2.2 Epidemiologische und prognostische Aspekte des Gewichtsverlustes

Bereits in den 1980er Jahren wurde in einer retrospektiven Studie durch Dewys et al. ein relevanter Gewichtsverlust nach Diagnose in 30-70% von 3047 Krebspatient*innen nachgewiesen, mit Unterschieden je nach Entität⁵⁹. In dieser Analyse wurde der prozentuale Gewichtsverlust innerhalb von 6 Monaten untersucht und in folgende Gruppen unterteilt: Abfall bis 5%, bis 10%, mehr als 10%.

Die größte Inzidenz eines Gewichtsverlustes trat bei Patient*innen mit soliden Tumoren auf, insbesondere des gastrointestinalen Trakts (bis zum 87% bei Magenkrebs), während reife B-Zell Lymphomen die niedrigste Inzidenz (31%) hatten.

In dieser Studie wurden verschiedene Tumorarten in verschiedenen Stadien untersucht. Trotz der hohen Variabilität der Patientenpopulation wurde eine prognostische Relevanz des Gewichtsverlaufs je nach Tumorart untersucht. In allen Tumorarten konnte ein Trend zur schlechteren Prognose bei Gewichtsverlust nachgewiesen werden, in 9 von 12 Tumorentitäten war dieser statistisch relevant in einer univariaten Analyse.

Eine Prognoseverschlechterung bei Patient*innen mit einem Gewichtsverlust bis zu 5% im Vergleich zu denen ohne Gewichtsverlust konnte nachgewiesen werden. Ebenfalls konnte eine Prognoseverschlechterung bei Patient*innen mit einem Gewichtsverlust von 10% im Vergleich zu denen mit einem Gewichtsverlust von 5% belegt werden; diese war im Vergleich allerdings deutlich schwächer⁵⁹. Mit anderen Worten, Gewicht zu verlieren ist schlechter als gewichtstabil zu sein; aber wenn man Gewicht verliert, ist es nicht so wichtig, ob es 5% oder 10% des Ausgangsgewichts ist. Dieser Aspekt suggeriert das Vorhandensein eines möglichen pathophysiologischen Prozesses, der sich durch einen Gewichtsverlust manifestiert und der prognostisch relevant sein kann.

Trotz der Schwächen der obengenannten Studie (retrospektive Analyse, fehlende Differentiation nach Stadium, nach Therapie oder nach Prognose, univariate Analyse, *biased*

Patientenselektion bei hospitalisierten Patient*innen, aprioristischen Verteilung der Gewichtsabfallgruppen) weist sie eine große Bedeutung eines relevanten und oft unterschätzten Aspektes von Tumorpatient*innen für die wissenschaftliche Gesellschaft auf: das Gewicht.

Seitdem wurden immer wieder neue Studien zur Untersuchung des Gewichtsverlaufes bei Tumorpatient*innen durchgeführt, die mit verschiedenen Evidenzstärke diese Daten bestätigten.

Eine retrospektive Analyse von 8160 kanadischen Tumorpatient*innen in fortgeschrittenem oder metastatischem Stadium zeigte eine prognostische Bedeutung des Gewichtsverlustes, wenn das im Zusammenhang der BMI-Klasse analysiert wurde⁶⁰. In dieser Analyse wurden allerdings gleichzeitig verschiedene Entitäten in unterschiedlichen Stadien und unter ungleichartige Therapien analysiert.

Eine interessante prospektive Studie der SCRINIO Working Group untersuchte 1000 Tumorpatient*innen. Ca. 50% der Patient*innen mit Magen- oder Ösophaguskarzinom hatten ein Gewichtsverlust von mindestens 10% des initialen Gewichtes, der durchschnittliche Gewichtsverlust betrug in dieser Population ca. 15%. Der Gewichtsverlust war assoziiert mit hohem ECOG-Score und Anorexie⁶¹.

Obwohl ein Zusammenhang zwischen Gewichtsverlust und Prognose in großen Patientenkohorten mit verschiedenen Entitäten nachgewiesen wurde, ist die tatsächliche Bedeutung eines Gewichtsabfalles bei Patient*innen mit gastroösophagealen Karzinome aktuell Gegenstand einer laufenden Debatte.

Der Großteil der Daten bzgl. einer prognostischen Relevanz des Gewichts- oder des BMI-Verlaufes bei Patient*innen mit gastroösophagealen Karzinome betreffen dabei Fälle mit fortgeschrittenem und metastasierten Stadium, die Datenlage bei Patient*innen mit kurativem Therapie-Ansatz ist eher gering.

2. ZIELSETZUNG

Das Gewicht und der Gewichtsverlauf sind hochrelevante Informationen bei Patient*innen mit gastral- und ösophagealen- Adenokarzinomen, da viele der tumorbedingten Symptome die Nahrungsaufnahmefähigkeit der Patient*innen betreffen und letztendlich zusammen mit metabolischen und Tumor-bedingten Aspekten den Gewichtsverlauf beeinflussen können. Einerseits kann ein Ansprechen auf die Therapie nicht nur diese komplexen metabolischen und entzündlichen Prozesse unterbrechen, sondern auch eine rasche Besserung der Symptome, und somit die Erleichterung der Nahrungsaufnahme, bedeuten. Dieser synergistische Effekt der Therapie könnte messbare Effekte auf das Gewicht zeigen. Andererseits könnte ein progredienter und refraktärer Gewichtsverlust ein Surrogat-Parameter eines unzureichenden oder fehlenden Therapieansprechens darstellen. Darüber hinaus sind kachektische Patient*innen oft nicht in der Lage die Therapie zu beginnen oder vollständig durchzuführen.

Die prognostische Rolle des Gewichts und des Gewichtsverlaufs bei Patient*innen mit gastral- und gastroösophagealen Tumoren bleibt allerdings noch unklar, insbesondere im Rahmen einer multimodalen Therapie mit perioperativer Chemotherapie, bei denen zur Zeit keine Daten zur Verfügung stehen.

Ziel dieser retrospektiven Datenanalyse ist es, eine mögliche prognostische Bedeutung des Gewichts und des Gewichtsverlaufs unter Therapie bei Patient*innen mit Adenokarzinomen des Magens und des ösophagogastralen Übergang im Rahmen einer multimodalen kurativen Therapie zu untersuchen.

Vor allem werden mögliche Zusammenhänge zwischen Gewicht und gewichtsassoziierten Variablen und OS und DFS untersucht.

Zweitens wird ein möglicher Zusammenhang der o.g. Variablen mit weiteren relevanten Faktoren wie postoperativen Komplikationen, TNM-Stadium, histopathologisches Ansprechen auf die Chemotherapie („Regressionsstatus“) und Wahrscheinlichkeit der Durchführung einer adjuvanten Therapie untersucht.

Das Gewicht ist ein einfach zu erhebender klinischer Parameter. Eine mögliche prognostische Relevanz dieses Parameters, falls bestätigt, könnte in Zukunft diagnostische oder therapeutische klinische Entscheidungen steuern.

3. MATERIAL UND METHODEN

Die Daten für diese Arbeit wurden durch die Zusammenlegung von drei verschiedenen Datenbanken erhoben („DCX-Patient*innen“⁵¹, „ECF-Patient*innen“⁶² und „2016 – 2018 operierten Patient*innen“) aus denen Patient*innen nach den unten genannten Einschlusskriterien retrospektiv ausgewählt wurden. Patient*innen, die diese Einschlusskriterien nicht erfüllten und/oder bei denen nur unvollständige Daten vorlagen wurden aus der Analyse ausgeschlossen.

Alle Patienteninformationen wurden pseudonymisiert und entsprechend dem Datenschutzgesetz bearbeitet.

Alle Patient*innen in dem endgültigen Datensatz wurden bei Adenokarzinom des Magens oder Adenokarzinom des Ösophagus mit kurativer Intention nach Verabreichung einer neoadjuvanten Chemotherapie operiert.

Die Einschlusskriterien beinhalteten:

- Magenkarzinom oder Adenokarzinom des Ösophagus
- Kurativer Therapieansatz
- Keine Fernmetastasierung bei Erstdiagnose
- Behandelt mit mindestens einem Zyklus neoadjuvanter Chemotherapie
- Operiert im Rahmen einer multimodalen Behandlung bevor 01.11.2018
- Keine Verabreichung von Radiotherapie
- Mit Informationen bzgl. Gewichts zur mindestens zwei von den vier ausgewählten Untersuchungszeitpunkten (s.u.)

Es wurden Daten von ursprünglich 280 Patient*innen (51 aus dem „DCX Patient*innen“ Datensatz, 77 aus dem „ECF Patient*innen“ Datensatz, 152 aus dem „2106 – 2018 operierten Patient*innen“ Datensatz) gesammelt. Die endgültige Population zur Analyse besteht aus 128 Patient*innen (49 + 49 + 30).

Initial wurden 51 Patient*innen aus der DCX-Studie⁵¹ eingeschlossen. Bei dieser handelt es sich um eine multizentrische Phase II Studie bei Patient*innen mit einem Adenokarzinom des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des distalen Ösophagus mit Verabreichung einer Docetaxel/Cisplatin/Capecitabin-haltigen perioperativen Chemotherapie. Diese Patient*innen wurden zwischen 2008 und 2010 behandelt.

Es wurden zwei Patient*innen aufgrund von unzureichenden Daten bzgl. Des Gewichts oder bei nicht stattgehabter OP ausgeschlossen. Insgesamt wurden 49 Patient*innen aus dieser Kohorte analysiert („DCX-Kohorte“).

Aus der ECF-Datenbank⁶² wurden initial 77 Patient*innen analysiert. Diese war eine monozentrische retrospektive Analyse der Charité – Universitätsmedizin Berlin, in der bei einer ähnlichen Magenkarzinompopulation eine perioperative chemotherapeutische Behandlung mit Epirubicin/Cisplatin/5FU zwischen 2005 und 2008 erfolgte. Hier wurden 28 Patient*innen aufgrund von unzureichenden Daten bzgl. Gewichts, prognostischen Faktoren und Follow Up ausgeschlossen, so dass insgesamt 49 Patient*innen verblieben („ECF-Kohorte“).

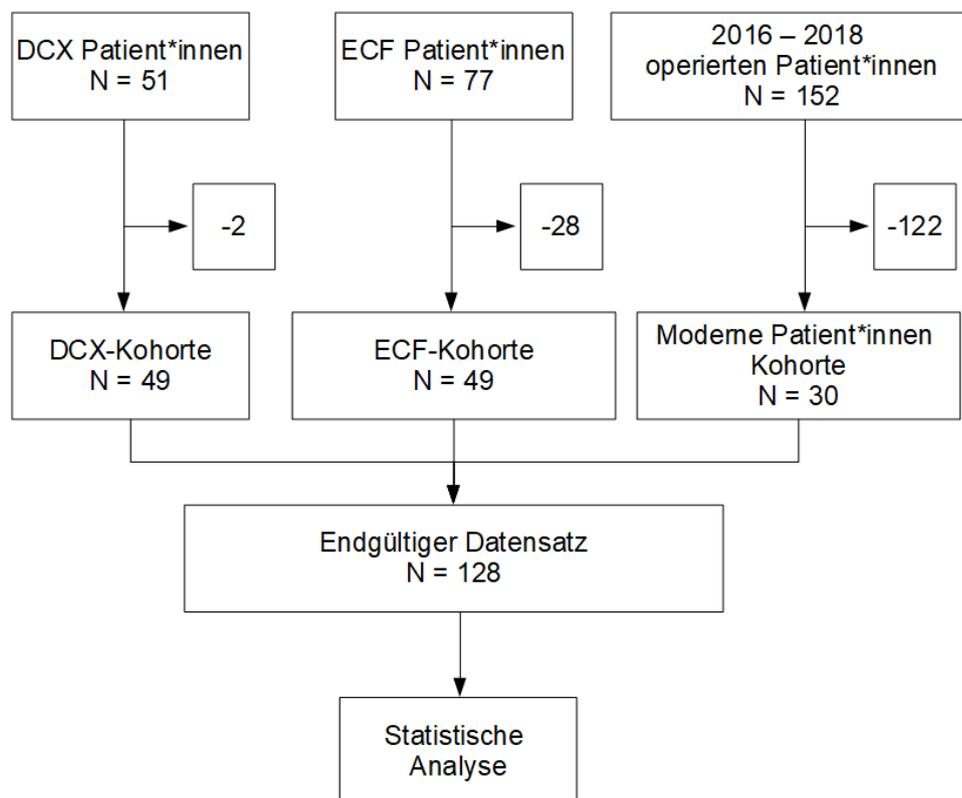
Darüber hinaus wurden 30 weitere Patient*innen dem endgültigen Datensatz hinzugefügt, die zwischen Januar 2016 und Oktober 2018 eine operative Versorgung bei Magen- oder Ösophagus-Karzinom bekommen haben, im Rahmen einer multimodalen kurativen Therapie („moderne Patient*innen Kohorte“). Die initiale Quelle für diesen Datensatz bestand aus einer Sammlung von 152 in unserer Klinik bei Magen- oder Ösophaguskarzinom operierten Patient*innen. Aus dieser Sammlung wurden retrospektiv nach folgenden Kriterien 122 Patient*innen ausgeschlossen:

- Plattenepithelkarzinome
- Radiotherapie im Rahmen der neoadjuvanten oder adjuvanten Behandlung
- Patient*innen ohne kurativen Ansatz
- Patient*innen, bei denen zuverlässige Informationen bzgl. Gewichts und weitere prognostischen Aspekte nicht erhoben werden konnten

- Patient*innen, die keine neoadjuvante Chemotherapie bekommen haben bzw. primär operativ versorgt wurden
- Patient*innen, die nach dem 31.10.2018 operiert wurden

Die endgültige „moderne Patient*innen Kohorte“ bestand deshalb aus 30 Patient*innen. In dieser Kohorte wurden meisten Patient*innen mit einer FLOT-Chemotherapie (5-FU, Oxaliplatin, Docetaxel) behandelt, mit seltenen Ausnahmen (z.B. die Anwendung in Rahmen von Studien von Antikörper wie Trastuzumab, Pertuzumab oder PD-1 Inhibitoren).

Abbildung 7 – Algorithmus der retrospektiven Patientenselektion bis zur endgültigen Patientenkohorte.



Alle Patient*innen der endgültigen Population wurden mit entsprechender Lymphadenektomie operiert und leitliniengerecht behandelt. Alle Patient*innen erhielten mindestens einen Zyklus neoadjuvanter Chemotherapie.

Es wurden folgende Patientencharakteristika erfasst:

- Geschlecht

- Alter
- Zeitpunkt der Diagnosestellung
- Resektionsdatum
- Größe
- Gewicht

Aus Gewicht und Größe wurden BMI und BMI-Klasse kalkuliert.

Der BMI und die BMI-Einstufung wurden entsprechend der WHO-Formel ohne Geschlechts-Unterschied gemessen⁶³.

Das Gewicht, der BMI und die Einstufung in die BMI-Klasse wurden an vier verschiedenen Zeitpunkten registriert:

- bei Erstdiagnose („Zeitpunkt 1“)
- nach Verabreichung der neoadjuvanter Chemotherapie bzw. Präoperativ („Zeitpunkt 2“)
- Postoperativ („Zeitpunkt 3“)
- nach Beendigung der adjuvanten Chemotherapie oder 3 Monate (± 2 Woche) postoperativ bei Patient*innen, die keine adjuvante Chemotherapie bekommen haben („Zeitpunkt 4“)

Es mussten Gewichtsinformationen für mindestens zwei der o.g. Testungszeitpunkte vorliegen, und eine davon musste das Gewicht bei Erstdiagnose sein, ansonsten wurde der Patient aus der Analyse ausgeschlossen.

Es wurden folgende Informationen bzgl. der verabreichten perioperativen Chemotherapie gesammelt:

- Neoadjuvante Chemotherapie

- Anzahl der Zyklen der neoadjuvanten Chemotherapie
- Art der neoadjuvanten Chemotherapie
- Adjuvante Chemotherapie
 - Verabreichung einer adjuvanten Chemotherapie (Ja vs. Nein)
 - Anzahl der Zyklen der adjuvanten Chemotherapie
 - Art der adjuvanten Chemotherapie

Folgende Tumorcharakteristika bei Erstdiagnose wurden erhoben:

- Histologie nach Lauren
 - Intestinaler Typ
 - Diffuser Typ
 - Mischtyp
- Histologie nach WHO-Klassifikation
 - Papillär
 - Muzinös
 - Tubulär
 - Siegelringzellig
- Tumorlokalisation
 - Distaler Ösophagus
 - Gastroösophagealer Übergang
 - Korpus
 - Antrum

- Magen sonstige
- T/N/M Stadium nach 8. Fassung der UICC-TNM Klassifikation³⁵

Die Einstufung in das entsprechende Tumorstadium wurde mit Hilfe klinischer (TN) und, wenn vorhanden, endosonographischer (uTuN) Klassifikation durchgeführt.

Im Datensatz befinden sich Patient*innen, deren Erstdiagnose von Adenokarzinom zwischen 2005 und 2018 gestellt wurde. In diesem Zeitraum wurden drei unterschiedliche UICC-TNM Klassifikationen in der klinischen Praxis angewendet: Ab Januar 2002 bis zum Dezember 2009 galt die 6. Fassung³³, ab Januar 2010 bis Dezember 2016 galt die 7. Fassung³⁴, ab Januar 2017 ist die 8. Fassung³⁵ in Kraft.

Zur Homogenisierung der TNM- und der Staging-Einteilung wurden in dieser Analyse retrospektiv alle präoperativen Histologien und Staging Untersuchungen (Endosonographie, Computertomographie) analysiert und soweit retrospektiv möglich benutzt, um die Stadieneinteilung auf den Stand der 8. UICC-TNM Klassifikation zu übertragen.

Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs (die in der 6. Fassung zum Magen und in der 7. zum Ösophagus gehörten) wurden je nach Lokalisierung des Tumors anhand der 8. Fassung der UICC-TNM Klassifikation zum Ösophagus (Siewert I und II) oder zum Magen (Siewert III) zugeordnet³⁵. Genauso wurden die T- und N- Stadien erneut zugeteilt. Besonders herausfordernd waren Fälle, bei denen der Tumor nach der alten Klassifikation zum Ösophagus gehörte und nach retrospektiver Revision zum Magen zugeordnet wurde, oder umgekehrt, (beispielsweise gehörten AEG-Tumoren von 2005 bis Januar 2010 zum Magen und ab Januar 2017 meistens zum Ösophagus). Diese Umwandlung könnte zum Overstaging einiger Fälle geführt haben, nichtdestotrotz erlaubt die retrospektive Homogenisierung der Stadieneinteilung anhand der 8. Version der UICC eine zuverlässigere Analyse der gesamten Patientenkohorte.

Die Erhebung von Tumorcharakteristika nach Therapie betraf folgende Punkte:

- Pathologisches Resektionsstatus (R0 vs. R1 vs. R2)
- Histopathologischer Regressionsstatus nach Becker^{62, 64}

- Regressionsgrad 1a (komplette histopathologische Remission ohne Nachweis vitaler Tumorzellen)
- Regressionsgrad 1b (vitale Tumorzellen <10%)
- Regressionsgrad 2 (vitale Tumorzellen < 50%)
- Regressionsgrad 3 (vitale Tumorzellen > 50%)

Es erfolgte die Erhebung der Zeit bis zum Eintreten eines Rezidivs oder bis zum Tod der Patient*innen und der Gesamtüberlebenszeit, berechnet vom Datum der Erstdiagnose bis zum Datum des Ereignisses. Als Rezidiveintritt wurde gemäß der gültigen Definition das Auftreten eines Lokalrezidivs oder eine neu aufgetretene Metastasierung gewertet. Es wurde auch die Todesursache dokumentiert.

Für die Analyse wurden die Patient*innen in verschiedenen Gruppe geteilt.

Eine Eingruppierung erfolgte anhand des BMIs bei Erstdiagnose. Die Patient*innen wurden in zwei Gruppen geteilt:

- „Low“: Patient*innen, mit einem BMI bei Erstdiagnose < 25 Kg/m²
- „High“: Patient*innen, mit einem BMI bei Erstdiagnose ≥ 25 Kg/m²

Es wurde auch der Gewichtsunterschied zwischen den verschiedenen Zeitpunkten als absoluter Wert in Kilogramm (kg) berechnet.

Es erfolgte eine Berechnung des Gewichtsunterschieds:

- Zwischen Zeitpunkt 1 und Zeitpunkt 2 (präoperative Phase)
- Zwischen Zeitpunkt 2 und Zeitpunkt 3 (operative Phase)
- Zwischen Zeitpunkt 3 und Zeitpunkt 4 (postoperative Phase)
- Zwischen Zeitpunkt 1 und Zeitpunkt 3 (prä-adjuvante Phase)
- Zwischen Zeitpunkt 1 und Zeitpunkt 4 (gesamte Behandlung)

Der Gewichtsunterschied wurde anschließend als prozentualer Gewichtsunterschied im Vergleich mit dem Gewicht von Erstdiagnose normalisiert.

Es erfolgte darüber hinaus eine Normalisierung des Gewichtsunterschieds nach Körpergröße mittels der Berechnung des absoluten BMI-Unterschieds und mittels des Wechsels der BMI-Klasse.

Nach Bestimmung des medianen Gewichtsunterschieds in jeder Phase wurden die Patient*innen in zwei Gruppen je nach Gewichtverlust in jeder Phase eingeteilt (kleiner oder größer/gleich als Median).

Als Ausnahme wurden die Gewichtsunterschiede in der präoperativen Phase, bei gegebenem medianem Gewichtsunterschied von 0%, in die Kategorien kleiner/gleich Median oder größer als Median eingeordnet.

Weitere Eingruppierungen sahen eine Teilung der Patientenkohorte je nach Verabreichung einer adjuvanten Chemotherapie oder nach Regressionsstatus nach Becker (eingruppiert: <2 vs. ≥ 2) vor.

3.1 Statistische Analyse

Zur Analyse wurde die Version 25 vom SPSS-Statistik-Programm benutzt.

Aufgrund der Rundung liegt in dieser Arbeit die Summe der Prozentwerte nicht immer bei 100%.

Bei der Erfassung von Häufigkeiten wurden deskriptive Verfahren wie Mittelwert,

Minimum, Maximum, Perzentilen und Median verwendet. Dabei ging es um die Darstellung der Patientencharakteristika wie Geschlecht, Alter, Tumorlokalisierung, Tumorphistologie, Tumorstadium, Tumorregressionsstatus, Auftreten von postoperativen Komplikationen, Anzahl der verabreichten Chemotherapiezyklen, Gewicht, BMI und Gewichtsverlust.

Der Chi-Quadrat-Test, der T-Student-Test und der Whitney-U-Test wurden genutzt, um Behandlungsgruppen mit Berücksichtigung der zugrundeliegenden demographischen Daten und Tumorparameter sowie der aufgetretenen Komplikationen zu vergleichen.

Die Wahrscheinlichkeit für das Gesamtüberleben (OS - overall survival) und das krankheitsfreie Überleben (DFS - disease free survival) wurden mit der Kaplan-Meier-Methode bestimmt.

Dabei war das krankheitsfreie Überleben definiert als die Zeit zwischen der Erstdiagnose bis zum Nachweis eines Lokalrezidivs oder neu aufgetretener Metastasierung bzw. bis zum Tod des Patienten. Das Gesamtüberleben war als Zeit zwischen Erstdiagnose und Ereignis (Tod) definiert.

Bei Patient*innen, bei denen kein Krankheitsrezidiv oder Tod eintrat, wurde in der der Zeitpunkt ihrer jeweils letzten bekannten Visite zur Überlebensanalyse herangezogen.

Aufgrund der Ungenauigkeit der Stammdaten bzgl. des Datums der Gewichtsmessungen wurde der Gewichtsverlust bewusst nicht als zeitabhängige Variable interpretiert.

Als signifikant wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p \leq 0.05$ (zweiseitig) für alle statistischen Tests angesehen. Die Überlebenskurven wurden mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode dargestellt und die dabei ermittelte Signifikanz mit Hilfe des Log Rank-Test validiert.

Aufgrund kleiner Patientenzahlen und fraglicher Potenz der Methodik in der Patientenkohorte wurde in dieser Arbeit auf Cox-Regressionen verzichtet. Die multivariate Analyse erfolgte mittels einer logistischen Regression.

Die Effektstärke der signifikanten Variablen bzgl. Chi-Square und Mann-Whitney wurden nach Cohen berechnet⁶⁵.

4. ERGEBNISSE

4.1 Patientencharakteristika

Unserer Datensatz besteht aus 128 Patient*innen mit einem medianen Alter von 64 Jahre (29–83 Jahre). Es gibt eine klare Geschlechtspräferenz zugunsten des männlichen Geschlechtes: Es wurden 108 (84,4 %) Männer und 20 (15,6 %) Frauen untersucht. Die früheste Diagnose ist vom Juli 2005, die letzte vom August 2018. Die Daten sind in der Tabelle 3 zusammengefasst.

4.2 Krankheitscharakteristika

Die wichtigsten Charakteristika der Krankheiten der Patient*innen sind nachfolgend erklärt und in die Tabelle 3 zusammengefasst.

4.2.1 Lokalisation und Histologie

Nach Anpassung der Lokalisation anhand der 8. UICC-TNM Fassung sind insgesamt 68 (53,1%) Adenokarzinome des Ösophagus (einschl. AEG I-II) und 60 (46,9%) Magenkarzinome (einschl. AEG III) im Datensatz enthalten.

57 Tumore (44,5 %) gehörten zum intestinalen Typ nach der histologischen Láuren Klassifikation, 41 (32 %) zum diffusen Typ, 10 (7,8 %) zum Mischtyp, 20 (15.6 %) waren undifferenziert.

Gemäß der WHO-Klassifikation hatten 38 Patient*innen (29,7 %) ein siegelringzelliges Karzinom.

4.2.2 Tumorstadium

Folgende Tumorcharakteristika wurden nach retrospektiver Revision der Histologien und Anpassung nach der 8. UICC-TNM³⁵ erhoben.

4.2.2.1 Ösophaguskarzinom

Die meisten Patient*innen mit Ösophaguskarzinom (n= 60, 88,2%) befanden sich bezüglich ihrer präoperativen T-Stadien im Stadium T3 bei Erstdiagnose. 5 Patient*innen

(7,4%) waren in Stadium T2, während jeweils ein Patient (1,5%) im Stadium T1a, 4a und 4b war.

6 Patient*innen (8,8%) wiesen keine lymphonodale Beteiligung auf. Die restlichen 62 Patient*innen waren wie folgt verteilt:

40 Patient*innen (58,8%) hatten ein N1 Stadium, 20 Patient*innen (29,4%) ein N2 Stadium, 2 Patient*innen (2,9%) ein N3 Stadium.

Insgesamt 1 Patient (1,5%) war in Stadium IIa, 45 Patient*innen (66,2%) waren in Stadium III, 22 Patient*innen (32,4%) in Stadium IVa.

4.2.2.2 Magenkarzinom

Die meiste Patient*innen mit Magenkarzinom (n= 39, 65%) befanden sich bezüglich ihrer präoperativen T-Stadien im Stadium T4a bei Erstdiagnose. 6 Patient*innen (10%) waren in Stadium T2, 14 Patient*innen (23,3%) waren in Stadium T3, während ein Patient (1,7%) in Stadium 4b war.

9 Patient*innen (15%) wiesen keine lymphonodale Beteiligung auf. Die restlichen 51 Patient*innen waren wie folgt verteilt:

29 Patient*innen (48,3%) hatten ein N1 Stadium, 17 Patient*innen (28,3%) ein N2 Stadium, 4 Patient*innen (6,7%) ein N3a Stadium, ein Patient (1,7%) ein N3b Stadium.

Insgesamt 1 Patient (1,7%) war in Stadium I (T2N0), 5 Patient*innen (8,3%) waren in Stadium IIa, 8 Patient*innen (13,3%) in Stadium IIb, 46 Patient*innen (76,7%) in Stadium III.

Tabelle 6 – Patient*innen- und Tumorcharakteristika. Aufgrund der Rundung liegt die Summe der Prozentwerte nicht immer bei 100%. Die TNM Klassifikation und die Stadieneinteilung erfolgte nach präoperativen klinischen Charakteristika anhand der 8. Fassung der UICC³⁵.

| | |
|----------------------------|--------------|
| Patient*innen n=128 | |
| Medianes Alter | 64 (29 – 83) |

| | Häufigkeit | Prozent |
|--------------------------------------|------------|---------|
| Geschlecht | | |
| Weiblich | 20 | 15,6% |
| Männlich | 108 | 84,4% |
| Lokalisation | | |
| Ösophagus | 68 | 53,1% |
| Magen | 60 | 46,9% |
| Histologie nach <i>Laurén</i> | | |
| Intestinaler Typ | 57 | 44,5% |
| Diffuser Typ | 41 | 32,0% |
| Mischtyp | 10 | 7,8% |
| Nicht spezifiziert | 20 | 15,6% |
| Histologie nach WHO | | |
| Papillär | 7 | 5,5% |
| Muzinös | 6 | 4,7% |
| Tubulär | 26 | 20,3% |
| Siegelringzelliges | 38 | 29,7% |
| Undifferenziert | 10 | 7,8% |
| Nicht spezifiziert | 41 | 32,0% |

| Adenokarzinome des Ösophagus | | |
|-------------------------------------|----|-------|
| T-Stadium | | |
| T1a | 1 | 1,5% |
| T2 | 5 | 7,4% |
| T3 | 60 | 88,2% |
| T4a | 1 | 1,5% |
| T4b | 1 | 1,5% |
| N-Stadium | | |
| N0 | 6 | 8,8%% |
| N1 | 40 | 58,8% |
| N2 | 20 | 29,4% |
| N3 | 2 | 2,9% |
| Stadium | | |
| 2a | 1 | 1,5% |
| 3 | 45 | 66,2% |
| 4a | 22 | 32,4% |
| Adenokarzinome des Magens | | |
| T-Stadium | | |
| T2 | 6 | 10% |

| | | |
|------------------|----|-------|
| T3 | 14 | 23,3% |
| T4a | 39 | 65% |
| T4b | 1 | 1,7% |
| N-Stadium | | |
| N0 | 9 | 15% |
| N1 | 29 | 48,3% |
| N2 | 17 | 28,3% |
| N3a | 4 | 6,7% |
| N3b | 1 | 1,7% |
| Stadium | | |
| 1 | 1 | 1,7% |
| 2a | 5 | 8,3% |
| 2b | 8 | 13,3% |
| 3 | 46 | 76,7% |

4.2.2.3 Eingruppierung je nach Stadium

Um eine Analyse der Patient*innen mit unterschiedlicher Entität (Ösophaguskarzinom, Magenkarzinom) und mit entsprechenden Staging zu erlauben, wurden die Patient*innen anhand des Stadiums in günstig (für Ösophaguskarzinom Stadium ≤ 3 , für Magenkarzinom Stadium < 3) und ungünstig verteilt (Tabelle 7):

Tabelle 7 – Eingruppierung der Tumorerkrankungen je nach TNM-Stadien anhand der 8. Fassung der UICC³⁵.

| Ösophaguskarzinom | | |
|--------------------------|----|-------|
| Stadium ≤3 (günstig) | 46 | 67,6% |
| Stadium >3 (ungünstig) | 22 | 32,4% |
| Magenkarzinom | | |
| Stadium <3 (günstig) | 14 | 23,3% |
| Stadium ≥3 (ungünstig) | 46 | 76,7% |
| Gesamte Kohorte | | |
| Günstig | 60 | 46,9% |
| Ungünstig | 68 | 53,1% |

Diese Verteilung wurde anhand der prognostischen Relevanz der Stadien in der untersuchten Patientenkohorte durchgeführt^{66,67}.

4.2.3 Chemotherapie

Alle Patient*innen erhielten eine neoadjuvante Chemotherapie (mindestens 1 Zyklus). Bei nur 81 Patient*innen (63,3 %) konnte eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt werden (mindestens 1 Zyklus).

4.2.3.1 Neoadjuvante Chemotherapie

89,1 % der Patient*innen (n=114) erhielten zwischen 3 (n=90) und 4 (n=24) Zyklen neoadjuvante Chemotherapie. Bei einer Minderheit der Patient*innen wurden 5 Zyklen (n=1) oder 6 Zyklen (n=2) verabreicht. 1 Patient erhielt nur 1 Zyklus präoperative Chemotherapie, 2 Patient*innen nur 2 Zyklen.

Die am häufigsten verabreichten adjuvanten Chemotherapien waren DCX (Docetaxel 75mg/m² am Tag 1, Cisplatin 60 mg/m² am Tag 1, Capecitabin oral 1875 mg/m² geteilt

auf zwei Gaben Tag 1 bis 14, n=49, 38,3%), ECF (Epirubicin 50 mg/m² am Tag 1, Cisplatin 60 mg/m² am Tag 1, 5-FU 200 mg/m² täglich über 21 Tage, n=45, 35,2 %) und FLOT (Leukovorin 200 mg/m² am Tag 1, 5-FU 2600 mg/m² am Tag 1, Oxaliplatin 85 mg/m² am Tag 1, Docetaxel 50 mg/m² am Tag 1, n=21, 16,4 %). Weitere Kombinationen waren selten (S. *Tabelle 4*).

4.2.3.2 Adjuvante Chemotherapie

Bei den 47 (36,7 %) Patient*innen, die keine adjuvante Chemotherapie erhielten, konnten 9 (19,1 %) Patient*innen die Therapie aufgrund eines Frühprogresses nicht durchführen (davon ein postoperativer Todesfall). 26 Patient*innen (55,3 %) waren zu unfit für eine weitere Chemotherapie und 8 Patient*innen (17 %) äußerten den Wunsch, die adjuvante Chemotherapie nicht durchzuführen. Bei 3 Patient*innen (6,4 %) ist der Grund der Therapieabbruch unbekannt, 1 Patient (2,1 %) entwickelte inzwischen ein zweites Malignom, so dass die Magenkarzinom-spezifische Therapie gestoppt wurde.

N=81 (63,3 %) Patient*Innen haben eine adjuvante Chemotherapie erhalten. Davon wurden bei 48 Patient*innen (59,2 %) 3 Zyklen Chemotherapie, bei 15 Patient*innen (18,5%) 4 Zyklen, bei 12 Patient*innen (14,8 %) 2 Zyklen und bei nur 7 Patient*innen (8,6 %) 1 Zyklus adjuvanter Chemotherapie verabreicht. Die am häufigsten verabreichten adjuvan-ten Chemotherapien waren DCX (n=36, 44,4 %), ECF (n=20, 24,7%), FLOT (n=11, 13,6 %). Weitere Kombinationen waren selten (S. *Tabelle 4*).

Tabelle 8 – Charakteristika der Chemotherapie (Häufigkeit, Prozent). Aufgrund der Rundung liegt die Summe der Prozentwerte nicht immer bei 100%. DCX = Docetaxel, Cisplatin, Capecitabin; ECF = Epirubicin, Cisplatin, 5-FU; FLOT = 5-FU, Leukovorin, Oxaliplatin, Docetaxel, FLO = 5-FU, Leukovorin, Oxaliplatin; EOF = Epirubicin, Oxaliplatin, 5-FU; FOLFOX = 5-FU, Leukovorin, Oxaliplatin, ECX = Epirubicin, Cisplatin, Capecitabin; EOX = Epirubicin, Oxaliplatin, Capecitabin; Tra = Trastuzumab; Per= Pertuzumab

| Chemotherapie | | |
|----------------------|-------------------|----------------|
| | Häufigkeit | Prozent |
| Neoadjuvante | 128 | 100% |
| Adjuvante | 81 | 63,3% |

| Anzahl der Zyklen (Neoadjuvant) | | |
|--|----|-------|
| 1 | 2 | 1,6% |
| 2 | 9 | 7,0% |
| 3 | 90 | 70,3% |
| 4 | 24 | 18,8% |
| 5 | 1 | 0,8% |
| 6 | 2 | 1,6% |
| Neoadjuvante Chemotherapie | | |
| DCX | 49 | 38,3% |
| ECF | 45 | 35,2% |
| FLOT | 21 | 16,4% |
| FLO | 5 | 3,9% |
| EOF | 4 | 3,1% |
| FLO-Tra-Per | 1 | 0,8% |
| FLOT-Tra | 1 | 0,8% |
| FOLFOX-Tra-Per | 1 | 0,8% |
| ECX | 1 | 0,8% |
| Anzahl der Zyklen (Adjuvant) | | |
| 0 | 47 | 36,7% |

| | | |
|--------------------------------|----|-------|
| 1 | 7 | 5,5% |
| 2 | 12 | 9,4% |
| 3 | 48 | 37,5% |
| 4 | 14 | 10,9% |
| Adjuvante Chemotherapie | | |
| DCX | 36 | 44,4% |
| ECF | 20 | 24,7% |
| FLOT | 11 | 13,6% |
| FLO | 7 | 8,6% |
| EOF | 3 | 3,7% |
| EOX | 1 | 1,2% |
| FLOT-Tra | 1 | 1,2% |
| FOLFOX-Tra-Per | 1 | 1,2% |
| Pembrolizumab | 1 | 1,2% |

4.2.4 Gewicht und BMI

Das Mediengewicht der Patient*innen bei Erstdiagnose betrug 81 Kg, das Minimalgewicht 45 Kg, das maximale 118 Kg. Der mediane BMI bei Erstdiagnose war 25.765 Kg/m², der niedrigste BMI 16.5 Kg/m², der höchste 39.4 Kg/m².

Insgesamt 3 Patient*innen gehörten zur BMI-Klasse <18.5 Kg/m² (Untergewicht), 46 Patient*innen zu der Klasse <25 Kg/m² und ≥18.5 Kg/m² (Normalgewicht), 57 Patient*innen zu der Klasse mit BMI ≥25 Kg/m² und <30 Kg/m² (Übergewicht), 13 Patient*innen zu der

Klasse zwischen $\geq 30 \text{ Kg/m}^2$ und $< 35 \text{ Kg/m}^2$ (Adipositas Grad I) und 9 Patient*innen zu der Klasse zwischen $\geq 35 \text{ Kg/m}^2$ und $< 40 \text{ Kg/m}^2$ (Adipositas Grad II).

Es konnte bei Erstdiagnose eine Tendenz zum Übergewicht und Adipositas nachgewiesen werden. Zur BMI-Gruppe „Low“ gehörten 49 Patient*innen (38,3 %), 79 Patient*innen (71,7 %) zur Gruppe „High“.

Der Verlauf von Gewicht und BMI wurde wie oben beschrieben zu verschiedenen Zeitpunkten bestimmt. Die entsprechenden Gewichtsänderungen wurden als absoluter Gewichtsunterschied bestimmt, dann erfolgte die Umrechnung in den prozentualen Gewichtsunterschied (in Vergleich mit dem Gewicht bei Erstdiagnose). Ähnlich wurde der Verlauf vom BMI zu den verschiedenen Zeitpunkten als absoluter BMI-Unterschied sowie als Änderung der BMI-Klasse untersucht.

Die Analyse des Gewichtsverlaufs während der verschiedenen Zeiträume ergab insgesamt 5 möglichen Phasen wie oben beschrieben (Neoadjuvante Phase, Operative Phase, Adjuvante Phase, Präadjuvante Phase, Gesamte Behandlung; S. *Material und Methoden*).

Tabelle 9 – BMI und Gewicht je nach Zeitpunkt.

| | Medianes BMI (Range Kg/m²) | Medianes Gewicht (Range) |
|-------------------|--|---------------------------------|
| Erstdiagnose | 25,8 (16,5 – 39,4) | 81 (45 – 118) Kg |
| Präoperativ | 25,8 (16,2 – 42,4) | 80 (46 – 124) Kg |
| Postoperativ | 24 (16,6 – 37,9) | 74 (44 – 120) Kg |
| Ende der Therapie | 22,2 (15,9 – 37,2) | 69 (39,5 – 118) Kg |

Tabelle 10 – BMI-Klasse je nach Zeitpunkt.

| | Erstdiagnose n= 128 | Präoperativ n= 128 | Postoperativ n= 115 | Therapieende n = 104 |
|----------------|--------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|
| Untergewicht | 2,3% (3) | 2,3% (3) | 7,8% (9) | 8,7% (9) |
| Normalgewicht | 35,9% (46) | 39,1% (50) | 54,8% (63) | 70,2% (73) |
| Übergewicht | 44,5% (57) | 40,6% (52) | 24,3% (28) | 17,3% (18) |
| Adipositas I | 10,2% (13) | 13,3% (17) | 10,4% (12) | 3,8% (4) |
| Adipositas II | 7% (9) | 3,9% (5) | 2,6% (3) | 0% (0) |
| Adipositas III | 0% (0) | 0,8% (1) | 0% (0) | 0% (0) |

Abbildung 8 – BMI Klasse je nach Zeitpunkt.

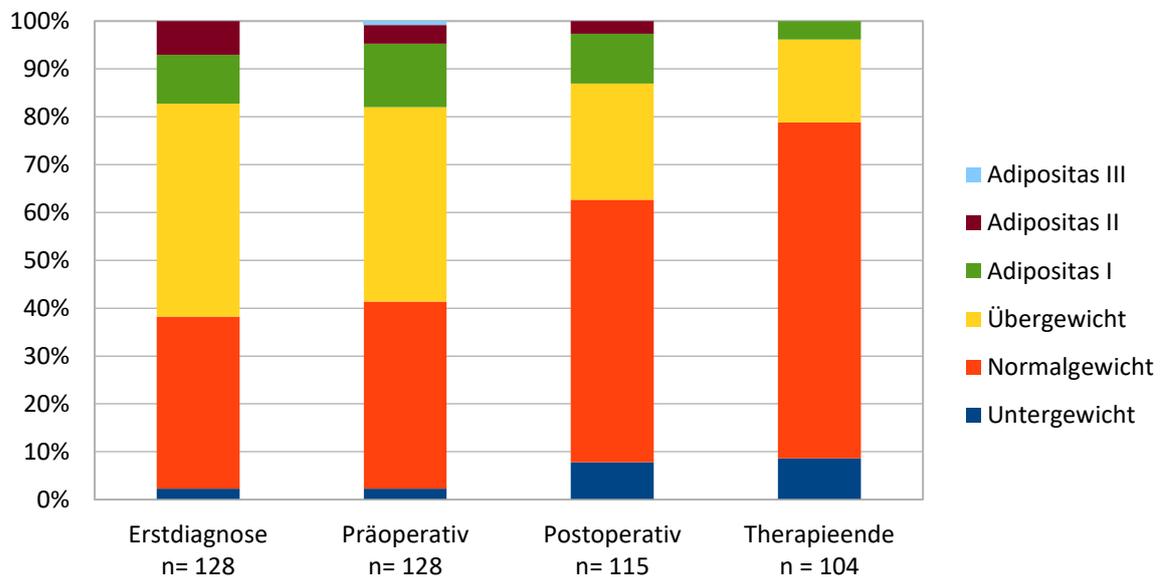


Abbildung 9 – Verlauf des Gewichts (Absolutwerte) median und 5. sowie 95. Perzentil.

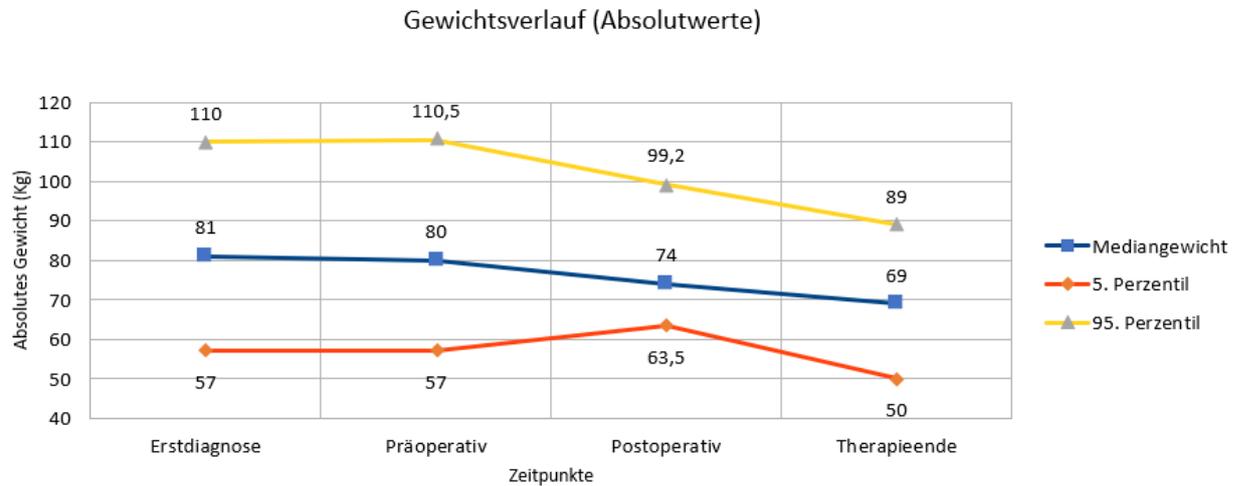
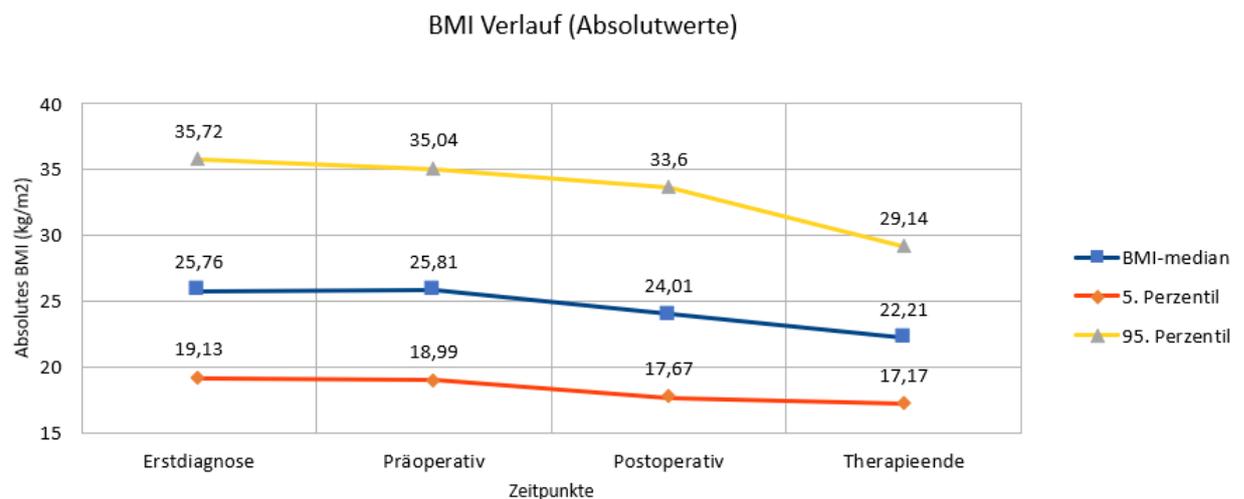


Abbildung 10 – Verlauf des BMIs (Absolutwerte) median und 5. sowie 95. Perzentil (Kg/m²).



4.2.4.1 Neoadjuvante Phase (Zeitpunkte: Erstdiagnose bis Präoperativ)

Bei allen Patient*innen waren Gewichtsdaten in dieser Phase vorhanden.

In dieser Phase konnte ein medianer BMI-Abfall von 0,05 Punkten (Range -5,9 Punkte – +4 Punkte) nachgewiesen werden. 64 Patient*innen (50%) hatten mindestens einen Abfall von 0,1 BMI Punkten unter der neoadjuvanten Therapie. Bei 24 Patient*innen (18,8%) blieb BMI unverändert, die restlichen 40 Patient*innen verzeichneten (31,2%) sogar eine BMI -Zunahme.

63 (49,2%) Patient*innen hatten einen Gewichtsverlust von mindestens 0,5 Kg während dieser Phase. Der mediane prozentuale Gewichtsunterschied war 0% (Range -23% – +16%) in dieser Phase.

9,4% der Patient*innen (n=12) hatten einen Gewichtsverlust von mindestens 5%, 3,1% (n=4) einen Gewichtsverlust von mindestens 10%. 31,2% (n= 40) der Patient*innen hatten mindestens eine 1%-Gewichtszunahme, 6,2% (n=8) der Patient*innen eine Gewichtszunahme von mindestens 5%.

4.2.4.2 Operative Phase (Zeitpunkte: Präoperativ bis Postoperativ)

Bei 115 Patient*innen (89,8%) waren Informationen bzgl. des Gewichtsverlaufs vor und nach Operation vorhanden. Von den restlichen 13 Patient*innen fehlten Gewichtsinformationen nach Operation.

In dieser Phase konnte ein medianer BMI-Abfall von 2.1 Punkten (Range -8,4 Punkte – +1,3 Punkte) nachgewiesen werden. Fast alle Patient*innen (91,3%, n=105 Patient*innen) hatten einen BMI-Abfall von mindestens 0,1 Punkten während der operativen Phase. 5 Patient*innen (4,3%) hatten keine relevante BMI-Änderung, weitere 5 Patient*innen hatten eine leichte BMI-Zunahme (mindestens +0,1 Punkte, maximal +1,35 Punkte).

105 Patient*innen (91,3%) hatten ein Gewichtsverlust in dieser Phase, der mediane prozentuale Gewichtsunterschied war -9% (Range -28% – +6%).

83 Patient*innen (72,2%) hatte in dieser Phase mindestens einen 5%-Gewichtsverlust, 50 Patient*innen (43,5%) mindestens ein 10%-Gewichtsverlust. 5 Patient*innen (4,3%) hielten ihr Gewicht unverändert. 5 Patient*innen hatten eine leichte Gewichtszunahme, davon wiesen nur 2 Patient*innen eine Gewichtszunahme von mindestens 5% auf.

Es gab keinen Zusammenhang zwischen der Durchführung einer totalen oder mediastinal erweiterten Gastrektomie und der Wahrscheinlichkeit eines Gewichtsverlustes von $\geq 5\%$, $\geq 9\%$, $\geq 10\%$ des Ausgangsgewichts.

4.2.4.3 Adjuvante Phase (Zeitpunkte: Postoperativ bis Therapieende)

Bei 98 Patient*innen (76,6%) waren Informationen bzgl. des Gewichtsverlaufs in der adjuvanten Phase vorhanden. Bei 17 Patient*innen fehlte das Gewicht am Ende der adjuvanten Therapie, bei 6 das postoperative Gewicht, bei 7 beide Gewichtsinformationen.

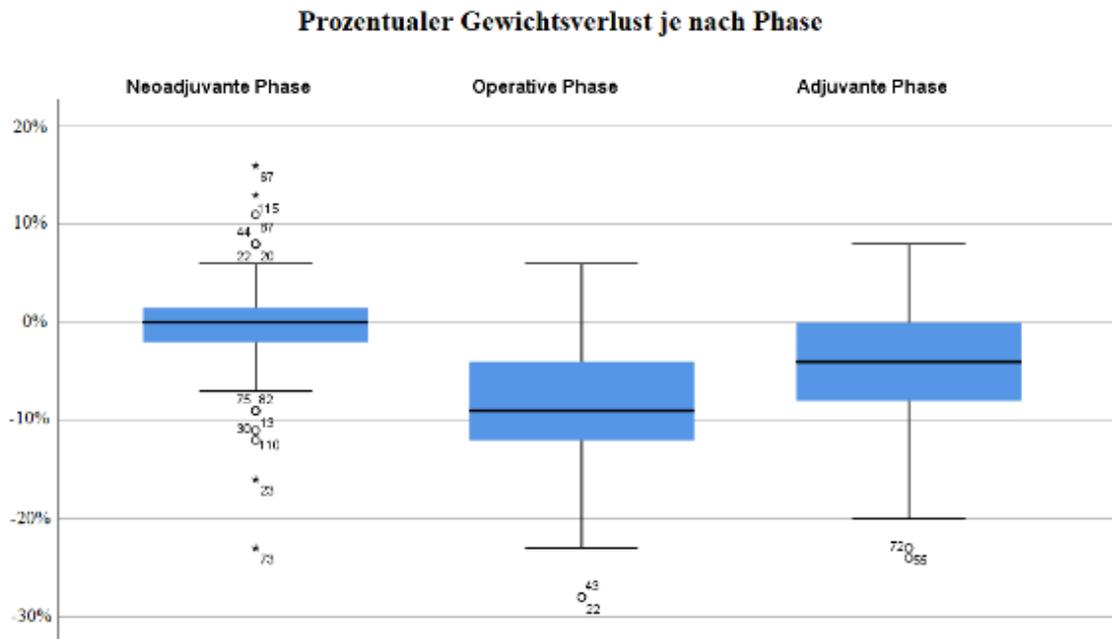
Bei den 30 nicht analysierbaren Patient*innen, erhielten 22 Patient*innen (73,3%) keine adjuvante Chemotherapie: 6 aufgrund eines Frühprogresses (mit einschl. einer postoperativen Tod), 11 bei zu schlechtem Allgemeinzustand, 3 auf Patientenwunsch; bei 2 Patient*innen ist der Grund des Therapieabbruchs unbekannt. Bei den restlichen 8 nicht analysierbaren Patient*innen, die eine adjuvante Chemotherapie erhalten haben, war das postoperative Gewicht (n=3) oder das Gewicht am Ende der adjuvanten Therapie (n=5) nicht bekannt.

In dieser Phase konnte ein medianer BMI-Abfall von 1 Punkt (Range -8,2 Punkte – +1,9 Punkte) nachgewiesen werden. Die Mehrheit der Patient*innen (71,4%, n=70 Patient*innen) hatte einen BMI-Abfall von mindestens 0,1 Punkten während der operativen Phase. 14 Patient*innen (14,3%) hatte keine relevante BMI-Änderung, weitere 14 (14,3%) Patient*innen hatten eine leichte BMI-Zunahme (mindestens 0,1 Punkte, maximal 1,9 Punkte).

Der mediane prozentuale Gewichtsunterschied war -4% (Range -24% – +8%) in dieser Phase.

40 Patient*innen (40,8%) hatten in dieser Phase mindestens ein 5%-Gewichtsverlust, 19 Patient*innen (19,6%) mindestens ein 10%-Gewichtsverlust. 14 Patient*innen (14,3%) hielten ihr Gewicht unverändert, 14 Patient*innen hatten eine leichte Gewichtszunahme, davon hatten jedoch nur 3 Patient*innen eine Gewichtszunahme von mindestens 5%.

Abbildung 11 – Prozentualer Gewichtsverlust je nach Phase (I).



4.2.4.4 Prä-Adjuvante Phase (Zeitpunkte: Erstdiagnose bis Postoperativ)

Bei den 115 analysierbaren Patient*innen (89,8% aller Patient*innen) ist ein medianer BMI Abfall von 2,4 Punkten nachweisbar (-7,9 - +2,6). Nur 2 von den analysierbaren Patient*innen wiesen eine BMI- und Gewichtsstabilität auf, 11 Patient*innen hatten sogar eine BMI-Zunahme zwischen Erstdiagnose und dem postoperativen Zeitpunkt, aber immer <5%. Der mediane prozentuale Gewichtsverlust war -9% (Range: -28% - +4%) in dieser Phase. 102 von den 115 analysierbaren Patient*innen (88,7%) hatte einen Gewichtsverlust in der präadjuvanten Phase. Die Mehrheit der 115 analysierbaren Patient*innen (n=85, 73,9%) hatte einen Gewichtsverlust von mindestens 5% zwischen Erstdiagnose und postoperativem Zeitpunkt, 55 Patient*innen (47,8%) sogar einen Gewichtsverlust von mindestens 10%.

4.2.4.5 Gesamte Behandlung (Zeitpunkte: Erstdiagnose bis Therapieende)

Bei den analysierbaren Patient*innen (n=104, 81,2%), bei dem Gewichtsdaten bei Erstdiagnose und am Ende der Therapie (oder, wenn keine adjuvante Chemotherapie verabreicht wurde, 3 Monate postoperativ) verfügbar waren, ist ein medianer BMI Abfall von 3,9 Punkte nachweisbar (-11,8 - +1,2). 102 von den 104 Patient*innen (98,1%) hatten

während der gesamten Behandlung einen Gewichtsverlust. Nur 2 von den analysierbaren Patient*innen hatten eine Gewichtsstabilität (n=1) oder sogar eine Gewichtszunahme (n=1, +7% Ausgangsgewicht) während der gesamten multimodalen Therapie. Der mediane prozentuale Gewichtsverlust war -14% (Range -33% - +7%). Die Mehrheit der 104 analysierbaren Patient*innen (n=93, 89,4%) hatte einen Gewichtsverlust von mindestens 5% zwischen Erstdiagnose und Ende der Therapie, 73,1% (n=76) sogar einen Gewichtsverlust von mindestens 10%.

Abbildung 12 – Prozentualer Gewichtsverlust je nach Phase (II).

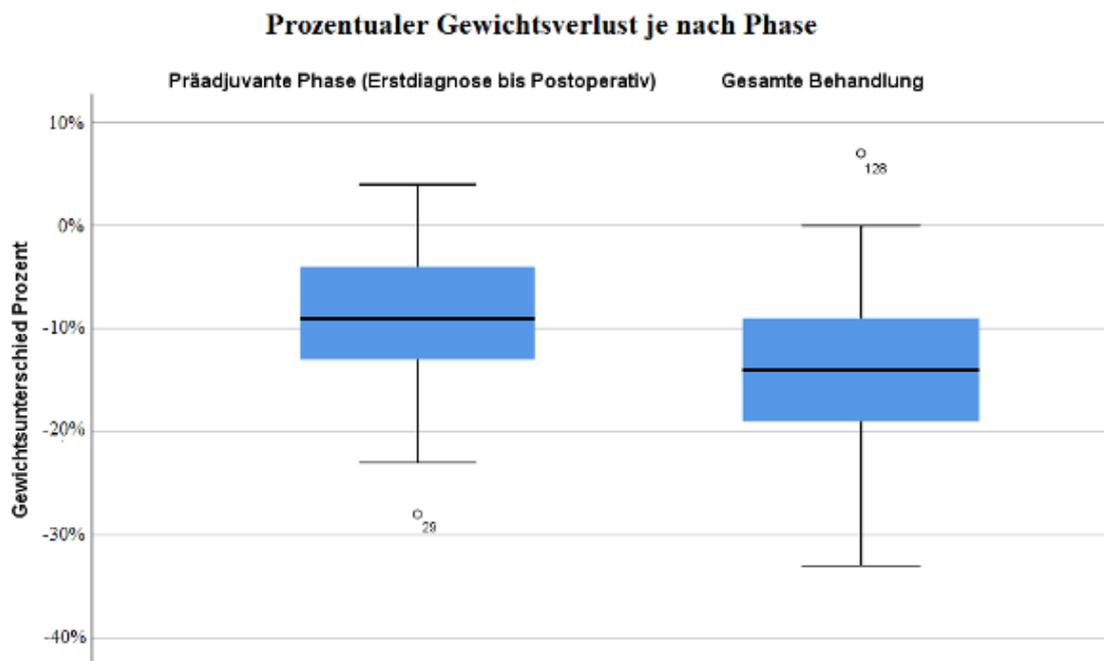


Tabelle 11 – Prozentualer Gewichtsverlust median mit 5. sowie 95. Perzentil je nach Phase.

| Phase | Medianer prozentualer Gewichtsunterschied (Range) |
|--------------------|---|
| Neoadjuvante Phase | 0% (-23% - +16%) |
| Operative Phase | -9% (-28% - +6%) |
| Adjuvante Phase | -4% (-24% - +8%) |
| Präadjuvante Phase | -9% (-28% - +4%) |
| Gesamte Behandlung | -14% (-33% - +7%) |

4.2.5 Operative Therapie, Regressionsstatus, Komplikationen und Todesursache

4.2.5.1 Operative Therapie

Alle Patient*innen wurden operiert. Die Mehrheit der Patient*innen (n=53, 41,4%) erhielt eine totale Gastrektomie. 45 Patient*innen (35,2%) erhielten eine abdominothorakale Ösophagusresektion, 22 Patient*innen (17,2%) eine mediastinal erweiterte Gastrektomie, 6 Patient*innen (4,7%) eine partielle Gastrektomie. 2 Patient*innen (1,6%) erhielten eine Whipple-OP.

4.2.5.2 Regressionsstatus nach Becker

Es konnte in 15,6% (n=20) der Fälle ein kompletter histopathologischer Regressionsstatus (1a nach Becker) und in 8,6% (n=11) ein subtotaler histopathologischer Regressionsstatus (1b nach Becker) nachgewiesen werden. In 25,8% (n=33) der Fälle wurde eine partielle Tumorregression (2 nach Becker) und in 49,2% der Fälle (n=63) wurde nur eine geringgradige bis zu keine Regression (3 nach Becker) nachgewiesen. Bei einem Patient*in (0,7%) stand diese histologische Information nicht zur Verfügung.

Es konnte kein Zusammenhang zwischen einem Gewichtsverlust (>0%, ≥5% oder ≥10%) in der neoadjuvanten Phase und ein Regressionsstatus nach Becker <2 (1a oder 1b) nachgewiesen werden, sowie zwischen BMI bei Erstdiagnose und Regressionsstatus nach Becker <2 (1a oder 1b). Allerdings konnte ein signifikanter Trend mit kleinem Effekt zum besseren Ansprechen (Becker 1a und 1b) und ein präoperativer BMI ≥25 Kg/m² (p=0,039; Chi-Quadrat=4,278, DF=1, d=0.3734) nachgewiesen werden.

4.2.5.3 Komplikationen

Die Inzidenz von postoperativen Komplikationen entspricht in dieser Kohorte die Angabe der Literatur (zwischen 40% und 51%^{40, 43, 44}), mit 54 Patient*innen (42,2%) die eine postoperative Komplikation erfuhren. Es gab einen einzigen postoperativen Tod bei einem Patienten, der intraoperativ einen Progress gezeigt hatte. Die häufigste Komplikation war ein Infekt (n=26, 48,1%), meistens pulmonal, gefolgt von Anastomosendehiszenz (n=8, 14,8%).

4.2.5.4 Todesursachen

Von den insgesamt 55 Todesereignissen starben 37 Patient*innen (67,3%) an einem Krankheitsprogress, 1 Patient (1,8%) postoperativ, und 14 Patient*innen (25,5%) an anderen Ursachen. Bei 3 Patient*innen ist die Todesursache unbekannt.

4.3 Homogene Patientengruppe

Es konnten 2 Patientengruppen je nach BMI bei Erstdiagnose ("Low" vs. "High" bzw. Untergewicht und Normalgewicht vs. Übergewicht, Adipositas I, II und III bzw. $<25 \text{ Kg/m}^2$ vs. $\geq 25 \text{ Kg/m}^2$) gebildet werden.

Tabelle 12 - Demographie je nach BMI-Gruppe, „Low“ vs. „High“. Effektstärke nach Cohen (d): Gewichtsverlust operative Phase Mann-Whitney-U 1154,5; $d=0,434$ (kleiner Effekt); Gewichtsverlust gesamte Behandlung Mann-Whitney-U 890,5; $d=0,478$ (kleiner Effekt). Aufgrund der Rundung liegt die Summe der Prozentwerte nicht immer bei 100%.

| | Low (n=49) | High (n=79) | (p nach Pearson) |
|------------------------|------------|-------------|------------------|
| Geschlecht | | | 0,240 |
| Weiblich | 10 (20,4%) | 10 (12,7%) | |
| Männlich | 39 (79,6%) | 69 (87,3%) | |
| Alter | | | 0,639 |
| Medianes Alter | 64 | 64 | |
| Lokalisation | | | 0,269 |
| Ösophagus | 23 (46,9%) | 45 (57%) | |
| Magen | 26 (53,1%) | 34 (43%) | |
| Histologie WHO | | | 0,563 |
| Siegelringzellig | 16 (32,6%) | 22 (27,9%) | |
| Nicht siegelringzellig | 33 (67,3%) | 57 (72,1%) | |

| | | | |
|---|------------|------------|----------------------------------|
| Stadium Ösophaguskarzinom (anhand der 8. UICC-Fassung) | | | <i>(Mann Whitney-U)</i> 0,344 |
| IIa | 0 (0%) | 1 (2,2%) | |
| III | 14 (60,9%) | 31 (68,9%) | |
| IVa | 9 (30,1%) | 13 (28,9%) | |
| Stadium Magenkarzinom (anhand der 8. UICC-Fassung) | | | <i>(Mann Whitney-U)</i> 0,643 |
| I | 1 (3,8%) | 0 (0%) | |
| IIa | 1 (3,8%) | 4 (11,8%) | |
| IIb | 5 (19,2%) | 3 (8,8%) | |
| III | 19 (73,1%) | 27 (79,4%) | |
| Stadium Ösophagus (gruppiert) | | | <i>(p nach Pearson)</i> 0,393 |
| ≤III | 14 (60,8%) | 32(71,1%) | |
| >III | 9 (39,2%) | 13 (28,9%) | |
| Stadium Magen (gruppiert) | | | <i>(p nach Pearson)</i> 0,565 |
| <III | 7 (26,9%) | 7 (20,6%) | |
| ≥III | 19 (73,1%) | 27 (79,4%) | |
| Postoperative Komplikationen | | | <i>(p nach Pearson)</i> 0,176 |
| Ja | 17 (34,7%) | 37 (46,8%) | |

| | | | |
|---|------------|------------|----------------------------------|
| Nein | 32 (65,3%) | 42 (53,2%) | |
| Regressionsstatus Becker | | | <i>(p nach Pearson)</i> 0,093 |
| 1a/1b | 8 (16,3%) | 23 (29,1%) | |
| >1b | 41 (83,7%) | 55 (69,6%) | |
| Unbekannt | 0 (0%) | 1 (1,3%) | |
| Adjuvante Chemotherapie | | | <i>(p nach Pearson)</i> 0,131 |
| Ja | 27 (55,1%) | 54 (68,3%) | |
| Nein | 22 (44,9%) | 25 (31,6%) | |
| Anzahl Zyklen Chemotherapie | | | <i>(Mann Whitney-U)</i> |
| Medianer Anzahl Zyklen Neoadjuvant | 3 | 3 | 0,876 |
| Medianer Anzahl Zyklen Adjuvant | 1 | 2 | 0,532 |
| Prozentualer Gewichtsverlust (%) | | | |
| Neoadjuvante Phase (Median) | 0% | -1% | 0,824 |
| Operative Phase (Median) | -6% | -9% | 0,023 |
| Adjuvante Phase (Median) | -4% | -4% | 0,250 |
| Präadjuvante Phase (Median) | -8% | -10% | 0,092 |
| Gesamte Behandlung (Median) | -12% | -15% | 0,018 |

4.3.1 Postoperative Komplikationen

Der BMI bei Erstdiagnose oder präoperativ (High vs. Low) hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten von postoperativen Komplikationen.

In Gegenteil, Patient*innen mit einem BMI von mindestens 25 Kg/m² postoperativ hatten eine signifikant erhöhte Wahrscheinlichkeit postoperativen Komplikationen zu erleiden ($p=0.028$; Chi-Quadrat=4,840, DF=1, $d=0,4192$ – kleiner Effekt). Patient*innen mit postoperativen Komplikationen hatten auch eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für einen BMI-Klasse-Abfall in der adjuvanten Phase ($p=0,014$; Chi-Quadrat=5,977, DF=1, $d=0,5106$ – mittlerer Effekt) sowie keine adjuvante Chemotherapie zu bekommen ($p=0.002$; Chi-Quadrat=9,206, DF=1, $d=0,5568$ – mittlerer Effekt).

Ein Gewichtsverlust von mindestens 5%, von mindestens 10% oder größer/gleich als median ($>0\%$ in der neoadjuvanten Phase, $\geq 9\%$ in der operativen Phase, $\geq 4\%$ in der adjuvanten Phase, $\geq 9\%$ in der präadjuvanten Phase, $\geq 14\%$ während der gesamten Behandlung) zeigte in jeder Phase keinen signifikanten Zusammenhang mit dem Auftreten von postoperativen Komplikationen.

Patient*innen mit einem Ösophaguskarzinom hatten ein signifikant erhöhtes Risiko für postoperative Komplikationen im Vergleich zu Magenkarzinomen ($p=0.001$; Chi-Quadrat=11,155, DF=1, $d=0,618$ – mittlerer Effekt), Siegelringzellige Karzinome zeigten einen protektiven Effekt ($p=0.018$; Chi-Quadrat 5,582, DF=1, $d=0,4271$ – kleiner Effekt). Der Regressionsstatus nach Becker zeigte wie erwartet keinen Einfluss auf das Auftreten von Komplikationen.

4.3.2 Rolle des TNM-Stadiums auf den Gewichtsverlust

In der Mann-Whitney Analyse wurde untersucht, ob die T-, N- sowie die Gesamtstadien bei Magenkarzinom oder bei Ösophaguskarzinom mit dem Gewichtsverlust in jeder Phase korrelierten.

Der TNM Gesamtstadium bei Magenkarzinom, aber nicht bei Ösophaguskarzinom, korrelierte mit der Wahrscheinlichkeit eines Gewichtsverlustes $>5\%$ während der gesamten Behandlung ($p= 0,016$; Mann-Whitney-U= 87, $d= 0,516$ – mittlerer Effekt). Die anderen

Variablen (T-Stadium, N-Stadium) zeigten keinen Zusammenhang mit dem Gewichtsverlust in jeder Phase.

Das N Stadium (N0, N1, N2...) bei Magenkarzinom, aber nicht bei Ösophaguskarzinom, korrelierte ebenfalls mit einem Gewichtsverlust \geq Median (4%) in der adjuvanten Phase ($p=0,049$; Mann-Whitney-U= 218, $d=0,534$ – mittlerer Effekt).

Die gruppierten TNM Stadien („günstig“ und „ungünstig“) und der gruppierte N-Status bei Erstdiagnose (N0 vs. N+) wurden mittels Kreuztabellen untersucht.

In der univariaten Analyse korrelierte ein positiver N-Status (N0 vs. N+) bei Erstdiagnose mit einem erhöhten Risiko in der adjuvanten Phase einen Gewichtsverlust \geq Median (4%) zu erleiden ($p=0,014$; Chi-Quadrat=6,052, DF=1, $d=0,5131$ – mittlerer Effekt). Die gruppierten TNM Stadien („ungünstig“: Stadium >3 bei Ösophaguskarzinom, Stadium ≥ 3 bei Magenkarzinom) zeigten keinen Zusammenhang mit dem Gewichtsverlust in den unterschiedlichen Phasen.

4.3.3 Rolle des BMI bei Erstdiagnose auf den Gewichtsverlust

Bei Patient*innen, die einen hohen BMI (≥ 25 Kg/m²) bei Erstdiagnose aufwiesen, konnte eine höhere Wahrscheinlichkeit eines Gewichtsverlustes $>5\%$ während der gesamten Behandlung ($p=0,04$; Chi-Quadrat=4,226, DF=1, $d=0,4116$ – kleiner Effekt) und während der operativen Phase ($p=0,030$; Chi-Quadrat=4,688, DF=1, $d=0,4114$ – kleiner Effekt) sowie eines Gewichtsverlustes $>10\%$ während der gesamten Behandlung ($p=0,020$; Chi-Quadrat=5,413, DF=1, $d=0,4686$ – kleiner Effekt) nachgewiesen werden.

Ähnlich hatten Patient*innen mit einem BMI ≥ 25 Kg/m² bei Erstdiagnose eine höhere Wahrscheinlichkeit für einen Gewichtsverlust \geq median ($\geq 9\%$) in der operativen Phase ($p=0,01$; Chi-Quadrat=6,664, DF=1, $d=0,4952$ – kleiner Effekt).

4.4 Analyse des Gesamtüberlebens und des krankheitsfreien Überlebens

Das mediane Follow-up der Patient*innen in dieser Arbeit lag bei 49,7 Monaten (95%-CI: 43,4–56).

4.4.1 Gesamtüberleben (OS)

Das mediane Gesamtüberleben lag bei 60,8 Monaten (95%-CI: 37,4–84,2). Bei den Patient*innen mit einem normalen oder reduzierten BMI bei Erstdiagnose lag das mediane Gesamtüberleben bei 36,5 (95%-CI: 20,9 - 52) Monaten, bei den Patient*innen mit einem BMI ≥ 25 Kg/m² bei Erstdiagnose wurde das mediane Gesamtüberleben nicht erreicht. Insgesamt hatten Patient*innen mit einem normalen oder <18.5 Kg/m² BMI eine erhöhte Sterbewahrscheinlichkeit. Der Unterschied zwischen den zwei Gruppen war signifikant mit einem Vorteil für die Patient*innen mit einem BMI bei Erstdiagnose ≥ 25 Kg/m² ($p=0,01$, Chi-Quadrat=6,709, DF=1, $d=0,4704$ – kleiner Effekt). Die postoperativen Komplikationen hatten keinen signifikanten Effekt auf dem Gesamtüberleben. Außerdem wurde das Gesamtüberleben nach verschiedenen Faktoren als univariate Variable untersucht. Es gab keinen signifikanten Unterschied in dem Gesamtüberleben je nach Lokalisation (AEG Tumoren vs. Magen) und nach siegelringzelliger Histologie.

Der postoperative BMI zeigte auch einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben: Auch in diesem Fall hatten Patient*innen mit einem normalen BMI oder BMI <18.5 Kg/m² ein schlechteres Überleben im Vergleich zu mindestens übergewichtigen Patient*innen (36,5 Monate [95%-CI:12,1 – 60,9] vs. 73 Monate [95%-CI: nicht berechenbar], $p=0,017$; Chi-Quadrat 5,652, DF=1, $d=0,4547$ – kleiner Effekt). Das Gleiche galt für den präoperativen BMI (36,5 Monate [95%-CI:27,7 – 45,2] vs. 73 Monate [95%-CI: nicht berechenbar], $p=0,049$, Chi-Quadrat 3,876, DF=1; $d=0,3534$ – kleiner Effekt). Der BMI am Ende der Therapie hatte keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben.

Abbildung 13 – Gesamtüberleben.

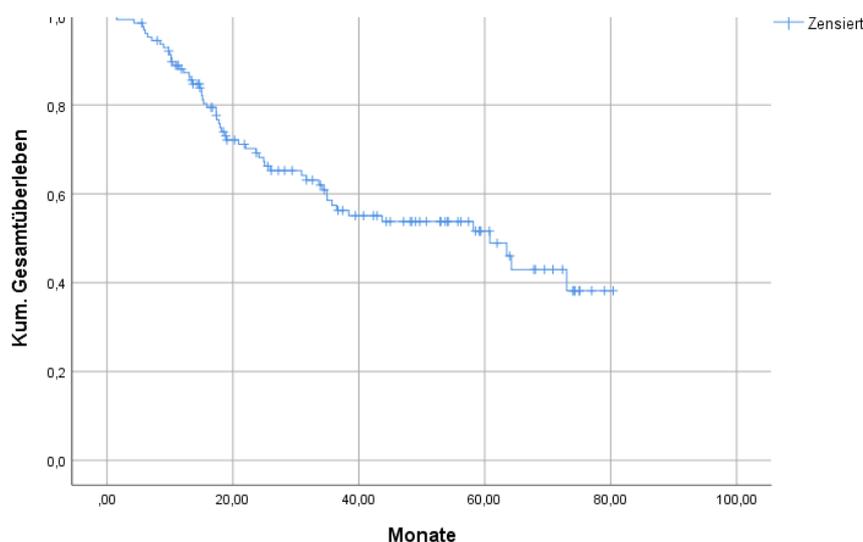
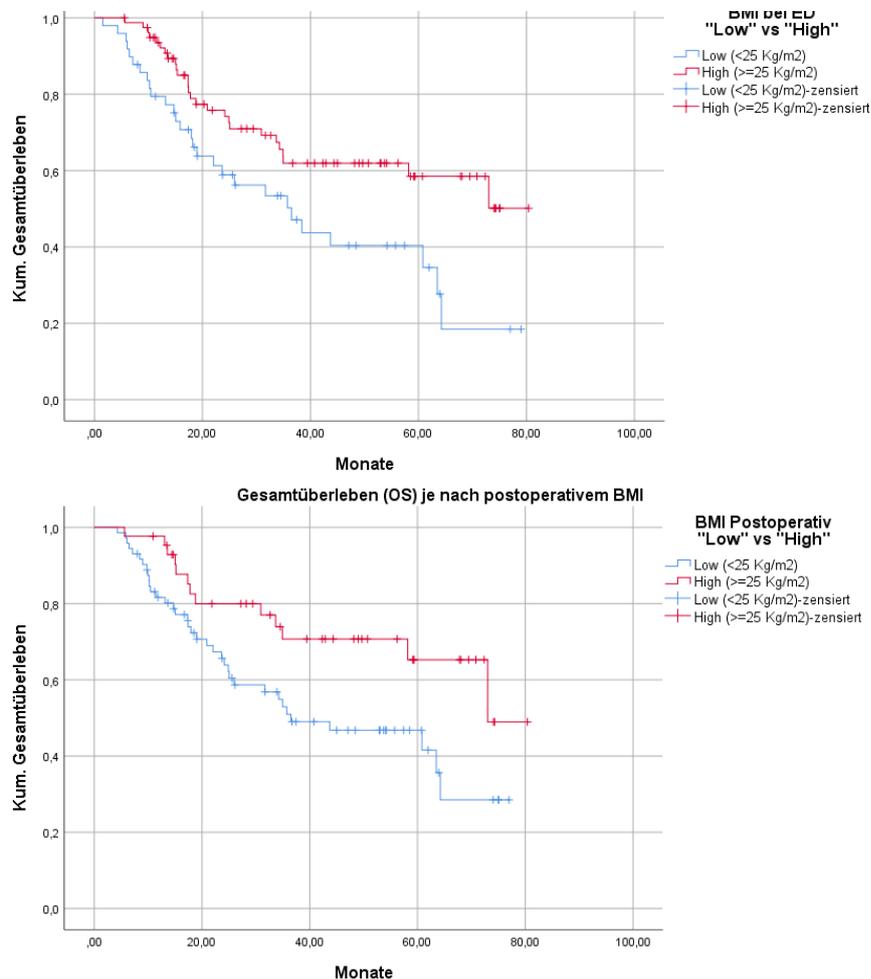


Abbildung 14 – Gesamtüberleben je nach BMI („High“ vs. „Low“) bei Erstdiagnose (oben) und Postoperativ (unten).

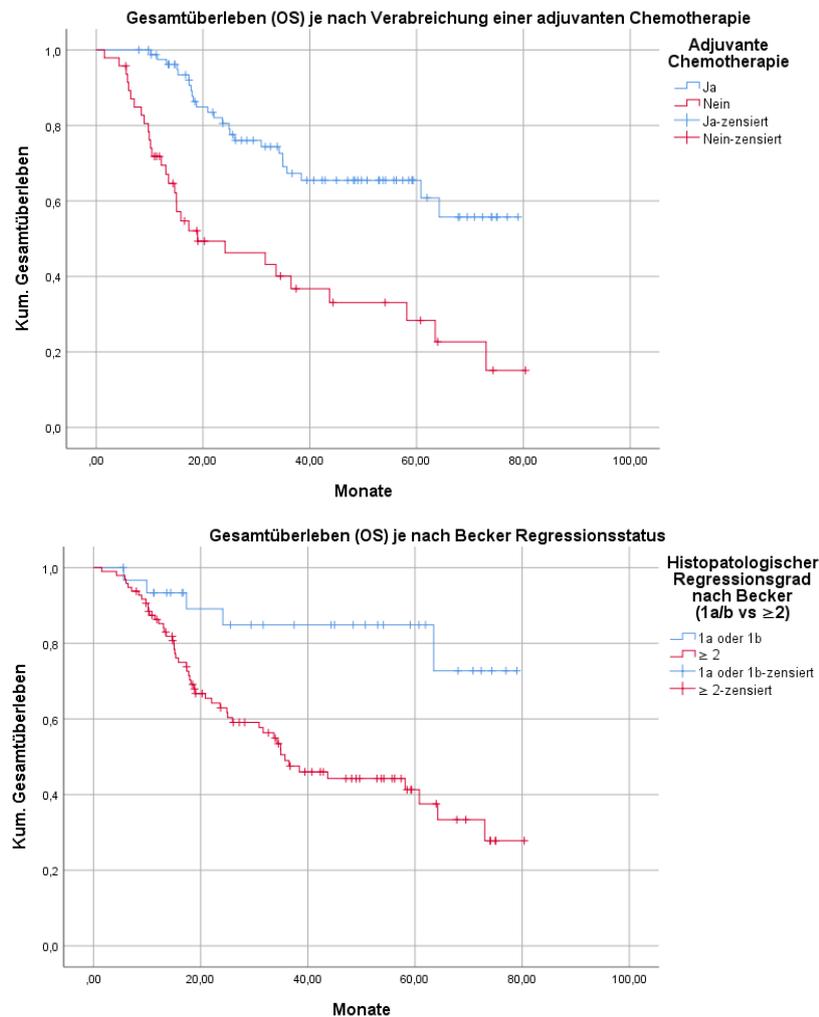


Stark signifikant ($p= 0,000$, Chi-Quadrat=21,656, DF=1, $d=0,9025$ – großer Effekt) war der Einfluss auf das Gesamtüberleben von der Verabreichung einer adjuvanten Chemotherapie. Das mediane Gesamtüberleben betrug 19 Monate (95%-CI:1 - 36,9) bei den Patient*Innen, die keine adjuvante Chemotherapie erhalten haben, während das mediane Gesamtüberleben bei den Patient*innen, die eine adjuvante Chemotherapie erhalten haben, nicht erreicht wurde.

Wie erwartet zeigte auch der Regressionsstatus nach Becker einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben ($p= 0,001$; Chi-Quadrat=10,115, DF=1, $d=0,5883$ – mittlerer Effekt). Die Patient*innen mit einem Regressionsstatus nach Becker von ≥ 2 hatten ein

medianes Gesamtüberleben von 35,7 Monaten (95%-CI: 24,8 – 46,7 Monate), das mediane Gesamtüberleben bei den Patient*innen mit einem Regressionsstatus nach Becker von 1a oder 1b wurde nicht erreicht.

Abbildung 15 – Gesamtüberleben je nach Verabreichung einer adjuvanten Chemotherapie (oben, Ja vs. Nein) und je nach Regressionsstatus nach Becker (unten, 1a/1b vs. ≥ 2).



Bezüglich des Einflusses vom Gewichtverlust auf das Gesamtüberleben wurden die univariaten Variablen Gewichtverlust von 5%, Gewichtverlust von 10%, \geq medianer prozentualer Gewichtverlust ($>0\%$ in der neoadjuvanten Phase, $\geq 9\%$ in der operativen Phase, $\geq 4\%$ in der adjuvanten Phase, $\geq 9\%$ in der präadjuvanten Phase, $\geq 14\%$ während der gesamten Behandlung) und BMI-Klassen-Abfall in jeder Phase untersucht.

Keine der oben genannten Variablen zeigte in der operativen Phase, in der adjuvanten Phase oder in der präadjuvanten Phase eine Signifikanz. In der neoadjuvanten Phase

konnte ein statistisch signifikanter Trend (23,6 Monate [95%-CI: 4,4 – 42,9] vs. 63,5 Monate [CI: 50,7 – 76,2], $p=0,007$, Chi-Quadrat 7,297, $DF=1$, $d=0,4917$ – kleiner Effekt) für ein schlechteres Überleben von Patient*innen mit einem Gewichtsverlust $\geq 5\%$ gezeigt werden. Aufgrund der kleinen Patientenzahlen (insgesamt 12 Patient*innen mit Gewichtsverlust $\geq 5\%$ in der neoadjuvanten Phase) ist dieses Ergebnis kritisch einzuschätzen.

Mit Hinblick auf die gesamte Behandlung zeigte nur ein prozentualer Gewichtsverlust größer/gleich als der Median (14% des Erstdiagnosegewichts) einen Einfluss auf das Gesamtüberleben. Patient*innen, die einen prozentualen Gewichtsverlust $\geq 14\%$ ($n=59$) aufwiesen, hatten ein verschlechtertes Überleben in Vergleich mit den Patient*innen, die einen prozentualen Gewichtsverlust $< 14\%$ hatten ($n=45$) (43,7 Monate [95%-CI: 13,2 - 74,2] vs. nicht erreicht, $p= 0,028$, Chi-Quadrat=4,850, $DF=1$, $d=0,4423$ – kleiner Effekt).

Abbildung 16 – Gesamtüberleben nach prozentualem Gewichtsverlust in der neoadjuvanten Phase ($< 5\%$ vs. $\geq 5\%$).

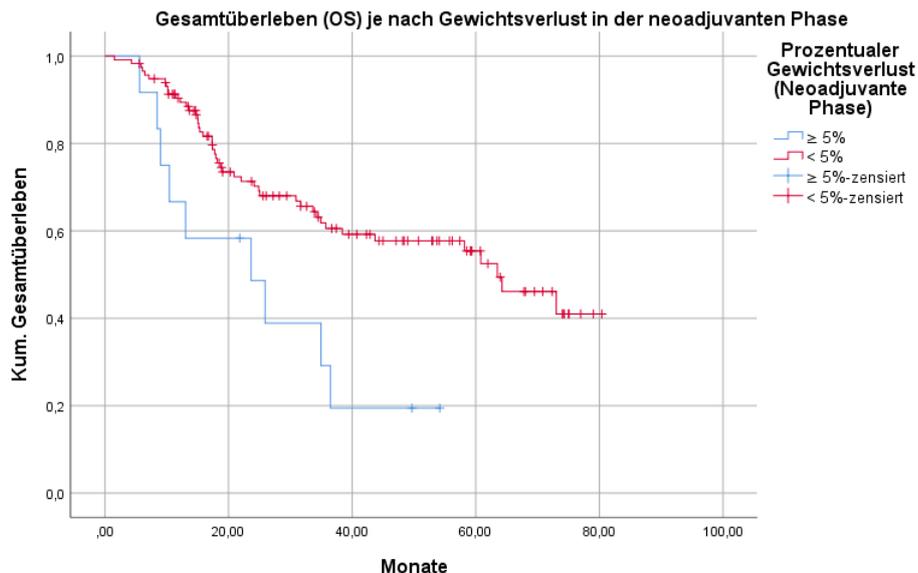
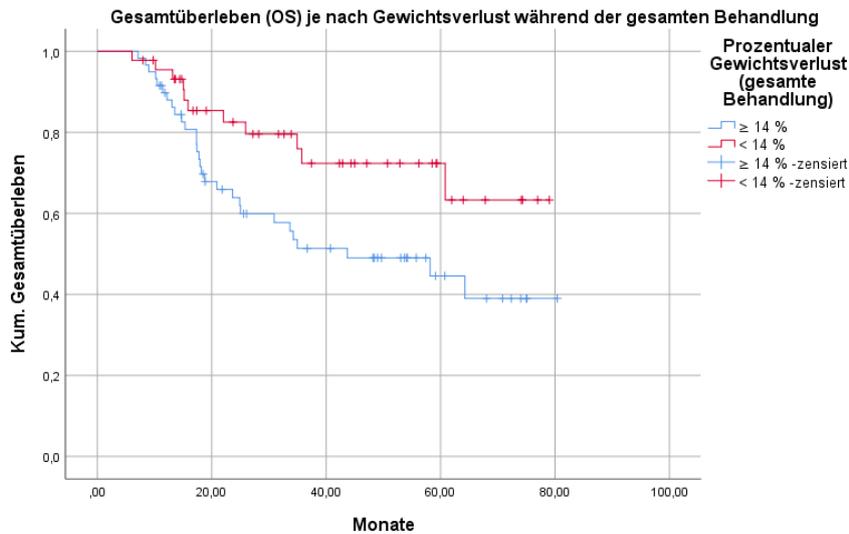


Abbildung 17 – Gesamtüberleben nach prozentualem Gewichtsverlust während der gesamten Behandlung (< 14% vs. ≥ 14%).



4.4.2 Krankheitsfreies Überleben (DFS)

Das mediane krankheitsfreie Überleben lag wie das Gesamtüberleben bei 60,8 Monaten (95%-CI: 35,2–86,5). Bei den Patient*innen mit einem normalen oder reduzierten BMI bei Erstdiagnose lag das mediane krankheitsfreie Überleben bei 26,5 (95%-CI: 14,8 – 38,2) Monaten, bei den Patient*innen mit mindestens einem BMI ≥ 25 Kg/m² bei Erstdiagnose lag das mediane krankheitsfreie Überleben bei 75,6 Monaten. Der Unterschied zwischen den zwei Gruppen war signifikant mit einem Vorteil für die Patient*innen mit einem BMI bei Erstdiagnose ≥ 25 Kg/m² ($p= 0.013$, Chi-Quadrat=6,209, DF=1, $d=0,4516$ – kleiner Effekt).

Die postoperativen Komplikationen hatten keinen signifikanten Einfluss auf dem DFS. Zudem wurde das krankheitsfreie Überleben nach verschiedenen Faktoren als univariate Variablen untersucht. Es gab keinen signifikanten Unterschied beim krankheitsfreien Überleben je nach Lokalisation (AEG-Tumoren vs. Magen) oder nach siegelringzelliger Histologie.

Der postoperative BMI hatte einen signifikanten Einfluss auch auf das krankheitsfreie Überleben: Patient*innen mit einem normalen oder einem BMI $< 18,5$ Kg/m² hatten ein verschlechtertes krankheitsfreies Überleben in Vergleich mit den mindestens übergewichtigen Patient*innen mit (34,3 Monate [95%-CI:12,1 – 56,4] vs. 73 Monate [95%-CI:

54,7 – 91,3], $p = 0,030$, Chi-Quadrat=4,706, DF=1, $d=0,4131$ – kleiner Effekt). Der BMI am Ende der Therapie hatte keinen Einfluss auf dem krankheitsfreien Überleben

Abbildung 19 – Krankheitsfreies Überleben.

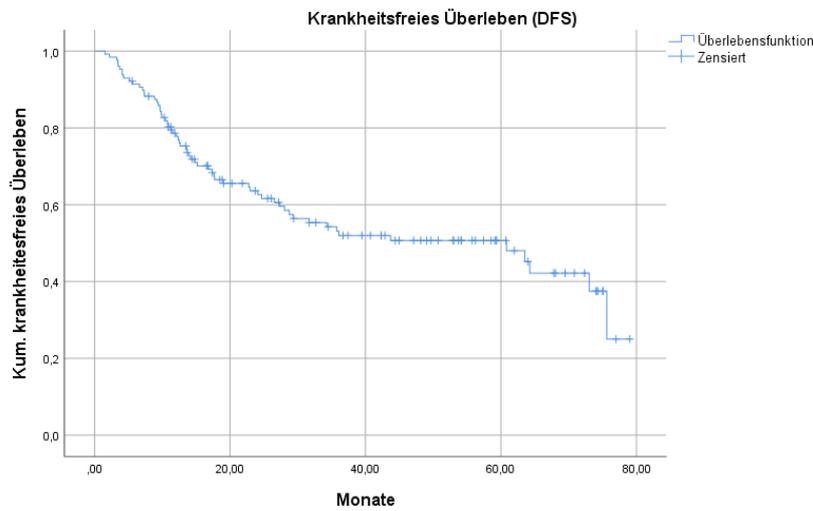
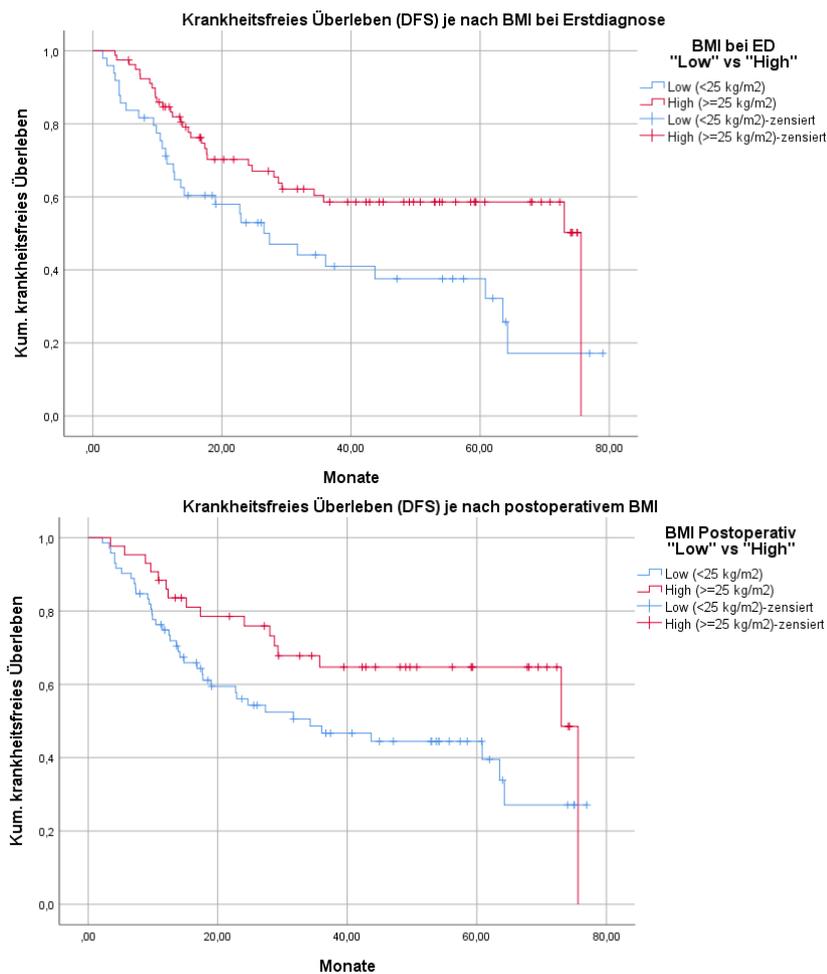


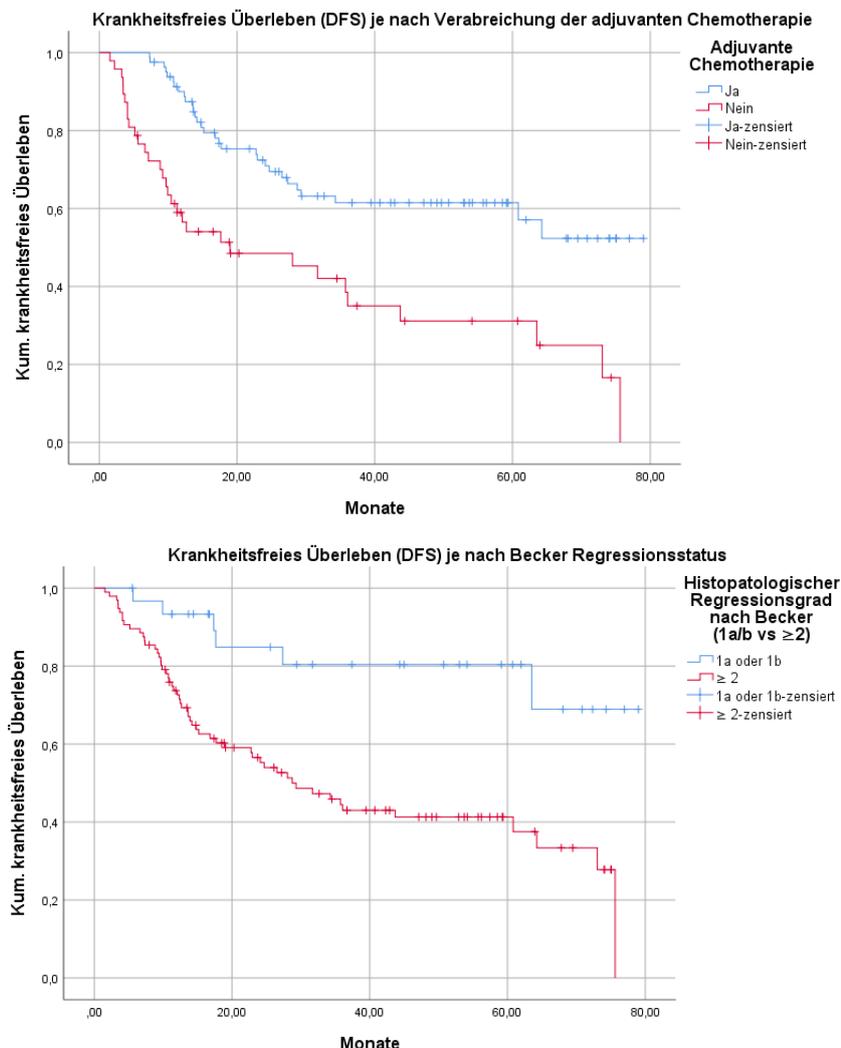
Abbildung 18 – Krankheitsfreies Überleben je nach BMI („High“ vs. „Low“) bei Erstdiagnose (oben) und Postoperativ (unten).



Auch für die DFS waren die Einflüsse der adjuvanten Chemotherapie und des Regressionsstatus nach Becker stark. Die Patient*innen, die keine adjuvante Chemotherapie erhalten haben, hatten ein deutlich verschlechtertes krankheitsfreies Überleben von 19 (95%-CI: 0 – 39,3) Monaten in Vergleich mit den Patient*innen, die eine adjuvante Chemotherapie bekommen haben (medianes DFS nicht erreicht, $p=0,000$, Chi-Quadrat=16,105, DF=1, $d=0,7588$ – mittlerer Effekt).

Die Patient*innen mit einem Regressionsstatus nach Becker von ≥ 2 hatten ein medianes DFS von 28,7 Monaten (95%-CI: 17,4 – 40,1 Monate), das mediane Gesamtüberleben bei den Patient*innen mit einem Regressionsstatus nach Becker von 1a oder 1b wurde nicht erreicht ($p=0,001$, Chi-Quadrat=11,859, DF=1, $d=0,6419$ – mittlerer Effekt).

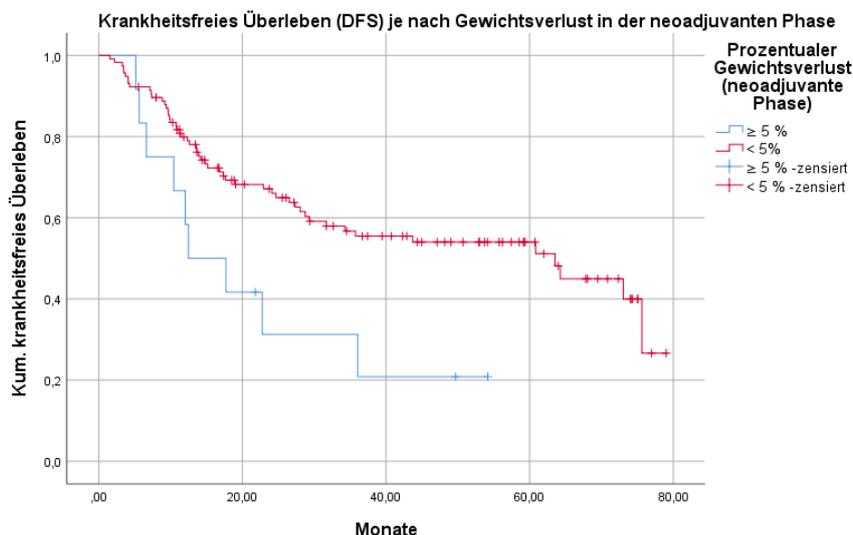
Abbildung 20 – Krankheitsfreies Überleben je nach Verabreichung einer adjuvanten Chemotherapie (oben, Ja vs. Nein) und je nach Regressionsstatus nach Becker (unten, 1a/1b vs. ≥ 2).



Bezüglich des Einflusses des Gewichtverlusts auf das krankheitsfreie Überleben wurden als univariate Variablen ein Gewichtverlust von 5%, von 10%, von \geq dem medianen prozentualen Gewichtverlust je nach Phase ($>0\%$ in der neoadjuvanten Phase, $\geq 9\%$ in der operativen Phase, $\geq 4\%$ in der adjuvanten Phase, $\geq 9\%$ in der präadjuvanten Phase, $\geq 14\%$ während der gesamten Behandlung) und BMI-Klassen-Abfall in jeder Phase untersucht. Keine von den o.g. Variablen zeigte eine Signifikanz in der operativen Phase, in der adjuvanten Phase oder in der präadjuvanten Phase.

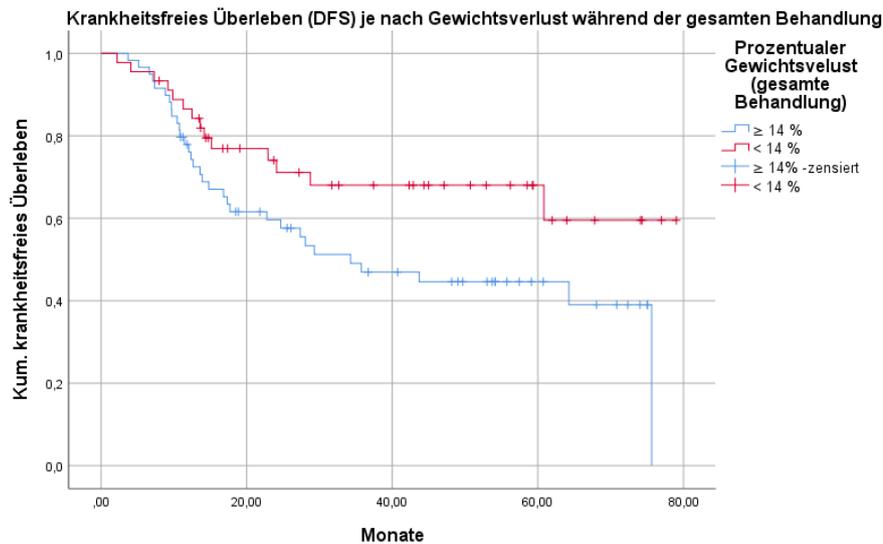
In der neoadjuvanten Phase konnte ein statistisch signifikanter Trend (12,5 Monate [95%-CI: 2,9 – 22,1] vs. 63,5 Monate [95%-CI: 31,6 – 95,4], $p= 0,016$, Chi-Quadrat=5,770, DF=1, $d=0,4345$ – kleiner Effekt) für ein schlechteres krankheitsfreies Überleben bei Patient*innen mit einem Gewichtsverlust $\geq 5\%$ gezeigt werden. Aufgrund kleiner Patientenzahlen (insgesamt 12 Patient*innen mit Gewichtsverlust $\geq 5\%$ in der neoadjuvanten Phase) ist dieses Ergebnis kritisch einzuschätzen.

Abbildung 21 – Krankheitsfreies Überleben nach prozentualem Gewichtsverlust in der neoadjuvanten Phase ($< 5\%$ vs. $\geq 5\%$).



Mit Hinblick auf die gesamte Behandlung zeigte nur ein prozentualer Gewichtsverlust größer/gleich als Median (14% des Erstdiagnosegewichts) einen Einfluss auf das krankheitsfreie Überleben. Patient*innen, die einen prozentuale Gewichtsverlust $\geq 14\%$ ($n=59$) hatten, wiesen ein verschlechtertes DFS in Vergleich mit den Patient*innen auf, die einen prozentualen Gewichtsverlust $< 14\%$ hatten ($n=45$) (34,3 Monate [95%-CI: 14 - 54,5] vs. nicht erreicht, $p= 0,038$, Chi-Quadrat=4,309, DF=1, $d=0,4158$ – kleiner Effekt).

Abbildung 22 – Krankheitsfreies Überleben nach prozentualem Gewichtsverlust während der gesamten Behandlung (< 14% vs. ≥ 14%).



4.4.3 Rolle des Stadiums (8. UICC-Fassung) auf OS und DFS

Die Kurven des Gesamtüberlebens und des krankheitsfreien Überlebens je nach TNM Klassifikation in unserer Analyse entsprechen den publizierten Daten^{66,67}, mit schlechterem Überleben bei höheren Stadien. Diese Kurven sind in dieser Fassung nicht abgebildet.

Die Unterteilung der Patient*innen unserer Kohorte je nach TNM in „günstig“ und „ungünstig“ zeigte einen klaren (aber nicht signifikanten) Trend für ein schlechteres Gesamtüberleben und krankheitsfreies Überleben für die Patient*innen in der „ungünstigen“ Gruppe.

4.4.4 Multivariate Analyse

Um auszuschließen, dass weitere relevante Aspekte wie die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie oder der histopathologische Regressionsstatus^{62, 64} die Ergebnisse der gewichtassoziierten Variablen verfälschten, führten wir eine Kreuztabellenanalyse durch. Diese Variablen hatten sich in den univariaten Untersuchungen als relevant bezüglich OS und DFS gezeigt, deren Einfluss auf den Gewichtsverlust wurde deshalb weiter untersucht.

Der BMI ("Low" vs. "High") bei Erstdiagnose und postoperativ sowie ein Gewichtsverlust von mindestens 14% während der gesamten Behandlung korrelierten nicht mit dem Regressionsstatus nach Becker (1a/b vs. ≥ 2) oder der Durchführung einer adjuvanten Therapie. Es konnte allerdings ein signifikanter Trend zum besseren histopathologischen Regressionsstatus nach Becker (1a und 1b) bei den Patient*innen, die präoperativ ein hohes BMI (High) hatten ($p=0.039$, Chi-Quadrat=4,278, DF=1, $d=0,3734$ – kleiner Effekt), nachgewiesen werden.

Der Gewichtsverlust in der präoperativen Phase ($> 0\%$, $\geq 5\%$, $\geq 10\%$) zeigte keinen Zusammenhang mit dem Regressionsstatus nach Becker oder mit der Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie.

Darüber hinaus benutzten wir eine logistische Regression, um einen möglichen Zusammenhang zwischen dem Gewichtsverlust und dem Stadium (UICC 8.Fassung), dem N-Status, dem Regressionsstatus und der Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie in den in unserer Analyse prognostisch relevanten Phasen (neoadjuvante Phase, gesamte Behandlung) zu klären.

Wenn diese Variablen (Stadium, N-Status, Regressionsstatus, adjuvante Therapie) alle zusammen in einer Multivariatanalyse mittels logistischer Regression im Bezug auf den Gewichtsverlust untersucht wurden, zeigte sich kein signifikanter Einfluss auf dem Gewichtsverlust $>5\%$ in der neoadjuvanten Phase oder auf dem Gewichtsverlust \geq Median (14%) während der gesamten Behandlung. (Zur Erläuterung: $>5\%$ Gewichtsverlust in der neoadjuvanten Phase war der Schwellenwert ab dem Patient*innen mit einem schlechteren OS identifiziert werden konnten [siehe oben]; Der Gewichtsverlust von $\geq 14\%$ während der gesamten Behandlung [von Diagnose bis nach Abschluss der adjuvanten Therapie] war der mediane Gewichtsverlust aller Patient*innen und identifizierte ebenso ein Kollektiv mit schlechterer Prognose). Es zeigte sich jedoch ein nicht signifikanter Trend zwischen einem vermehrten Gewichtsverlust und N-Positivität bei Erstdiagnose, sowie ungünstigem UICC Stadium (siehe *Kapitel 4.2.2.3*).

Da bei einigen Patient*innen keine Information bezüglich des Regressionsstatus nach Becker vorhanden war, führten wir die gleiche multivariate Analyse ohne den Regressionsstatus, also Stadium, N-Status, adjuvante Therapie in Bezug auf Gewichtsverlust, durch, um eine Untersuchung der gesamten Kohorte durchführen zu können. Weiterhin zeigte sich kein signifikanter Einfluss des gruppierten TNM-Stadiums oder des N-Status sowie adjuvanter Therapie auf die o.g. Gewichtsverlustphasen.

Zusätzlich zu den Multivariatanalysen in den beiden von uns als prognostisch relevant identifizierten Phasen (neoadjuvant, gesamte Behandlung) haben wir die Korrelation des Lymphknotenstatus bei Diagnosestellung mit dem Gewichtsverlust auch in anderen Behandlungsphasen untersucht. In einer Analyse der MAGIC Studie war der Lymphknotenstatus (ypN+) als prognostisch bedeutsam identifiziert worden⁶⁸. Bei uns war in einer univariaten Analyse das N-Stadium mit einem vermehrten Gewichtsverlust in der adjuvanten Phase korreliert. Um zu überprüfen, ob diese Korrelation auch in einer multivariaten Analyse Bestand hat, führten wir auch hier eine multivariate logistische Regressionsanalyse durch (Variablen: N-Status, Regressionsstatus, Durchführung einer adjuvanten Therapie). Diese Korrelation zwischen N-Status und Gewichtsverlust in der adjuvanten Phase blieb signifikant ($p=0,027$; $\exp B=6,1$ – 95%-CI 1,233 – 30,372).

Aufgrund der kleinen Patientenzahlen wurde bewusst auf eine Cox-Regressionsanalyse verzichtet.

5. DISKUSSION

Eine multimodale Therapie mit perioperativer Chemotherapie ist aktuell das Standardverfahren in Deutschland bei Patient*innen mit einem lokal fortgeschrittenen gastroösophagealen Adenokarzinom. In diesem Therapieansatz ist die Durchführung einer präoperativen (neoadjuvanten) und einer postoperativen (adjuvanten) Chemotherapie vorgesehen. Leider können nicht alle Patient*innen mit diesem Verfahren erfolgreich behandelt werden. Darüber hinaus kommt ein relevanter Anteil der Patient*innen aufgrund eines zu schlechten Allgemeinzustands nicht für die postoperative Chemotherapie infrage.

Wir haben uns in dieser Arbeit die Frage gestellt, ob gewichtsassozierte Variablen oder der Gewichtsverlust in verschiedenen Phasen der Behandlung eine prognostische Bedeutung bei bei gastroösophagealen Adenokarzinomen im Rahmen einer multimodalen Behandlung mit perioperativer Chemotherapie haben.

Um diese Frage zu beantworten, wurden retrospektiv 128 operierte Patient*innen mit Magenkarzinom und Adenokarzinom des Ösophagus mit kurativ therapeutischem Ansatz im Rahmen einer multimodalen Behandlung mit perioperativer Chemotherapie untersucht. Bei diesen Patient*innen wurden das Gewicht, der Gewichtsunterschied zu verschiedenen Zeitpunkten der Behandlung sowie weitere prognostisch relevante Informationen (Verabreichung einer adjuvanten Chemotherapie, Regressionsstatus nach Becker, TNM) eruiert. Die prognostische Bedeutung dieser Variablen wurde statistisch überprüft.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass ein Gewichtsverlust von $\geq 14\%$ während der gesamten Behandlung (d.h. zwischen Erstdiagnose und Ende der Therapie) sowie ein Gewichtsverlust von $\geq 5\%$ in der neoadjuvanten Phase mit einer schlechteren Prognose korrelieren.

5.1 Limitationen

Das mediane Gesamtüberleben und das mediane krankheitsfreie Überleben der Patient*innen liegen in dieser Arbeit bei 5 Jahren (60 Monate). Diese Ergebnisse liegen über den in ähnlichen Populationen publizierten Daten (z. B. Gesamtüberleben von ca. 50 Monaten und DFS von ca. 30 Monaten in Rahmen einer FLOT-basierten perioperativen Chemotherapie⁵²). Dieser Unterschied lässt sich in erster Linie mit der methodischen

Hauptlimitation dieser Arbeit erklären, da es sich um eine retrospektive Analyse mit Patientenselektion handelt (prä-analytischer Systemfehler, Bias).

Alle Patient*innen dieser Arbeit wurden operiert. Das entspricht nicht dem "Real-Life Setting", in dem ca. 3 % bis 13 % der Patient*innen nicht operiert werden^{48, 50, 52}, da diese im Rahmen der neoadjuvanten Chemotherapie nicht mehr in der Lage sind die Therapie fortzuführen, einen Progress der Erkrankung erleben oder versterben. Diese ausgeschlossenen Patient*innen hätten das ermittelte Langzeitüberleben reduziert.

Darüber hinaus wurden vielen Patient*innen ohne ausreichende Gewichtsdaten aus dieser Analyse ausgeschlossen. Es ist möglich, dass die Exklusion dieser Patient*innen die prognostischen Ergebnisse artifiziell verändert hat.

Eine weitere Limitation dieser Untersuchung ist die fehlende Homogenität der chemotherapeutischen Behandlungen hinsichtlich der Anzahl der Zyklen sowie der angewendeten Substanzen. Diese Heterogenität sowie die Anwendung von experimentellen Medikamenten (auch als Folgetherapie, und bei 3 Patient*innen sogar im Rahmen der perioperativen Therapie) wie monoklonale HER2-Antikörper oder PD-1 Inhibitoren könnten die Ergebnisse beeinflusst haben.

Eine zusätzliche Limitation dieser Studie ist die relativ kleine Stichprobe. Diese erlaubte univariate Analysen und Kreuztabellen, aber nicht andere Auswertungen wie z.B. eine Cox-Regression oder Subgruppenanalysen.

Problematisch war in der untersuchten Patientenkohorte die Klassifikation der TNM-Stadien. Die Patient*innen dieser Studie wurden zwischen 2005 und 2018 diagnostiziert. In diesem Zeitraum wurde die UICC-Klassifikation zweimal aktualisiert. In unserer Analyse erfolgte eine Harmonisierung der Stadieneinteilung anhand der letzten UICC-Klassifikation. Aufgrund der retrospektiven Natur dieser Revision ist jedoch eine perfekte Genauigkeit dieser Re-Klassifikation aller Histologien sehr schwierig und die Revision könnte zu „Understaging“ oder „Overstaging“ von einigen Patient*innen geführt haben. Darüber hinaus wurden in dieser Studie zwei verschiedene Entitäten (Adenokarzinom des Ösophagus und Adenokarzinom des Magens) untersucht, die anhand unterschiedlicher TNM-

Kriterien klassifiziert werden und diesbezüglich nicht vollständig vergleichbar sind, obwohl sie sich klinisch für den Onkologen sehr ähnlich präsentieren.

Die Rolle des TNM-Stadiums (UICC 8. Fassung) auf die untersuchten Variablen war nicht das Hauptthema dieser Analyse, jedoch stellt sie einen sehr wichtigen prognostischen Parameter für die Patient*innen dar und konnte nicht ignoriert werden. Die Struktur der Studie erlaubt keine aussagekräftige Analyse dieses Aspektes, die Rolle des TNM-Stadiums wurde deshalb im Bewusstsein dieser Limitationen nur begrenzt untersucht.

Des Weiteren fehlen in dieser Studie Informationen bezüglich des Gewichtsverlustes vor der Erstdiagnose. Diese Information war aufgrund des retrospektiven Charakters der Analyse nicht vorhanden. Weitere Informationen wie Diät, Lebensstil (z.B. Rauchen, Alkoholkonsum, körperliche Aktivität) und andere metabolische Aspekte konnten aus diesem Grund ebenfalls nicht eruiert werden.

Trotz dieser Limitationen ist eine Evaluation der prognostischen Rolle von gewichtsassoziierten Variablen und von Gewichtsverlust möglich.

5.2 Rolle des BMI

In unserer Analyse konnte eine prognostische Bedeutung des BMI mit einem protektiven Effekt bei einem BMI ≥ 25 Kg/m² zu allen Zeitpunkten (Erstdiagnose, präoperativ und postoperativ) nachgewiesen werden. Ähnliche Ergebnisse bezüglich einer protektiven Rolle eines erhöhten BMI sind in der Literatur vorhanden und als „Obesitas Paradox“ bekannt^{69, 70}.

Eine koreanische monozentrische retrospektive Studie an 1905 operierten Patient*innen mit Magenkarzinom zeigte beispielsweise, dass ein BMI ≥ 25 Kg/m² zum Zeitpunkt der Erstdiagnose sowie ein Jahr nach der Operation ein höheres OS im Vergleich zu Patient*innen mit einem BMI $< 18,5$ Kg/m² oder $18,5$ Kg/m² – $24,9$ Kg/m² hatten. Der BMI ein Jahr nach der Operation, aber nicht der zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, korrelierte darüber hinaus mit dem DFS⁷¹.

Eine andere koreanische Gruppe zeigte 2018 in einer retrospektiven Analyse an 7765 operierten Patient*innen mit Magenkarzinom ähnliche Ergebnisse. Hier verzeichneten

übergewichtige Patient*innen (BMI zwischen 23 Kg/m² und 30 Kg/m²) bei Erstdiagnose einen Überlebensvorteil. Es ist wichtig anzumerken, dass in dieser Patientenkohorte keine neoadjuvante Chemotherapie durchgeführt wurde, dass 77 % der Patient*innen keine adjuvante Chemotherapie erhielten und dass sich 52,2 % aller Patient*innen in einem Stadium Ia befanden. Allerdings blieb der protektive Effekt des Übergewichts auch in der multivariaten Analyse sowie in der Subgruppenanalyse nach Krankheitsstadium nachweisbar⁷².

Unsere Ergebnisse liefern, trotz der Grenzen einer retrospektiven Analyse und trotz der kleinen Stichprobe, die Zusatzinformation, dass dieses „Obesitas Paradox“ auch im Rahmen einer multimodalen Behandlung mit perioperativer Chemotherapie gilt.

Zwei wichtige Faktoren wie der Regressionsstatus nach Becker^{62, 64} und die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie korrelierten mit dem BMI bei Erstdiagnose nicht. Dies suggeriert einen möglichen unabhängigen Effekt des BMI bei Erstdiagnose auf das Überleben und auf das krankheitsfreie Überleben.

Die signifikant erhöhte Inzidenz von postoperativen Komplikationen in dieser Subgruppe scheint die günstigere Prognose nicht negativ zu beeinflussen.

Andere relevante Variablen (Diät oder Lebensstil) wurden in unserem Datensatz leider nicht untersucht.

Interessanterweise korrelierte in unserer Analyse ein BMI ≥ 25 Kg/m² nach neoadjuvanter Chemotherapie (d. h. präoperativ), aber nicht bei Erstdiagnose, mit einem besseren Regressionsstatus nach Becker. Die genaue Beurteilung dieser Information ist aufgrund des beschriebenen Bias unseres Datensatzes schwierig. Es kann vermutet werden, dass die Patient*innen, die auf die neoadjuvanten Chemotherapie am besten ansprechen, eine niedrigere Symptomlast sowie weniger tumorbedingte kachektisierende Phänomene erleben. Das könnte sich im präoperativen BMI widerspiegeln. Aufgrund der kleinen Stichprobe sollten diese Ergebnisse zukünftig in größeren, prospektiv erhobenen Datensätzen bestätigt werden.

5.3 Rolle der adjuvanten Chemotherapie

Die prognostische Überlegenheit einer adjuvanten Chemotherapie nach Operation im Vergleich zu alleiniger Operation ist bewiesen und stellt in vielen asiatischen Länder die Grundlage für deren Standardtherapieverfahren dar^{73, 74}.

Andererseits gibt es aktuell keine randomisierte Studie, die eine alleinige neoadjuvante Chemotherapie mit einer perioperativen Chemotherapie vergleicht, um die Rolle der adjuvanten Chemotherapie im Rahmen eines perioperativen chemotherapeutischen Konzepts zu klären. Multiple retrospektive Analysen zeigen diesbezüglich widersprüchliche Evidenzen^{75, 76} und obwohl ein Effekt der adjuvanten Chemotherapie in diesem therapeutischen Konzept denkbar ist, ist ein Selektionsbias zugunsten fitter (und deshalb chemotherapiefähigen) Patient*innen sicher wahrscheinlich.

In unserer Analyse ist ein Überlebensvorteil bei den Patient*innen, die auch eine adjuvante Therapien erhalten haben, nachweisbar. Aufgrund der retrospektiven Natur unserer Daten ist eine Aussage diesbezüglich nicht sinnvoll. Es konnte jedoch eine Korrelation zwischen postoperativen Komplikationen und der Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie nachgewiesen werden, die ein Selektionsbias-Effekt suggeriert. Dieser Aspekt ist allerdings nicht das Subjekt unserer Arbeit und wurde deshalb nicht weiter untersucht.

5.4 Rolle des Gewichtsverlaufs

5.4.1 Gewichtsverlust während der neoadjuvanten Phase

Gastroösophageale Adenokarzinome sind hoch kachektisierende Erkrankungen und die meisten Patient*innen kommen zur Erstdiagnose bereits mit einem relevanten Gewichtsverlust. Die Literatur zeigt eine Inzidenz des Gewichtsverlustes bei Erstdiagnose von ca. 85 % bei Patient*innen mit Magenkarzinom, einen medianen Gewichtsverlust von ca. 7 % des Ausgangsgewichts und einen Gewichtsverlust von mindestens 10 % bei 39 % der Patient*innen^{61, 77}.

Dieser Prozess scheint bei vielen Patient*innen unserer Patientenpopulation im Rahmen der neoadjuvanten Chemotherapie aufzuhören. In unserer Arbeit liegt der mediane Gewichtsunterschied im Rahmen der präoperativen Chemotherapie bei 0 %. Circa 50 % der

Patient*innen hatten keinen Gewichtsverlust, nur 12 Patient*innen (9,4 %) erlebten ein Gewichtsverlust von ≥ 5 % und 4 Patient*innen (3,1 %) einen Gewichtsverlust von ≥ 10 %. Außerdem hatten sogar 30 % der Patient*innen eine Gewichtszunahme von mindestens 1 %, 8 Patient*innen (6,2 %) eine Gewichtszunahme von ≥ 5 %.

Leider liegt in unserem Datensatz die Information des Gewichtsverlustes vor Erstdiagnose nicht vor, so dass eine Untersuchung des Effekts der neoadjuvanten Chemotherapie auf einen bereits vorhandenen Gewichtsverlust nicht möglich war. Ein Vergleich mit den o. g. Gewichtsverlust-Inzidenzraten bei Erstdiagnose ist aufgrund der Unterschiede der analysierten Population nicht möglich. Ob eine tatsächliche Besserung des Gewichtsverlustes während einer neoadjuvanten Chemotherapie auftritt, ist deshalb im Rahmen dieser Arbeit nicht untersuchbar. Allerdings ist ein schneller Effekt auf den tumorbedingten Gewichtsverlust durch eine wirksame Chemotherapie nicht unerwartet, wie die bereits publizierten Daten aus palliativen Populationen zeigen⁷⁸.

In einer 2015 publizierten Studie durch Ock et al. wurden 719 Patient*innen mit metastatischem oder fortgeschrittenem Magenkarzinom untersucht. Dort konnten schlechtere Überlebensraten bei Patient*innen mit einem Gewichtsverlust >3 % innerhalb des ersten Monats der palliativen Therapie im Vergleich mit Patient*innen mit ≤ 3 % nachgewiesen werden. Das 1-Jahr-Gesamtüberleben betrug 8,9 vs. 15,3 Monate (HR von 0,66 bei Gewichtsverlust ≤ 3 % in dem 1. Monat)⁷⁸. Die Wirksamkeit einer Chemotherapie bei Magenkarzinom kann sich deshalb rasch in dem Gewichtsverlauf widerspiegeln.

Die Patient*innen unserer Arbeit, die in der neoadjuvanten Phase einen Gewichtsverlust von ≥ 5 % hatten, verzeichneten ebenfalls eine signifikant schlechtere Prognose bezüglich OS und DFS. Aufgrund der o.g. Patientenselektion sowie der sehr kleinen Patientenzahlen ist dieses Ergebnis sehr vorsichtig einzuschätzen.

Es ist allerdings unklar, was zu diesem prognostischen Effekt führt. Es konnte kein Zusammenhang zwischen einem präoperativen Gewichtsverlust (>0 %, ≥ 5 %, ≥ 10 %) und dem Auftreten von postoperative Komplikationen oder der Durchführung der adjuvanten Chemotherapie nachgewiesen werden. Man kann vermuten, dass ein geringerer Gewichtsverlust ein Surrogatparameter für ein Ansprechen auf eine Chemotherapie sein

kann. Ein Zusammenhang mit dem Regressionsstatus nach Becker ist jedoch nicht nachweisbar. Ein Effekt des Patientenselektions-Bias auf diese Untersuchungen ist nicht auszuschließen. Darüber hinaus konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen N-Status, TNM-Stadium und Gewichtsverlust in dieser Phase nachgewiesen werden, obwohl ein Trend zur höheren Wahrscheinlichkeit eines Gewichtsverlustes $\geq 5\%$ bei Patient*innen in hohem TNM Stadium oder mit Lymphknotenbeteiligung festgestellt werden konnte.

5.4.2 Gewichtsverlust während der operativen Phase

Das größte Ausmaß des Gewichtsverlustes während der gesamten Behandlung erleben die Patient*innen im Rahmen der Operation. In dieser Phase hatten mehr als 90 % der Patient*innen einen Gewichtsverlust und der mediane Gewichtsverlust lag bei 9 % des Ausgangsgewichts. Die postoperativen Komplikationen, die Schwierigkeiten einer normalen Nahrungsaufnahme und die erwartete Verschlechterung des Allgemeinzustands der operierten Patient*innen sind die Hauptgründe dieses Phänomens.

Es ist bewiesen, dass die Hauptrisikofaktoren für einen Gewichtsverlust im Rahmen der operativen Versorgung bei Magenkarzinom die Interventionsart (größeres Risiko bei totaler Gastrektomie) und das Auftreten von postoperativen Komplikationen sind⁷⁹.

Wir konnten in unserer Analyse den Zusammenhang mit diesen zwei Risikofaktoren nicht bestätigen, am ehesten aufgrund der kleinen Stichprobe, der Patientenselektion und der unterschiedlichen perioperativen supportiven Therapie. Ein möglicher Ethnie-bedingter Effekt ist außerdem nicht ausgeschlossen.

Patient*innen mit einem BMI von mindestens 25 Kg/m² hatten in unserer Arbeit einen signifikant höheren Gewichtsverlust im Rahmen der Operation. Diese BMI-Abhängigkeit des operativen Gewichtsverlustes wurde bereits durch anderen Gruppen nachgewiesen^{79, 80}.

Eine japanische Studie zeigte allerdings, dass ein Gewichtsverlust von mindestens 15% in der operativen Phase die Fortführung einer bereits begonnenen adjuvanten Therapie negativ beeinflussen kann⁸¹. Wir konnten keinen Zusammenhang zwischen einem Gewichtsverlust in der operativen Phase von $\geq 5\%$, $\geq 9\%$ oder $\geq 10\%$ und der Durchführung

einer adjuvanten Chemotherapie nachweisen. Aufgrund unserer Studienstruktur (fehlende Begründung von Therapieabbrüchen und mögliche Verfälschung der Ergebnisse durch Therapieabbruch auf Patientenwunsch) war eine Untersuchung der Effekte des Gewichtsverlustes auf die Fortführung einer begonnenen adjuvanten Therapie nicht sinnvoll. Dieser Aspekt könnte allerdings prognostisch relevant sein und sollte in zukünftigen Studien gezielt untersucht werden.

In unserer Arbeit konnte darüber hinaus kein direkter Zusammenhang zwischen einem Gewichtsverlust in der operativen Phase ($\geq 5\%$, $\geq 9\%$, $\geq 10\%$) und dem Gesamtüberleben oder dem krankheitsfreien Überleben gefunden werden. Es scheint, dass der Gewichtsverlust im Rahmen der operativen Phase meistens aufgrund von nicht-tumorbedingten Aspekten vorliegt. Dies könnte den Mangel der prognostischen Bedeutung des Gewichtsverlustes in dieser Phase erklären.

5.4.3 Gewichtsverlust während der adjuvanten Phase

Der Gewichtsverlust in der adjuvanten Phase zeigte in unserer Analyse keine relevante Bedeutung. Der wahrscheinlichste Grund dieses Ergebnisses ist, dass die Beobachtungszeit des Gewichts in unserem Datensatz zu kurz ist.

Bereits 2002 wurde eine Studie über die Bedeutung des postoperativen Gewichtsverlaufs bei 564 Patient*innen nach kurativer Resektion eines Magenkarzinoms in Stadium I bis III publiziert. In dieser Studie wurde der Gewichtsverlust alle 6 Monate postoperativ untersucht. Die Ergebnisse zeigten, dass Patient*innen mit einem Gewichtsverlust von $>5\%$ in den ersten 6 Monaten nach Operation keine Prognoseverschlechterung aufwiesen. Allerdings verzeichneten Patient*innen, die zwischen 6 und 12 Monate nach Resektion weiter einen Gewichtsverlust von $>5\%$ hatten, eine höhere Mortalität. In dieser Gruppe war das 5-Jahres-Gesamtüberleben 63% im Vergleich zu der Gruppe ohne weiteren Gewichtsverlust, in der das 5-Jahres-Gesamtüberleben 84% betrug⁸².

Eine weitere japanische Studie untersuchte die prognostische Bedeutung des Gewichts bei 102 Patient*innen mit kurativer Gastrektomie bei Magenkarzinom in Stadium II-III. 70% der Patient*innen in der untersuchten Kohorte erhielten eine adjuvante S1-basierte Chemotherapie. In dieser retrospektiven Studie wurde eine signifikante Verschlechterung

des PFS, aber nicht des OS, bei Patient*innen mit einem Gewichtsverlust von $\geq 12\%$ 6 Monate nach Operation (HR 2,69) nachgewiesen⁸³.

Es ist auch relevant, dass nicht alle Patient*innen in dieser postoperativen Phase analysiert werden konnten. 30 Patient*innen (23,4%) wurden wegen fehlender Gewichtsinformationen nach Operation ausgeschlossen. Interessanterweise bekamen 73,3 % (n= 22) dieser ausgeschlossenen Patient*innen keine adjuvante Chemotherapie (prozentual mehr als in der gesamten Kohorte, 63,3%). Eine Integration der Ergebnisse dieser Patient*innen hätte eine mögliche prognostische Relevanz aufdecken können, aber aufgrund der fehlenden Gewichtsinformationen war diese Integration nicht möglich.

Interessanterweise konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen Lymphknotenbeteiligung bei Erstdiagnose und Gewichtsverlust $>$ Median (4%) in der adjuvanten Phase nachgewiesen werden, in der Form mit höherer Wahrscheinlichkeit an dem Gewichtsverlust zu leiden, falls bei Erstdiagnose eine Lymphknotenbeteiligung festgestellt wurde. Die genaue Bedeutung dieses Ergebnis ist unklar.

Es ist durch die Literatur aus Analysender MAGIC-Studie bekannt⁶⁸, dass der postoperative Lymphknotenstatus das Überleben bei Patient*innen mit Adenokarzinom des Magens oder des Ösophagus beeinflusst. In sofern ist es interessant und konklusiv dass bereits der präoperative Nodalstatus mit dem postoperativen Gewichtsverlust (in der adjuvanten Phase) korreliert, als möglicher Ausdruck einer fortgeschrittenen, prognostisch ungünstigen und kachektisierenden Erkrankung. Diese Hypothese aus unserer kleinen Kohorte bedarf natürlich weiterer Überprüfung in größeren und in prospektiven Kohorten.

5.4.4 Gewichtsverlust während der gesamten Behandlung

Bei den Patient*innen dieser Arbeit ist insgesamt ein Gewichtsverlust während der gesamten Therapie nachweisbar. Der mediane Gewichtsverlust im Rahmen der gesamten Behandlung (ab Erstdiagnose bis zum Ende der Therapie) liegt bei 14 % des Ausgangsgewichts. Diese Ergebnisse entsprechen der Literatur sowie der klinischen Erfahrung⁵⁹.

60, 61.

In unserer Analyse wurde eine prognostische Bedeutung eines Gewichtsverlustes während der gesamten Behandlung nachgewiesen. Es konnten ein verschlechtertes Gesamtüberleben und krankheitsfreies Überleben bei Patient*innen mit einem Gewichtsverlust ≥ 14 % gezeigt werden (OS 43,7 Monate vs. nicht erreicht, $P=0,028$; DFS 34 Monate vs. nicht erreicht, $p=0,038$). Diese Untersuchung ist nach unserer Kenntnis die erste, die auf einer Magen- und Ösophaguskarzinom-Patientenpopulation basiert, welche eine perioperative Chemotherapie mit kurativem Ansatz bekommen haben. Aktuell vorhandene Daten, die unsere Ergebnisse unterstützten, kommen vor allem aus Patientenpopulationen, die keine neoadjuvanten Chemotherapie bekommen haben oder palliativ behandelt wurden.

In der multivariaten Analyse wurde kein signifikanter Zusammenhang zwischen höherem TNM-Stadium oder Lymphknotenbeteiligung und dem Auftreten von einem Gewichtsverlust ≥ 14 % festgestellt, obwohl eine Tendenz zu höherer Wahrscheinlichkeit sich erahnen lässt. Weitere prospektive Analysen sind nötig, um die Unabhängigkeit des Gewichtsverlustes von dem TNM Stadium zu erklären. Dieser Schwellenwert von 14 % ist vermutlich spezifisch für die von uns untersuchte Patientenpopulation und somit nicht uneingeschränkt auf die Alltagspraxis übertragbar. Es ist weiterhin noch unklar, ab welchem Schwellenwert ein Gewichtsverlust relevant ist. Eine hohe Variabilität bezüglich der Definition eines signifikanten Gewichtsverlusts ist in verschiedenen Studien festgelegt: >0 %, >3 %, >5 %, >10 %, >12 %, >15 %.

5.5 Ausblick

Zukünftige Studien bezüglich der prognostischen Rolle des Gewichtsverlusts im Rahmen der kurativen Therapie bei Patient*innen mit ösophagogastralen Adenokarzinome sollten multiple offene Fragen beantworten, bevor diese Variable in der Therapieentscheidung genutzt werden kann.

Es ist z. B. noch unklar, welcher Schwellenwert des Gewichtsverlusts anzuwenden ist. Diese Frage kann nur anhand von großen und prospektiven Studien beantwortet werden.

Vielversprechend ist die Entwicklung von multidimensionalen Scores, z. B. mit der Hilfe von surrogaten Parametern eines entzündlichen Zustandes wie CRP, Albumin oder Leukozytose/Lymphozytose, um eine genauere Beurteilung der kachektischen und/oder tumorbedingten Natur des Gewichtsverlustes zu erlauben. Ein Beispiel dafür ist der PNI (prognostic nutritional Index)⁸⁴.

Eine retrospektive Studie aus dem Jahr 2017 über 1330 Patient*innen mit Magenkarzinom untersuchte z. B. die prognostische Bedeutung des PNI im Zusammenhang mit gewichtsassozierten Variablen. Diese Patient*innen hatten keine neoadjuvante Therapie (weder Chemo- noch Radio-Therapie) erhalten, waren im Stadium I bis III und es wurde jeweils eine R0 Resektion erreicht. Die Variablen wurden alle 6 Monate untersucht, beginnend ab 6 Monate vor Operation. Das Gewichtsverlustmuster wurde in 2 Gruppen geteilt: limitiert (kein Gewichtsverlust bis 10 %) und hoch (>10 %). Für den BMI wurden 3 Gruppen gebildet: <18,5 kg/m², ≥ 18,5 kg/m² und < 25 kg/m², ≥ 25 kg/m²). Darüber hinaus wurde der PNI durch die Formel „Albumin (g/L) x Lymphozytenzahl (x10⁹/L)“ gemessen. Patient*innen mit einem berechneten Wert < 45 hatten einen PNI-Score = 1, während Patient*innen mit einem berechneten Wert ≥45 einen PNI-Score = 0 hatten. In der multivariaten Analyse waren der PNI = 1 und der präoperative Gewichtsverlust mit dem OS assoziiert, zusammen mit Alter und TNM. In der Stadium-stratifizierten Analyse konnte diese Assoziation des präoperativen Gewichtsverlustes nur bei Patient*innen in Stadium III nachgewiesen werden. Diese Assoziation blieb bei allen Patient*innen auch nach Stratifizierung nach der postoperativen Therapie (adjuvante Therapie ja vs. nein) bestehen⁸⁵.

Eine weitere Zusatzinformation zur genaueren Beurteilung eines Gewichtsverlustes im Rahmen einer malignen Erkrankung ist die Ausmessung einer Sarkopenie. Es gibt verschiedene Methoden, um eine Sarkopenie auszumessen (Bioimpedanz, CT usw.) und die bisherige Literatur zeigt, dass eine Sarkopenie mit einer schlechteren Prognose bei Magenkarzinom im Zusammenhang steht^{86, 87}.

Koch et al. konnten einen statistisch signifikanten Überlebensunterschied zwischen sarkopenischen und nicht sarkopenischen Patient*Innen mit lokal fortgeschrittenem Magenkarzinom nachweisen (OS 139 vs. 206 Wochen). Diese Studie umfasste 83 aus dem

FLOT-trial retrospektiv ausgewählte Patient*Innen. Die Beurteilung der Sarkopenie erfolgte jedoch nur prätherapeutisch oder präoperativ und eine dynamische Evaluation der möglichen Sarkopeniesierung im Rahmen der Therapie wurde nicht untersucht⁸⁷. Longitudinale Evaluationen dieses Phänomens sollten angestrebt werden.

Aktuell sind diesbezüglich laut *Clinicaltrials.gov* zwei Studien (eine aktive, noch nicht abgeschlossene Studie und eine abgeschlossene Studie, aber noch ohne publizierte Daten) vorhanden, die den Einfluss der Sarkopenie im Rahmen der Behandlung eines Magenkarzinoms auf chirurgische und onkologische prognostische Aspekte untersuchen (NCT03061370, NCT04194463). Zwei weitere abgeschlossene Studien haben noch keine publizierten Daten (NCT02541461, NCT02143869).

5.6 Zusammenfassung

Unsere Analyse ist unserer Kenntnis nach die erste, die die Rolle des Gewichtsverlusts bei Patient*innen mit Gastroösophagealen Adenokarzinomen im Rahmen einer multimodalen Behandlung mit perioperativer Chemotherapie untersucht. Dieses Therapiekonzept stellt bei Patient*innen mit kurativ angebarem Magenkarzinom in der westlichen Welt und in Deutschland das Standardverfahren dar.

Es konnten auch in dieser Population das aus der Literatur bekannte Obesitas Paradox (günstigere Prognose bei Patient*innen mit Übergewicht bei Erstdiagnose) bestätigt werden.

In unserem Datensatz korrelierte diese günstigere Prognose bei übergewichtigen Patient*innen nicht mit der Verträglichkeit oder mit der Durchführbarkeit der postoperativen Chemotherapie. Dies suggeriert eine unabhängige Korrelation des BMI bei Erstdiagnose mit der Prognose.

Ein Gewichtsverlust von ≥ 5 % in der neoadjuvanten Phase korrelierte mit einem schlechteren krankheitsfreien Überleben und Gesamtüberleben. Ein Gewichtsverlust von ≥ 14 % während der gesamten Behandlung war ebenso mit einer schlechteren Prognose assoziiert (OS 43,7 Monate vs. nicht erreicht, $p=0,028$; DFS 34 Monate vs. nicht erreicht, $p=0,038$).

Die vorliegende Studie zeigte, dass ein Gewichtsverlust in verschiedenen Phasen einer multimodalen Therapie mit perioperativer Chemotherapie einen eigenständigen Parameter von prognostischer Relevanz für gastroösophageale Adenokarzinome darstellt.

Unsere Analyse unterlag verschiedenen Limitationen, meistens aufgrund des retrospektiven Charakters der Untersuchung: Relative Unvollständigkeit von bestimmten Daten, Selektion von operierten Patient*innen bzw. Ausschluss von Patient*innen, die nicht operierten wurden, Heterogenität der chemotherapeutischen Behandlungen und der initialen TNM-Klassifikation, Mangel an weiteren relevanten Daten wie der Gewichtsverlust vor Erstdiagnose oder Aspekte bezüglich des Lebensstils/Diät. Darüber hinaus war die Stichprobe relativ klein.

Um die Daten dieser Analyse zu bestätigen, werden weitere Studien benötigt. Diese sollten eine prospektive Struktur haben, um dem Real-Life-Setting so weit wie möglich zu entsprechen.

Die Ergänzung der reinen Gewichtsdaten um weitere messbare Parameter könnte zu einem verbesserten Verständnis der prognostischen Rolle des Gewichtsverlusts in dieser Population führen. Die rationale Bestimmung von laborchemischen Parametern (entzündlicher Zustand) und die regelmäßige Evaluation des Vorhandenseins einer Sarkopenie (z. B. mittels CT) sollte deshalb in zukünftigen Studien vorgesehen werden.

6. Literaturverzeichnis

- 1 Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., Jemal, A. (2018). Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68 (6): 394–424. DOI: 10.3322/caac.21492
- 2 The Cancer Genome Atlas Research Network; Analysis Working Group. (2017) Integrated genomic characterization of oesophageal carcinoma. *Nature*. Jan 12;541(7636):169-175. DOI: 10.1038/nature20805.
- 3 Chau, I., Norman, A. R., Cunningham, D., Oates, J., Hawkins, R., Iveson, T., Nicolson, M., Harper, P., Seymour, M., & Hickish, T. (2009). The impact of primary tumour origins in patients with advanced oesophageal, oesophago-gastric junction and gastric adenocarcinoma - Individual patient data from 1775 patients in four randomised controlled trials. *Annals of Oncology*, 20(5), 885–891. DOI: 10.1093/annonc/mdn716
- 4 Siewert, J. R., Stein, H. J. (1998). Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *British Journal of Surgery*, 85: 1457-1459. DOI:10.1046/j.1365-2168.1998.00940.x
- 5 Ferro, A., Peleteiro, B., Malvezzi, M., Bosetti, C., Bertuccio, P., Levi, F., Negri, E., La Vecchia, C., Lunet, N. (2014). Worldwide Trends in Gastric Cancer Mortality (1980-2011), with Predictions to 2015, and Incidence by Subtype. *European Journal of Cancer*, 50 (7): 1330–44. DOI: 10.1016/j.ejca.2014.01.029
- 6 Karpeh, M. S., Brennan, M. F. (1998). Gastric Carcinoma. *Annals of Surgical Oncology*, 5 (7): 650–56. DOI: 10.1007/BF02303836

-
- 7 IARC Helicobacter pylori Working Group, (2014). Helicobacter Pylori Eradication as Strategy for preventig Gastric Cancer. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (IARC Working Group Reports, No. 8), Zugriff am 15.01.2020 unter: <https://www.gastro-health-now.org/wp/wp-content/uploads/2014/09/WHO-IARC-Report-2014.pdf>
 - 8 Van Cutsem, E., Sagaert, X., Topal, B., Haustermans, K., Prenen, H. (2016). Gastric Cancer. *The Lancet*, 388 (10060): 2654–64. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30354-3
 - 9 Colquhoun, A., Arnold, M., Ferlay, J., Goodman, K. J., Forman, D., Soerjomataram, I. (2015). Global Patterns of Cardia and Non-Cardia Gastric Cancer Incidence in 2012. *Gut*, 64 (12): 1881–88. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308915
 - 10 Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID), Zugriff am 15.01.2020 unter www.gekid.de.
 - 11 Jemal, A., Bray, F., Center, M. M., Ferlay, J., Ward, E., Forman, D. (2011). Global Cancer Statistics. *Ca: A Cancer Journal for Clinicians*, 61 (1): 69–90. DOI: 10.3322/caac.20107
 - 12 Hooi, J. K. Y., Lai, W. Y., Ng, W. K., Suen, M. M. Y., Underwood, F. E., Tanyingoh, D., Malfertheiner, P., Graham, D. Y., Wong, V. W. S., Wu, J. C. Y., Chan, F. K. L., Sung, J. J. Y., Kaplan, G. G., Ng, S. C. (2017). Global Prevalence of Helicobacter pylori Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*, 153 (2): 420–29. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.04.022
 - 13 Soerjomataram, I., Lortet-Tieulent, J., Parkin, D. M., Ferlay, J., Mathers, C., Forman, D., Bray, F. (2012). Global Burden of Cancer in 2008: A Systematic Analysis of Disability-Adjusted Life-Years in 12 World Regions. *The Lancet*, 380 (9856): 1840–50. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60919-2
 - 14 Abdi, E., Latifi-Navid, S., Zahri, S., Yazdanbod, A., Pourfarzi, F. (2019). Risk factors predisposing to cardia gastric adenocarcinoma: Insights and new perspectives. *Cancer Medicine*, 8:6114-6126. DOI: 10.1002/cam4.2497

-
- 15 Pohl, H., Sirovich, B., Welch, H. G. (2010). Esophageal Adenocarcinoma Incidence: Are We Reaching the Peak?. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 19 (6): 1468–70. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0012
 - 16 Warren, J. R., Marshall, B. (1983). Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet*, 1273–75. DOI: 10.1016/S0140-6736(83)92719-8
 - 17 Forman, D., Newel, D. G., Fullerton, F., Yarnell, J. W.G., Stacey, A. R., Wald, N., Sitas, F. (1991). Association between Infection with Helicobacter Pylori and Risk of Gastric Cancer: Evidence from a Prospective Investigation. *British Medical Journal*, 302 (6788): 1302–5. DOI: 10.1136/bmj.302.6788.1302
 - 18 Parsonnet, J., Samloff, I. M., Nelson, L. M., Orentreich, N., Vogelman, J. H. and Friedman, G. D. (1993). Helicobacter pylori, pepsinogen, and risk for gastric adenocarcinoma. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, (2)(5) 461-466. PMID: 8220091
 - 19 Sauerbaum, S., Michetti, P. (2002). “Helicobacter pylori infection”. *New England Journal of Medicine*, 347 (15): 1175–86. DOI: 10.1056/NEJMra020542
 - 20 Fox, J.G. (1998). Helicobacter Species and in Vivo Models of Gastrointestinal Cancer. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 12 (s1): 37–60. DOI: 10.1111/j.1365-2036.1998.00008.x
 - 21 Amieva, M., Peek, R. M. Jr. (2016). Pathobiology of Helicobacter pylori-Induced Gastric Cancer. *Gastroenterology*, 150(1):64–78. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.09.004
 - 22 Vohlonen, I., Pukkala, E., Maila, N., Härkönen, M., Hakama, M., Koistinen, V. Sippönen, P. (2016). Risk of Gastric Cancer in Helicobacter Pylori Infection in a 15-Year Follow-Up. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 51(10):1159-1164. DOI: 10.1080/00365521.2016.1183225
 - 23 Helicobacter and Cancer Collaborative Group. (2001). Gastric Cancer and Helicobacter Pylori : A Combined Analysis of 12 Case Control Studies Nested within Prospective Cohorts. *Gut*, 347–53. DOI: 10.1136/gut.49.3.347

-
- 24 Kosunen, T.U., Pukkala, E., Sarna, S., Seppälä, K., Aromaa, A., Knekt, P. Rautelin, H. (2011). Gastric cancers in Finnish patients after cure of *Helicobacter pylori* infection: A cohort study. *International Journal of Cancer*, 128: 433-439. DOI:10.1002/ijc.25337
- 25 Fan, F., Wang, Z., Li, B., Zhang H. (2019). Effects of Eradicating Helicobacter Pylori on Metachronous Gastric Cancer Prevention: A Systematic Review and Meta - Analysis. *Journal of Evaluation in Clinical Practice*. DOI: 10.1111/jep.13179
- 26 Choi, I. J., Kook, M.-C., Kim, Y.-I., Cho, S.-J., Lee, J. Y., Kim C. G., Park, B., Nam, B.-H. (2018). Helicobacter pylori Therapy for the Prevention of Metachronous Gastric Cancer. *New England Journal of Medicine*, 378(12):1085–1095. DOI: 10.1056/NEJMoa1708423
- 27 Fischbach, W., Malfertheiner, P., Lynen Jansen, P., Bolten, W., Bornschein, J., Buderus, S., Glocker, E., Hoffmann, J. C., Koletzko, S., Labenz, J., Mayerle, J., Miehlke, S., Mössner, J., Peitz, U., Prinz, C., Selgrad, M., Suerbaum, S., Venerito, M., Vieth, M., Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e.V. (2016). S2k-Leitlinie Helicobacter Pylori Und Gastroduodenale Ulkuskrankheit. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 2016; 54(04): 327-363. AWMF-Registernummer 021/001. DOI: 10.1055/s-0042-
- 28 Fischbach, L. A., Graham, D. Y., Kramer, J. R., Rugge, M., Verstovsek, G., Parente, P., Alsarraj, A., Fitzgerald, S., Shaib, Y., Abraham, N. S., Kolpachi, A., Gupta, S., Vela, M. F., Velez, M., Cole, R., Anand, B., El Serag, H. B. (2014). Association between Helicobacter pylori and Barrett's esophagus: a case-control study. *American Journal of Gastroenterology*, 109(3):357–368. DOI: 10.1038/ajg.2013.443
- 29 González, C. A., Pera, G., Agudo, A., Palli, D., Krogh, V., Vineis, P., Tumino, R., Panico, S., Berglund, G., Simán, H., Nyrén, O., Agren, A., Martinez, C., Dorransoro, M., Barricarte, A., Tormo, M. J., Quiros, J. R., Allen, N., Bingham, S., Day, N., Miller, A., Nagel G., Boeing, H., Overvad, K., Tjonneland, A., Bueno-De-Mesquita, H. B., Boshuizen, H. C., Peeters, P., Numans, M., Clavel-Chapelon, F., Helen, I., Agapitos,

-
- E., Lund, E., Fahey, M., Saracci, R., Kaaks, R., Riboli, E. (2003) Smoking and the risk of gastric cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *International Journal of Cancer*, DOI: 10.1002/ijc.11426
- 30 Chen, Y., Liu, L., Wang, X., Wang, J., Yan, Z., Cheng, J., Gong, G., Li, G. (2013). Body Mass Index and Risk of Gastric Cancer : A Meta-Analysis of a Population with More Than Ten Million from 24 Prospective Studies. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 1395–1409. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0042
- 31 Spechler, S. J., Souza, R. F. (2021). Barrett's Esophagus. *New England Journal of Medicine* Aug 28;371(9):836-45. DOI: 10.1056/NEJMra1314704.
- 32 Peters, Y., Al-Kaabi, A., Nicholas, J., S., Chak, A., Blum, A., Souza, R. F., Di Pietro, M., Iyer, P. G., Pech, O., Fitzgerald R. C., Siersema, P. D. (2019). Barrett Oesophagus. *Nature Reviews Disease Primers* 5 (1). DOI: 10.1038/s41572-019-0086-z.
- 33 Sobin, L.H., Wittekind, Ch. (2002) TNM Classification of Malignant Tumours, 6th edition. Wiley-Blackwell. New York.
- 34 Sobin, L. H., Gospodarowicz, M. K., Wittekind. Ch. (2010). TNM classification of malignant tumors, 7th edition. Wiley-Blackwell. Oxford
- 35 Brierley, J. D., Gospodarowicz, M. K., Wittekind, Ch. (2017). TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition. Wiley-Blackwell. Chichester,
- 36 Edge, S. B., Byrd, D. R., Compton, C. C., Fritz, A. G., Greene, F. L., Trotti, A. (2010). AJCC cancer staging manual Seventh Edition. Kapitel 10: Esophagus, Seite 105. Springer-Verlag, New York. <http://cancerstaging.org/references-tools/deskreferences/Documents/AJCC%207th%20Ed%20Cancer%20Staging%20Manual.pdf>
- 37 Siewert, J. R., Feith M., Werner, M., Stein. H. J. (2000). Adenocarcinoma of the Esophagogastric Junction Results of Surgical Therapy Based on Anatomical / Topographic Classification in 1,002 Consecutive Patients. *Annals of Surgery* 232 (3): 353–61. DOI: 10.1097/00000658-200009000-00007

-
- 38 Laurén, P. (1965), The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. *Acta Pathologica Microbiologica Scandinavica*, 64: 31-49. DOI: 10.1111/apm.1965.64.1.31
- 39 Johnston, F. M, Beckman, M. (2019). Updates on Management of Gastric Cancer. *Current Oncology Reports*, DOI: 10.1007/s11912-019-0820-4
- 40 WHO Classification of Tumours Group (2019). WHO-Classification of Tumours (5th Edition), Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (AIRC).
- 41 Mariette, C., Carneiro, F., Grabsch, H.I., van der Post, R. S., Allum, W., de Manzoni G., European Chapter of International Gastric Cancer Association. (2019). Consensus on the pathological definition and classification of poorly cohesive gastric carcinoma. *Gastric Cancer*, 22,1–9. DOI: 10.1007/s10120-018-0868-0
- 42 The Cancer Genome Atlas Research Network (2014). Comprehensive Molecular Characterization of Gastric Adenocarcinoma. *Nature*, 513 (7517): 202–9. DOI: 10.1038/nature13480.
- 43 Porschen, R., Fischbach, W., Gockel, I., Hollerbach, S., Hölscher, A., Jansen, P. L., Miehke, S., Pech, O., Stahl, M., Thuss-Patience, P., Vanhoefer, U.; und die Mitarbeiter der Leitlinienkommission; Collaborators (2019). S3-Leitlinie – Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus. *Zeitschrift für die Gastroenterologie*, 57(03): 336-418. AWMF-Registernummer: 021/023OL. DOI: 10.1055/a-0833-5712
- 44 Moehler, M., Al-Batran, S.-E., Andus, T., Arends, J., Arnold, D., Baretton, G., Bornschein, J., Budach, W., Daum, S., Dietrich, C., Ebert, M., Fischbach, W., Flentje, M., Gockel, I., Grenacher, L., Haier, J., Höcht, S., Jakobs, R., Jenssen, C., Kade, B., Kanzler, S., Langhorst, J., Link, H., Lordick, F., Lorenz, D., Lorenzen, S., Lutz, M., Messmann, H., Meyer, H.-J., Mönig, S., Ott, K., Quante, M., Röcken, C., Schlattmann, P., Schmiegel, W.-H., Schreyer, A., Tannapfel, A., Thuss-Patience, P., Weimann, A., Unverzagt, S. Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs-

-
- und Stoffwechselkrankheiten e.V. (2019). S3-Leitlinie Magenkarzinom - Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs. *Zeitschrift für die Gastroenterologie*, 57(12): 1517-1632. AWMF-Registernummer: 032/009OL. DOI: 10.1055/a-1018-2516
- 45 Oldenburg, A., Albrecht, T. (2008). Baseline and contrast-enhanced ultrasound of the liver in tumor patients. *Ultraschall in der Medizin*. 29(5):488-498. DOI: 10.1055/s-2008-1027195
- 46 Puli, S. R., Batapati Krishna Reddy, J., Bechtold M. L., Antillon, M. R., Ibdah, J. A. (2008). How good is endoscopic ultrasound for TNM staging of gastric cancers? A meta-analysis and systematic review. *World Journal of Gastroenterology*, Jul 7;14(25):4011-9. DOI: 10.3748/wjg.14.4011
- 47 Onkopedia Leitlinien. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines>
- 48 Cunningham, D., Allum, W. H., Stenning, S. P., Thompson, J. N., Van de Velde, C. J. H., Nicolson M., Scarffe, J. H., Lofts, F. J., Falk, S. J., Iveson, T. J., Smith, D. B., Langley, R. E., Verma, M., Weeden, S., Chua Y. J. (2006). Perioperative Chemotherapy versus Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Cancer. *New England Journal of Medicine*, 6;355(1):11-20, DOI: 10.1056/NEJMoa055531
- 49 Waters, J. S., Norman, A., Cunningham, D., Scarffe, J. H., Webb, A., Harper, P., Joffe, J. K., Mackean, M., Mansi, J., Leahy, M., Hill, A., Oates, J., Rao, S., Nicolson, M., & Hickish, T. (1999). Long-term survival after epirubicin, cisplatin and fluorouracil for gastric cancer: results of a randomized trial. *British Journal of Cancer*, 80(1-2), 269–272. DOI: 10.1038/sj.bjc.6690350
- 50 Ychou, M., Boige, V., Pignon, J.-P., Conroy, T., Bouché, O., Lebreton, G., Ducourtieux, M., Bedenne, L., Fabre, J.-M., Saint-Aubert, B., Genève, J., Lasser, P., Rougier, P. (2011). Perioperative Chemotherapy Compared with Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Adenocarcinoma: An FNCLCC and FFCD Multicenter Phase III Trial. *Journal of Clinical Oncology*, 29 (13): 1715–21. DOI: 10.1200/JCO.2010.33.0597

-
- 51 Thuss-Patience, P. C., Hofheinz, R. D., Arnold, D., Florschütz, A., Daum, S., Kretzschmar, A., Mantovani-Löffler, L., D. Bichev, K. Breithaupt, M. Kneba, G. Schumacher, M. Glanemann, P. Schlattmann, P. Reichardt, B. Gahn, (2012). Perioperative Chemotherapy with Docetaxel, Cisplatin and Capecitabine (DCX) in Gastro-Oesophageal Adenocarcinoma: A Phase II Study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Annals of Oncology*, 23 (11): 2827–34; DOI: 10.1093/annonc/mds129
- 52 Al-Batran, S.-E., Homann, N., Pauligk, C., Goetze, T., Meiler, J., Kasper, S., Kopp, H.-G., Mayer, F., Haag, G. M., Luley, K., Lindig, U., Schmiegel, W., Pohl, M., Stoeckl, J., Folprecht, G., Probst, S., Prasnikar, N., Fischbach, W., Mahlberg, R., Trojan, J., Koenigsmann, M., Martens, U. M., Thuss-Patience, P., Egger, M., Block, A., Heinemann, V., Illerhaus, G., Moehler, M., Schenk, M., Kullmann, F., Behringer, D. M., Heike, M., Pink, D., Teschendorf, C., Lohr, C., Bernhard, H., Schuch, G., Rethwisch, V., von W., Ludwig F., Hartmann, J. T., Kneba, M., Daum, S., Schulmann, K., Weniger, J., Belle, S., Gaiser, T., Oduncu, F. S., Guntner, M., Hozaeel, W., Reichart, A., Jager, E., Kraus, T., Monig, S., Bechstein, W. O., Schuler, M., Schmalenberg, H., Hofheinz, R. D. (2019). Perioperative Chemotherapy with Fluorouracil plus Leucovorin, Oxaliplatin, and Docetaxel versus Fluorouracil or Capecitabine plus Cisplatin and Epirubicin for Locally Advanced, Resectable Gastric or Gastro-Oesophageal Junction Adenocarcinoma (FLOT4): A Randomised, Phase 2/3 Trial. *The Lancet*, 393 (10184): 1948–57. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32557-1
- 53 Van Hagen, P., Hulshof, M. C., van Lanschot, J. J., Steyerberg, E. W., van Berge Henegouwen, M. I., Wijnhoven, B. P., Richel, D. J., Nieuwenhuijzen, G. A., Hospers, G. A., Bonenkamp, J. J., Cuesta, M. A., Blaisse, R. J., Busch, O. R., ten Kate, F. J., Creemers, G. J., Punt, C. J., Plukker, J. T., Verheul, H. M., Spillenaar Bilgen, E. J., van Dekken, H., van der Sangen, M. J., Rozema, T., Biermann, K., Beukema, J. C., Piet, A. H., van Rij, C. M., Reinders, J. G., Tilanus, H. W., van der Gaast, A. CROSS Group. (2012). Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *New England Journal of Medicine*. May 31;366(22):2074-84. DOI: 10.1056/NEJMoa1112088.

-
- 54 Shapiro, J., van Lanschot, J. J. B., Hulshof, M. C. C. M., van Hagen, P., van Berge Henegouwen, M. I., Wijnhoven, B. P. L., van Laarhoven, H. W. M., Nieuwenhuijzen, G. A. P., Hospers, G. A. P., Bonenkamp, J. J., Cuesta, M. A., Blaisse, R. J. B., Busch, O. R. C., Ten Kate, F. J. W., Creemers, G. M., Punt, C. J. A., Plukker, J. T. M., Verheul, H. M. W., Bilgen, E. J. S., van Dekken, H., van der Sangen, M. J. C., Rozema, T., Biermann, K., Beukema, J. C., Piet, A. H. M., van Rij, C. M., Reinders, J. G., Tilanus, H. W., Steyerberg, E. W., van der Gaast, A.; CROSS study group. (2015) Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncology*. Sep;16(9):1090-1098. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00040-6.
- 55 Ryan, A. M., Power, D. G., Daly, L., Cushen, S. J., Bhuachalla, E. N., Prado, C. M. (2016). Cancer-Associated Malnutrition, Cachexia and Sarcopenia: The Skeleton in the Hospital Closet 40 Years Later. *Proceedings of the Nutrition Society*, 75 (2): 199–211. DOI: 10.1017/S002966511500419X
- 56 Fearon, K., Strasser, F., Anker, S. D., Bosaeus, I., Bruera, E., Fainsinger, R. L., Jatoi, A., Loprinzi, C., MacDonald, N., Mantovani, G., Davis, M., Muscaritoli, M., Ottery, F., Radbruch, L., Ravasco, P., Walsh, D., Wilcock, A., Kaasa, S., Baracos, V. E. (2011). Definition and Classification of Cancer Cachexia: An International Consensus. *The Lancet Oncology*, 12 (5): 489–95. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70218-7
- 57 Argilés, J. M., Busquets, S., Stemmler, B., López-Soriano, F. J. (2014). Cancer Cachexia: Understanding the Molecular Basis. *Nature Reviews Cancer*, 14 (11): 754–DOI: 10.1038/nrc3829
- 58 Dalal, S. (2019). Lipid Metabolism in Cancer Cachexia. *Annals of Palliative Medicine*, 8 (1): 13–23. DOI: 10.21037/APM.2018.10.01
- 59 Dewys, W. D., Begg, C., Lavin, P. T., Band, P. R., Bennett, J. M., Bertino, J. R., Cohen, M. H., Douglass Jr., M. H., Engstrom, P. F., Ezzdinli, E. Z., Horton, J., Johnson, G. J., Moertel, C. G., Oken, M. M., Perlia, C., Rosenbaum, C., Silverstein, C. G.,

-
- Skeel, R. T., Sponzo, R. W., Tormey, D. C. (1980). Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern cooperative oncology group. *American Journal of Medicine*, 69, 491– 497. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0149-2918\(05\)80001-3](https://doi.org/10.1016/S0149-2918(05)80001-3)
- 60 Martin, L., Senesse, P., Gioulbasanis, I., Antoun, S., Bozzetti, F., Deans, C., Strasser, F., Thoresen, L., Jagoe, R. T., Chasen, M., Lundholm, K., Bosaeus, I., Fearon, K. H., Baracos V. E. (2015). Diagnostic Criteria for the Classification of Cancer-Associated Weight Loss. *Journal of Clinical Oncology* 33 (1): 90–99. DOI: 10.1200/JCO.2014.56.1894
- 61 Bozzetti F., SCRINIO Working Group. (2009) Screening the nutritional status in oncology: a preliminary report on 1000 outpatients. *Support Care Cancer*, 17, 279–284. DOI: 10.1007/s00520-008-0476-3
- 62 Bichev, D., Treese, C., Von Winterfeld, M., Breithaupt, K., Dogan, Y., Schmidt, S. C., Daum, S., Thuss-Patience, P. C. (2015). High Impact of Histopathological Remission for Prognosis after Perioperative Chemotherapy with ECF and ECF-Like Regimens for Gastric and Gastroesophageal Adenocarcinoma. *Oncology*, 89 (2): 95–102 DOI: 10.1159/000376550.
- 63 WHO World Health Organization, Body Mass Index – BMI. Internet Seite, Zugriff am 15.01.2020 unter: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>
- 64 Becker, K., Mueller, J. D., Schulmacher, C., Ott, K., Fink, U., Busch, R., Böttcher, K., Siewert, J. R., Höfler, H. (2003). Histomorphology and Grading of Regression in Gastric Carcinoma Treated with Neoadjuvant Chemotherapy. *Cancer*, 98 (7): 1521–30. DOI: 10.1002/cncr.11660.
- 65 Fritz, C. O., Morris, P. E., Richler, J. J. (2012). Effect size estimates: current use, calculations, and interpretation. *Journal of Experimental Psychology: General*, 141(1):2-18. DOI: 10.1037/a0024338

-
- 66 Oweira, H., Schmidt, J., Mehrabi, A., Kulaksiz, H., Schneider, P., Schöb, O., Giryas, A., Abdel-Rahman, O. (2018). Validation of the eighth clinical American Joint Committee on Cancer stage grouping for esophageal cancer. *Future Oncology*. 2018 14:1, 65-75. DOI: 10.2217/fo-2017-0376
- 67 Son, T., Sun, J., Choi, S., Cho, M., Kwon, I. G., Kim, Y.-I., Cheong, J.-H., Choi, S. H., Noh, S. H., Woo, Y., Fong, Y., Park, S., Hyung, W. J. (2019). Multi-institutional validation of the 8th AJCC TNM staging system for gastric cancer: Analysis of survival data from high-volume Eastern centers and the SEER database. *Journal of Surgical Oncology*; 120: 676- 684. DOI: 10.1002/jso.25639
- 68 Smyth, E. C., Fassan, M., Cunningham, D., Allum, W. H., Okines, A. F. C., Lampis, A., Hahne, J. C., Ruge, M., Peckitt, C., Nankivell, M., Langley, R., Ghidini, M., Braconi, C., Wotherspoon, A., Grabsch, H. I., & Valeri, N. (2016). Effect of pathologic tumor response and nodal status on survival in the medical research council adjuvant gastric infusional chemotherapy trial. *Journal of Clinical Oncology*, 34(23), 2721–2727. DOI: 10.1200/JCO.2015.65.7692
- 69 Lennon, H., Sperrin, M., Badrick, E., Renehan, A. G. (2016). The Obesity Paradox in Cancer: a Review. *Current oncology reports*, 18(9), 56. DOI: 10.1007/s11912-016-0539-4
- 70 Strulov Shachar, S., Williams, G. R. (2017). The Obesity Paradox in Cancer-Moving beyond BMI. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 26 (1): 13–16. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-16-0439>.
- 71 Lee, H. H., Park, J. M., Song, K. Y., Choi, M. G., Park, C. H. (2016). Survival Impact of Postoperative Body Mass Index in Gastric Cancer Patients Undergoing Gastrectomy. *European Journal of Cancer*, 52: 129–37. DOI: 10.1016/j.ejca.2015.10.061.
- 72 Lee, J. H., Park, B., Joo, J., Kook, M.-C., Kim, Y. I., Lee, J. Y., Kim, C. G., Choi, I. J., Eom, B. W., Yoon, H. M., Ryu, K. W., Kim, Y.-W., Cho, S.-J. (2018). Body Mass Index

-
- and Mortality in Patients with Gastric Cancer: A Large Cohort Study. *Gastric Cancer*, 21 (6): 913–24. DOI: 10.1007/s10120-018-0818-x
- 73 Sakuramoto, S., Sasako, M., Yamaguchi, T., Kinoshita, T., Fujii, M., Nashimoto, A., Furukawa, H., Nakajima, T., Ohashi, Y., Imamura, H., Higashino, M., Yamamura, Y., Kurita, A., Arai, K. (2007). Adjuvant Chemotherapy for Gastric Cancer with S-1, an Oral Fluoropyrimidine. *New England Journal of Medicine* 357 (18): 1810–20. DOI: 10.1056/NEJMoa072252
- 74 Bang, Y. J., Kim, Y. W., Yang, H. K., Chung, H. C., Park, Y. K., Lee, K. H., Lee, K. W., Kim, Y. H., Noh, S.- I., Cho, J. Y., Mok, Y. J., Kim, Y. H., Ji, J., Yeh, T.-S., Button, P., Sirzén, F., Noh, S. H. (2012), Adjuvant Capecitabine and Oxaliplatin for Gastric Cancer after D2 Gastrectomy (CLASSIC): A Phase 3 Open-Label, Randomised Controlled Trial. *The Lancet*, 379 (9813): 315–21. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61873-4
- 75 Mirza, A., Pritchard, S., Welch, I. (2013). The Postoperative Component of MAGIC Chemotherapy Is Associated with Improved Prognosis Following Surgical Resection in Gastric and Gastrooesophageal Junction Adenocarcinomas. *International Journal of Surgical Oncology*, 2013:781742. DOI: 10.1155/2013/781742
- 76 Sasic, L., Blank, S., Nienhüser, H., Haag, G. M., Jäger, D., Bruckner, T., Ott, K., Schmidt, T., Ulrich, A. (2017). The Postoperative Part of Perioperative Chemotherapy Fails to Provide a Survival Benefit in Completely Resected Esophagogastric Adenocarcinoma. *Surgical Oncology*, 1–12. DOI: 10.1016/j.suronc.2017.06.001
- 77 Deans, D. A. C., Tan, B. H., Wigmore, S. J., Ross, J. A., De Beaux, A. C., Fearon, K. C. H. (2009). The Influence of Systemic Inflammation, Dietary Intake and Stage of Disease on Rate of Weight Loss in Patients with Gastro-Oesophageal Cancer. *British Journal of Cancer*, 63–69. DOI: 10.1038/sj.bjc.6604828

-
- 78 Ock, C. Y., Oh, D. Y., Lee, J., Kim, T.-Y., Lee, K. H., Han, S. W., Im, S.-A., Kim, T.-Y., Bang, Y.-J. (2016) Weight Loss at the First Month of Palliative Chemotherapy Predicts Survival Outcomes in Patients with Advanced Gastric Cancer. *Gastric Cancer* 19 (2): 597–606. DOI: 10.1007/s10120-015-0481-4
- 79 Segami, K., Aoyama, T., Kano, K., Maezawa, Y., Nakajima, T., Ikeda, K., Sato, T., Fujikawa, H., Hayashi, T., Yamada, T., Oshima, T., Yukawa, N., Rino, Y., Masuda, M., Ogata, T., Cho, H., Yoshikawa, T. (2018). Risk Factors for Severe Weight Loss at 1 Month after Gastrectomy for Gastric Cancer. *Asian Journal of Surgery*, 41 (4): 349–55. DOI: 10.1016/j.asjsur.2017.02.005
- 80 Davis, J. L., Selby, L. V., Chou, J. F., Schattner, M., Ilson D. H., Capanu, M., Brennan M. F., Coit, D. G., Strong, V. E. (2016). Patterns and Predictors of Weight Loss After Gastrectomy for Cancer. *Annals of Surgical Oncology*, 23, 1639–1645. DOI: 10.1245/s10434-015-5065-3
- 81 Aoyama, T., Yoshikawa, T., Shirai, J., Hayashi, T., Yamada, T., Tsuchida, K., Hasegawa, S., Cho, H., Yukawa, N., Oshima T., Rino Y., Masuda M., Tsuburaya, A. (2013). Body Weight Loss after Surgery Is an Independent Risk Factor for Continuation of S-1 Adjuvant Chemotherapy for Gastric Cancer. *Annals of Surgical Oncology*, 20 (6): 2000–2006. DOI: 10.1245/s10434-012-2776-6
- 82 Yu, W., Seo, B. Y., Chung, H. Y. (2002). Postoperative Body-Weight Loss and Survival after Curative Resection for Gastric Cancer. *British Journal of Surgery*, 467–70. DOI: 10.1046/j.0007-1323.2001.02046.x
- 83 Kubo, H., Komatsu, S., Ichikawa, S., Kawaguchi, T., Kosuga, T., Okamoto, K., Konishi, H., Shiozaki, A., Fujiwara, H., Otsuji, E. (2016). Impact of Body Weight Loss on Recurrence After Curative Gastrectomy for Gastric Cancer. *Anticancer Research* 36 (2): 807–13. PMID: 26851044
- 84 Nozoe, T., Ninomiya, M., Maeda, T., Matsukuma, A., Nakashima, H., Ezaki, T. (2010). Prognostic Nutritional Index: A Tool to Predict the Biological Aggressiveness of Gas-

-
- tric Carcinoma. *Surgery Today* 40 (5): 440–43. DOI: 10.1007/s00595-009-4065-y
- 85 Liu, X., Qiu, H., Kong, P., Zhou, Z., Sun, X. (2017). Gastric Cancer, Nutritional Status, and Outcome. *OncoTargets and Therapy*, 10: 2107–14. DOI: 10.2147/OTT.S132432
- 86 Kuwada, K., Kuroda, S., Kikuchi, S., Yoshida, R., Nishizaki, M., Kagawa, S., Fujiwara, T. (2019). Clinical Impact of Sarcopenia on Gastric Cancer. *Anticancer Research*, 39 (5), 2241–49. DOI: 10.21873/anticancer.13340.
- 87 Koch, C., Reitz, C., Schreckenbach, T., Eichler, K., Filmann, N., Al-Batran, S.-E., Götze, T., Zeuzem, S., Bechstein, W. O., Kraus, T., Bojunga, J., Dux, M., Trojan, J., Blumenstein, I. (2019). Sarcopenia as a prognostic factor for survival in patients with locally advanced gastroesophageal adenocarcinoma. *PloS one*, 14(10), e0223613. DOI: 10.1371/journal.pone.0223613

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Alessandro Lorusso, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Prognostische Bedeutung des Gewichts und des Gewichtsverlustes während einer multimodalen Therapie von ösophagogastralen Tumoren [Prognostic relevance of weight and weight loss during a multimodal therapy for oesophagogastric tumours] 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/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer

unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

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

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

Publikationsliste

Forcina, A., Lupo-Stanghellini, M. T., Greco, R., **Lorusso, A.**, Clerici, D., Peccatori, J., Bernardi, M., Lunghi, F., Marcatti, M., Camba, L., Guggiari, E., Assanelli, A., Bondanza, A., Carrabba, M., Marktél, S., Corti, C., Ciceri, F. (2011). Cardiovascular Risk: Analysis of Known Factors in Patients After Treosulfan-Based Conditioning for Haploidentical and HLA-Identical Stem Cell Transplantation. *Blood* 118(21):4471-4471. <https://doi.org/10.1182/blood.V118.21.4471.4471>

Lorusso, A., Crocchiolo, R., Messina, C., Giglio, F., Forcina, A., Mastaglio, S., Lupo-Stanghellini, M. T., Assanelli, A., Gattillo, S., Fleischhauer, K., Marcatti, M., Corti, M., Bernardi, M., Bonini, C., Ciceri, F., Peccatori, J. (2012). Full Dose Treosulfan Based Reduced Toxicity Conditioning Regimen in Allogeneic Stem Cell Transplantation: Results in 123 Patients. *Blood* 120 (21): 3139. <https://doi.org/10.1182/blood.V120.21.3139.3139>

Crotta, A., **Lorusso, A.**, Martinelli, G., Cortelazzo, S., Pinazzi, M.B., La Nasa, G., Foà, R., Santarone, S., Rambaldi, A., Gallamini, A., Fanin, R., Merli, F., Carella, A. M., Corti, C., Ruggeri, A., Marcatti, M., Lupo-Stanghellini, M.T., Assanelli, A., Messina, C., Bernardi, M., Ciceri, F., Peccatori, J. (2012) Oral 259, Abstracts of the 38th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, *Bone Marrow Transplantation* S1: 1-87 S46. <https://doi.org/10.1038/bmt.2012.36>

Peccatori, J., Forcina, A., Clerici, A., Crocchiolo, R., Vago, L., Lupo-Stanghellini, M. T., Noviello, M., Messina, C., Crotta, A., Assanelli, A., Marktél, S., Olek, S., Mastaglio, S., Giglio, F., Crucitti, L., **Lorusso, A.**, Guggiari, E., Lunghi, F., Carrabba, M., Tassara, M., Battaglia, M., Ferraro, A., Carbone, M. R., Oliveira, G., Roncarolo, M. G., Rossini, S., Bernardi, M., Corti, C., Marcatti, M., Patriarca, F., Zecca, M., Locatelli, F., Bordignon, C., Fleischhauer, K., Bondanza, A., Bonini C., Ciceri, F. (2015). Sirolimus-Based Graft-versus-Host Disease Prophylaxis Promotes the in Vivo Expansion of Regulatory T Cells and Permits Peripheral Blood Stem Cell Transplantation from Haploidentical Donors. *Leukemia* 29 (2): 396–405. <https://doi.org/10.1038/leu.2014.180>.

Danksagung

Ich möchte mich hier bei den Personen, die dieser Arbeit ermöglicht haben, herzlich bedanken.

Für die Unterstützung und das Vertrauen als Mitbetreuer und Hauptmotivator dieser Arbeit möchte ich Herrn Prof. Dr. Lars Bullinger danken, ohne den dieser Dissertation nicht gäbe.

Herrn Priv.-Doz. Dr. Peter Thuss-Patience bin ich besonders dankbar für seine kompetente und konstante Beratung sowie für die großartige Zusammenarbeit im klinischen und wissenschaftlichen Bereich.

Ich bedanke mich auch bei dem Mitbetreuer Priv.-Doz. Dr. Pelzer für den nützlichen Ideenaustausch.

Insbesondere möchte ich mich bei allen Kolleg*innen der hämato-onkologischen Klinik bedanken, insbesondere bei Frau Dr. med. Anica Högner, Herrn Dr. med. Livius Penter und Frau Dr. med. Maren Schmiester.

Meiner Freundin Frau Marie-Luise Tischer bin ich für ihre liebevolle Geduld und ihre geistige Unterstützung dankbar.

Nicht zuletzt bin ich meiner Familie sehr dankbar. Ich bin so glücklich, solche Vorbilder in meinem Leben zu haben.



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Name, Vorname: Lorusso, Alessandro

Emailadresse: alessandro.lorusso@charite.de

Matrikelnummer:

PromotionsbetreuerIn: PD Dr. Peter Thuß-Patience

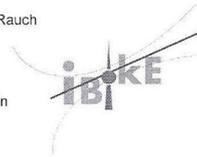
Promotionsinstitution/Klinik: Medizinische Klinik m.S.
Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie

Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie (iBikE)

Direktor: Prof. Dr. Geraldine Rauch

Postanschrift:
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin
Besucheranschrift:
Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin

Tel. +49 (0)30 450 562171
geraldine.rauch@charite.de
<https://biometrie.charite.de/>



Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Herr/Frau *Alessandro Lorusso* innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und Klinische Epidemiologie (iBikE) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 24.09.2019
- Termin 2: 30.09.2019

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Besprechung zu *bivariaten Analysen mittels Kreuztabellen*
- Besprechung zu *Analyse von Survival-Daten mittels Cox-Regression*
- Sichtung und Interpretation der Ergebnisse
- Hinweis auf Besonderheit bei Einbezug zeitabhängiger Kovariate in Regressionsrechnung

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 28.02.20

Name des Beraters/der Beraterin:

Unterschrift Berater

Name, Vorname: Lorusso, Alessandro
Emailadresse: alessandro.lorusso@charite.de
Matrikelnummer:
PromotionsbetreuerIn: PD Dr. med. P. Thuss-Patience
Promotionsinstitution/Klinik: Hämatologie/Onkologie

Postanschrift:
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin
Besucheranschrift:
Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin

Tel. +49 (0)30 450 562171
geraldine.rauch@charite.de
<https://biometrie.charite.de/>



Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Herr Alessandro Lorusso innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und Klinische Epidemiologie (iBikE) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- 16.04.2021

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Verwendung multivariabler Regressionsmodelle zur Modellierung mehrerer Einflussfaktoren.

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 19.04.2021

Name des Beraters: Dario Zocholl

Unterschrift BeraterIn, Institutsstempel