

Aus der Klinik für Hämatologie und Onkologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Auswirkung der postoperativen Chemotherapie auf das  
krankheitsfreie und Gesamtüberleben von Patienten mit  
Adenokarzinom des Magens und des gastroösophagealen  
Übergangs

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Ines Iacovella

aus Guardiagrele (Italien)

Datum der Promotion: 06.03.2020

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b>	.7
1.1 Epidemiologie	.7
1.2 Risikofaktoren	.8
1.3 Tumorklassifikation	.10
1.4 Diagnostik und Staging	.11
1.5 Therapie und Prognose	.14
<b>2. Zielsetzung</b>	.18
<b>3. Material und Methoden</b>	.18
<b>4. Ergebnisse</b>	.23
4.1. Patientencharakteristika	.23
4.2. Krankheitscharakteristika	.23
4.2.1. Histologie	.23
4.2.2. Lokalisation	.23
4.2.3. Tumorstadium	.23
4.3. Chemotherapie	.27
4.4. Postoperative Komplikationen und Todesursache	.30
4.5. Homogene Patientengruppe	.31
4.6 Analyse des Gesamtüberlebens und des krankheitsfreien Überlebens	.33
<b>6. Diskussion</b>	.45
<b>7. Zusammenfassung</b>	.52
<b>8. Literaturverzeichnis</b>	.54

# Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Einteilung des Magenkarzinoms nach Laurén

Tabelle 2: TNM Klassifikation

Tabelle 3: Stadiengruppierung

Tabelle 4. Patientencharakteristika

Tabelle 5. Chemotherapie

Tabelle 6. N Stadium baseline mit und ohne postOP Chemotherapie

Tabelle 7. Komplikationen

Tabelle 8. Todesursachen

Tabelle 9. Homogene Patientengruppe

---

Fig.1 : Gesamtüberleben (OS).

Fig. 2: Krankheitsfreies Überleben (DFS).

Fig.3 Medianes OS (Patienten mit allen geplanten postoperativen Zyklen in voller Dosis)

Fig. 4 Medianes DFS (Patienten mit allen geplanten postoperativen Zyklen in voller Dosis)

Fig. 5 Medianes OS (Patientengruppe nach ypN Stadium und postoperativer Chemotherapie)

Fig 6.

Medianes DFS (Patientengruppe nach ypN Stadium und postoperativer Chemotherapie)

Fig. 7 Median OS (N Baseline)

Fig. 8 Median DFS (N Baseline)

Fig. 9. Tumor-spezifisches OS

Fig. 10. Gesamtüberleben und krankheitsfreies Überleben nach pathologischem Regressiongrad nach Becker

## **Abstract (English)**

### **Aims:**

Perioperative chemotherapy has become the standard of treatment for patients undergoing curative resection for gastric and gastroesophageal junction (GOJ) cancers. Less than 50% of patients receive postoperative chemotherapy. The importance of the postoperative component of this regimen is uncertain. The aim of this study was to compare overall survival and disease free survival in patients who have received preoperative and postoperative chemotherapies with those patients completing only neoadjuvant chemotherapy.

### **Methods:**

124 patients with gastric and GOJ adenocarcinomas who started on a perioperative chemotherapy treatment concept were retrospectively studied. All patients underwent potentially curative surgical resection. The histo-pathological, demographic, and survival data were collected for all patients. The outcome was compared between patients who continued with postoperative chemotherapy versus those who did not.

### **Results:**

Patients who have received both preoperative and postoperative chemotherapy had significantly improved overall survival (median OS 35.7 mo. [95%CI 0-73.6] vs. 19.2 mo. [95%CI 7.8-30.4];  $p=0.002$ ), DFS was also significantly improved (median DFS 28.0 mo. [95%CI 0-62.4] vs. 19.0 mo. [95%CI 10.5-27.5];  $p=0.008$ ). The two patient groups did not differ in age, tumor stage and performance status at baseline or rate of postoperative complications. Patients with positive lymph nodes at baseline who then received both pre- and postoperative chemotherapy showed a significantly improved overall survival ( $p < 0.001$ ) compared to those who only received preoperative chemotherapy.

Looking at cancer-specific survival, there was no significant benefit of continuing postoperative chemotherapy ( $p=0.17$ ). Patients with pathological evidence of lymph node metastases at the time of surgical resection receiving perioperative chemotherapy had no significantly improved OS ( $p=0.09$ ) nor a significantly prolonged DFS ( $p=0.14$ ) compared to preoperative chemotherapy alone.

**Conclusions:**

Patients with resectable gastro-oesophageal carcinoma who received postoperative chemotherapy in addition to preoperative chemotherapy had an improved OS and DFS compared to patients who only received preoperative chemotherapy. Therefore, the perioperative chemotherapy concept should remain the standard treatment. However, since cancer-specific survival was not improved and patients still having positive lymph nodes at the time of surgical resection did not seem to benefit from postoperative chemotherapy, further studies are warranted to assess the impact of postoperative chemotherapy.

## **Abstract (Deutsch)**

### **Einleitung:**

Die perioperative Chemotherapie ist die Standardtherapie für Patienten mit Adenokarzinom des Magens und des gastroösophagealen Übergangs, bei denen eine potentiell kurative Resektion geplant ist. Weniger als 50% der Patienten können die komplette postoperative Chemotherapie erhalten. Die Bedeutung der postoperativen Komponente dieser multimodalen Therapie bleibt unklar. Ziel dieser Studie war, Patienten die präoperative und postoperative Chemotherapie bekamen mit Patienten, die nur präoperative Chemotherapie erhielten hinsichtlich des Gesamtüberlebens und des krankheitsfreien Überlebens zu vergleichen.

### **Methodik:**

Wir haben 124 Patienten mit Adenokarzinom des Magens und des gastroösophagealen Übergangs, die mit einem perioperativen Chemotherapie-Therapiekonzept begannen und einer potentiell kurativen Resektion unterzogen wurden retrospektiv studiert. Für alle Patienten wurden histopathologische, demographische Daten, sowie Daten über das Überleben und das Eintreten von Rezidiven erhoben.

### **Ergebnisse:**

Patienten die prä- und postoperative Chemotherapie erhielten, haben ein signifikant besseres Gesamtüberleben (OS) (medianes OS 35.7 Mo. [95%CI 0-73.6] vs. 19.2 Mo. [95%CI 7.8-30.4];  $p=0.002$ ) verglichen mit den Patienten, die nur die präoperative Chemotherapie erhalten haben. Das krankheitsfreie Überleben (DFS) zeigte sich ebenfalls signifikant verbessert (medianes DFS 28.0 Mo. [95%CI 0-62.4] vs. 19.0 Mo. [95%CI 10.5-27.5];  $p=0.008$ ). Die zwei Behandlungsgruppen unterschieden sich nicht in Alter, Tumorstadium, postoperativen Komplikationen, Performance Status. Patienten mit positiven Lymphknoten bei Erstdiagnose, die prä- und postoperative Chemotherapie erhalten haben, zeigten ein signifikant längeres Gesamtüberleben im Vergleich zu denen, die nur präoperative Chemotherapie erhalten hatten ( $p < 0.001$ ). Bzgl. das tumorspezifische Überleben, zeigte sich kein Vorteil für Patienten, die mit postoperativer Chemotherapie fortgesetzt haben ( $p=0,17$ ).

Patienten mit positiven Lymphknoten im chirurgischem Resektat, die prä- und postoperative Chemotherapie erhielten, hatten kein verbessertes Gesamtüberleben

( $p=0.09$ ) oder krankheitsfreies Überleben ( $p=0,17$ ) im Vergleich zu Patienten die nur präoperative Chemotherapie bekommen haben.

**Schlussfolgerung:**

Patienten mit resektablem Adenokarzinom des Magens und des gastroösophagealen Übergangs, die prä- und postoperative Chemotherapie bekommen haben, hatten ein signifikant verlängertes Gesamtüberleben und krankheitsfreies Überleben im Vergleich zu Patienten mit alleiniger präoperativen Chemotherapie, daher sollte die perioperative Chemotherapie der Standard bleiben. Allerdings war das tumorspezifische Überleben nicht signifikant verlängert und Patienten mit positiven Lymphknoten nach der präoperativen Behandlung zum Operationszeitpunkt haben von der postoperativen Therapie nicht profitiert, daher sollte die Bedeutung der postoperativen Chemotherapie in weiteren Studien analysiert werden.

# 1. Einleitung

## 1.1 Epidemiologie

In Deutschland war das Magenkarzinom im Jahr 2012 die neunhäufigste Tumorerkrankung bei Frauen und achthäufigste bei den Männern. Damit gehört diese Erkrankung zu den häufigsten tumorbedingten Todesursachen. Seit mehr als 30 Jahren sinken jedoch in Deutschland – wie in anderen Industrienationen auch – die Neuerkrankungs- und Sterberaten kontinuierlich.<sup>1</sup> Dieser Rückgang hält weiter an und ist vermutlich auf veränderte Lebens- und Ernährungsgewohnheiten zurückzuführen. Das Magenkarzinom gehört zu den wenigen Karzinomarten, deren Häufigkeit in westlichen Ländern in den letzten 50 Jahren abgenommen hat. Die altersstandardisierte Inzidenz in Deutschland ist allein zwischen 1990 und 2004 bei Frauen um 38 % und bei Männern um 30 % zurückgegangen.<sup>1</sup>

Weltweit stellt das Magenkarzinom trotz abnehmender Inzidenz in vielen Industriestaaten die zweithäufigste Todesursache maligner Erkrankungen dar<sup>3</sup>. Während die Inzidenz des distalen Magenkarzinoms seit mehreren Jahrzehnten kontinuierlich abnimmt, steigt die Häufigkeit proximaler (ösophagogastraler Übergangs-) Karzinome hingegen an<sup>4, 5, 6</sup>.

Weltweit finden sich erhebliche Häufigkeitsunterschiede in den Mortalitätsraten, die teilweise ethnisch sowie durch Umweltfaktoren bedingt sind.

Der Rückgang der Inzidenz ist nicht das Ergebnis neuerer Therapien, sondern beruht wohl vor allem auf den stetig verbesserten Ernährungsgewohnheiten in den letzten Jahrzehnten sowie einer effektiveren Diagnostik und Therapie möglicher Präkanzerosen und Risikofaktoren.<sup>1</sup>

Das mittlere Erkrankungsalter liegt mit 72 Jahren bei Männern und 75 Jahren bei Frauen vergleichsweise hoch. Immer noch muss mehr als 1 % der Bevölkerung an Magenkrebs versterben.

In Deutschland stand das Magenkarzinom 2012 bei Männern mit 4,8% aller Krebstodesursachen hinter Karzinomerkrankungen von Lunge, Darm, Prostata und Pankreas an fünfter Stelle, bei Frauen mit 4,2 % hinter Karzinomerkrankungen von

Mamma, Darm, Lunge, Pankreas und Ovar an 6. Stelle. Im selben Jahr erkrankten in Deutschland ca. 9.180 Männer und ca. 6.460 Frauen an einem Magenkarzinom, es verstarben 5.770 Männer und 4.208 Frauen.<sup>1</sup>

Die Überlebensaussichten mit Magenkrebs haben sich in letzter Zeit zwar verbessert, im Vergleich mit anderen Krebserkrankungen sind sie jedoch weiterhin eher ungünstig. Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten liegen bei 32% bei Männern und 33% bei Frauen. Diese beschreiben die Wahrscheinlichkeit, die nächsten fünf Jahre zu überleben - im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung.

Etwa zwei Drittel aller Erkrankungen werden demnach in einem fortgeschrittenen Stadium (T3–T4) entdeckt.<sup>1</sup>

Das Erkrankungsrisiko für Männer ist im Vergleich zum weiblichen Geschlecht ungefähr doppelt so hoch, Erkrankungen vor dem 40. Lebensjahr sind sehr selten (Kulig et al., 2008). Geographische Unterschiede bei der Inzidenz des Magenkarzinoms sind auffällig. So ist beispielsweise das Magenkarzinom in Japan, Kolumbien und Finnland weitaus häufiger als in Westeuropa. Weltweit lassen sich allerdings erhebliche Unterschiede in den Mortalitätsraten in Bezug auf das Magenkarzinom feststellen. So weisen zum Beispiel Japan, Bolivien, Portugal, Ungarn und Polen sehr hohe Mortalitätsraten auf, dahingegen beschreiben die USA, Schweden und Frankreich die niedrigsten Raten. Als Ursache für diese Unterschiede werden ethnische Faktoren und Umwelteinflüsse diskutiert (Krebstodesursachenstatistik, 2005).

## **1.2 Risikofaktoren**

Das Magenkarzinom ist eine multifaktorielle Erkrankung, bei der die Infektion mit *H. pylori* den wichtigsten Risikofaktor darstellt. Seit 1994 ist *H. pylori* durch die WHO (Weltgesundheitsorganisation) als Klasse I Karzinogen anerkannt<sup>7</sup>.

Die Nachweise für das Risiko gibt es aus epidemiologischen, histologischen und molekularbiologischen Untersuchungen sowie aus Tiermodellen und Therapiestudien<sup>8</sup>.

Epidemiologische Studien zeigten ein um den Faktor 2-3 erhöhtes Risiko für ein Magenkarzinom durch die Infektion mit *H. pylori*. Später konnte durch Populationsbasierte Fall-Kontroll-Studien gezeigt werden, dass das OR von 2,2 für distale Magenkarzinome bei *H. pylori*-positiven Patienten auf 21 (95% KI, 8,3-53,4) ansteigt,

wenn ein spezieller Immunoblot gegen CagA-Antikörper, die nach einer Infektion länger persistieren, mit in die Analyse einbezogen wird<sup>9</sup>.

So sind 70% der Nicht-Kardia-Karzinome auf die Infektion zurückzuführen.<sup>10, 11</sup>

Die Infektion mit *H. pylori* induziert immer eine chronische Gastritis. Bei einem Teil der Patienten kommt es zu einer Progression, die über eine atrophische Gastritis und eine intestinale Metaplasie zu einem Magenkarzinom führen kann<sup>3</sup>

*H. pylori* stellt auch für das Magenkarzinom vom diffusen Typ einen Risikofaktor dar. Im Tiermodell konnte die Induktion gut-differenzierter Magenkarzinome durch die Infektion mit *H. pylori* erstmals gezeigt<sup>12, 3</sup>.

Bei Patienten mit ausgeprägter Atrophie, Korpus-prädominanter Gastritis oder intestinaler Metaplasie zeigte sich ein signifikant erhöhtes Risiko<sup>5</sup>.

Die Häufigkeit der Gastritis durch *H. pylori*-Gastritis innerhalb einer Population korreliert mit dem Magenkarzinomrisiko<sup>13</sup>. Die Eradikation von *H. pylori* hat das Potenzial, die Entwicklung eines Magenkarzinoms zu verhindern<sup>14</sup>.

Die Eradikation sollte zu einem Zeitpunkt geschehen, an dem noch keine präneoplastischen Läsionen entstanden sind. Allerdings konnte in einer Studie gezeigt werden, dass auch sehr spät in dem Prozess der malignen Transformation noch ein positiver Effekt durch eine *H. pylori*-Eradikation zu erwarten ist<sup>4</sup>.

Laut den neuen Leitlinien vom Jahr 2016 sollte die *Helicobacter pylori*-Eradikation mit dem Ziel der Magenkarzinomprophylaxe bei Risikopersonen durchgeführt werden.<sup>15</sup>

Risikofaktoren sind eine Pan- oder korpusdominante Gastritis, eine positive Familienanamnese (erstgradig Verwandte von Magenkarzinompatienten), frühere Magenneoplasien, endoskopische Resektion oder Magenteilresektion bei Magenadenom oder Frühkarzinom; MALT-Lymphom, PPI-Langzeitmedikation > 1 Jahr, Atrophie und/oder intestinale Metaplasie ausgedehnte, multifokale Atrophie.<sup>10</sup>

Weitere wichtige Risikofaktoren für das distale Magenkarzinom sind Alter, niedriger sozioökonomischer Status, Tabakrauchen, Alkoholkonsum, familiäre Belastung, stadtgehabte Magenoperationen, perniziöse Anämie, Leben in einer Hochrisikopopulation sowie Ernährungs- und Umweltfaktoren.

Übergewicht ist ein Risikofaktor für Karzinome des ösophagogastralen Überganges. Für das distale Magenkarzinom stellt das Übergewicht keinen signifikanten Risikofaktor dar.<sup>16</sup>

Es gibt Hinweise auf eine Assoziation zwischen einer gastroösophagealen Refluxkrankheit (GERD) und der Entstehung eines Adenokarzinoms des Magens (AEG II und III).<sup>17 18</sup>

Verwandte ersten Grades von Patienten mit einem Magenkarzinom haben ein im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöhtes Risiko, ebenfalls an einem Magenkarzinom zu erkranken.<sup>19 20</sup>

Ein frühes Erkrankungsalter, das Vorliegen eines diffusen Magenkarzinoms und eine familiäre Häufung sind Hinweise auf das Vorliegen eines hereditären diffusen Magenkarzinoms.<sup>21 22</sup>

### **1.3. Tumorklassifikation**

Magenkarzinome können wie folgt nach der Lokalisation eingeteilt werden: Korpus, Kardial-subkardial-Fundus, Angulusfalte-Antrum-Pylorus, gesamter Magen. Tumore der gastroösophagealen Übergang (AEG) sind in nach ihrer Lokalisation in 3 Typen klassifiziert: AEG I: Tumorzentrum oder Hauptteil der Tumormasse im distalen Ösophagus

AEG II: (Kardia-Karzinom.) Tumorzentrum oder Tumormasse direkt am Übergang

AEG III: Tumorzentrum innerhalb des Magens, hier ist die Abgrenzung zum subkardialen, eigentlichen Magenkarzinom zu treffen.

Histopathologisch werden Magenkarzinome gemäß der WHO- Klassifikation von 2000 in Adeno-, Adenosquamöse-, Plattenepithel-, kleinzellige- und undifferenzierte Karzinome eingeteilt<sup>23</sup>. Zu den Adenokarzinomen zählen tubuläre, papilläre, muzinöse und Siegelringzellkarzinome. Die Klassifikation der Magenkarzinome nach Lauren in den intestinalen und diffusen Typen dient als Grundlage für die histopathologische Beurteilung<sup>24</sup>. Karzinome, die beide Tumortypen aufweisen sind als Mischtyp zu klassifizieren. (s. Tabelle 1)

**Tabelle 1.** Einteilung des Magenkarzinoms nach Laurén (1965) (Hirner und Weise 2008)

	Intestinaler Typ	Diffuser Typ
Differenzierung	vergleichsweise gut	weitgehend aufgehoben
Abgrenzung	relativ scharf	unscharf
Ausbreitung	jenseits der makroskopischen Grenze nur wenige Millimeter	diffuse Durchsetzung der makroskopisch unauffälligen Randbezirke

#### 1.4 Diagnostik und Staging

Die Ösophagogastroduodenoskopie mit Biopsie stellt die Methode der Wahl für die Diagnose des Magenkarzinoms dar. Die Biopsie sollte durch einen erfahrenen Pathologen überprüft werden.

In Asien wird die Diagnose häufig in früheren Stadien gestellt als in Europa und anderen nicht-asiatischen Ländern. In Japan und Korea, wo die Inzidenz des Magenkarzinoms besonders hoch ist, wird routinemäßig ein endoskopisches Screening durchgeführt.

In Deutschland wird bei jeder Endoskopie die Durchführung von Biopsien empfohlen. Bei V.a. auf ein Malignom des Magens sollte ein Minimum von 8 Biopsien aus allen suspekten Arealen entnommen werden.<sup>21</sup>

Symptome treten in der Regel nur in fortgeschrittenen Stadien auf. Mögliche klinische Zeichen sind: Gewichtsverlust, Übelkeit und Erbrechen, Dyspepsie, Dysphagie,

Völlegefühl, Anorexie ohne offensichtliche Ursache, Gastrointestinale Blutungen, Ikterus, Aszites z.B. bei Peritonealkarzinose.

Ein genaues Staging ist entscheidend um für jeden Patienten die korrekte Behandlung auszuwählen. (Tabelle 2 und 3)

#### *-CT und B-Sonographie*

Zum initialen Staging gehören eine B-Bild-Sonografie des Abdomens zum Ausschluss von Lebermetastasen, eine Computertomographie (CT) von Thorax, Abdomen und Becken. Bei Patienten mit Tumoren des gastroösophagealen Übergang sollte auch eine Bildgebung des Halses erfolgen. Die B-Bild-Sonografie hat eine Sensitivität von etwa 53 – 81% sowie eine

Spezifität von 59 – 98% zum Nachweis von Lebermetastasen<sup>25</sup>.

#### *-EUS*

Eine endoskopische Sonographie zu genauerem T-Staging und Identifikation der lokalen Lymphknoten sollte Bestandteil des Stagings sein.

Die diagnostische Genauigkeit des T-Stagings variierte zwischen 65% und 92%.<sup>26</sup> In einer Metaanalyse von 22 Studien zeigte sich eine Sensitivität bzw. Spezifität für das endosonografische T-Staging von 88,1 bzw. 100% für ein T1 Stadium, 82,3 bzw. 95,6% für T2, 89,7 bzw. 94,7% für T3 und 99,2 bzw. 96,7% für T4<sup>27</sup>. Die T-Kategorie wird im EUS ähnlich wie in der CT etwas häufiger überschätzt als unterschätzt<sup>28</sup>.

Die Computertomografie (CT) sollte als kontrastmittelverstärkte Untersuchung von Thorax und Abdomen durchgeführt werden. Die Schichtdicke sollte  $\leq 3$  mm betragen.

#### *-Laparoskopie*

Die Durchführung einer diagnostischen Laparoskopie  $\pm$  peritonealer Zytologie ist ab Stadium IB zum Ausschluss von Peritonealmetastasen empfohlen, insbesondere für Patienten mit T3/T4 Tumoren. Die Stadieneinteilung der Karzinome des gastroösophagealen Übergangs und des Magens soll nach der jeweils aktuellen TNM-Klassifikation der UICC (Union for International Cancer Control) erfolgen<sup>29 30</sup>.

**Tabelle 2: TNM Klassifikation**

<b>T</b>	<b>Primärtumor</b>
<b>Tx</b>	nicht beurteilter
<b>Tis</b>	Karzinoma in situ ohne Infiltration der Lamina propria
<b>T1a</b>	Infiltration Mukosa und Lamina propria
<b>T1b</b>	Infiltration Submukosa
<b>T2a</b>	Infiltration von Muskularis propria
<b>T2b</b>	Infiltration von Subserosa
<b>T3</b>	Infiltration Serosa, Peritoneum viszerale
<b>T4</b>	Infiltration von Nachbarstrukturen

**Tabelle 3: Stadiengruppierung**

Stadium	T	N	M
<b>0</b>	Tis	N0	M0
<b>IA</b>	T1	N0	M0
<b>IB</b>	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
<b>II</b>	T1	N2	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
<b>IIIA</b>	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
<b>IIIB</b>	T3	N2	M0
<b>IV</b>	T4	jedes N	M0
	jedes T	jedes N	M1

## 1.5 Therapie und Prognose

Die Grundlagen der Therapie des Magenkarzinoms in kurativer Intention sind die chirurgische Resektion und die perioperative Chemotherapie.

Oberflächliche Magenkarzinome, die auf die Mukosa begrenzt sind (T1aN0M0) mit nicht ulzerierten Läsionen <2 cm und gutem oder mäßigem Differenzierungsgrad (G1/G2) können mit einer endoskopischen Resektion behandelt werden.<sup>31</sup> Das Risiko für lokale Lymphknotenmetastasen in diesem Fall ist praktisch Null.

### *-Chirurgie*

Eine radikale Resektion ist potentiell kurativ, besonders in früheren Stadien. Allerdings präsentieren sich die Mehrheit der Patienten mit einem Rezidiv nach alleiniger chirurgischer Behandlung, daher ist für Stadien ≥ IB eine multimodale Therapie mit Chirurgie und perioperative Chemotherapie aktuell der Standard.<sup>21</sup>

Der Standard für die operative Behandlung ist die En-Bloc Gastrektomie mit Entfernung der regionären Lymphknoten von Kompartiment I und II (D2-Lymphadenektomie),<sup>32 33</sup>  
<sup>34 35 36 37</sup> durchgeführt in Zentren mit hoher Fallzahl.<sup>38 39</sup>

Um tumorfreie Resektionsränder (R0) zu erzielen ist ein proximaler Sicherheitsabstand am Magen von 5 cm (intestinaler Typ n. Laurén) bzw. 8 cm (diffuser Typ n. Laurén) einzuhalten.

Bei einem Adenokarzinom des ösophagogastralen Übergangs wird zum Erreichen einer

R 0-Resektio zusätzlich eine distale Ösophagusresektion notwendig.

Eine Routine-Splenektomie ist nicht indiziert.<sup>40</sup>

### *-Chemotherapie*

Eine Platin- und Fluoropyrimidin-basierte perioperative Chemotherapie (präoperativ und postoperativ fortgesetzt) ist bei lokalisierten Adenokarzinomen des Magens oder ösophagogastralen Übergangs empfohlen.

Die MAGIC-Studie<sup>56</sup> von Cunningham et. al weist nach 5 Jahren eine Verbesserung

des Gesamtüberlebens um 12,5% (36 vs. 23%) auf, für Patienten mit resektablem Magenkarzinom, die mit einer perioperativen Chemotherapie behandelt wurden (vs. alleinige chirurgische Behandlung). Als Chemotherapie wurde eine Kombination aus infusionalem 5-Fluorouracil (5-FU), Cisplatin und Epirubicin (ECF-Regime) verwendet. Eine französische Studie von 2011 hat ähnliche Ergebnisse gezeigt<sup>41</sup>. Die Magic Studie rekrutierte hauptsächlich Patienten mit Magenkarzinom, die französische Studie Patienten mit proximalen (AEG) Tumoren. Daher kann die perioperative Chemotherapie für beide Lokalisationen empfohlen werden.

Die FLOT4 Studie<sup>42</sup> der deutschen AIO Gruppe hat eine präoperative Chemotherapie mit FLOT (Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin, Docetaxel) versus ECF/X verglichen und konnte eine verbesserte pathologische Regression für das FLOT Regimen (15.6% versus 5.8%) zeigen. In 2017 wurden auch die Ergebnisse bezüglich des Gesamtüberlebens präsentiert und zeigten einen signifikanten Überlebensvorteil durch FLOT prä und postoperativ. Das FLOT Regimen zeigte auch eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (Hazard Ratio 0,75; Median 12 Monate) und eine Erhöhung der Gesamtüberlebenszeit (Hazard Ratio 0,77; Median 15 Monate)<sup>43</sup>

Derzeit liegen keine Daten vor, die die Anwendung von HER2-neu Blockade (Trastuzumab, Pertuzumab) oder Inhibitoren der Angiogenese (Ramucirumab) in der kurativen Situation unterstützten.

Auch wenn eine peri-operative Chemotherapie aktuell der Standard in Deutschland darstellt, die also aus einer prä- und post-operativen Phase besteht, es gibt häufig Probleme in der Durchführung der post-operativen Chemotherapie.

In der Magic Studie<sup>56</sup>, von den Patienten, die in den Chemotherapie-Arm randomisiert wurden, 86 % haben die präoperative Chemotherapie komplett erhalten, und nur 41.6 % (104 von 250) haben auch die postoperative Chemotherapie bekommen.

In der französischen Studie von Ychou et al.<sup>36</sup>, von den 109 Patienten die mit der präoperativen Chemotherapie begonnen hatten, nur 54 (50%) haben auch die postoperative Chemotherapie erhalten.

Auch in der FLOT Studie<sup>37</sup> nur ein Anteil von <50% der Patienten konnten die postoperative Therapie erhalten.

Gründen für den Therapieabbruch waren Krankheitsprogression oder Tod, Patientenwunsch, postoperative Komplikationen, Probleme mit dem zentralen venösen Zugang, Verschlechterung des Allgemeinzustandes oder der Komorbidität.

Im Allgemein kann man sagen, dass die postoperative Chemotherapie schlechter vertragen als die präoperative Komponente wird, wegen schlechtem postoperativem AZ und andere postOP Komplikationen.

Eine Arbeit von Fazio, Biffi et al<sup>44</sup>. hat eine alleinige präoperative Therapie mit einer alleinigen postoperativen Therapie verglichen und hat gezeigt, dass viel weniger Leute auch ohne chemotherapeutische Vorbehandlung keine postoperative Therapie erhalten können.

In dieser Studie, 12 von den 35 Patienten (34,3%) im Arm für postoperative Therapie konnten die Studien-Chemotherapie nicht erhalten.

Auch in diesem Fall Gründe waren: Tumorprogress/Metastasen an der Laparotomie, chirurgische Komplikationen, Patientenwunsch, ärztliche Entscheidung nach AZ Verschlechterung.

Es gibt ebenfalls keine prospektive Studie, die eine alleinige prä-operative Chemotherapie mit einer peri-operativen Chemotherapie (prä-operativ begonnen und postoperativ fortgesetzt) vergleicht.

Aktuell wird für Patienten im Stadium  $\geq$  IB, die ohne neoadjuvante Vorbehandlung operiert werden (z.B. aufgrund von präoperative "understaging"), eine postoperative Radio-chemotherapie oder adjuvante Chemotherapie empfohlen.

Die Studie von Macdonald et al. von 2001<sup>45</sup> zeigte ein verbessertes Gesamtüberleben für Patienten die eine adjuvante Therapie mit 5-FU/Leucovorin und Radiotherapie (konventionelle fraktionierte Radiotherapie 45 Gy) erhalten haben im Vergleich zu alleiniger chirurgische Behandlung. (3 Jahre OS 50% vs 41%). Nach 10 Jahren Follow-up, der Überlebensvorteil war immer noch signifikant.<sup>46</sup> Daher ist diese Behandlung eine Standard-Therapie in den USA, ist aber nicht gängig in Europa, wo die eventuelle Spät-Toxizität und die nicht optimale Chirurgische Behandlung (>50% der Patienten erhielten eine < D1 Lymphadenektomie) in dieser Studie Bedenken verursacht haben.

Die rezente randomisierte Phase III CRTITICS Studie hat bei Patienten, die alle eine präoperative Chemotherapie erhalten haben die postoperative Chemotherapie mit der postoperativen Radio-Chemotherapie verglichen. Diese Intensivierung der

postoperativen Therapie hat zu keiner Verbesserung des Gesamtüberlebens oder DFS geführt. Auch diese Studie stellt damit die Bedeutung der postoperativen Komponente eines perioperativen Therapiekonzeptes in Frage.<sup>47</sup>

- *adjuvante Chemotherapie*

Die ACTS-GC Studie von Sakuramoto et al. zeigte in asiatischen Patienten ein Vorteil bzgl. OS in Patienten, die mit einer postoperativen Chemotherapie mit dem oralen Fluoropyrimidin S-1 im Vergleich zu keiner Therapie behandelt wurden<sup>48 49</sup>. Die CLASSIC Studie hat die Wirkung von einer adjuvanten Therapie mit Capecitabine und Oxaliplatin untersucht und ebenfalls ein verbessertes Gesamtüberleben und Krankheitsfreies Überleben (DFS) im Vergleich zu alleiniger OP gezeigt.<sup>50 51</sup>

Die adjuvante Chemotherapie hat meistens in asiatischen Studie einen Vorteil gezeigt und ist in Asien die Standard-Therapie. In Europa ist eine multimodale Therapie mit Chirurgie und perioperativer Chemotherapie der Standard, es existiert jedoch eine große Meta-Analyse von Paoletti et al.<sup>52</sup>, die einen absoluten Vorteil von 6% für eine 5-FU basierte adjuvante Chemotherapie im Vergleich zu alleiniger Chirurgie auch bei kaukasischen Patienten zeigte.

Der aktuelle Standard in Europa ist es ab dem Stadium T3, gegebenenfalls auch bei T2 N+ eine präoperative Chemotherapie zu beginnen und die Chemotherapie postoperativ fortzusetzen bei allen Patienten die nach der Operation keine Kontraindikationen dafür haben und allgemein fit für die Behandlung sind.

Wie bereits bemerkt liegt derzeit keine randomisierte Studie vor, die eine neoadjuvante Chemotherapie mit einer perioperativen Behandlung direkt vergleicht. Eine kleine retrospektive Studie von Mirza et al.<sup>53</sup> zeigte ein signifikant besseres OS für Patienten, die beide Komponenten der Chemotherapie (pre- und post-operativ) bekommen hatten.

Eine vor kurzem publizierte Arbeit von Saunders et al. zeigte, dass nur Patienten mit einer guten pathologischen Regression und damit vermutlich eine gute Ansprache an der pre-operative Chemotherapie von einer post-operativen Fortsetzung der Chemotherapie profitieren<sup>54</sup>.

In dieser Arbeit werden wir versuchen diese Fragestellung weiter zu verfolgen und die Rolle der postoperativen Fortsetzung der Chemotherapie besser zu verstehen.

## **2.Zielsetzung**

Ziel der vorliegenden Arbeit ist eine retrospektive Analyse von Patienten mit resektablem Adenokarzinom des Magens und des gastroösophagealen Überganges, die eine perioperative Chemotherapie begonnen hatten.

Unser Ziel ist, die Rolle der postoperativen Fortsetzung der Chemotherapie und deren Einfluss auf das Gesamtüberleben (OS) und auf das krankheitsfreie Überleben (DFS) einzuschätzen.

Zweitens wurde auch die Rolle des Lymphknotenbefalls und des pathologischen Regressionsgrads in Patienten mit oder ohne postoperative Chemotherapie-Fortsetzung analysiert.

## **3.Material und Methoden**

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden die Daten von 124 Patienten erhoben, bei denen zwischen 2006 und 2010 ein nicht metastasiertes Adenokarzinom des Magens oder der gastroösophagealen Übergangs diagnostiziert wurde.

50 Patienten waren mit Docetaxel, Cisplatin und Capecitabin im Rahmen einer Phase II Studie der Charité behandelt worden. Diese Daten wurden prospektiv erhoben. 74 Patienten wurden mit ECF oder ECX in der Charité behandelt und retrospektiv ausgewertet.

Alle operierten Patienten wurden in spezialisierten Zentren leitliniengerecht je nach Tumorlokalisierung reseziert und erhielten eine adäquate Lymphadenektomie.

Folgende Patientencharakteristika wurden erfasst: Geschlecht, Alter, Zeitpunkt der Diagnosestellung, Karnofsky-Index bei der Diagnosestellung. Der Karnofsky-Index wurde als System zur Klassifizierung des Performance-Status benutzt und ist definiert als eine Skala zur Bewertung der symptombezogenen Einschränkung der Aktivität, Selbstversorgung und Selbstbestimmung. Er reicht von maximal 100 Prozent (keinerlei Einschränkungen) bis zu 0 Prozent (Tod). Die Abstufung erfolgte in 10-Punkt-Schritten.<sup>55</sup>

Folgende Tumorparameter wurden erhoben:

- histologischer Typ:
  - intestinaler Typ
  - diffuser Typ
  - Mischtyp
  
- Lokalisation:
  - distales Ösophagus
  - Kardial/gastro-ösophagealen Übergang
  - Korpus/Antrum
  - Magen sonstige
  
- Tumorstadium bei der Erstdiagnose:
  - uT zum Zeitpunkt der Diagnose
  - uN zum Zeitpunkt der Diagnose

Bei allen Patienten wurde die Bestimmung des initialen Tumorstadiums mit Hilfe einer Endosonographie durchgeführt (uTuN). Alle Patienten zeigten bei der Erstdiagnose keinen Nachweis von Fernmetastasen.

- Tumorstadium nach neoadjuvanter Chemotherapie (ypTN)
  
- Pathologische Regression nach neoadjuvanter Chemotherapie

Die Bestimmung der pathologischen Regression erfolgte mit der Einteilung des pathologischen Regressionsgrads nach Becker.<sup>56</sup>

Außerdem wurde erhoben, ob die Patienten postoperative Komplikationen erlitten. Die postoperativen Komplikationen wurden definiert als:

- Anastomoseinsuffizienz
- Blutung
- Wundkomplikationen
- pulmonale Komplikationen
- kardiale Komplikationen
- zerebrale Komplikationen
- Infekt
- Sepsis
- sonstige Komplikationen

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

Für die primäre Analyse und den primären Vergleich wurden die Patienten, in zwei Hauptbehandlungsgruppen unterteilt:

- 1) Patienten, die gar keine postoperative Chemotherapie erhalten haben
- 2) Patienten, bei denen zumindest ein Zyklus einer postoperativen Therapie appliziert wurde, unabhängig davon, ob die postoperative Chemotherapie komplett oder dosisreduziert verabreicht wurde.

Für detailliertere Analysen wurde weiterhin erfasst, ob die geplante postoperative Chemotherapie

- 2a) eingeleitet wurde, aber unvollständig appliziert wurde
- 2b) eingeleitet wurde und mit vollständiger Zyklenzahl in geplanter Dosis appliziert wurde

- 2c) eingeleitet wurde, mit vollständiger Zyklenzahl aber mit reduzierter Dosis appliziert wurde.

Eine weitere Unterteilung erfolgte je nach Lymphknotenbefall. Die Patienten wurden in 4 Gruppen aufgeteilt:

- Patienten mit positivem Lymphknoten-Status, die postoperativ die Chemotherapie begonnen haben
- Patienten mit negativem Lymphknoten-Status, die postoperativ die Chemotherapie begonnen haben
- Patienten mit positivem Lymphknoten-Status, die postoperativ die Chemotherapie **nicht** begonnen haben
- Patienten mit negativem Lymphknoten-Status, die postoperativ die Chemotherapie **nicht** begonnen haben

Diese Aufteilung erfolgte sowohl nach dem endosonographischen Lymphknotenbefall bei der Erstdiagnose (uTN), als auch nach dem histopathologischen Lymphknotenbefall bestimmt am OP-Block nach der neoadjuvanter Chemotherapie (ypTN).

Weiterhin wurden die Patienten nach dem Regressionsgrad nach Becker aufgeteilt:

- Patienten mit Regressionsgrad 1a nach Becker (komplette histopathologische Remission ohne Nachweis vitaler Tumorzellen)
- Patienten mit Regressionsgrad 1b (vitale Tumorzellen <10%), 2 (vitale Tumorzellen < 50%) und 3 vitale Tumorzellen > 50%) nach Becker.

### 3.1 Statistische Analyse

Zur Analyse wurde die Version 23.0 des SPSS-Statistik-Programms genutzt.

Bei der Erfassung von Häufigkeiten wurden deskriptive Verfahren, wie Mittelwert, Minimum, Maximum und Median verwendet. Dabei ging es um die Darstellung der

Patientencharakteristika, wie Geschlecht, Alter, Auftreten von Symptomen und Komplikationen sowie die Einteilung in die KPS (Karnofsky Performance Status Scale).

Der Chi-Quadrat-Test und der T-Student-Test wurden genutzt, um

Behandlungsgruppen mit Rücksicht auf die zugrundeliegenden demographischen Fakten und Tumorparameter, sowie auf die 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 Zeit zwischen der Erstdiagnose bis zum Nachweis eines Lokalrezidivs oder neu aufgetretener Metastasierung bzw. bis zum Tod des Patienten. Bei Patienten, bei denen kein Krankheitsrezidiv eintrat, wurde die Zeit bis zum Rezidivseintritt bzw. die Überlebenszeit in der Berechnung zum Zeitpunkt ihrer jeweils letzten bekannten Visite zensiert.

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.

## **4. Ergebnisse**

### **4.1. Patientencharakteristika**

Von den insgesamt 124 Patienten dieser Arbeit waren 22 Frauen (17,7%) und 102 Männer (82,3%). Das mediane Alter lag bei 65 Jahren.

68 wiesen Patienten einen KPS von 100%, 34 Patienten einen KPS von 90%, 4 Patienten einen KPS von 80% und 1 Patient einen KPS von 70% auf. Zur besseren statistischen Auswertbarkeit wurden die Patienten in zwei Gruppen nach KPS <80 und ≥80 eingeteilt, wobei insgesamt 123 Patienten (99,2%) einen KPS ≥80 hatten. (siehe Tabelle 1).

### **4.2. Krankheitscharakteristika**

#### **4.2.1. Histologie**

Histologisch wurde bei 57 Patienten (46%) ein intestinaler Typ, bei 42 Patienten (33,9%) ein diffuser Typ und bei 11 Patienten (8,9%) ein Mischtyp nachgewiesen.

Bei 14 Patienten war der histologische Typ nicht spezifiziert oder unbekannt.

#### **4.2.2. Lokalisation**

Bei Stellung der Erstdiagnose präsentierten 12 Patienten (9,7%) ein Adenokarzinom des distalen Ösophagus, 57 Patienten (46%) des gastroösophagealen Übergangs, 42 (33,9%) des Mangantrums oder Korpus und 12 Patienten (10,5 %) von sonstigen Anteilen des Magens.

#### **4.2.3. Tumorstadium**

Der initiale Tumor Stadium wurde auch mittels einer Endosonographie bestimmt. 10 Patienten (8,1%) zeigten bei der Diagnose ein uT2 Stadium, 106 Patienten (85,5%) ein uT3 Stadium und 8 Patienten (6,5%) ein uT4 Stadium.

Bezüglich des Lymphknotenstatus zeigten beim initialen Staging 18 Patienten (14,5%) initial keinen Lymphknotenbefall und insgesamt 106 Patienten (85,5%) hatten positive Lymphknoten.

Außerdem wurde der histopathologische Tumorstadium am Resektat nach neoadjuvanten Behandlung beschrieben:

15 Patienten (12,1 %) zeigten ein ypT0 Stadium, 11 Patienten (8,9%) ein ypT1 Stadium, 21 Patienten (16,8 %) ein ypT2 Stadium, für 14 Patienten (11,3%) wurde ein ypT2a Stadium im Resektat beschrieben, für 19 Patienten (15,3%) ein ypT2b Stadium. 26 Patienten (21 %) hatten ein ypT3 Stadium und 8 Patienten (6,5 %) ein ypT4 Stadium. In 10 Fällen (8,1%) war das T Stadium im Resektat unbekannt. (s. Tabelle 4)

54 Patienten (43,5%) zeigten keine befallenen Lymphknoten, 60 Patienten (48,3 %) zeigten positive Lymphknoten. Die einzelnen Häufigkeiten für die Tumorstadien ypN1, ypN2 und ypN3 sind in der Tabelle 4 aufgelistet. (siehe Tabelle 4).

**Tabelle 4.**

<b>Patienten n=124</b>		
<b>Medianes Alter</b>	65 J.	
<b>Geschlecht</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Prozent</b>
<b>weiblich</b>	22	17,7
<b>männlich</b>	102	82,3
<b>Karnofsky-Index</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Prozent</b>
<b>100%</b>	85	68,5
<b>90%</b>	34	27,4
<b>80%</b>	4	3,2
<b>70%</b>	1	0,8

<b>Histologie</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Prozent</b>
intestinaler Typ	57	46,0
diffuser Typ	42	33,9
Mischtyp	11	8,9
nicht spezifiziert	6	4,8
unbekannt	8	6,5
<b>Lokalisation</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Prozent</b>
Distales Ösophagus	12	9,7
GE-Übergang/Kardia	57	46,0
Korpus/Antrum	42	33,9
Magen sonstige	13	10,5
<b>Tumor-Stadium uT</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Prozent</b>
uT2	10	8,1
uT3	106	85,5
uT4	8	6,5
<b>N Stadium baseline</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Prozent</b>
uN0	18	14,5
uN1	83	66,9
uN2	1	0,8
<b>N+ (nicht spezifiziert)</b>	22	17,7
<b>Patologisches Tumorstadium: ypT</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Prozent</b>

<b>ypT0</b>	<b>15</b>	<b>12,1</b>
<b>ypT1</b>	<b>11</b>	<b>8,9</b>
<b>ypT2</b>	<b>21</b>	<b>16,9</b>
<b>ypT2a</b>	<b>14</b>	<b>11,3</b>
<b>ypT2b</b>	<b>19</b>	<b>15,3</b>
<b>ypT3</b>	<b>26</b>	<b>21,0</b>
<b>ypT4</b>	<b>8</b>	<b>6,5</b>
<b>unbekannt</b>	<b>10</b>	<b>8,1</b>
<b>Patologisches Tumorstadium: ypN</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Prozent</b>
<b>ypN0</b>	<b>54</b>	<b>43,5</b>
<b>ypN1</b>	<b>37</b>	<b>29,8</b>
<b>ypN2</b>	<b>14</b>	<b>11,3</b>
<b>ypN3</b>	<b>9</b>	<b>7,3</b>
<b>unbekannt</b>	<b>10</b>	<b>8,1</b>
<b>Regressionsgrad nach Becker</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Prozent</b>
<b>Becker 1 a</b>	<b>15</b>	<b>12,1</b>
<b>Becker 1b</b>	<b>8</b>	<b>6,5</b>
<b>Becker 2</b>	<b>34</b>	<b>27,4</b>
<b>Becker 3</b>	<b>57</b>	<b>46</b>
<b>unbekannt</b>	<b>10</b>	<b>8,1</b>

### 4.3. Chemotherapie

Bei allen Patienten wurde eine peri-operative Chemotherapie eingeleitet. 74 Patienten (59,7%) wurden nach einem ECX/ECF Schema behandelt und 50 Patienten (40,3%) nach einem DCX/ Schema im Rahmen einer Investigator initiierten Studie der Charité (Literatur).<sup>57</sup>

Bei 64 Patienten (51,6%) wurde die Chemotherapie auch postoperativ fortgesetzt, in 46 Fällen (37,1%) wurde die Chemotherapie nach der Operation nicht fortgesetzt. Bei 9 (7,3%) Patienten musste die Therapie auf ein palliatives Konzept umgestellt werden und bei 5 (4%) Patienten war die postoperative Therapie unbekannt.

46 Patienten haben nur eine präoperative Chemotherapie erhalten, 64 Patienten haben eine präoperative Chemotherapie erhalten und mit der postoperativen Chemotherapie begonnen

36 Patienten haben alle adjuvante Chemotherapie Zyklen vollständig erhalten und 28 Patienten haben die postoperative Therapie vorzeitig abgebrochen. Bei 30 Patienten wurde die Dosis der postoperativen Chemotherapie reduziert, in 34 Fällen erfolgte keine Dosisreduktion. (siehe Tabelle 5.)

Abbruchgründen der postoperativen Chemotherapie waren Toxizität, Wunsch des Patienten, Arztentscheidung, Tod oder Progress. Dosisreduktionen erfolgten vor allem aufgrund von Toxizität.

Von den 92 Anzahl Patienten mit positivem Lymphknotenstadium bei der Erstdiagnose, haben 56 (45,2%) eine postoperative Chemotherapie bekommen und 38 (30,6%) haben keine postoperative Chemotherapie-Fortsetzung bekommen. Von den initial Lymphknoten-negativen Patienten haben 8 (6,5%) die adjuvante Chemotherapie erhalten und 8 (ebenfalls 6,5%) nicht.

Von den 53 Patienten mit positivem Lymphknotenstadium nach neoadjuvanter Vorbehandlung, 35 (28 %) haben eine postoperative Chemotherapie bekommen und 18 (14,5%) haben keine postoperative Chemotherapie-Fortsetzung bekommen. Von den histopathologisch Lymphknoten-negativen Patienten haben 28 (22,6%) die adjuvante Chemotherapie erhalten und 2 (17,7 %) nicht. (siehe Tabelle 6.)

**Tabelle 5.**

<b>Adjuvante Chemotherapie eingeleitet</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Prozent</b>
ja	64	51,6
nein	46	37,1
palliative Therapie	9	7,3
unbekannt	5	4,0
<b>Gesamt</b>	<b>124</b>	<b>100,0</b>

<b>Adj. Zyklen vollständig ja/nein</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Prozent</b>
nicht appliziert	46	37,1
alle Zyklen vollständig	36	29,0
vorzeitiger Abbruch	28	22,5
palliative Therapie	9	7,3
unbekannt	5	4,0
<b>Gesamt</b>	<b>124</b>	<b>100,0</b>

<b>Dosisreduktion postOP</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Prozent</b>
nicht appliziert	46	37,1
ja	30	24,2
nein	34	27,4
unbekannt	5	4,0
palliative Therapie	9	7,3
<b>Gesamt</b>	<b>124</b>	<b>100%</b>

Tabelle 6.

<b>N Stadium baseline - mit und ohne postOP Chemotherapie</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Prozent</b>
<b>N+ mit postOP Chemo*</b>	56	45,2
<b>N- mit postOP Chemo*</b>	8	6,5
<b>N+ ohne postOP Chemo</b>	38	30,6
<b>N- ohne postOP Chemo</b>	8	6,5
<b>palliative Therapie</b>	7	5,6
<b>unbekannt</b>	7	5,6
<b>Gesamt</b>	124	100,0

<b>N Stadium Patho_adj Chemo ja/nein</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Prozent</b>
<b>N+ mit postOP Chemo*</b>	35	28,2
<b>N- mit postOP Chemo*</b>	28	22,6
<b>N+ ohne postOP Chemo</b>	18	14,5
<b>N- ohne postOP Chemo</b>	22	17,7
<b>palliative Therapie</b>	7	5,6
<b>unbekannt</b>	14	11,3
<b>Gesamt</b>	124	100,0

\*Patienten , die post-OP Chemotherapie begonnen und mindestens einem Zyklus erhalten haben.

#### 4.4. Postoperative Komplikationen und Todesursache

47 Patienten (37,9 %) erlitten postoperative Komplikationen und 65 (52,4 %) hatten einen unkomplizierten postoperativen Verlauf. (siehe Tabelle 7)

In der Tabelle 8 sind die Todesursachen aufgelistet.

Tabelle 7.

Komplikationen postOP	Häufigkeit	Prozent
Nicht applizierbar	9	7,3
ja	47	37,9
nein	65	52,4
unbekannt	3	2,4
<b>Gesamt</b>	<b>124</b>	<b>100</b>

Tabelle 8.

Todesursache	Häufigkeit	Prozent
Nicht applizierbar	49	39,5
Tumor	55	44,4
andere Ursache	14	11,3
Tod postoperativ	3	2,4
unbekannt	3	2,4
<b>Gesamt</b>	<b>124</b>	<b>100</b>

#### 4.5. Homogene Patientengruppe

Die 2 Hauptgruppen von Patienten, die wir verglichen haben, zeigten homogene Charakteristika (Gruppe 1: Patienten, die gar keine postoperative Chemotherapie erhalten haben; Gruppe 2: Patienten, bei denen zumindest ein Zyklus einer postoperativen Therapie appliziert wurde, unabhängig davon, ob die postoperative Chemotherapie komplett oder dosisreduziert verabreicht wurde).

Die Patienten mit postoperativer Chemotherapie Fortsetzung hatten ein medianes Alter von 64 Jahren, 7 (10,9%) von diesen Patienten zeigten bei der Erstdiagnose ein T2 Tumorstadium, 52 (81%) Patienten ein T3 und 5 (7,8%) ein T4 Tumor. 25 (39 %) Patienten erlitten postoperative Komplikationen und 39 (61%) Patienten hatten ein unkomplizierter postoperativer Verlauf. 98% hatten ein Karnofsky-Index  $\geq 80\%$ .

In der zweiten Gruppe (Patienten ohne Chemotherapie Fortsetzung) hatten die Patienten ein medianes Alter von 67, 5 Jahren. 18 (39%) von diesen Patienten zeigten bei der Erstdiagnose ein T2 Tumorstadium, 40 (86%) Patienten ein T3 und 3 (6,5 %) ein T4 Tumor. 18 (39 %) Patienten erlitten postoperative Komplikationen und 19 (41%) Patienten hatten ein unkomplizierter postoperativer Verlauf. 100% hatten ein Karnofsky-Index  $\geq 80\%$ .

Keine von diesen Charakteristika zeigte einen signifikanten Unterschied in den zwei Gruppen. (siehe Tabelle 9)

74% der Patienten, die keine post-OP Chemotherapie bekommen haben, hatten das ECX Regimen erhalten, versus nur 26% das DCX Schema.

Das DCX Regime wurde häufiger prä- und postoperativ appliziert, als ECF-like Schemata. DCX wurde im Rahmen einer kontrollierten Studie durchgeführt während ECF außerhalb von Studie appliziert wurde. Dies erklärt eventuell die höhere Adhärenz an das geplante Protokoll bei DCX-Patienten. Das hat aber nach den neusten Erkenntnissen keinen Einfluss auf unsere Ergebnisse. Die taxanhaltigen Regime zeigten sich mindestens so effektiv, wie ECF Schemata<sup>58 59 60</sup>.

**Tabelle 9.**

	<b>Prä-und post-OP. Chemo* n=64</b>	<b>Nur prä-OP.- Chemo n=46</b>
<b>Medianes Alter</b>	64 J.	67,5 J.
<b>T2</b>	7 (10,9%)	3 (6,5%)
<b>T3</b>	52 (81%)	40 (86%)
<b>T4</b>	5 (7,8%)	3 (6,5%)
<b>Postoperative Komplikationen</b>		
<b>ja</b>	25 (39%)	18 (39%)
<b>nein</b>	39 (61%)	19 (41%)
<b>unbekannt</b>	0 (0%)	9 (20%)
<b>Karnofsky-Index (baseline)</b>		
<b>80%-100%</b>	63 (98,4%)	46 (100%)
<b>&lt;80%</b>	1 (1,6%)	0 (0%)
<b>Chemotherapie</b>		
<b>DCX</b>	37 (58%)	12 (26%)
<b>ECF (like)</b>	27 (42%)	34 (74%)

\*Patienten , die post-OP Chemotherapie begonnen und mindestens einem Zyklus erhalten haben.

#### 4.6 Analyse des Gesamtüberlebens und des krankheitsfreien Überlebens

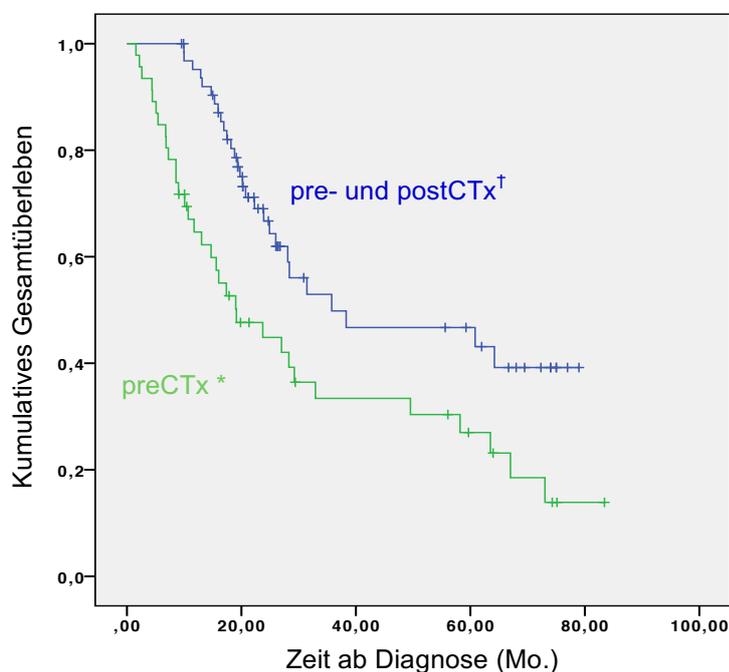
Das follow-up der Patienten dieser Arbeit lag im Median bei 61,9 Monaten.

Die Patienten die nach präoperativer Chemotherapie auch postoperativ die Behandlung fortgesetzt hatten, zeigten ein medianes Gesamtüberleben (overall survival, OS) von 35,7 Monaten (95%-KI:0-73,57), die Patienten ohne postoperative Chemotherapie zeigten ein medianes OS von 19,2 Monaten (95%-KI:7,8-30,4).

Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war signifikant mit einem Vorteil für die Patienten mit Chemotherapie-Fortsetzung (Long Rank  $p=0.002$ ). (Fig.1).

Es zeigte sich ebenfalls ein signifikant besseres DFS in der Patientengruppe mit postoperativer Chemotherapie-Fortsetzung (Long Rank  $p=0.008$ ) (Fig. 2).

Das mediane OS der Patienten, die alle postoperativen Chemotherapie Zyklen komplettiert hatten, lag bei 35,7 Monaten (95%-KI: 20,1-51,37) und unterschied sich nicht vom medianen OS der Patienten, die die postoperative Chemotherapie begonnen hatten, jedoch vorzeitig abgebrochen hatten (Long Rank  $p=0,741$ ). Bei diesen lag das mediane OS bei 28,3 (95%-KI: 23,9-32,7). (siehe Fig. 3)



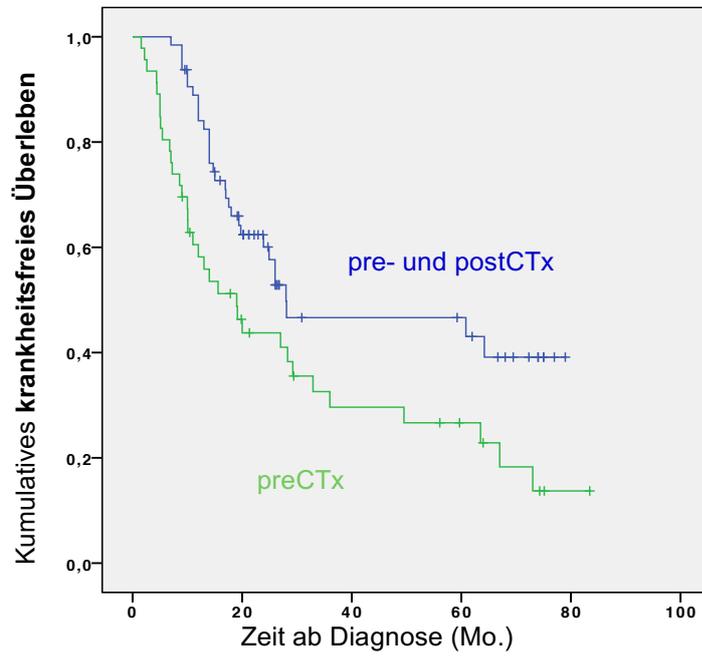
**Fig.1:** Gesamtüberleben. Medianes OS mit post-op. Chemo: 35,7 Mo.

**Medianes OS ohne post-op. Chemo: 19,2 Mo.  $p=0.002$ .**

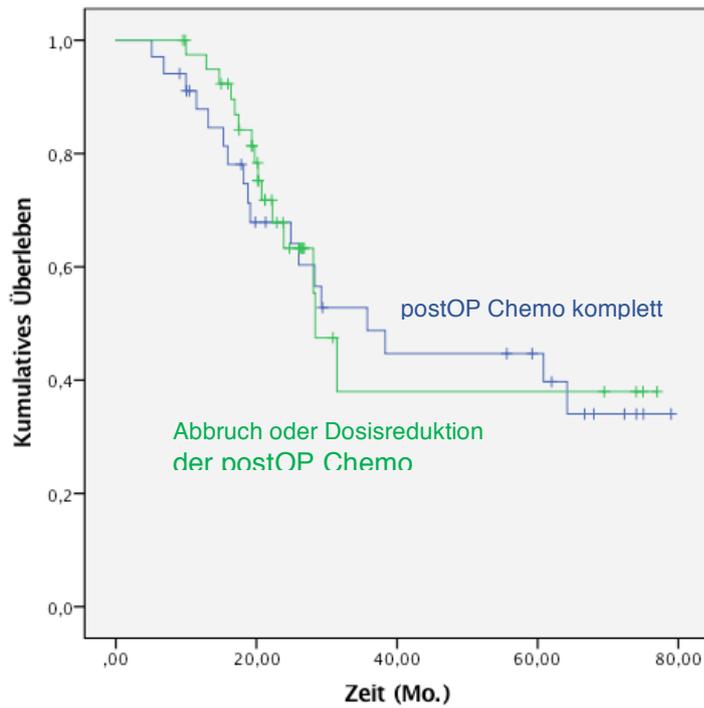
\* Patienten, die nur pre-operative Chemotherapie bekommen haben

† Patienten, die auch die postoperative Chemotherapie begonnen haben (auch nicht vollständig)

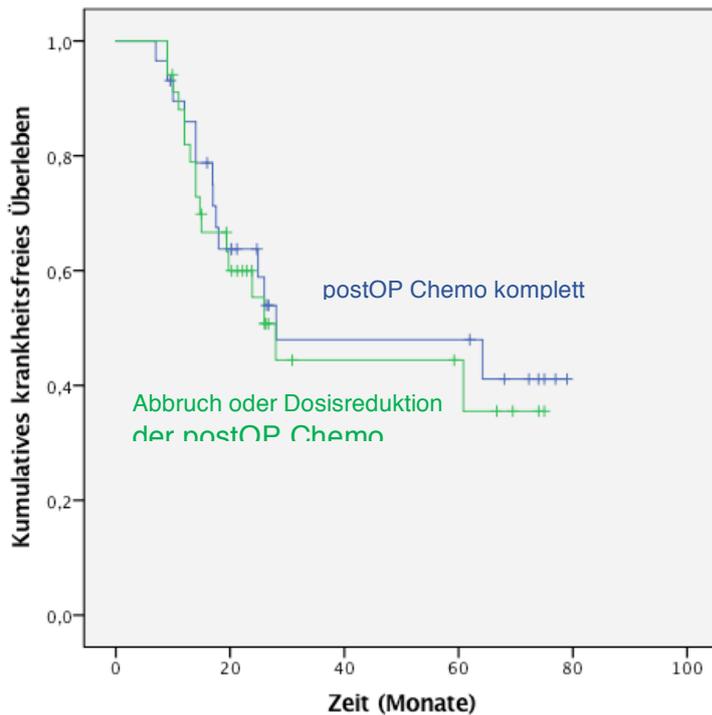
### Krankheitsfreies Überleben



**Fig. 2:** krankheitsfreies Überleben (DFS). Medianes DFS mit post-OP.  
**Chemotherapie: 28 Monate (95% KI 0-62,3). Mediane DFS ohne post-OP.**  
**Chemotherapie: 19 Monate. (95% KKI 10,5-27,4) p= 0,008**



**Fig.3:** Median OS (Patienten mit allen geplanten postoperativen Zyklen in voller Dosis): **35,7 Mo.** Median OS (vorzeitiger Abbruch oder Dosisreduktion der postoperativen Chemotherapie): **38,3 Mo.**  $p=0.773$



**Fig. 4:** Medianes DFS (Patienten mit allen geplanten postoperativen Zyklen in voller Dosis): **28,09 Monate. Medianes DFS (vorzeitiger Abbruch oder Dosisreduktion der postoperativen Chemotherapie): 28 Monate (p=0,668)**

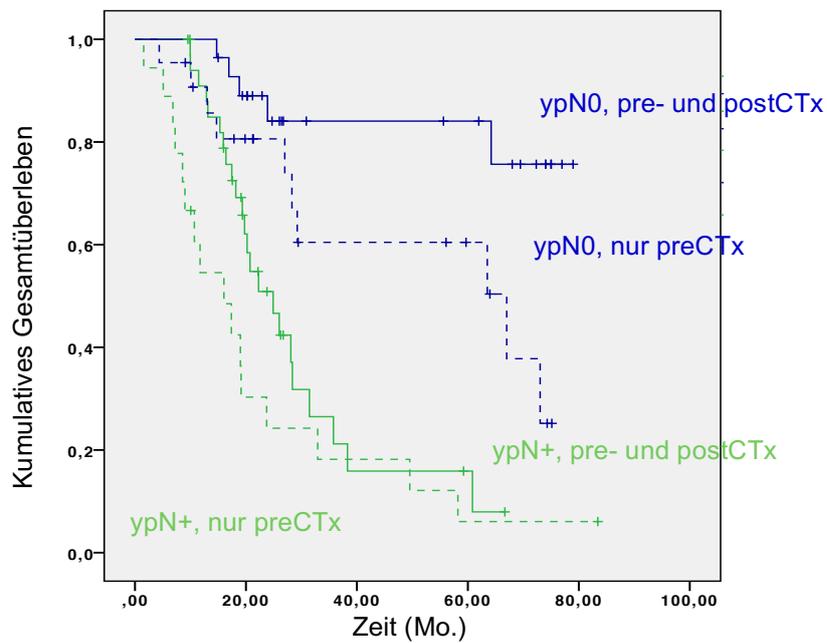
Wie bereits in den Methoden beschrieben, wurden die Patienten je nach pathologischem Lymphknoten Befall und erhaltener oder nicht erhaltener postoperativer Chemotherapie in vier Gruppen aufgeteilt.

1. Patienten mit positivem Lymphknoten-Status (ypN+), die postoperativ die Chemotherapie fortgesetzt haben
2. Patienten mit negativem Lymphknoten-Status (ypN-), die postoperativ die Chemotherapie fortgesetzt haben
3. Patienten mit positivem Lymphknoten-Status (ypN+), die postoperativ die Chemotherapie nicht fortgesetzt haben
4. Patienten mit negativem Lymphknoten-Status (ypN-), die postoperativ die Chemotherapie nicht fortgesetzt haben

Das OS für die Gruppe 1 lag bei 24,9 Monaten (95%-KI: 18,24-31,55), für die Gruppe 2 wurde nicht erreicht, für die Gruppe 3 bei 16 Monaten (95%-KI: 7,3-24,7) und Gruppe 4

bei 67 Monaten (95%-KI: 18,2-115,74). Das OS der Patienten der Gruppe 4 war signifikant besser als das OS der Patienten der Gruppe 2 (Long Rank  $p=0,026$ ). Gruppe 1 zeigte ein Trend für besseres OS im Vergleich mit Gruppe 3, jedoch keinen signifikanten Unterschied (Long Rank  $p=0,094$ ). Die Patienten mit positiven Lymphknoten zeigten ein schlechteres OS im Vergleich zu denen mit negativen Lymphknoten (Gruppe 1 und 2 Long Rank  $<0.001$ ; Gruppe 3 und 4 Long Rank  $p=0.002$ ) (Fig.5)

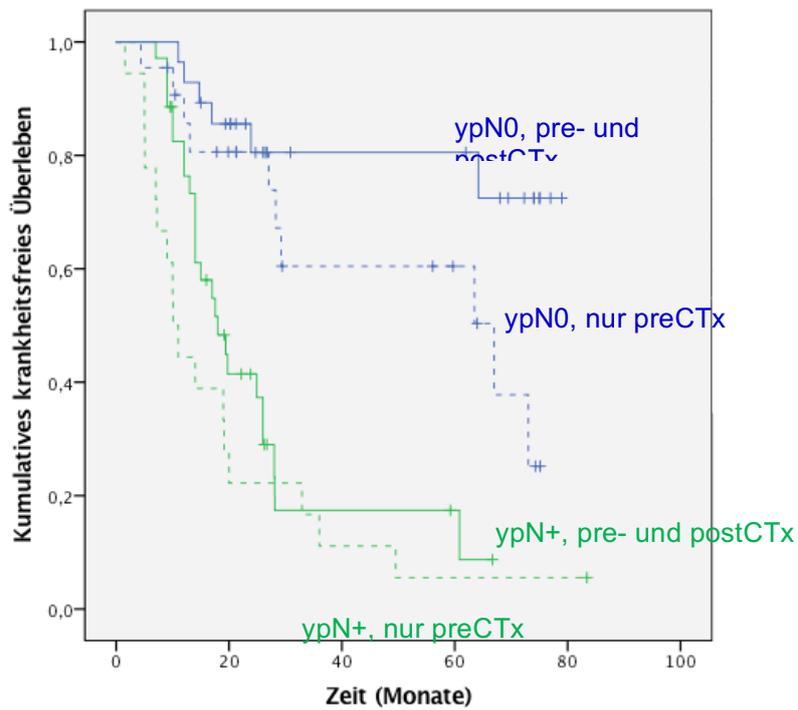
Das DFS für die Gruppe 1 lag bei 18 Monaten (95%-KI: 12,2-23,7), für die Gruppe 2 wurde nicht erreicht, für die Gruppe 3 bei 10 Monaten (95%-KI: 7,9-12) und Gruppe 4 bei 67 Monaten (18,2-115,7). Es zeigte sich keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen mit oder ohne postoperativer Chemotherapie (Gruppe 1 und 3 Long Rank  $p=0,137$ ; Gruppe 2 und 4 Long Rank  $p=0,062$ ). (Fig.6)



**Fig. 5:** Medianes OS (Patientengruppe nach ypN Stadium und postoperativer Chemotherapie)

- 1) N + mit postOP Chemo: 24,9 Mo.
- 2) N – mit postOP Chemo: not reached
- 3) N + ohne postOP Chemo: 16,03 Mo
- 4) N – ohne postOP Chemo: 67 Mo.

**P (Gruppe 2 und 4) = 0,026**



**Fig 6:**

Medianes DFS (Patientengruppe nach ypN Stadium und postoperativer Chemotherapie)

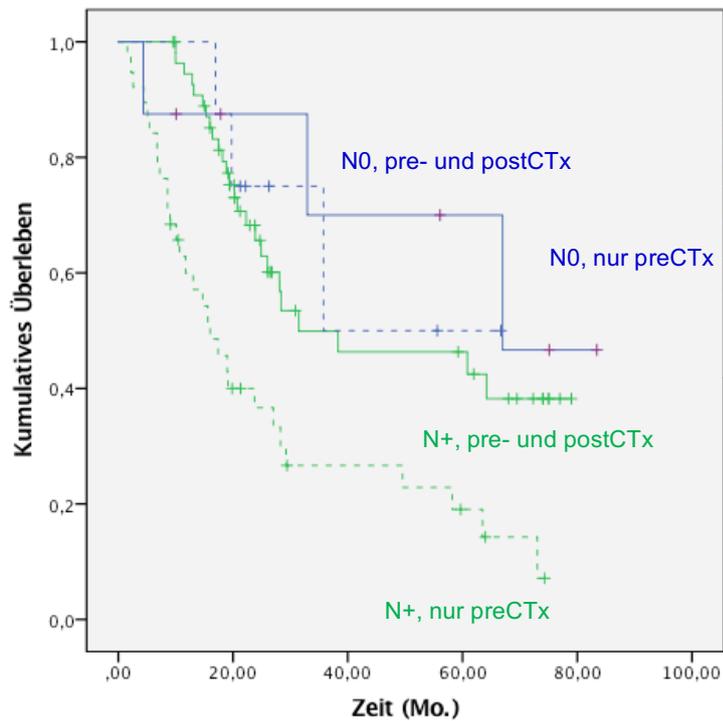
- 1) N + mit postOP. Chemo: 18 Mo.
- 2) N – mit postOP. Chemo: nicht erreicht
- 3) N + ohne postOP. Chemo: 10 Mo.
- 4) N – ohne postOP. Chemo: 67 Mo.

Dank eines akkuraten initialen Stagings inklusiv Endosonographie, konnten wir die gleiche Einteilung in vier Gruppen auch nach Lymphknoten Status bei der Erstdiagnose durchführen:

1. Patienten mit positivem Lymphknoten-Status (uN+), die postoperativ die Chemotherapie fortgesetzt haben
2. Patienten mit negativem Lymphknoten-Status (uN-), die postoperativ die Chemotherapie fortgesetzt haben
3. Patienten mit positivem Lymphknoten-Status (uN+), die postoperativ die Chemotherapie nicht fortgesetzt haben
4. Patienten mit negativem Lymphknoten-Status (uN-), die postoperativ die Chemotherapie nicht fortgesetzt haben

Das OS für die Gruppe 1 lag bei 31,44 Monaten (95%-KI: 0-67,8), für die Gruppe 2 bei 35,77 Monaten, für die Gruppe 3 bei 16 Monaten (95%-KI: 9,2-22,82) und Gruppe 4 bei 67 Monaten. Das OS der Patienten der Gruppe 1 war signifikant besser als das OS der Patienten der Gruppe 3 (Long Rank  $p < 0,001$ ). Es zeigte sich keinen Unterschied zwischen Gruppe 2 und 4 (Long Rank  $p = 0,623$ ). Die Patienten mit positiven Lymphknoten der Gruppe 3 zeigten ein schlechteres OS im Vergleich zu denen mit negativen Lymphknoten der Gruppe 4 (Long Rank  $p = 0,22$ ). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen 1 und 2 war nicht signifikant (Long Rank  $p = 0,6$ ) (Fig.7)

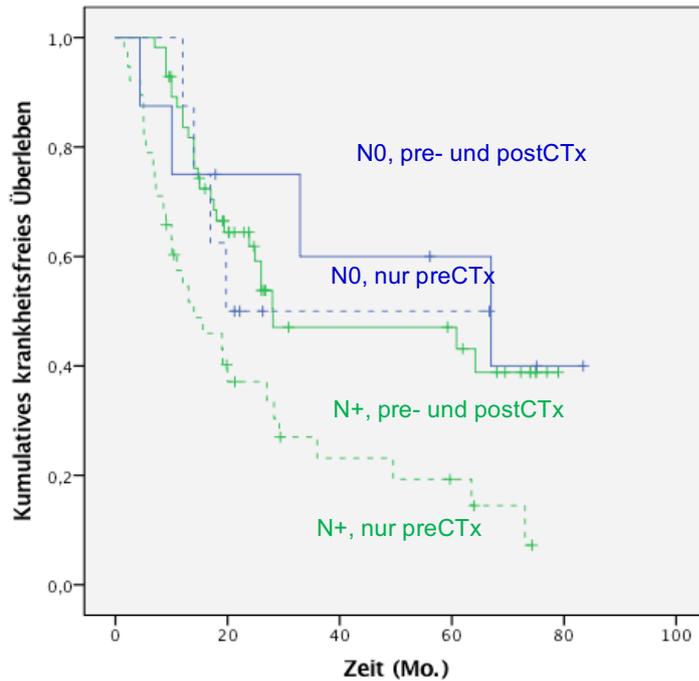
Das DFS für die Gruppe 1 lag bei 28 Monaten (95%-KI: 0-62,4), für die Gruppe 2 bei 19,7 Monaten, für die Gruppe 3 bei 14 Monaten (95%-KI: 4,9-23) und Gruppe 4 bei 34 Monaten. (95%-KI: 0-134). Ähnlich wie für das OS, das DFS der Patienten der Gruppe 1 war signifikant besser als das OS der Patienten der Gruppe 3 (Long Rank  $p = 0,001$ ). Es zeigte sich keinen Unterschied zwischen Gruppe 2 und 4 (Long Rank  $p = 0,589$ ). (Fig.8)



**Fig. 7: Median OS (N Baseline)**

- 1) **N + mit postOP. Chemo: 31,4 Mo.**
- 2) **N – mit postOP. Chemo: 35,7 Mo**
- 3) **N + ohne Adr. Chemo: 16 Mo**
- 4) **N – ohne Adr. Chemo: 67 Mo.**

**P (Gruppe 1 und 3) = < 0,001**



**Fig. 8:**

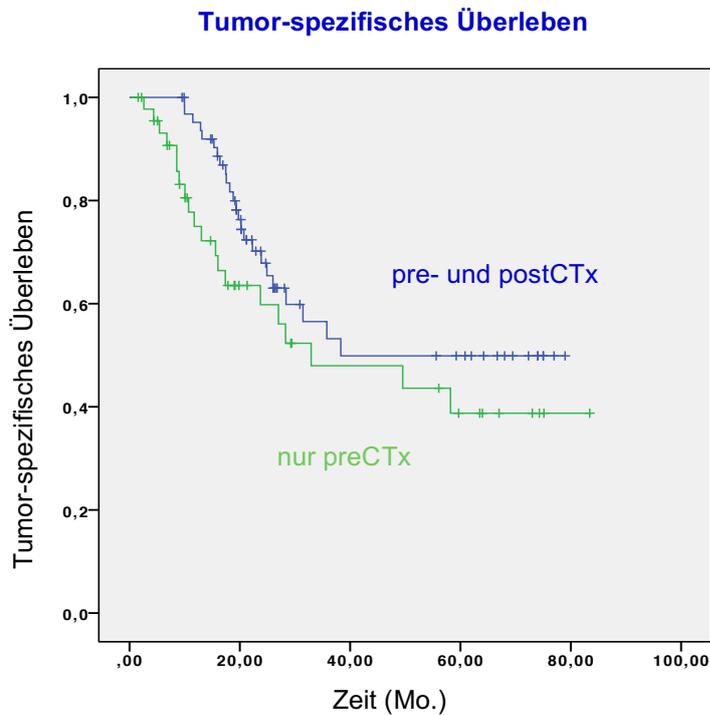
Median DFS (N Baseline)

- 1) N + mit postOP. Chemo: 28 Mo.
- 2) N – mit postOP. Chemo: 19,7 Mo.
- 3) N + ohne postOP . Chemo: 14 Mo.
- 4) N – ohne postOP. Chemo: 34 Mo.

Um unsere Resultate besser zu verstehen, haben wir eine weitere Analyse durchgeführt. Wir haben versucht das Tumor-spezifisches Überleben zu bestimmen. Die Sterbeurachen sind in „Tod durch Tumor“, „postoperativ“ und „andere Ursache“ aufgeteilt.

Beim tumorspezifischen Überleben sind Patienten, die nicht aufgrund des Tumors gestorben sind, zensiert.

In unsere Analyse zeigte sich beim tumorspezifischen Überleben keinen Unterschied zwischen Patienten, die postoperative Chemotherapie bekommen haben und Patienten die nur präoperative Chemotherapie erhalten haben. ( $p=0,145$ ) (Fig. 10).



**Fig. 9:** Tumor-spezifisches OS:

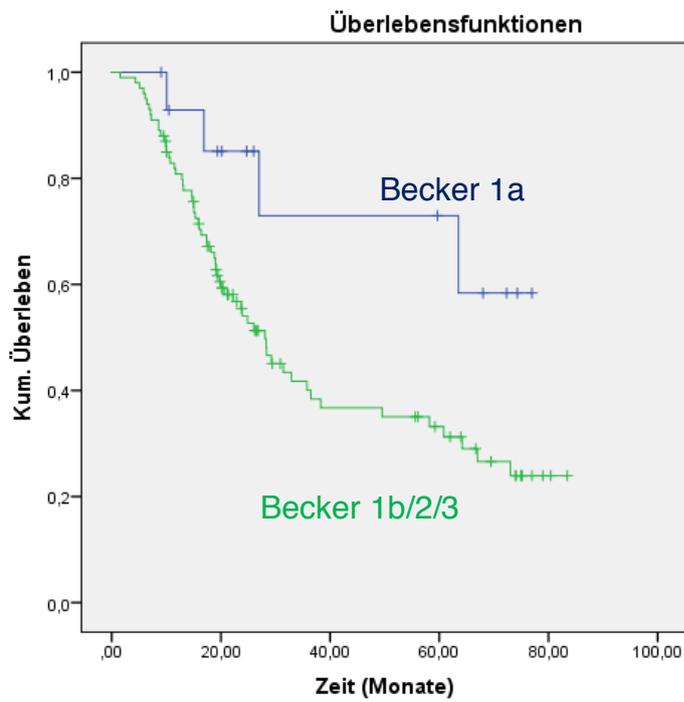
**Patienten mit post-OP Chemo: 38,3 Monaten,**

**Patienten ohne post-OP Chemo: 32,9 Monaten (95% KI 0,8-64,9),**

**$p=0,145$**

Als weitere Analyse haben wir auch das Überleben in Abhängigkeit von der pathologischen Remission untersucht. Die Patienten, die nach der preoperativen Chemotherapie eine komplette pathologische Regression (Becker 1a) erreicht hatten, hatte ein signifikant besseres Gesamtüberleben ( $p= 0,033$ ) und krankheitsfreies

Überleben ( $p=0,05$ ) zum Vergleich zu den Patienten mit anderen Regression-Graden (Becker 1b/2/3). (Fig. 10)



**Fig. 10:** Gesamtüberleben und krankheitsfreies Überleben nach pathologischem Regressiongrad nach Becker

**Median OS (Becker 1a): not reached**

**Median OS (Becker 1b,2,3): 28 Mo. (95%-KI: 21,3-34,8),  $p=0,03$**

## 6.Diskussion

Eine perioperative Chemotherapie, d.h. präoperativ begonnen und postoperativ fortgesetzt, ist der aktuelle Standard in Deutschland bei lokalisiertem Adenokarzinom des Magens, des gastro-ösophagealen Übergangs und des distalen Ösophagus.<sup>61</sup>

Als Evidenz liegt die Studie von Cunningham et al. 2006 (sogenannte MAGIC-Studie)<sup>62</sup> vor.

Diese wies eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens für Patienten mit multimodaler Therapie (perioperative Chemotherapie + Chirurgie) im Vergleich zu alleiniger Chirurgie aus. Die Hazard Ratio für Tod war in der Interventionsgruppe statistisch signifikant niedriger mit 0,75 %. Als Chemotherapie wurde eine Kombination aus infusionalem 5-FU, Cisplatin und Epirubicin (ECF-Regime) verwendet. Vor und nach OP waren jeweils 3 Zyklen vorgesehen. Die Rate der postoperativen Komplikationen und die postoperative Mortalität waren zwischen den beiden Behandlungsgruppen nicht unterschiedlich.

Die Daten der Studie von Cunningham werden von dem Ergebnisse der französischen Studie FNLCC ACCORD07-FFCD 9703 unterstützt<sup>63</sup>. Für die perioperative Chemotherapie fand sich ein signifikanter Vorteil nach 5 Jahren hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens (Hazard Ratio: 0,68,  $p=0,0033$ ) und für das Gesamtüberleben (Hazard Ratio: 0,69,  $p=0,021$ ) zugunsten der perioperativen Chemotherapie.

Die kürzlich präsentierte deutsche FLOT-4-Studie verglich das FLOT Regime (5-FU, Leucovorin, Oxaliplatin, Docetaxel) mit ECF/X und zeigte an 716 Patienten eine signifikante Verbesserung des OS für FLOT (median OS: 35 Mon. mit ECX/ECF vs. 50 Mon. mit FLOT,  $p=0,012$ ). Das PFS (prograssion free survival= prograssionsfreies Überleben) war ebenfalls länger mit FLOT (median PFS, 18 Mon. mit ECX/ECF vs. 30 Mon. mit FLOT;  $p=0,004$ ). Es zeigte sich auch eine höhere histopathologische Ansprechrate für FLOT (15,6% vs. 5,8%), und distale Tumorlokalisierung, intestinaler und diffuser Subtyp nach Laurén, Patienten  $<$  und  $\geq$  70 Jahre, sowie über alle inkludierten T und N-Kategorien. Die postoperative Morbidität und Letalität war im FLOT und im ECF/X-Arm vergleichbar. FLOT 4 x prä- und 4 x postop. Ist deshalb aktuell der

bevorzugte Therapiestandard bei Magenkarzinomen in den Stadien T3 und T4 in Deutschland.<sup>42, 60</sup>

Auch eine neoadjuvante Chemotherapie bringt einen bewiesenen Vorteil im Vergleich zur alleinigen Chirurgie.

Die Überlegenheit der perioperativen bzw. neoadjuvanten Chemotherapie gegenüber der alleinigen Chirurgie liegen Daten aus verschiedenen randomisierten Studien vor: die EORTC-Studie<sup>64</sup>, in der nur Patienten mit AEG Tumoren eingeschlossen wurden. Die Chemotherapie (PLF-Regime) wurde hierbei präoperativ eingesetzt und das progressionsfreie Überleben war mit Chemotherapie deutlich länger (HR 0,76). Weiterhin zeigten auch die Arbeiten von

Allum et al.<sup>65</sup>, und Boige et al.<sup>66</sup> dass eine präoperative Chemotherapie im Vergleich mit alleiniger Chirurgie das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben verändern kann.

Die Frage die wir uns gestellt haben, ist welche Rolle die postoperative Komponente dieser multimodalen Behandlung spielt. Ist diese Phase der Therapie unverzichtbar und entscheidend hinsichtlich des Überlebens der Patienten?

Eine alleinige adjuvante Chemotherapie ist der Standard in Japan und anderen asiatischen Ländern in der Behandlung von Magenkarzinom. Die Arbeit von Sakuramoto et al.<sup>67</sup> zeigte dass eine adjuvante Chemotherapie mit der oralen Fluoropyrimidin S-1 einen signifikanten Unterschied hinsichtlich des OS im Vergleich mit alleiniger Chirurgie brachte. Eine adjuvante Therapie mit S1 stellt dann eine sichere und effektive Therapie für asiatische Patienten dar.

Die CLASSIC Studie von Bang et al.<sup>68</sup> zeigte dass eine adjuvante Therapie mit Oxaliplatin und Capecitabine ebenfalls eine effektive Behandlung darstellt.

Diese Daten stammen natürlich aus asiatischen Patientenkohorten, die bekanntlich eine andere Tumorbilogie und auch andere Screenings-Programme im Vergleich zu europäischen Patienten. Jedoch auch die Metaanalyse von Paoletti et al.<sup>69</sup> zeigte dass eine adjuvante 5-Fluorouracil-basierte Chemotherapie das Risiko für Tod signifikant reduziert (im Vergleich mit alleiniger Chirurgie).

Es existiert, bis heute, keine randomisierte Studie die eine alleinige präoperative Chemotherapie mit einer perioperativen Chemotherapie vergleicht.

Mirza et al.<sup>70</sup> haben eine retrospektive Analyse mit 66 Patienten durchgeführt, die mit multimodaler Therapie nach dem MAGIC Protokoll behandelt wurden. Patienten die beide Komponenten der Chemotherapie (prä- und postoperativ) bekommen hatten zeigten in dieser retrospektiven Studie ein signifikant besseres Gesamtüberlebens (overall survival, OS) im Vergleich mit Patienten die nur die präoperative Chemotherapie bekommen hatten ( $p = 0.02$ ). Daten zum krankheitsfreien Überleben wurden in dieser Analyse nicht angegeben.

Weitere Studien zeigen widerstreitenden Ergebnisse. In der retrospektiven Arbeit von Ssic et. al von 2017 konnte keinen Überlebensvorteil für die post-Operative Chemotherapie.<sup>71</sup> In diese Studie 43,1% der Patienten haben postoperativ keine Chemotherapie bekommen, aufgrund von Alter, fehlender pathologischer Regression, postoperative Komplikationen oder lange postoperative Rekonvaleszenz.

In der Studie von Lichtard et. al war das Überleben für die Patienten ohne postoperative Chemotherapie länger, jedoch nicht statistisch signifikant.<sup>72</sup>

Dagegen, die Arbeit von Glatz et al. Von 2015<sup>73</sup>. Diese Analyse zeigte, dass das 5-Jahre Überleben in Patienten die pre- und postoperative Chemotherapie bekommen hatten, signifikant besser war im Vergleich mit Patienten die nur preoperative Therapie bekommen hatten.

Um die Rolle der postoperativen Komponenten der Chemotherapie weiter zu verstehen, haben wir die Daten aus 124 Patienten, die in unserem Zentrum behalten wurden, analysiert.

Patienten, die beide Komponenten der Chemotherapie erhalten haben, zeigten in unserer Arbeit ein signifikant besseres Gesamtüberleben im Vergleich mit einer alleinigen neoadjuvanten Chemotherapie. Das mediane Überleben war 16,5 Monaten länger ( $p=0,002$ ).

Das krankheitsfreie Überleben war ebenfalls signifikant länger in der Patientengruppe mit postoperativer Chemotherapie-Fortsetzung ( $p=0,008$ ).

Diese Ergebnisse könnten so verstanden werden, dass das längere Überleben durch Fortsetzung der Chemotherapie postoperativ bedingt ist. Allerdings ist dieser Schluss bei einer nicht randomisierten Studie voreilig, da viele potentielle systematische Fehlermöglichkeiten bestehen.

Man könnte vermuten, dass die Patienten die nach der Operation die Chemotherapie fortgesetzt haben, insgesamt in besseren Allgemeinzustand waren, oder weniger postoperative Komplikationen hatten und deswegen mit der postoperativen Chemotherapie fortfahren konnten.

Unsere 2 Patienten Gruppen waren allerdings sehr homogen. Das mediane Alter war nicht unterschiedlich (64 vs. 67 Jahren), sie zeigte die gleiche Rate an postoperativen Komplikationen (39%), hatten bei der Erstdiagnose eine ähnliche Distribution des Tumorstadiums (die Mehrheit der Patienten hatten ein T3 Tumor, 81% und 86% in den zwei Gruppen) und >98% der Patienten zeigten ein Karnofsky-Index  $\geq 80\%$ .

Das verlängerte OS kann daher in diesem Fall nicht einer Dysbalance in den erhobenen präoperativen demographischen oder klinischen Faktoren zugeschrieben werden.

Allerdings gibt es keine Daten zum postoperativen Karnofsky Status und zur postoperativen psychischen Verfassung und Ernährungs- und Gewichtssituation der Patienten. Es bleibt die Möglichkeit, dass ein systematisches Bias darüber entschied, dass gesündere bzw. fittere Patienten die postoperative Therapie erhalten haben.

Weiterhin haben wir auch das Tumor-spezifische Überleben, und hier zeigte sich kein Unterschied zwischen den Patienten, die postoperative Chemotherapie bekommen haben und die die nur präoperativen Zyklen erhalten haben.

Das verstärkt das Argument, dass die postoperative Chemotherapie nicht Grund für ein längeres Gesamtüberleben ist, sondern, dass evtl. die Patienten die eine postoperative Chemotherapie bekommen insgesamt in besseren Zustand sind und daher weniger an anderen Ursachen sterben (z.B. chirurgische Komplikationen), was den Vorteil im Gesamtüberleben erklärt.

Des Weiteren haben wir analysiert, ob ein vorzeitiger Abbruch der postoperativen Chemotherapie eine Rolle spielt. Die Patienten, die alle Zyklen vollständig komplettierten, hatten ein medianes OS von 37,5 Monaten und ein medianes DFS von 28,2 Monaten, die Patienten, die die postoperative Chemotherapie vorzeitig abgebrochen haben zeigten ein medianes OS von 28,3 Monaten, das mediane DFS wurde nicht erreicht. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht signifikant.

Daher scheint in unserer Arbeit für das verlängert OS wichtig zu sein, dass eine postoperative Therapie begonnen wurde, und nicht genau wie viel Zyklen verabreicht wurden. Auch dieses Ergebnis wäre gut vereinbar mit einem systematischen Selektionsbias der darüber entschied, dass nur fittere, gesündere Patienten eine postoperative Therapie begonnen haben. Es ist wenig plausibel, dass, sollte eine postoperative Therapie einen kausalen Effekt auf das Gesamtüberleben haben, dieser Effekt davon unabhängig ist, ob man einen oder drei bis 4 postoperative Zyklen appliziert.

Eine Studie von 2015 von Luc at al. zeigte das mindesten 2 postoperative Zyklen notwendig sind, um einen Überlebensvorteil zu erreichen.<sup>74</sup>

Smyth, Cunningham et al.<sup>75</sup> publizierten in 2016 eine weitere Analyse aus der MAGIC Studie, die die Rolle der pathologischen Tumorregression und des Lymphknotenstatus beschreiben wollte. In dieser Arbeit wurden die Daten von 330 Patienten analysiert, bei denen Tumorgewebe für die Bestimmung der pathologischen Tumorregression vorhanden war. 171 von diesen Patienten wurden mit alleiniger Chemotherapie behandelt und 159 mit einer perioperativen Chemotherapie. Diese Studie zeigte, dass eine gute Tumorregression (Grad 1 und 2 nach **Mandard**) mit einem verbessertem OS assoziiert war. Diese Assoziation war nicht unabhängig vom Lymphknoten Status, welcher in dieser Arbeit der einzige unabhängige Prädiktor für OS war.

Weiterhin wurde beschrieben, dass Patienten, die mit Chemotherapie behandelt wurden und eine schlechte pathologische Regression (Grad 3,4 und 5 nach Mandard) und ein positiver Lymphknoten Status hatten (sog. non-responders), ein schlechteres OS hatten, als die Patienten mit alleiniger Chirurgie.

Die Autoren kommentierten allerdings, dass diese Patienten ohne Chemotherapie möglicherweise ein noch niedrigeres Überleben gehabt hätten. Es ist wichtig zu bemerken, dass in diesem Fall Patienten ohne Vorbehandlung mit Patienten die nach präoperativer Chemotherapie noch positive Lymphknoten und keine signifikante Regression hatten (und daher evtl. eine besonders ungünstige Tumorbiologie) verglichen wurden.

Auch in unserer Arbeit haben wir versucht, die Interaktion zwischen der postoperativen Komponente der Chemotherapie und der pathologischen Regression und dem Lymphknotenbefall hinsichtlich der prognostischen Relevanz besser zu verstehen.

Wir hatten Daten über den Lymphknoten Status der Patienten sowohl bei der Erstdiagnose, als auch nach präoperativer Vorbehandlung.

Die Patienten wurden je nach pathologischem Lymphknoten Befall und erhaltener oder nicht erhaltener postoperativer Chemotherapie in vier Gruppen aufgeteilt.

Die Patienten mit negativen Lymphknoten (ypN-) die die postoperative Chemotherapie erhalten haben, zeigten ein signifikant besseres OS und DFS im Vergleich zu Patienten die keine postoperative Chemotherapie bekommen haben.

Die Patienten die nach neoadjuvanten Vorbehandlung Lymphknoten-negativ sind, ist wahrscheinlich eine Patientengruppe, die explizit von der präoperativen Chemotherapie profitiert hat und ein Downstaging erreicht hat. Es wäre daher möglich, dass gerade diese Patientengruppe von der Fortsetzung der Chemotherapie postoperativ profitiert und so das bessere Gesamtüberleben zu erklären ist. Nicht auszuschließen ist jedoch auch hier ein nicht in den Baseline Daten erfasster Selektionsbias.

Auch die Patienten mit positiven Lymphknoten im Resektat hatten (die also auf die präoperative Chemotherapie nicht gut angesprochen hatten) und mit der Chemotherapie postoperativ fortgesetzt hatten, zeigten ein Trend für ein besseres Überleben (OS 8,6 Monaten länger), obwohl dieser Unterschied nicht statistisch signifikant war.

Diese detaillierte Analyse bezüglich des LK Status geht über die oben beschriebene Analyse von Smyth et al. hinaus. Wir haben versucht, den Lymphknoten Status mit der erhaltenen Therapie zu kombinieren, und den Einfluss von diesen Faktoren auf das Überleben zu bestimmen. Das legt den Grund, mit allen Limitationen einer Retrospektiven Studie, für eine bessere Patientenselektion für die Fortsetzung der Chemotherapie nach der Gastrektomie.

Es ist nicht nur wichtig zu verstehen, ob eine postoperative Chemotherapie im Allgemeinen einen Vorteil bringt, sondern welche Patienten-Subgruppen von dieser Therapie besonders profitieren und nach welchen Kriterien man die Patienten auswählen können.

In der Zukunft und mit mehr Daten könnten wir eine effektivere Therapie den Patienten anbieten, die davon profitieren und den Subgruppen, die keinen Nutzen haben Toxizität ersparen .

Es ist auch wichtig zu erinnern, dass in diesem Vergleich alle Patienten präoperativ vorbehandelt waren und die Fragestellung nur die postoperative Komponente der Chemotherapie betrifft. In der Magic Studie, dagegen, wurden Patienten mit alleiniger Chirurgie mit Patienten mit perioperativer Chemotherapie verglichen.

Das DFS wurde in der Arbeit von Smyth, Cunningham et al.<sup>76</sup> nicht analysiert.

Eine ähnliche Analyse wurde in unserer Arbeit auch in Bezug auf den Lymphknoten Status bei der Erstdiagnose, erhoben mittels einer Endosonographie, durchgeführt.

Die Patienten, die initial ein uN+ Stadium hatten, profitieren von der postoperativen Chemotherapie-Fortsetzung, mit einer signifikanten Verbesserung des OS von 15,4 Monaten.

Auch das DFS war für diese Gruppe signifikant besser.

Für die Patienten, die bei der Baseline ein uN- Status hatten, zeigte sich kein Unterschied mit oder ohne postoperativen Chemotherapie.

Obwohl der Lymphknotenstatus nach der präoperativen Vorbehandlung für die Zwecke dieser Arbeit wahrscheinlich mehr Bedeutung hat, wenn es um die postoperative Fortsetzung der Chemotherapie geht, ist diese zweite Analyse dennoch auch wichtig und könnte Informationen für einen korrekte Therapieplan schon bei der Baseline anbieten.

Des Weiteren haben wir das tumorspezifische Überleben in den zwei Behandlungsgruppen (Patienten mit postoperativer Chemotherapie und Patienten ohne postoperativer Chemotherapie) verglichen. Es zeigte sich keinen signifikanten Unterschied.

Als weitere Analyse haben wir auch das Überleben in Abhängigkeit von der pathologischen Remission untersucht. Wir zeigten, dass eine komplette pathologische Regression (Grad 1a nach Becker) einen Überlebensvorteil bringt.

Diese Ergebnisse entsprechen der Studie von Lorenzen, Thuss-Patience et al. Von 2003<sup>77</sup>, die auch zeigte dass eine pathologische komplette Regression nach pre-operativen Vorbehandlung länger überleben.

Die Analyse hat natürlich einige Limitationen, da es oft schwierig ist zwischen streng „tumorspezifischen“ und anderen Sterbeursachen zu unterscheiden. Dennoch zeigen die Daten, dass die postoperative Chemotherapie keinen Effekt auf das tumorspezifische Überleben hat, und so stellt sich die kausale Wirkung der postoperativen Chemotherapie in Frage.

## **7. Zusammenfassung**

Patienten mit resektablem Karzinom des Magens oder des gastro-ösophagealen Übergangs die postoperative Chemotherapie nach einer präoperativen Vorbehandlung erhalten haben, haben ein längeres OS und DFS im Vergleich mit denen, die nur präoperative Chemotherapie bekommen haben.

Daher können wir schließen, dass die postoperative Chemotherapie nicht schädlich ist und, zumindest in unseren retrospektiven Daten, ein Vorteil hinsichtlich OS und DFS bringt. Daher sollte die präoperative Chemotherapie und die postoperative Fortsetzung der Chemotherapie aktuell noch der Standard bleiben.

Allerdings war das tumorspezifische Überleben in den zwei Gruppen nicht unterschiedlich. Es ist möglich, dass die Patienten, die postoperative Chemotherapie bekommen haben, in besserem Zustand waren.

Außerdem haben wir erhoben, dass Patienten, die ein ypN- Stadium hatten, mit Fortsetzung der Chemotherapie ein besseres OS zeigen. Auch Patienten mit einem ypN+ Stadium zeigen einen Trend für besseres OS.

Unsere Analyse konnte weiterhin bestätigen, dass das Erreichen einer pathologisch kompletten Remission nach präoperativer Chemotherapie mit einem signifikanten OS Vorteil assoziiert ist.

Zusammenfassend können wir sagen, dass die postoperative Chemotherapie mindestens nicht schädlich, und daher weiterhin eine sichere Therapie darstellt. Unsere retrospektiven Daten können nicht den Standard ändern und die perioperative Behandlung sollte der Standard bleiben. Prospektive Studien und größere Patientenzahlen sind notwendig, um unsere Frage endgültig zu beantworten. Diese Daten stellen aber die Rolle der postoperativen Phase der Chemotherapie in Frage,

und legen den Grund zu einer personalisierten Planung der Therapie. Unsere Arbeit stellt die Hypothese auf, dass insbesondere die Patienten, die nach präoperativer Therapie ein ypN0 Stadium aufweisen von einer Fortsetzung der Chemotherapie postoperativ profitieren. Nach weiteren Studien werden wir hoffentlich besser verstehen, welche Patienten von einer postoperativen Therapie wirklich profitieren, und unnötige Toxizität sparen.

---

## 8. Literaturverzeichnis

<sup>1</sup> RKI Berlin, Zentrum für Krebsregisterdaten, Stand: 17.12.2015.

<sup>3</sup> Meyer H.J., Öfner D. (2008) Magenkarzinom. In: Gnant M., Schlag P.M. (eds) Chirurgische Onkologie. Springer, Vienna

<sup>4</sup> Blot et al. 1991, Wilke et al. 2006, Meyer und Öfner 2008

<sup>5</sup> Wilke H, Stahl M, Meyer HJ, Arnold D. 2006. Magenkarzinom. In: Schmoll HJ, Höffken K, Possinger K, Hrsg. Kompendium Internistische Onkologie, Standards in Diagnostik und Therapie. 4. Auflage. Heidelberg: Springer Verlag, 3737-3768.

<sup>6</sup> Meyer HJ, Öfner D. 2008. Magenkarzinom. In: Gnant M, Schlag PM, Hrsg. Chirurgische Onkologie, Strategien und Standards für die Praxis. Erstauflage. Wien, New York: Springer Verlag, 173-184

<sup>7</sup> de Martel C, Franceschi S. Infections and cancer: established associations and new hypotheses. Crit Rev Oncol Hematol 2009 Jun;70(3):183-94.

<sup>8</sup> Malfertheiner P, Sipponen P, Naumann M, Moayyedi P, Megraud F, Xiao SD, et al. Helicobacter pylori eradication has the potential to prevent gastric cancer: a state-of-the-art critique. Am J Gastroenterol 2005 Sep;100(9):2100-15.

<sup>9</sup> Wolf E, Geigl JB, Svrcek M, Vieth M, Langner C. Hereditäres Magenkarzinom. der Pathologe in press 2010 (Ms. No. DEPA-D-10-00014)

<sup>10</sup> Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process--First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. Cancer Res 1992 Dec 15;52(24):6735-40

<sup>11</sup> Huang JQ, ZG, Sumanac K, Irvine EJ, Hunt. Meta-analysis of the relationship between cagA seropositivity and gastric cancer. Gastroenterology 2003; (125): 1636-44

<sup>12</sup> Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, Taniyama K, Sasaki N, Schlemper RJ. Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. N Engl J Med 2001 Sep 13;345(11):784-9

<sup>13</sup> Wu AH, Tseng CC, Bernstein L. Hiatal hernia, reflux symptoms, body size, and risk of esophageal and gastric adenocarcinoma. Cancer 2003 Sep 1;98(5):940-8

<sup>14</sup> IARC Helicobacter pylori Working Group. Helicobacter pylori eradication as a strategy for preventing gastric cancer (IARC Working Group Reports, No. 8) [Internet] Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2014. [cited 2015 Nov 9].

<sup>15</sup> W. Fischbach, P. Malfertheiner, P. Lynen Jansen, W. Bolten, J. Bornschein, S. Buderus, E. Glocker, J. C. Hoffmann, S. Koletzko, J. Labenz, J. Mayerle, S. Miehlke, J. Mössner, U. Peitz, C. Prinz, M. Selgrad, S. Suerbaum, M. Venerito, M. Vieth. S2k-Leitlinie Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulkuskrankheit S2k-guideline Helicobacter pylori and gastroduodenal ulcer disease

<sup>16</sup> W Allum, S Griffin, A Watson, D Colin-Jones. Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer. Gut. 2002 Jun; 50(Suppl 5): v1-v23. doi: 10.1136/gut.50.90005.v1

<sup>17</sup> Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A, Nyren O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. N Engl J Med 1999 Mar 18;340(11):825-31.

<sup>18</sup> Velanovich V, Hollingsworth J, Suresh P, Ben-Menachem T. Relationship of gastroesophageal reflux disease with adenocarcinoma of the distal esophagus and cardia. Dig Surg 2002;19(5):349-53.

- 
- <sup>19</sup> Gao Y, Hu N, Han X, Giffen C, Ding T, Goldstein A, Taylor P. Family history of cancer and risk for esophageal and gastric cancer in Shanxi, China. *BMC Cancer*2009;9:269.
- <sup>20</sup> Foschi R, Lucenteforte E, Bosetti C, Bertuccio P, Tavani A, La Vecchia C, Negri E. Family history of cancer and stomach cancer risk. *Int J Cancer*2008 Sep 15;123(6):1429-32.
- <sup>21</sup> Wolf E, Geigl JB, Svrcek M, Vieth M, Langner C. Hereditäres Magenkarzinom. *der Pathologe in press*2010 (Ms. No. DEPA-D-10-00014).
- <sup>22</sup> Pharoah PD, Guilford P, Caldas C. Incidence of gastric cancer and breast cancer in CDH1 (Ecadherin) mutation carriers from hereditary diffuse gastric cancer families. *Gastroenterology*2001 Dec;121(6):1348-53.
- <sup>23</sup> Sarbia M, Becker KF, Höfler H. Pathology of upper gastrointestinal malignancies. *Semin Oncol.* 2004 Aug;31(4):465-75.
- <sup>24</sup> Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: Diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand.* 1965; 64:31–49.
- <sup>25</sup> Oldenburg A, Albrecht T. Baseline and contrast-enhanced ultrasound of the liver in tumor patients. *Ultraschall in Med* 2008; 29 (5): 488–498
- <sup>26</sup> M. Moehler, S.-E. Al-Batran, T. Andus, M. Anthuber, J. Arends, D. Arnold, D. Aust, P. Baier, G. Baretton, J. Bernhardt, H. Boeing, E. Böhle, C. Bokemeyer, J. Bornschein, W. Budach, E. Burmester, K. Caca, W. A. Diemer, C. F. Dietrich, M. Ebert, A. Eickhoff, C. Ell, J. Fahlke, H. Feußner, R. Fietkau, W. Fischbach, W. Fleig, M. Flentje, H. E. Gabbert, P. R. Galle, M. Geissler, I. Gockel, U. Graeven, L. Grenacher, S. Groß, J. T. Hartmann, M. Heike, V. Heinemann, B. Herbst, T. Herrmann, S. Höcht, R. D. Hofheinz, H. Höfler, T. Höhler, A. H. Hölscher, M. Horneber, J. Hübner, J. R. Izbicki, R. Jakobs, C. Jenssen, S. Kanzler, M. Keller, R. Kiesslich, G. Klautke, J. Körber, B. J. Krause, C. Kuhn, F. Kullmann, H. Lang, H. Link, F. Lordick, K. Ludwig, M. Lutz, R. Mahlberg, P. Malfertheiner, S. Merkel, H. Messmann, H.-J. Meyer, S. Mönig, P. Piso, S. Pistorius, R. Porschen, T. Rabenstein, P. Reichardt, K. Ridwelski, C. Röcken, I. Roetzer, P. Rohr, W. Schepp, P. M. Schlag, R. M. Schmid, H. Schmidberger, W.-H. Schmiegel, H.-J. Schmoll, G. Schuch, C. Schuhmacher, K. Schütte, W. Schwenk, M. Selgrad, A. Sendler, J. Seraphin, T. Seufferlein, M. Stahl, H. Stein, C. Stoll, M. Stuschke, A. Tannapfel, R. Tholen, P. Thuss-Patience, K. Tremel, U. Vanhoefer, M. Vieth, H. Vogelsang, D. Wagner, U. Wedding, A. Weimann, H. Wilke, C. Wittekind und die Mitglieder der Autorengruppe S3-Leitlinie „Magenkarzinom“ – Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophago-gastralen Übergangs (AWMF-Regist.-Nr. 032-009-OL) German S3-Guideline „Diagnosis and Treatment of Esophagogastric Cancer“
- <sup>27</sup> Puli SR, Batapati Krishna Reddy J, Bechtold ML, Antillon MR, Ibdah JA. How good is endoscopic ultrasound for TNM staging of gastric cancers? A meta-analysis and systematic review. *World J Gastroenterol* 2008; 14 (25): 4011–4019
- <sup>28</sup> Kwee RM, Kwee TC. Imaging in local staging of gastric cancer: a systematic review. *J Clin Oncol* 2007; 25 (15): 2107–2116
- <sup>29</sup> Leake PA, Cardoso R, Seevaratnam R, Lourenco L, Helyer L, Mahar A, Law C, Coburn NG. A systematic review of the accuracy and indications for diagnostic laparoscopy before curative-intent resection of gastric cancer. *Gastric Cancer* 2012; 15 (Suppl. 1): S38–S47.
- <sup>30</sup> Leake PA, Cardoso R, Seevaratnam R, Lourenco L, Helyer L, Mahar A, Rowsell C, Coburn NG. *Gastric Cancer* 2012; 15 (Suppl. 1): S27–S37.
- <sup>31</sup> Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Ponchon T, Repici A, Vieth M, De Ceglie A, Amato A, Berr F, Bhandari P, Bialek A, Conio M, Haringsma J, Langner C, Meisner S, Messmann H, Morino M, Neuhaus H, Piessevaux H, Rugge M, Saunders BP, Robaszkievicz M, Seewald S, Kashin S, Dumonceau JM, Hassan C, Deprez PH. Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline. *Endoscopy* 2015; 47: 829–854.
- <sup>32</sup> Edwards P, Blackshaw GR, Lewis WG, Barry JD, Allison MC, Jones DR. Prospective comparison of D1 vs modified D2 gastrectomy for carcinoma. *Br J Cancer* 2004; 90 (10): 1888–1892

- 
- <sup>33</sup> Degiuli M, Sasako M, Ponti A et al. Survival results of a multicenter phase II study to evaluate D 2 gastrectomy for gastric cancer. *Br J Cancer* 2004; 90 (9): 1727–1732
- <sup>34</sup> Songun I, Putter H, Kranenbarg EM, Sasako M, van de Velde CJ. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D 1D2 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11 (5): 439–449
- <sup>35</sup> Hartgrink HH, van de Velde CJ, Putter H, Bonenkamp JJ, Klein Kranenbarg E, Songun I, Welvaart K, van Krieken JH, Meijer S, Plukker JT, van Elk PJ, Obertop H, Gouma DJ, van Lanschot JJ, Taat CW, de Graaf PW, von Meyenfeldt MF, Tilanus H, Sasako M. Extended lymph node dissection for gastric cancer: who may benefit? Final results of the randomized Dutch gastric cancer group trial. *J Clin Oncol* 2004; 22 (11): 2069–2077
- <sup>36</sup> Dikken JL, van Sandick JW, Allum WH, Johansson J, Jensen LS, Putter H, Coupland VH, Wouters MW, Lemmens VE, van de Velde CJ, van der Geest LG, Larsson HJ, Cats A, Verheij M. Differences in outcomes of oesophageal and gastric cancer surgery across Europe. *Br J Surg* 2013; 100: 83–94.
- <sup>37</sup> Begg CB, Cramer LD, Hoskins WJ, Brennan MF. Impact of hospital volume on operative mortality for major cancer surgery. *JAMA* 1998; 280: 1747–1751.
- <sup>38</sup> Damhuis RA, Meurs CJ, Dijkhuis CM, Stassen LP, Wiggers T. Hospital volume and postoperative mortality after resection for gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2002; 28 (4): 401–405
- <sup>39</sup> Halm EA, Lee C, Chassin MR. Is volume related to outcome in health care? A systematic review and methodologic critique of the literature. *Ann Intern Med* 2002; 137 (6): 511–520
- <sup>40</sup> Cuschieri A, Weeden S, Fielding J, Bancewicz J, Craven J, Joypaul V, Sydes M, Fayers P. Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial. Surgical Co-operative Group. *Br J Cancer* 1999; 79 (9 – 10): 1522–1530
- <sup>41</sup> Ychou M, Boige V, Pignon JP, Conroy T, Bouché O, Lebreton G, Ducourtieux M, Bedenne L, Fabre JM, Saint-Aubert B, Genève J, Lasser P, Rougier P. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1715–1721.
- <sup>42</sup> C. Pauligk, A. Tannapfel, J. Meiler, K.B. Luley, H.G. Kopp, N. Homann, R.D. Hofheinz, H. Schmalenberg, S. Probst, G.M. Haag, M. Egger, D.M. Behringer, J. Stoehlmacher, N. Prasnikar, A. Block, J. Trojan, G. Folprecht, M. Pohl, P. Schirmacher, S.E. Al-Batran. 36LBA: Pathological response to neoadjuvant 5-FU, oxaliplatin and docetaxel (FLOT) versus epirubicin, cisplatin and 5-FU (ECF) in patients with locally advanced, resectable gastric/esophagogastric junction (EGJ) cancer: data from the phase II part of the FLOT4 phase III study of the AIO. *Eur J Cancer* 2015; 51(Suppl. S3): 756.
- <sup>43</sup> Florian Lordick, Dirk Arnold, Markus Borner, Christiane J. Bruns, Wolfgang Eisterer, Gerhard Faber, Susanna He gewisch-Becker, Markus Möhler, Ron Pritzkeleit, Michael Stahl, Peter Thuss-Patience, Ewald Wöll. *Onkopedia, Magenkarzinom, Stand September 2017, § 6.2.3.1 Perioperative Chemotherapie*,
- <sup>44</sup> Fazio N, Biffi R, Maibach R, Hayoz S, Thierstein S, Brauchli P, Bernhard J, Stupp R, Andreoni B, Renne G, Crosta C, Morant R, Chiappa A, Luca F, Zampino MG, Huber O, Goldhirsch A, de Braud F, Roth AD; Swiss Group for Clinical Cancer Research SAKK; European Institute of Oncology, Milan, Italy. Preoperative versus postoperative docetaxel-cisplatin-fluorouracil (TCF) chemotherapy in locally advanced resectable gastric carcinoma: 10-year follow-up of the SAKK 43/99 phase III trial. *Ann Oncol.* 2016 Apr;27(4):668-73. doi: 10.1093/annonc/mdv620. Epub 2015 Dec 27.
- <sup>45</sup> Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, Haller DG, Ajani JA, Gunderson LL, Jessup JM, Martenson JA. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001; 345: 725–730.
- <sup>46</sup> Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG, Hundahl SA, Estes NC, Ajani JA, Gunderson LL, Goldman B, Martenson JA, Jessup JM, Stemmermann GN, Blanke CD, Macdonald JS. Updated analysis of SWOG-directed intergroup

---

study 0116: a phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2327–2333.

- <sup>47</sup> VMarcel Verheij, Edwin PM Jansen, Annemieke Cats, Nicole C.T. van Grieken, Neil K Aaronson, Henk Boot, Pehr A. Lind, Elma Meershoek – Klein Kranenbarg, Marianne Nordmark, Hein Putter, Anouk Kirsten Trip, Johanna W. van Sandick, Karolina Sikorska, Harm van Tinteren, Cornelis J. H. Van De Velde. A multicenter randomized phase III trial of neo-adjuvant chemotherapy followed by surgery and chemotherapy or by surgery and chemoradiotherapy in resectable gastric cancer: first results from the CRITICS study. *J Clin Oncol* 2016; 34 (Suppl): abstr 4000.
- <sup>48</sup> 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; ACTS-GC Group. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med* 2007; 357: 1810–1820.
- <sup>49</sup> Sasako M, Sakuramoto S, Katai H, Kinoshita T, Furukawa H, Yamaguchi T, Nashimoto A, Fujii M, Nakajima T, Ohashi Y.. Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29: 4387–4393.
- <sup>50</sup> Bang YJ, Kim YW, Yang HK, Chung HC, Park YK, Lee KH, Lee KW, Kim YH, Noh SI, Cho JY, Mok YJ, Kim YH, Ji J, Yeh TS, Button P, Sirzén F, Noh SH; CLASSIC trial investigators. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 379: 315–321.
- <sup>51</sup> Noh SH, Park SR2, Yang HK3, Chung HC4, Chung IJ5, Kim SW6, Kim HH7, Choi JH8, Kim HK9, Yu W10, Lee JI11, Shin DB12, Ji J13, Chen JS14, Lim Y15, Ha S15, Bang YJ16; CLASSIC trial investigators. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1389–1396.
- <sup>52</sup> GASTRIC (Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration) Group, Paoletti X, Oba K, Burzykowski T, Michiels S, Ohashi Y, Pignon JP, Rougier P, Sakamoto J, Sargent D, Sasako M, Van Cutsem E, Buyse M. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. *JAMA*. 2010 May 5;303(17):1729-37. doi: 10.1001/jama.2010.534.
- <sup>53</sup> Mirza A, Pritchard S, Welch I. The postoperative component of MAGIC chemotherapy is associated with improved prognosis following surgical resection in gastric and gastrooesophageal junction adenocarcinomas. *Int J Surg Oncol*. 2013; 2013:781742. doi: 10.1155/2013/781742. Epub 2013 Sep 17.
- <sup>54</sup> Saunders JH, Bowman CR, Reece-Smith AM, Pang V, Dorrington MS, Mumtaz E, Soomro I, Kaye P, Madhusudan S, Parsons SL. The role of adjuvant platinum-based chemotherapy in esophagogastric cancer patients who received neoadjuvant chemotherapy prior to definitive surgery. *J Surg Oncol*. 2017 Jun;115(7):821-829. doi: 10.1002/jso.24601. Epub 2017 Mar 2.
- <sup>55</sup> Karnofsky DA, Burchenal JH. The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer. In: MacLeod CM (Ed), *Evaluation of Chemotherapeutic Agents*. Columbia Univ Press, 1949:196.
- <sup>56</sup> Becker K, Mueller JD, Schulmacher C, Ott K, Fink U, Busch R, Böttcher K, Siewert JR, Höfler H (2003) Histomorphology and grading of regression in gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer* 98:1521-1530
- <sup>57</sup> Bichev D, Treese C, von Winterfeld M, Breithaupt K, Dogan Y, Schmidt SC, Daum S, Thuss-Patience PC. High Impact of Histopathological Remission for Prognosis after Perioperative Chemotherapy with ECF and ECF-Like Regimens for Gastric and Gastroesophageal Adenocarcinoma. *Oncology*. 2015;89(2):95-102. doi:10.1159/000376550. Epub 2015 Mar 21.
- <sup>58</sup> Al-Batran S, Hofheinz RD, Pauligk C, Kopp HG, Haag GM, Luley KB, Meiler J, Homann N, Lorenzen S, Schmalenberg H, Probst S, Koenigsmann M, Egger M, Prasnikar N, Caca K, Trojan J, Martens UM16, Block A17, Fischbach W18, Mahlberg R19, Clemens M19, Illerhaus G20, Zirlik K20, Behringer DM21, Schmiegel W, Pohl M, Heike M, Ronellenfitch U, Schuler M, Bechstein WO, Königsrainer A, Gaiser T, Schirmacher P, Hozaeel W3, Reichart A, Goetze TO, Sievert M, Jäger E, Mönig S, Tannapfel A. Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4-AIO): results from the

---

phase 2 part of a multicentre, open-label, randomised phase 2/3 trial. *Lancet Oncol.* 2016 Dec;17(12):1697-1708. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30531-9. Epub 2016 Oct 22.

<sup>59</sup> Thuss-Patience PC, Hofheinz RD, Arnold D, Florschütz A, Daum S, Kretschmar A, Mantovani-Löffler L, Bichev D, Breithaupt K, Kneba M, Schumacher G, Glanemann M, Schlattmann P, Reichardt P, Gahn B. Perioperative chemotherapy with docetaxel, cisplatin and capecitabine (DCX) in gastro-oesophageal adenocarcinoma: a phase II study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO){dagger}. *Ann Oncol.* 2012 Nov;23(11):2827-34. doi: 10.1093/annonc/mds129. Epub 2012 Jun 24.

<sup>60</sup> Al-Batran SE, Homann N, Schmalenberg H, Kopp HG, Haag GM, Luley KB, Schmiegel WH, Folprecht G, Probst S, Prasnikař N, Thuss-Patience PC, Fischbach W, Trojan J, Koenigsmann M, Pauligk C, Goetze TO, Jaeger E, Meiler J, Schuler MH and Hofheinz R. Perioperative chemotherapy with docetaxel, oxaliplatin, and fluorouracil/leucovorin (FLOT) versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine (ECF/ECX) for resectable gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma (FLOT4-AIO): A multicenter, randomized phase 3 trial. *Journal of Clinical Oncology* 2017 35:15\_suppl, 4004-4004

<sup>61</sup> Moehler M, Al-Batran SE, Andus T, Anthuber M, Arends J, Arnold D, Aust D, Baier P, Baretton G, Bernhardt J, Boeing H, Böhle E, Bokemeyer C, Bornschein J, Budach W, Burmester E, Caca K, Diemer WA, Dietrich CF, Ebert M, Eickhoff A, Ell C, Fahlke J, Feussner H, Fietkau R, Fischbach W, Fleig W, Flentje M, Gabbert HE, Galle PR, Geissler M, Gockel I, Graeven U, Grenacher L, Gross S, Hartmann JT, Heike M, Heinemann V, Herbst B, Herrmann T, Höcht S, Hofheinz RD, Höfler H, Höhler T, Hölscher AH, Horneber M, Hübner J, Izbicki JR, Jakobs R, Jenssen C, Kanzler S, Keller M, Kiesslich R, Klautke G, Körber J, Krause BJ, Kuhn C, Kullmann F, Lang H, Link H, Lordick F, Ludwig K, Lutz M, Mahlberg R, Malfertheiner P, Merkel S, Messmann H, Meyer HJ, Mönig S, Piso P, Pistorius S, Porschen R, Rabenstein T, Reichardt P, Ridwelski K, Röcken C, Roetzer I, Rohr P, Schepp W, Schlag PM, Schmid RM, Schmidberger H, Schmiegel WH, Schmoll HJ, Schuch G, Schuhmacher C, Schütte K, Schwenk W, Selgrad M, Sandler A, Seraphin J, Seufferlein T, Stahl M, Stein H, Stoll C, Stuschke M, Tannapfel A, Tholen R, Thuss-Patience P, Treml K, Vanhoefer U, Vieth M, Vogelsang H, Wagner D, Wedding U, Weimann A, Wilke H, Wittekind C; AWMF; AWMF. [German S3-guideline "Diagnosis and treatment of esophagogastric cancer"]. *Z Gastroenterol.* 2011 Apr;49(4):461-531. doi: 10.1055/s-0031-1273201. Epub 2011 Apr 7.

<sup>62</sup> Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, Scarffe JH, Lofts FJ, Falk SJ, Iveson TJ, Smith DB, Langley RE, Verma M, Weeden S, Chua YJ, MAGIC Trial Participants. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med.* 2006 Jul 6;355(1):11-20.

<sup>63</sup> Ychou M, Boige V, Pignon JP, Conroy T, Bouché O, Lebreton G, Ducourtieux M, Bedenne L, Fabre JM, Saint-Aubert B, Genève J, Lasser P, Rougier P. J Clin Oncol. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. 2011 May 1;29(13):1715-21. doi: 10.1200/JCO.2010.33.0597. Epub 2011 Mar 28.

<sup>64</sup> Schuhmacher C, Gretschel S, Lordick F, Reichardt P, Hohenberger W, Eisenberger CF, et al. Neoadjuvant Chemotherapy Compared With Surgery Alone for Locally Advanced Cancer of the Stomach and Cardia: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Randomized Trial 40954. *J Clin Oncol* Nov 8

<sup>65</sup> Allum WH, Stenning SP, Bancewicz J, Clark PI, Langley RE. Long-term results of a randomized trial of surgery with or without preoperative chemotherapy in esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2009 Oct 20;27(30):5062-7.

<sup>66</sup> Boige V, Pignon JP, Saint-Aubert JB, Lasser P, Conroy T, Bouché O, et al. Final results of a randomized trial comparing preoperative 5-fluorouracil (F)/cisplatin (P) to surgery alone in adenocarcinoma of stomach and lower esophagus. *J Clin Oncol* 2007;25:No. 18S

<sup>67</sup> 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; ACTS-GC Group. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med.* 2007 Nov 1;357(18):1810-20..

<sup>68</sup> Bang YJ, Kim YW, Yang HK, Chung HC, Park YK, Lee KH, Lee KW, Kim YH, Noh SI, Cho JY, Mok YJ, Kim YH, Ji J, Yeh TS, Button P, Sirzén F, Noh SH; CLASSIC trial investigators. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2012 Jan 28;379(9813):315-21. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61873-4. Epub 2012 Jan 7.

- 
- <sup>69</sup> GASTRIC (Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration) Group, Paoletti X, Oba K, Burzykowski T, Michiels S, Ohashi Y, Pignon JP, Rougier P, Sakamoto J, Sargent D, Sasako M, Van Cutsem E, Buyse M.J. *AMA*. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. 2010 May 5;303(17):1729-37. doi: 10.1001/jama.2010.534.
- <sup>70</sup> A. Mirza, S. Pritchard, and I. Welch. The Postoperative Component of MAGIC Chemotherapy Is Associated with Improved Prognosis following Surgical Resection in Gastric and Gastroesophageal Junction Adenocarcinomas. *Int J Surg Oncol*. 2013; 2013: 781742. Published online 2013 Sep 17. doi: 10.1155/2013/781742
- <sup>71</sup> Susic L, Blank S, Nienhüser H, Haag GM, Jäger D, Bruckner T, Ott K, Schmidt T, Ulrich A. The postoperative part of perioperative chemotherapy fails to provide a survival benefit in completely resected esophagogastric adenocarcinoma. *Surg Oncol*. 2017 Jun 29. pii: S0960-7404(17)30119-6. doi: 10.1016/j.suronc.2017.06.001.
- <sup>72</sup> Lichthardt et al., Original article: role of adjuvant chemotherapy in a perioperative chemotherapy regimen for gastric cancer. *BMC Cancer*. 2016
- <sup>73</sup> Glatz T, Bronsert P, Schäfer M, Kulemann B, Marjanovic G, Sick O, Hopt UT, Zirlik K, Makowiec F, Hoepfner J. Perioperative platin-based chemotherapy for locally advanced esophagogastric adenocarcinoma: Postoperative chemotherapy has a substantial impact on outcome. *Eur J Surg Oncol*. 2015 Oct;41(10):1300-7. doi: 10.1016/j.ejso.2015.07.010. Epub 2015 Jul 29.
- <sup>74</sup> G. Luc, H. Gersen-Cherdieu, O. Degrandi, E. Terrebonne, L. Chiche, D. Collet, Impact of postoperative chemotherapy in patients with locally advanced gastroesophageal adenocarcinoma treated with perioperative chemotherapy strategy, *Am. J. Surg*. 210 (1) (2015)
- <sup>75</sup> Smyth EC, Fassan M, Cunningham D, Allum WH, Okines AF, Lampis A, Hahne JC, Rugge M, Peckitt C, Nankivell M, Langley R, Ghidini M, Braconi C, Wotherspoon A, Grabsch HI, Valeri N. Effect of Pathologic Tumor Response and Nodal Status on Survival in the Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy Trial. *J Clin Oncol*. 2016 Aug 10;34(23):2721-7. doi: 10.1200/JCO.2015.65.7692. Epub 2016 Jun 13.
- <sup>77</sup> Impact of pathologic complete response on disease-free survival in patients with esophagogastric adenocarcinoma receiving preoperative docetaxel-based chemotherapy S. Lorenzen P. Thuss-Patience S. E. Al-Batran F. Lordick B. Haller T. Schuster C. Pauligk K. Luley D. Bichev G. Schumacher. *Annals of Oncology*, Volume 24, Issue 8, 1 August 2013, Pages 2068-2073, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt141>

## **Eidesstattliche Versicherung**

„Ich, Ines Iacovella, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

“Auswirkung der postoperativen Chemotherapie auf das krankheitsfreie und Gesamtüberleben von Patienten mit Adenokarzinom des Magens und des gastroösophagealen Übergangs“

selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/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](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

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

Datum

Unterschrift

## **Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen**

Nicht zutreffend

---

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

---

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

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

## **Danksagung**

Mein Dank gilt zunächst Herrn PD Dr. Thuss-Patience, meinem Doktorvater, für die Betreuung dieser Arbeit, für die immer freundliche Hilfe und Zusammenarbeit. Die zahlreichen Gespräche auf intellektueller und persönlicher Ebene werden mir immer als bereichernder und konstruktiver Austausch in Erinnerung bleiben. Ich habe unsere Dialoge stets als Ermutigung und Motivation empfunden.

Ihm gilt mein ausgesprochenener, herzlicher Dank.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mir meinen bisherigen Lebensweg ermöglichten und mir während der Anfertigung der Doktorarbeit immerzu unterstützend zur Seite standen. Ich widme Ihnen diese Arbeit.