

Aus dem Zentrum für Operative Medizin der Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral- und Tumorchirurgie und
Transplantationschirurgie

Direktorin: Universitätsprofessorin Dr. Christiane Josephine Bruns

Klinische Bedeutung des intraoperativen Schnellschnittverfahrens beim Adenokarzinom des Magens

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Inga Spanuth
aus Ahlen

promoviert am 27. April 2023

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln
2023

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter: Professor Dr. med. H. Alakus
2. Gutachter: Privatdozent Dr. med. A. Calaminus

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten.

Herr Prof Dr. Hakan Alakus
Frau Dr. Aylin Pamuk

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die, der Arbeit zugrundeliegenden, klinischen Daten wurden von mir persönlich aus den Patientenakten der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Tumor- und Transplantationschirurgie der Uniklinik Köln entnommen.

Die der Arbeit zugrundeliegenden pathologischen Daten wurden von mir persönlich aus den Pathologiebefunden des Instituts für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie des Universitätsklinikums Köln (Direktor: Univ.-Prof. Dr. Reinhard Büttner) entnommen.

Die Gesamtheit der Daten wurde in eine Magenkarzinom Datenbank der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Tumor- und Transplantationschirurgie der Uniklinik Köln von mir eingetragen.

Die Interpretation der Daten habe ich selbstständig durchgeführt.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 22.11.2022

Unterschrift: ..  ..

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich zunächst der Direktorin, Frau Universitätsprofessorin Dr. Christiane Josephine Bruns danken, für die Möglichkeit meine Dissertation an der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Tumor und Transplantationschirurgie des Universitätsklinikums Köln durchführen zu können.

Ein großer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Hakan Alakus für die Vergabe des Themas und die Betreuung dieser Arbeit. Ich bedanke mich, für die Anleitung zur guten wissenschaftlichen Praxis, sowie die ständige Erreichbarkeit und Kollegialität.

Besonders möchte ich mich bei Dr. Aylin Pamuk und Michael Korenkov bedanken, die mich effektiv einarbeiteten und mich stets unterstützen, sowie bei den Mitarbeiteren und Mitarbeiterinnen des chirurgischen Forschungslabors des Universitätsklinikum Köln, die mir stets Ihre Ressourcen und Ihren Rat zur Verfügung stellten.

Meiner Familie danke ich, für die emotionale sowie fachliche Unterstützung und für ein stets wissbegieriges Umfeld.

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	9
1. ZUSAMMENFASSUNG	11
2. EINLEITUNG	12
2.1. Epidemiologie	12
2.1.1. In Deutschland	12
2.1.2. Internationaler Vergleich	13
2.2. Risikofaktoren	14
2.2.1. Helicobacter Pylori	14
2.2.2. Genetik	15
2.2.3. Weitere Risikofaktoren	15
2.2.4. Protektive Faktoren	16
2.3. Diagnostik und Staging	16
2.3.1. TNM Klassifikation	17
2.3.2. Stadien nach UICC/AJCC	19
2.3.3. Prognose	21
2.3.4. Der R-Status	21
2.3.5. Grading	21
2.3.6. Anatomische Klassifikation	21
2.3.7. Histopathologische Klassifikation	22
2.3.8. Molekulare Klassifikation	23
2.4. Therapie Übersicht	25
2.5. Chirurgische Therapie	25
2.5.1. Resektionsränder	26
2.5.2. Die Nachresektion	27
2.5.3. Lymphadenektomie	27
2.5.4. Postoperative Komplikationen	28
2.6. Multimodale Therapie	29
2.6.1. Perioperative Chemotherapie	29
2.6.2. Präoperative Radiochemotherapie	30
2.6.3. Präoperative Targeted Therapie	30
2.6.4. Palliative Therapie	30

2.7.	Fragestellung und Ziel der Studie	31
3.	MATERIAL UND METHODEN	32
3.1.	Kollektiv der Patienten und Patientinnen	32
3.2.	Erhebung der Daten	32
3.3.	Subgruppeneinteilung	34
3.4.	Bestimmung der Testgütekriterien	35
3.5.	Histopathologische Methode	36
3.6.	Statistische Analyse	37
4.	ERGEBNISSE	38
4.1.	Kollektiv der Patienten und Patientinnen	38
4.2.	Subgruppen	38
4.3.	Geschlecht	39
4.4.	Alter	39
4.5.	Tumorlokalisation	39
4.6.	Operation	41
4.6.1.	Operationstechnik	41
4.6.2.	Rekonstruktionstechnik	42
4.6.3.	Ausmaß der Lymphknotenentfernung	42
4.7.	Pathologische Eigenschaften	43
4.7.1.	(y)pT-Kategorie	43
4.7.2.	(y)pN-Kategorie	44
4.7.3.	M-Kategorie	45
4.7.4.	UICC Stadium	45
4.7.5.	Histopathologie	46
4.8.	Neoadjuvanz	47
4.9.	Postoperative Komplikationen	48
4.10.	Patienten und Patientinnen mit intraoperativem Schnellschnitt	49

4.11.	Patienten und Patientinnen ohne intraoperativen Schnellschnitt	50
4.12.	Falsch-negative Ergebnisse	52
4.13.	Testgütekriterien	52
4.14.	Langzeitüberleben nach Kaplan Meyer	53
4.15.	Subgruppenvergleich	53
4.16.	Multivariate Analyse	55
5.	DISKUSSION	59
5.1.	Mehrwert der Nachresektion	60
5.2.	Falsch-negative Befunde	64
5.3.	Stärken und Schwächen	66
5.4.	Fazit	68
6.	LITERATURVERZEICHNIS	69
7.	ANHANG	76
7.1.	Abbildungsverzeichnis	76
7.2.	Tabellenverzeichnis	76
7.3.	Erfasste Inhalte pro Modul	77
8.	VORABVERÖFFENTLICHUNGEN VON ERGEBNISSEN	80

Abkürzungsverzeichnis

AEG	Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs
ABB	Abbildung
AJCC	American Joint Committee on Cancer
APC	Familiäre adenomatösen Polyposis
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
CAP	College of American Pathologists
CDH1	Cadherin-1 Gen
CIO	Centrum für Integrierte Onkologie
CK	Cytokeratin
DKG	Deutsche Krebs Gesellschaft
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DRR	Distaler Resektionsrand
EBV	Epstein Barr Virus
ECF	Chemotherapie Regime MAGIC: Epirubicin/Cisplatin/5-FU
EPIC	European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition
FAB	Familiäre adenomatöse Polyposis
FIGC	Familiäre intestinale Magenkarzinom
FLOT	Chemotherapie Regime: Docetaxel/Oxaliplatin/5-FU
FN	Falsch negativ
GAPPS	Gastrale Adenokarzinom mit proximaler Polypose
GEJ	Gastroösophagealer Übergang
GERD	Gastroösophageale Reflux Erkrankung
GIST	Gastrointestinaler Strumatumor
H.pylori	Helicobacter Pylori
HDGC	Hereditäre diffuse Magenkarzinom
HE	Hämatoxylin-Eosin
HNPCC	Hereditäres nicht-Polyposis-assoziiertes kolorektales Karzinom

IOS	Intraoperativer Schnellschnitt
JÜR	Jahres-Überlebensrate
KI	Konfidenzintervall
LAD	Lymphadenektomie
LG	Laparoskopische Gastrektomie
LK	Lymphknoten
LKB1	Proteinbezeichnung
MALT	Mukosa assoziiertes lymphatisches Gewebe
MUTYH	Genbezeichnung
NET	Neuroendokriner Tumor
OG	Offene Gastrektomie
P53	Proteinbezeichnung
PLF	Chemotherapie Regime: Calciumfolinat/5-FU/Cisplatin
PRR	Proximaler Resektionsrand
STK 11	Genbezeichnung
TAB	Tabelle
TCGA	The Cancer Genome Atlas Research Network
TNM	Tumor, Nodes, Metastase: Tumorklassifikation
TP53	Tumorsuppressorgen Bezeichnung
UICC	Union internationale contre le cancer
UKK	Universitätsklinikum Köln
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor/ Endothelwachstumsfaktor
WHO	World Health Organisation / Weltgesundheitsorganisation

1. Zusammenfassung

Das Magenkarzinom ist die dritthäufigste Ursache für Todesfälle durch Krebserkrankungen weltweit.¹ Die einzige kurative Therapie stellt weiterhin die chirurgische Resektion dar.²

Eine zur Tumorentfernung durchgeführte Gastrektomie basiert auf der Intention tumorfreie Resektionsränder (R0) zu erlangen, da hiermit ein besseres onkologisches Outcome erreicht wird als mikroskopisch (R1) respektive makroskopisch (R2) infiltrierte.²⁻⁴ Gegebenenfalls werden diese erst durch Nachresektion nach positivem intraoperativen Schnellschnitt erreicht.² Die Nachresektion ist ein in der Literatur divers diskutiertes Thema. Dabei gilt es das Risiko der Eingriffserweiterung mit dem onkologischen Vorteil für den oder die Patienten oder Patientin abzuwägen.^{2,5,6} In der Literatur wurden neben den Resektionsrändern wiederholt T- und N-Stadium als Prädiktoren des Outcomes identifiziert.^{2-4,7}

In der vorliegenden Studie wurde untersucht, ob für die Patienten und Patientinnen, die durch eine Nachresektion tumorfreie Resektionsränder aufwiesen, ein Überlebensvorteil generiert werden konnte. Die 3-Jahres-Überlebensrate (3-JÜR) war in der Gruppe der tumorfreien Resektionsränder ohne Nachresektion mit 62,3% signifikant höher als mit 21,8% in der Gruppe mit tumorfreien Resektionsrändern durch Nachresektion ($p < 0,001$). Vielmehr zeigten nachresezierte Patienten und Patientinnen ein ähnliches Gesamtüberleben wie Patienten und Patientinnen, bei denen keine tumorfreien Resektionsränder erzielt werden konnten (R1) (3-JÜR 21,8% und 13,3%; $p = 0,792$). Zu kongruenten Ergebnissen kam die Untersuchung von Squires et al.⁵ Die geringe Überlebensrate nach Nachresektion kann möglicherweise durch die fortgeschrittenen Tumorstadien ((y)pT3-4 92,3%; $p < 0,001$) und die Tumorlokalisation (GEJ 73,1%; $p < 0,001$) erklärt werden.

Darüber hinaus wurde die Rate der falsch negativen Schnellschnitt Befunde eruiert. Sie lag bei 4,4% und damit geringfügig höher als in der aktuellen Literatur (1,3% - 1,7%).^{5,8} Mit Hinblick auf die Ergebnisse kann die Hypothese aufgestellt werden, dass die falsch-negativen Ergebnisse für die Patienten und Patientinnen möglicherweise keinen Nachteil darstellten, da die erweiterte Resektion im Outcome keinen Überlebensvorteil zeigte.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass insbesondere Patienten und Patientinnen mit einem fortgeschrittenem Adenokarzinom des Magens und gastroösophagealen Übergangs von einer intraoperative Schnellschnittuntersuchung (IOS) und der anschließenden Resektionserweiterung möglicherweise nicht profitieren. Prospektive Studien werden erforderlich sein, diese Ergebnisse zu bestätigen.

2. Einleitung

Im folgenden Abschnitt wird der aktuelle Forschungsstand zu Epidemiologie, Ätiologie und klinisches Management respektive Therapie des Magenkarzinoms dargelegt. Dieser bildet die wissenschaftliche Grundlage für das vorliegende Forschungsvorhaben.

2.1. Epidemiologie

Zunächst wird die nationale sowie internationale Epidemiologie beschrieben. Die Daten sind dem Register der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. des Robert-Koch-Instituts (Ausgabe 2017/2018), dem Statistischen Bundesamt (Stand 2015) sowie dem World Cancer Report aus dem Jahr 2014 entnommen.^{1,9,10}

2.1.1. In Deutschland

Der Magen war 2018 die zehnthäufigste Lokalisation einer Krebsneuerkrankung bei Frauen und die neunthäufigste bei Männern in der deutschen Bevölkerung (♀:3,5%; ♂:2,4%). Daraus resultiert eine Inzidenz von 6,8/100.000 Einwohner bei Frauen respektive 14,3/100.000 Einwohner bei Männern. Im Mittel erkrankten Frauen im Alter von 76 und Männer 71 Jahren.⁹ Die Zahlen der Neuerkrankungen sind seit mindestens 20 Jahren rückläufig, insbesondere bei Karzinomen im Bereich des Magenausgangs (Antrum- und Pyloruskarzinome).^{9,11} In den letzten zehn Jahren war die abnehmende Anzahl der gastrointestinalen Krebserkrankungen mitverantwortlich für die rückläufige Entwicklung der gesamten Krebserkrankungen in Deutschland.^{9,11} Dieser stetige Rückgang wird vor allem auf die Verfügbarkeit der antibiotischen Eradikation von *Helicobacter pylori* (s.Kapitel 2.2.1.), besseren Hygienestandards sowie den Zugang zu frischem Obst und Gemüse zurückgeführt.^{12,13} Gleichzeitig verzeichnen Tumore des gastroösophagealen Übergangs (GEJ) eine Steigerung der Prävalenz und Inzidenz.¹¹

In Anbetracht aller Entitäten der malignen Magentumore, haben die Adenokarzinome den größten Anteil, gefolgt von neuroendokrinen Tumoren (NET) und gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die jeweils 4-5% ausmachen.¹¹ Lymphome, die von der Magenschleimhaut ausgehen (MALT-Lymphom), werden zu den niedrig malignen Non-Hodgkin-Lymphomen gezählt.¹⁴

Trotz insgesamt rückläufiger Inzidenz ist der Magen bei Frauen die siebthäufigste (3,5%) und bei Männern die sechsthäufigste (4,2%) Tumorlokalisation einer tödlich verlaufenden Krebserkrankung.⁹ Laut Statistischem Bundesamt waren Neubildungen im Jahr 2015 die zweithäufigste Todesursache in Deutschland (25,3%), nach Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems (38,5%).¹⁰ Einen höheren Anteil an tödlich verlaufenden Krebserkrankungen verzeichnen Lunge, Darm, Pankreas, die geschlechtsspezifischen Organe sowie bei Männern Leber und bei Frauen Leukämien.⁹ Die schlechte Prognose des Magenkarzinoms ist anhand der 5-Jahres-Überlebensrate zu erkennen: Sie beläuft sich auf 34% (Frauen) respektive 37%

(Männer). Geringere 5-Jahres-Überlebensraten weisen das Mesotheliom sowie Karzinome des Pankreas, der Leber, der Lunge, des Ösophagus und des ZNS auf.⁹ Die vermutete Ursache der niedrigen Überlebensrate liegt in der langen symptomfreien Spanne zwischen Beginn der Erkrankung und Diagnosestellung. Häufig wird das Magenkarzinom erst im inoperablen, bereits metastasierten UICC Stadium IV (Frauen 38%, Männer 37%) diagnostiziert.⁹ Die weiteren 60% teilen sich nahezu gleichmäßig auf die Stadien I (Frauen 20%, Männer 20%), II (Frauen 21%, Männer 19%) und III (Frauen 21%, Männer 24%,) auf (nach 7.Auflage TNM).^{9,15}

2.1.2. Internationaler Vergleich

Im europäischen Vergleich weist Deutschland die höchste Inzidenz der Magenkarzinome auf. Nennenswert ist der Unterschied zwischen hoher Inzidenz und geringer Mortalität vor allem bei Männern in Deutschland (s. Abb.1).⁹

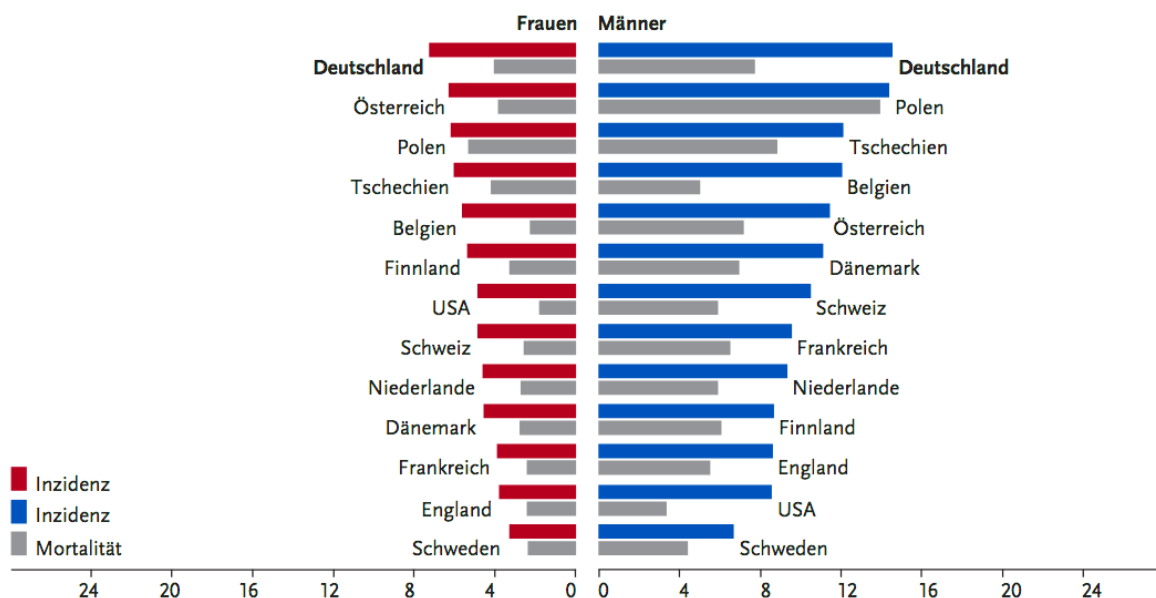


Abbildung 1: Inzidenz und Mortalität des Magenkarzinoms im internationalen Vergleich je 100.000 Einwohner, Stand 2018, Robert-Koch Institut.⁹

Wird die gesamte Weltbevölkerung betrachtet, ist das Magenkarzinom die vierthäufigste Krebserkrankung (640.600 Fälle im Jahr 2008) und die dritthäufigste durch maligne Erkrankungen verursachte Todesursache (464.400 im Jahr 2008) bei Männern. Es ist die fünfhäufigste maligne Erkrankung (349.000 im Jahr 2008) und die fünfhäufigste Todesursache (273.600 im Jahr 2008) bei Frauen.¹³ Hierbei sollte die hohe geographische Variabilität berücksichtigt werden. Die höchste Inzidenz liegt in Ostasien vor (China und Japan) (42.2/100.000). In China allein fand sich im Jahr 2017 die Hälfte der globalen Inzidenz des Magenkarzinoms.¹⁶ Es folgen Ost- und Zentraleuropa (22.2/100.00) sowie Süd- und Mittelamerika. Nordamerika liegt auf Platz 15 von 20 (5,8/100.000). Die niedrigste Inzidenz findet sich in afrikanischen Regionen.¹³ Die globale Variabilität beruht aller Wahrscheinlichkeit

nach auf diätarischen Unterschieden und der Prävalenz von Infektionen durch H.pylori.¹⁷ Insgesamt lässt sich weltweit eine rückläufige Tendenz der Inzidenz feststellen. So war 1990 Magenkrebs noch die zweithäufigste diagnostizierte Krebserkrankung und ebenso die zweithäufigste Todesursache aufgrund einer Krebserkrankung.¹⁸ Eine im Jahr 2018 publizierte Studie lässt erwarten, dass der absteigende Trend spätestens im Jahr 2030 in der Population der <50-jährigen weißen Frauen stagnieren oder sich sogar umkehren wird. Als Grund dafür wird der veränderte Lebensstil angebracht, der eine Zunahme von Antibiotikaeinnahme mit daraus resultierender Dysbalance des Mikrobioms sowie eine steigende Anzahl an Autoimmunerkrankungen mit sich bringt.¹⁹

Hervorzuheben ist die 5-Jahres-Überlebensrate von 90% sowie der starke Rückgang der Mortalität in Japan. Beides ist auf die Prävention mittels Fotofluorographie und eine konsequente Resektion von Tumoren im UICC Stadium I zurückzuführen.^{20,12} In Deutschland erfolgt ein prophylaktisches Screening mittels Gastroskopie nur bei Immigranten und Immigrantinnen der ersten Generation aus Ostasien. Die Allgemeinbevölkerung wird aufgrund der relativ geringen Inzidenz nicht gescreent.^{21,2}

2.2. Risikofaktoren

Im Folgenden werden Risikofaktoren der Entstehung des Magenkarzinoms beschrieben. Im Mittelpunkt steht das Bakterium Helicobacter Pylori. Darüber hinaus werden genetische Risikofaktoren benannt. Abschließend werden auf die Rolle des Epstein-Barr-Virus und Lifestyle Faktoren eingegangen sowie protektive Faktoren beschrieben.

2.2.1. Helicobacter Pylori

Der bedeutendste Risikofaktor für das Magenkarzinom ist die Infektion mit Helicobacter pylori (H.pylori). In der Literatur wird von einem 70-80%igen Anteil der nicht cardialen Magenkarzinome gesprochen, der H.pylori zugeordnet werden kann.²² Das Bakterium wurde von der International Agency for Research on Cancer (IARC) 1994 als Karzinogen der Klasse I eingestuft.²³ Die Karzinogenese des Magenkarzinoms ist ein schrittweiser Prozess, der dem Einfluss vieler Umwelt- und Genetikfaktoren unterliegt. Er beginnt mit einer chronischen Gastritis und der Atrophie der Magenschleimhaut. Darauffolgend kann es zu einer intestinalen Metaplasie und anschließender Dysplasie kommen. Diese Sequenz wurde 1992 von P.Correa erstmals beschrieben und trägt seitdem den Namen „Correa-Hypothese“.²⁴ In den meisten Fällen ist das Bakterium H.pylori für die initialen Schritte verantwortlich und damit ein ausschlaggebender Faktor in der Karzinogenese.²²

Bislang gibt es keine ausreichende Evidenz, dass ein Screening auf H.pylori in der Bevölkerung die Inzidenz des Magenkarzinoms senken kann.²⁵ Ein Screening der Gesamtbevölkerung wäre in Deutschland wegen der geringen Inzidenz des Magenkarzinoms und geringen Prävalenz von H.pylori zudem nicht kosteneffizient.²⁶ Es soll auf Patienten und

Patientinnen mit Risikofaktoren wie frühere Magenneoplasien, Verwandte ersten Grades von Magenkarzinom Patienten und Patientinnen und Risikogastritiden beschränkt werden.²

Im Gegensatz zu den Karzinomen im Magenkorpus, -antrum und -pylorus spielt H.pylori bei den Karzinomen des GEJ eine untergeordnete Rolle. Einzig distal gelegene Tumore (AEG III) weisen einen Zusammenhang mit H.pylori auf.²⁷ Bei weiter proximal gelegenen Tumoren spielt die Gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD) die Hauptrolle.²⁸

2.2.2. Genetik

1-3% der Magenkarzinome können auf Keimbahnzellmutationen zurückgeführt werden. Die hereditären Magenkarzinome werden in folgende drei Gruppen differenziert:²⁹

- Hereditäres diffuses Magenkarzinom (HDGC):
1% der Magenkarzinome liegt eine Mutation im Tumorsuppressorgen CDH1-Gen (für E-Cadherin kodierend) zugrunde. Der Erbgang ist autosomal dominant.^{29,2} Eine prophylaktische Gastrektomie wird ab dem 20. Lebensalter angeboten.³⁰
- Familiäres intestinales Magenkarzinom (FIGC):
Die genetische Ursache des FIGC ist ungeklärt. Histologisch ist diese Form des Magenkarzinoms charakterisiert als intestinaler Typ ohne Polypose. Der Erbgang ist autosomal dominant.²⁹
- Gastrales Adenokarzinom mit proximaler Polypose (GAPPS-Syndrom):
Bei dieser Form des Magenkarzinoms sind ausschließlich Fundus und Corpus von Drüsenkörperzystenpolyphen überzogen und können sich durch intestinale Dysplasien zu Magenkarzinomen entwickeln. Der genetische Mechanismus ist ungeklärt. Das Syndrom wird autosomal dominant vererbt.^{29,31}

Des Weiteren besteht bei folgenden hereditären Syndromen ein gesichert erhöhtes Risiko für Magenkarzinome und eine daraus resultierende Früherkennung durch regelmäßige Gastroskopien ist empfohlen: MUTYH-, Li-Fraumeni-, Lynch- (HNPCC) und Peutz-Jeghers-Syndrom sowie bei der familiären adenomatösen Polyposis (FAP). Die Entstehung des Magenkarzinoms beim Li-Fraumeni-Syndrom ist assoziiert mit einer Mutation im Tumorsuppressorgen p53 (TP53), beim Peutz-Jeghers-Syndrom mit einer Mutation im Tumorsuppressorgen *STK11 (LKB1)* sowie bei der familiären adenomatösen Polyposis mit einer Mutation im Tumorsuppressorgen APC.^{2, 32-37}

2.2.3. Weitere Risikofaktoren

Das Epstein-Barr-Virus (EBV) ist im Zusammenhang mit der Ätiologie des Magenkarzinoms ebenfalls nennenswert. Es ist ein humanes Herpesvirus, welches besonders in der Onkogenese von Lymphomen und Nasopharynxkarzinomen bekannt ist und mit der Ätiologie von Magenkarzinomen assoziiert ist.³⁸ In einer Metaanalyse aus dem Jahr 2009 wurden weltweit 8,7% der Magenkarzinome auf eine Infektion mit dem EBV zurückgeführt. Dabei wurde ein höheres Aufkommen bei Männern vs. Frauen und in Cardia und Corpus vs. Antrum

festgestellt. Der Zusammenhang zwischen einer Infektion mit dem EBV und Magenkrebs trat unabhängig von der geographischen Lage (Asien, Amerika, Europa) auf.³⁹

Weitere Risikofaktoren sind die perniziöse Anämie (Verdopplung des Risikos für Nicht-Cardia Karzinome) und vorangegangene Magenoperationen, aufgrund benigner oder maligner gastrointestinaler Erkrankungen.^{40,41}

Durch den Patienten und Patientinnen beeinflussbare Risikofaktoren sind die Lifestyle-Faktoren Rauchen, Alkoholkonsum und Ernährung. Durch die Änderungen dieser Faktoren könnten bis zu 19% der Magenkarzinome verhindert werden und sogar 62% der Cardiakarzinome. Lifestyle-Faktoren, die das Risiko für ein Magenkarzinom erhöhen, sind vor allem Rauchen⁴² und sehr hoher Alkoholkonsum.⁴³ Einer erhöhten Salzzufuhr wird eine moderate direkte Korrelation zum Magenkarzinom suggeriert, was an der evidenten Korrelation von H.pylori und Salzkonsum liegen könnte.⁴⁴ Außerdem besteht eine negative Korrelation zwischen dem sozio-ökonomischen Status und der Inzidenz des Magenkarzinoms.²

Übergewicht stellt ein erhöhtes Karzinomrisiko dar. Es wurde eine positive Korrelation zwischen BMI und Tumorrisiko des gastroösophagealen Übergangs (GEJ) festgestellt.⁴⁵ Außerdem besteht eine gesicherte Relation zwischen der gastroösophagealen Refluxerkrankung (GERD) und der Inzidenz eines Karzinoms des GEJ.³²

Dem familiären Risiko werden sowohl beeinflussbare sowie nicht beeinflussbare Risikofaktoren zugeschrieben. So zeigt sich ein 2,5-fach erhöhtes Erkrankungsrisiko, wenn ein Verwandter ersten Grades an einem Magenkarzinom erkrankt ist. Dies kann sowohl den o.g. Lifestyle-Faktoren als auch der Umwelt und genetischer Prädisposition geschuldet sein. Der aktuelle Forschungsstand lässt annehmen, dass das Zusammenwirken aller Faktoren auslösend ist.⁴⁶

2.2.4. Protektive Faktoren

Es wird davon ausgegangen, dass diätische Faktoren die Entstehung eines Magenkarzinoms mit einer hohen Wahrscheinlichkeit protektiv beeinflussen können, auch wenn es dafür noch keine ausreichende Evidenz gibt.⁴⁷ Der World Cancer Research Fund deklariert Citrus Früchte als protektiven Faktor für Kardiakarzinome mit limitierter Evidenz.⁴⁸ In der groß angelegten Studie EPIC EUROGAST (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) zeigte die allgemeine Zufuhr von Gemüse und Obst keine protektive Wirkung.⁴⁹

2.3. Diagnostik und Staging

Im Folgenden wird das primärdiagnostische Vorgehen und leitliniengerechte Staging des Magenkarzinoms beschrieben.

Besteht der klinische Verdacht eines Magenkarzinom, soll nach aktueller S3-Leitlinie eine Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) zur Lokalisationsbestimmung und der Entnahme von mindestens acht Biopsien durchgeführt werden.² Die Diagnose wird histopathologisch gesichert (s. Kapitel 2.3.7.).¹⁵

Um das Ausmaß des Tumors zu bestimmen und eine adäquate Therapie einzuleiten, wird ein Staging nach Empfehlung der S3-Leitlinie durchgeführt²: Die lokale Infiltrationstiefe (uT) wird mittels Endosonographie beurteilt. Der Ausschluss von Lebermetastasen erfolgt mittels Leberultraschall. Weitere Fernmetastasen (M) sollen per Computertomographie (CT) des Thorax-, Abdomens und Beckens detektiert werden. Das Ausmaß des lokalen Lymphknotenbefalls (uN) kann nicht-invasiv in Zusammenschau von Endosonographie und CT bestimmt werden. Bei Tumoren des gastroösophagealen Übergangs sollen zudem die Halsweichteile sonographisch betrachtet werden, um zu Lymphknotenfiliae zu identifizieren. Bei lokal fortgeschrittenem Magenkarzinom (cT3, cT4) empfiehlt die Leitlinie eine Staging Laparoskopie vor Beginn der neoadjuvanten Therapie.²

2.3.1. TNM Klassifikation

Die anatomische Ausbreitung des Magenkarzinoms wird nach der TNM-Klassifikation maligner Tumore eingeteilt. Dabei werden die Tiefe der Infiltration (T1-T4b), die befallenen Lymphknoten (N0-N3b) und die (Fern-)Metastasierung (M0/M1) berücksichtigt.¹⁵ Die genaue Erläuterung der TNM-Klassifikation bei Magenkarzinomen kann der Tabelle 1 entnommen werden:¹⁵

T	Infiltrationstiefe des Primärtumors
TX	Kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ: Intraepithelialer Tumor ohne Infiltration der lamina propria, hochgradige Dysplasie
T1	Tumor infiltriert Lamina propria, Muscularis mucosae oder Submukosa
T1a	Tumor infiltriert Lamina propria oder Muscularis mucosae
T1b	Tumor infiltriert Submukosa
T2	Tumor infiltriert Muscularis propria
T3	Tumor infiltriert Subserosa
T4	Tumor perforiert Serosa (viszerale Peritoneum) oder infiltriert benachbarte Strukturen ^{a,b,c}
T4a	Tumor perforiert Serosa
T4b	Tumor infiltriert benachbarte Strukturen ^{a,b,c}
N	Regionäre Lymphknoten (LK)
NX	Können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären LK-Metastasen
N1	Metastasen in 1-2 regionären LK
N2	Metastasen in 3-6 regionären LK
N3	Metastasen in ≥ 7 regionären LK
N3a	Metastasen in 7-15 regionären LK
N3b	Metastasen in ≥ 16 regionären LK
M	Fernmetastasen*
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
	^a Benachbarte Strukturen des Magens sind Milz, Colon transversum, Leber, Zwerchfell, Pankreas, Bauchwand, Nebennieren, Niere, Dünndarm und Retroperitoneum. ^b Intramurale Ausbreitung in Duodenum oder Ösophagus wird nach der tiefsten Infiltration in diesen Organen oder im Magen klassifiziert. ^c Ein Tumor, der sich in das Ligamentum gastrocolicum oder gastrohepaticum ausbreitet – ohne Perforation des viszeralen Peritoneums – wird als T3 klassifiziert.

Tabelle 1: TNM Klassifikation des Magenkarzinoms, 8.Auflage (2017).¹⁵

*häufig in die Ovarien (Krukenberg-Tumor), Leber und Peritoneum.⁵⁰

2.3.2. Stadien nach UICC/AJCC

Die Union Internationale Contre le Cancer (UICC) und das American Joint Committee on Cancer (AJCC) leiten aus der TNM-Klassifikation klinische sowie pathologische Stadien ab, die auf prognostischen Kriterien basieren.^{15,51} Dies ermöglicht eine Einteilung in Risikogruppen. Das klinische Stadium wird auf Basis von Untersuchungsergebnissen, die vor der primären Heilbehandlung durchgeführt wurden, vergeben. Hierzu zählen beim Magenkarzinom, die zu Beginn des Kapitels 2.3. genannten Untersuchungsmethoden. Hervorzuheben sind die ÖGD inklusive der histopathologischen Analyse der Biopsien, die Endosonographie und das CT.⁵¹ Die Einteilung der klinischen Stadien des Magenkarzinoms kann Tabelle 2 entnommen werden.

Klinisches UICC Stadium	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1, T2	N0	M0
IIA	T1, T2	N1, N2, N3	M0
IIB	T3, T4a	N0	M0
III	T3, T4a	N1, N2, N3	M0
IV	T4b	Jedes N	M0
	Jedes T	Jedes N	M1

Tabelle 2: Klinische Stadien des Magenkarzinoms nach UICC/AJCC (Stand 2017).¹⁵

Die pathologischen Stadien werden ebenfalls nach der TNM-Klassifikation eingeteilt, die durch das Präfix „p“ erweitert wird.¹⁵ Neben den Informationen des klinischen Stadiums, werden hierbei die Ergebnisse betrachtet, die während oder nach der Operation hinzukamen. Einen wichtigen Stellenwert hat dabei das Resektionspräparat.⁵¹ Im Hinblick auf das Magenkarzinom unterscheiden sich klinische und pathologische Stadien hinsichtlich der Lymphknoteninfiltration (N).¹⁵ Denn die Möglichkeit einer umfassenden, differenzierten Einordnung dieser besteht lediglich nach Entnahme.² Die Einteilung der pathologischen Stadien des Magenkarzinoms kann Tabelle 3 entnommen werden.

Pathologisches UICC Stadium	pT	pN	M
0	pTis	pN0	M0
IA	pT1	pN0	M0
IB	pT1	pN1	M0
	pT2	pN0	M0
IIA	pT1	pN2	M0
	pT2	pN1	M0
	pT3	pN0	M0
IIB	pT1	pN3a	M0
	pT2	pN2	M0
	pT3	pN1	M0
	pT4a	pN0	M0
IIIA	pT2	pN3a	M0
	pT3	pN2	M0
	pT4a	pN1, pN2	M0
	pT4b	pN0	M0
IIIB	pT1, pT2	pN3b	M0
	pT3, pT4a	pN3a	M0
	pT4b	pN1, pN2	M0
IIIC	pT3, pT4a	pN3b	M0
	pT4b	pN3a, pN3b	M0
IV	Jedes pT	Jedes pN	M0

Tabelle 3: Pathologische Stadien des Magenkarzinoms nach UICC/AJCC (Stand 2017).¹⁵

2.3.3. Prognose

Die Prognose wird abhängig vom Tumorstadium nach UICC (s. Kapitel 2.3.2.) angegeben. In der folgenden Tabelle werden die 5-Jahres-Überlebensraten dargestellt (Stand 2017).⁵²

UICC-Stadium	5-Jahres-Überlebensrate
I	67%
II	37%
III	14%
IV	0%
Resektabel und LK-negativ	31%
Resektabel und LK-positiv	6%

Tabelle 4: Prognose des Magenkarzinoms nach Tumorstadium.⁵²

2.3.4. Der R-Status

Postoperativ wird die Infiltration der Resektionsränder durch Tumorgewebe mittels des R-Status angegeben.² In diesem Schriftstück wird die Bedeutung der Resektionsränder ausführlich in dem Kapitel 2.5.1. Resektionsränder beschrieben.

Möglich sind folgende drei Angaben durch den oder die Pathologen oder Pathologin:

- R0: Kein Residualtumor
- R1: Mikroskopischer Residualtumor
- R2: Makroskopischer Residualtumor

Zur Angabe des R-Status werden nicht nur das Resektionspräparat, sondern auch Fernmetastasen in Betracht gezogen.² Sowohl klinische als auch histologische Befunde gehen in den finalen Befund mit ein.⁵³

2.3.5. Grading

Ein Grading ist nur mikroskopisch möglich und wird nach der aktuellen WHO-Klassifikation durchgeführt.⁵¹

- GX: Grade kann nicht angegeben werden
- G1: hoch differenziert
- G2: mäßig differenziert
- G3: schlecht differenziert
- G4: sehr schlecht differenziert

2.3.6. Anatomische Klassifikation

Die Magenkarzinome werden nach ICD-O-3 C16 in fünf anatomische Unterbezirke aufgeteilt: Cardia (C16.0), Fundus (C16.1), Korpus (C16.2), Antrum (16.3) und Pylorus (16.4).¹⁵ Bis zum Jahr 2017 wurden alle Karzinome des Magenantrums, -korpus und -cardia mit Abstand von >5cm von der Z-Linie als Magenkarzinom definiert.⁵⁴ Weiter oral gelegene Tumore wurden

nach Siewert I/II/III als Karzinome des GEJ klassifiziert. Die Unterteilung geschieht endoskopisch anhand der Z-Linie. Liegt das Epizentrum des Tumors 1cm proximal der Z-Linie, gilt dieser als Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs I (AEG I), bei maximal 1cm oral und 2cm aboral gilt der Tumor als AEG II und >2cm unterhalb der Z-Linie und/oder diese infiltrierend gilt er als AEG III.⁵⁵

Nach der im Jahr 2017 überarbeiteten TNM-Klassifikation werden Tumore, die in den proximalen 2cm der Cardia ihr Epizentrum verzeichnen, zu den Ösophaguskarzinomen gezählt (ehemals AEG I/II). Befindet sich das Epizentrum des Karzinoms >2cm aboral vom GEJ entfernt (ehemals AEG III), so wird als Magenkarzinomen betitelt, unabhängig davon, ob der GEJ miteinbezogen wird oder nicht.¹⁵

2.3.7. Histopathologische Klassifikation

Der oder die Pathologe oder Pathologin kann das Karzinom neben der TNM-Klassifikation (s. *Kapitel 2.3.1.*) einteilen nach Laurén, Goseki, Ming sowie lt. Weltgesundheitsorganisation (WHO).^{2,50,56–58}

Die Klassifikation nach Laurén wurde 1965 etabliert und ist die am meist verwendete und erprobte Klassifikation des Magenkarzinoms.⁵⁶ Zu beachten ist, dass hier nur Adenokarzinome betrachtet und klassifiziert werden. Der intestinale Typ liegt laut Literatur in 52% der Fälle vor. Er wird mit intestinaler Metaplasie und dem Vorhandensein von H.pylori assoziiert. Die Karzinome liegen häufig in der Cardia oder im Antrum.^{50,57,59} Dem diffusen Typ wird ein Anteil von 32% zugeschrieben und er wird ausgezeichnet durch ein nicht scharf begrenztes Wachstum. Die Tumore sind häufig im Korpus sowie bei jungen und weiblichen Patienten und Patientinnen zu sehen.^{50,59} Das durch die WHO definierte Siegelringzellkarzinom wird zum diffusen Typ gezählt.⁵⁷ Die verbliebenen 15% werden Mischtyp genannt, da die Histologie in diesen Fällen gleichermaßen aus Anteilen des intestinalen und diffusen Typs besteht.^{50,59}

Aufgrund der Relevanz in Bezug auf dieses Forschungsvorhaben ist darauf hinzuweisen, dass die Laurén-Klassifikation nach der deutschen S3-Leitlinie einen Einfluss auf die chirurgische Therapie hat. So soll beim intestinalen Typ ein Resektionsabstand von 5cm und beim diffusen Typ ein Resektionsabstand von 8cm angestrebt werden (weitere Erläuterungen s. *Kapitel 2.5.1.*).²

Die Klassifikation der WHO wurde im Jahr 2010 erstmals veröffentlicht und ist die detaillierteste.⁵⁰ Es werden neben den Adenokarzinomen auch weitere, seltene Entitäten betrachtet, die hier nicht aufgeführt sind. In Deutschland rät die S3-Leitlinie die Verwendung der WHO Klassifikation.² Sie ordnet alle Magenkarzinome einer der folgenden Kategorien zu⁵⁰:

- Papilläres Adenokarzinom
- Tubuläres Adenokarzinom
- Muzinöses Adenokarzinom
- Wenig kohäsives Adenokarzinom (auch Siegelringzellkarzinom)

Das Siegelringzellkarzinom wird definiert als ein Vorkommen von Siegelringzellen in >50% der Tumorzellen. 10% der Karzinome sollen dieser Kategorie zugeordnet werden können.⁶⁰

Goseki publizierte 1992 eine Klassifikation, die Magenkarzinome abhängig von ihrer Schleimproduktion und Differenzierung in vier Subgruppen unterteilt. Jedoch konnte in dieser Klassifikation im Gegensatz zu den o.g. Klassifikationen in den meisten Studien kein unabhängiger prognostischer Wert festgestellt werden, weswegen sie seltener verwendet wird.⁵⁷

- Gute Differenzierung, wenig Schleim
- Gute Differenzierung, viel Schleim
- Geringe Differenzierung, wenig Schleim
- Geringe Differenzierung, viel Schleim

Ming kommt in seiner 1977 veröffentlichten Klassifikation mit nur zwei Klassen aus. Er unterteilt das Wachstumsmuster der Magenkarzinome in:⁵⁸

- Expansives Wachstum, entwickelt sich aus einer intestinalen Metaplasie
- Infiltratives Wachstum, entwickelt sich aus individuellen Zellen

Diese Klassifikation ist durch ihre Einfachheit im klinischen Alltag hilfreich, gleichwohl nicht hinreichend. Wie die Goseki-Klassifikation konnten Folgestudien ihr keinen unabhängigen prognostischen Wert zuschreiben.⁵⁷

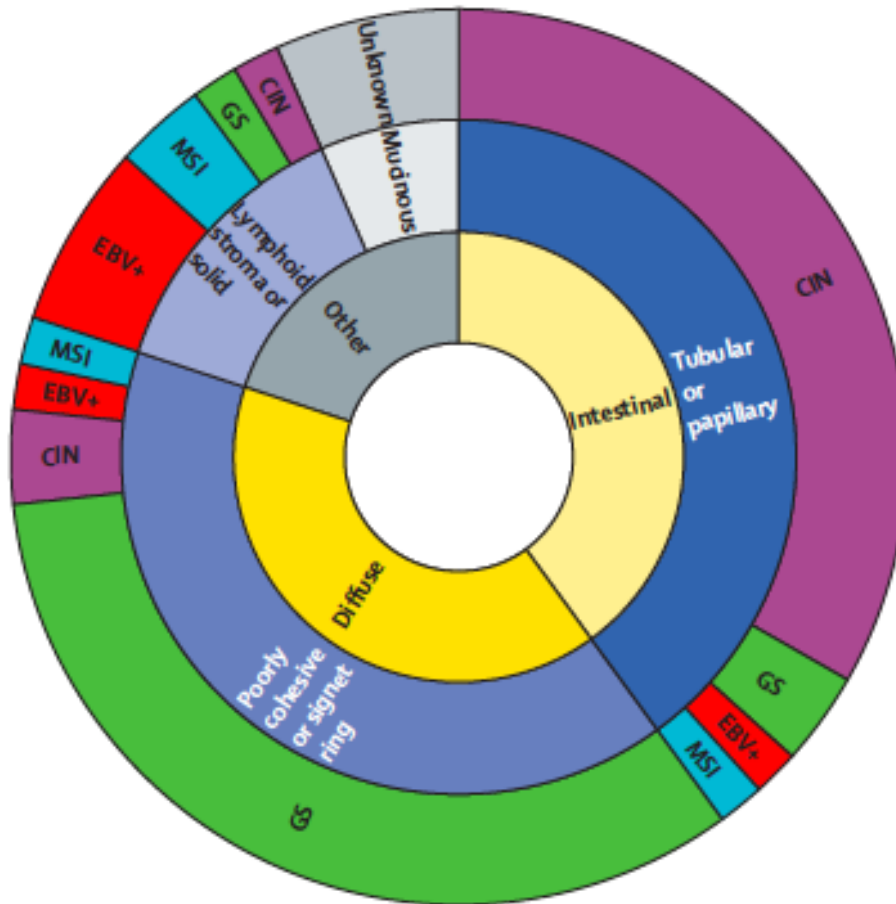
2.3.8. Molekulare Klassifikation

Das Cancer Genome Atlas (TCGA) Projekt veröffentlichte im Jahr 2014 eine Untersuchung der molekularen Zusammensetzung von 295 Adenokarzinomen des Magens. Darin schlagen sie die Unterteilung in vier Kategorien vor:

- Epstein-Barr-Virus positiv (9%)
- Mikrosatelliten instabil (22%)
- Genomisch stabil (20%)
- Chromosomen instabil (50%)

Die Klassifikation nach molekularer Beschaffenheit kann die histopathologische Klassifikation ergänzen und auf der Suche nach neuen, gezielten Therapien helfen.⁶¹ Sie ist primär Gegenstand aktueller Forschung und wird vereinzelt im klinischen Alltag angewendet.⁶²

Eine Übersicht über das Klassifikationssystem gibt Abbildung 2, die im Jahr 2020 im Lancet erschien.



CIN: Chromosom instabil. EBV+: Epstein-Barr-Virus positiv. GS: Genomisch stabil. MSI: Mikrosatelliten instabil.
 Abbildung 2: Eine Übersicht über die Klassifikationssysteme des Magenkarzinoms aus Gastric cancer von Smyth et al.⁶²

Auf dem inneren Kreis ist die Klassifikation nach Laurén, dem mittleren Kreis die Klassifikation nach WHO und dem äußeren Kreis die molekulare Klassifikation zu sehen. Deutlich wird die Überlappung der verschiedenen Klassifikationssysteme.⁶²

2.4. Therapie Übersicht

In den folgenden Kapiteln 2.5. Chirurgische Therapie und 2.6. Multimodale Therapie wird das Vorgehen nach deutscher S3-Leitlinie Magenkarzinom (08/2019) erläutert.² Eine schematische Übersicht liefert die Abbildung 3.²

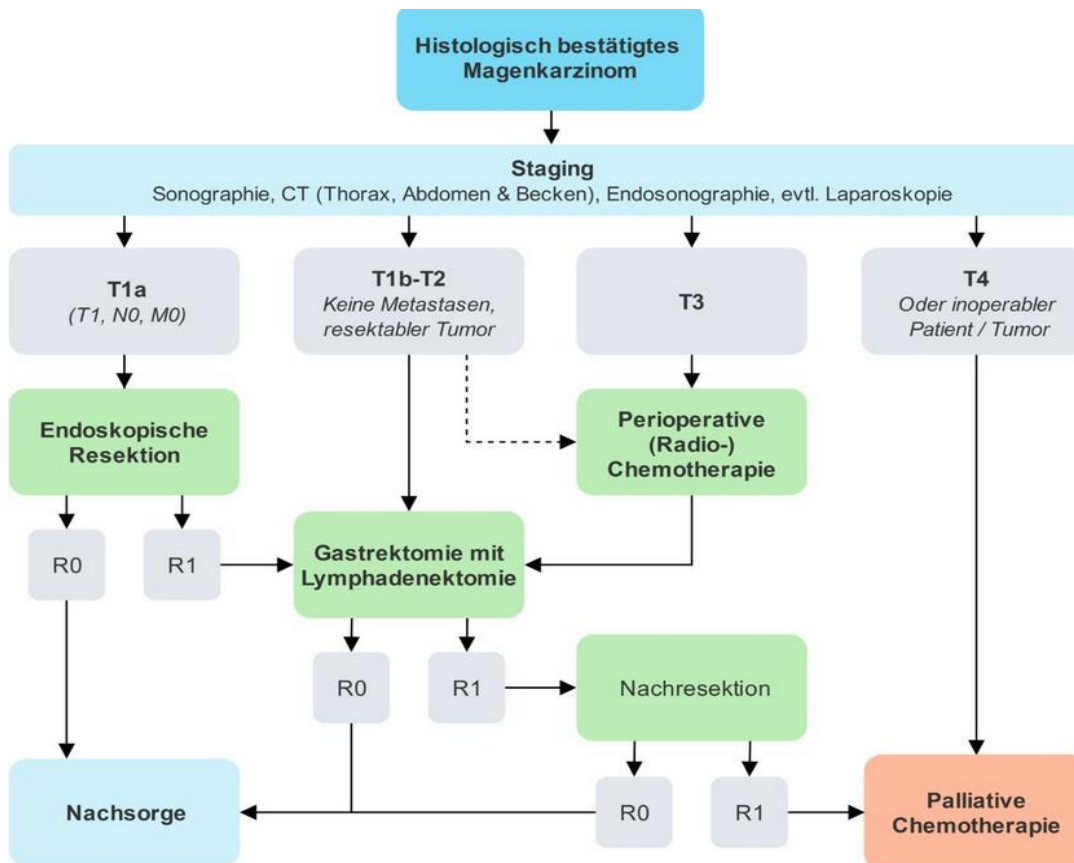


Abbildung 3 Flussdiagramm zur Therapie des Magenkarzinoms © AMBOSS GmbH, Berlin und Köln, Germany.⁶³

2.5. Chirurgische Therapie

Die chirurgische Resektion ist weiterhin die einzige kurative und damit Standardtherapie bei potentiell resektablen Magenkarzinomen.² Im Jahr 1885 führte Theodor Billroth bei einem distalen Magenkarzinom die erste Billroth-II-Resektion durch. Diese Operation galt lange Zeit als Standardverfahren und wurde durch die totale Gastrektomie erweitert, mit Hilfe derer nun Tumore unabhängig ihrer Lokalisation im Magen entfernt werden können.⁶⁴

Heute wird zwischen diversen Operationstechniken gewählt, um die Tumormasse zu reseziieren. Dazu zählen die totale Gastrektomie, die transhiatal erweiterte Gastrektomie, die subtotale (4/5)-Gastrektomie und die Fundusresektion. Zur vollständigen Entfernung der Tumore des GEJ kann eine (sub-)totale Ösophagektomie von Nöten sein. Die Entscheidung über die Operationstechnik wird unter Berücksichtigung der Risikofaktoren, Tumorlokalisierung und -größe individuell gefällt.⁵⁴ Distal gelegene Tumore können mittels subtotaler Gastrektomie entnommen werden. Bei proximalen Tumoren ist hingegen eine transhiatal

erweiterte Gastrektomie mit Entnahme von Ösophagusanteilen notwendig.² Die Möglichkeit zur endoskopische Resektion besteht nur bei Magenfrühkarzinomen (Tis/T1a/T1N0M0) und intraepithelialen Neoplasien.⁵⁰ Es sollte stets eine endoskopische Submukosadisektion (ESD) durchgeführt werden, um eine R0-en-bloc Resektion sicherstellen zu können.^{2,54}

Dem oder der Chirurgen oder Chirurgin stehen multiple Rekonstruktionstechniken zur Verfügung. Das am häufigsten angewandte Verfahren zur Duodenalpassagenwiederherstellung ist die Roux-Y-Anastomose mit oder ohne Pouch. Weitere Möglichkeiten stellen ein Jejunum-Pouch, eine Jejunalinterposition und das Coloninterponat dar.⁵⁴

Es besteht die Wahl eines offenen oder eines laparoskopischen Zugangsweges. Ein Cochrane Review aus dem Jahr 2020 belegt, dass die laparoskopische Gastrektomie (LG) der offenen Gastrektomie (OG) in den sekundären Outcomes wie Blutverlust während der OP, Gesamtkomplikationen, Zeit bis zur ersten Nahrungsaufnahme und Zeit des Krankenhausaufenthalts überlegen ist.⁶⁵ Laut der S3-Leitlinie ist die Evidenzlage zur LG gegenüber der OG ausschließlich bezüglich des Magenfrühkarzinoms ausreichend. Für das fortgeschrittene Magenkarzinom ($\geq T2$) werden die Resektionsverfahren zurzeit evaluiert, sodass zum aktuellen Zeitpunkt noch keine eindeutige Empfehlung ausgesprochen werden kann.² Auch das roboter-assistierte Vorgehen hat Einzug in die Magenchirurgie gefunden und gewinnt zunehmend an Relevanz. Smyth et al. sprechen der laparoskopischen (roboter-assistierten) Chirurgie auch in Zukunft steigende Bedeutung zu.⁶²

2.5.1. Resektionsränder

„Ziel der kurativen Chirurgie des Magenkarzinoms ist die vollständige Entfernung des Tumors [...] mit histologisch bestätigt tumorfreien proximalen, distalen und zirkumferenten Resektionsrändern (R0),“ empfiehlt die deutsche S3-Leitlinie Magenkarzinom mit starkem Konsens.² Resektionsabstände sind ein wichtiger Faktor zum Erreichen des angestrebten R0-Status. Bei der Magenresektion gibt es den proximalen Resektionsrand (PRR) mit Grenze am Ösophagus und den distalen Resektionsrand (DRR) mit Grenze am Duodenum. In der Literatur wird sich meist auf den PRR bezogen, da der DRR immer proximal der Papillae duodenii sein muss, um die Gallensäuren und Pankreasenzyme in den Gastrointestinaltrakt zu befördern. Ausgenommen davon sind mit dem Pankreas/Duodenum/ggf. Omentum majus verwachsene Tumore. Während der Operation entscheidet der oder die Chirurg*in über die Größe der Resektionsabstände.² Wie in dem Kapitel 2.3.7. Histopathologische Klassifikation aufgezeigt, ist die empfohlene Größe des Resektionsabstandes abhängig von der histopathologischen Klassifikation. Laut der S3-Leitlinie soll bei Tumoren des intestinalen Typs nach Laurén ein Resektionsabstand von 5cm und bei Tumoren des diffusen Typs nach Laurén ein Abstand von 8cm angestrebt werden. Daraus resultierend wird bei diffusen Karzinomen oftmals die totale Gastrektomie als Operationsmethode gewählt.²

Seit der ursprünglichen Studie von Hornig et al. aus dem Jahr 1987 wurde die Länge der Resektionsränder in verschiedenen weiteren Studien erforscht und in der Literatur diskutiert.⁶⁶ Es gilt stets einen so groß wie nötigen und so gering wie möglichen Abstand zu finden, da geringere Abstände zu einer besseren Lebensqualität für die Patienten und Patientinnen führen.⁶⁷ Die vordringliche Herausforderung stellt die intramurale Ausbreitung des Tumors dar. Sie kann einzig unter dem Mikroskop festgestellt werden. Operateure neigen folglich dazu einen zu großen Resektionsabstand zu wählen. Einen guten Überblick darüber gaben im Jahr 2013 Shin et. Al, die mehrere Studien zu diesem Thema verglichen.⁶⁷ Die empfohlene Länge variierte von $\geq 2\text{cm}$ ⁶⁸ bis $\geq 6,5\text{cm}$ Resektionsabstand,⁶⁹ abhängig vom T-Stadium und der Lokalisation des Tumors (je näher am GEJ, desto länger der Resektionsabstand). Die japanischen Leitlinien aus dem Jahr 2018 raten die Resektionsabstände abhängig vom T-Status und der Ming-Klassifikation zu wählen. Für T1-Tumore soll ein Resektionsabstand von 2cm, für T2 oder tiefere Tumore des expansiven Typs (nach Ming) ein Resektionsabstand von mind. 3cm und für T2 oder tiefere Tumore des infiltrativen Typs (nach Ming) mind. 5cm gewählt werden. Befindet sich das Karzinom am GEJ, so werden 5cm als ausreichend beschrieben.⁷⁰ Studien und Guidelines wie die o.g. wurden ebenfalls in der aktuellen S3-Leitlinie diskutiert. Es werden weiterhin Resektionsränder von 5cm und 8cm empfohlen. Wird diese Länge nach oral unterschritten, soll laut Leitlinie ein intraoperativer Schnellschnitt erfolgen.²

2.5.2. Die Nachresektion

Es wird kontrovers diskutiert, ob eine Nachresektion bei positivem intraoperativen Schnellschnitt durchgeführt werden sollte. Wiederholt konnte gezeigt werden, dass die Nachresektion das Gesamtüberleben der Patienten und Patientinnen nicht verlängert.^{2,5,6} Im Klinikalltag ist es dennoch üblich, überwiegend bei niedrigem N-Status,⁶⁷ eine Nachresektion durchzuführen, falls dadurch eine R0-Situation erreicht werden kann, nicht zuletzt weil dieses Vorgehen von der S3-Leitlinie empfohlen wird.^{6,2}

2.5.3. Lymphadenektomie

Die Lymphadenektomie (LAD) dient sowohl dem postoperativen Staging als auch der Lebenszeitverlängerung. Das Ausmaß der Lymphknotenentfernung wird seit nunmehr drei Dekaden diskutiert und gilt bis dato als nicht ausreichend erforscht.² Zur Übersicht werden die Lymphknoten in die Kompartimente D1(+), D2, D3 und D4 eingeordnet. Die Kompartimente D1 und D2 sind der Abbildung 4 zu entnehmen. Die D1-Dissektion beschränkt sich auf perigastrale Lymphknoten. Zusätzlich werden bei einer D2-Dissektion die Lymphknoten der A.hepatica communis, A.hepatica propria und A. splenica entfernt.⁷⁰ Um Lymphknotenstation 10 und 11d, die einer D2-LAD zugeordnet sind, zu entfernen, ist eine Splenektomie und eine Pankreaslinksresektion notwendig.⁷¹

Ein Cochrane Review aus dem Jahr 2015 beschreibt die D2-LAD ohne Splenektomie/Pankreaslinksresektion, als aktuell beste Option für primär resezierbare

Magenkarzinome. Die D1-LAD unterlag der D2-LAD im krankheitsspezifischen Überleben, während die D2-LAD eine höhere postoperative Mortalität zeigte. Die erhöhte postoperative Mortalität wurde das Entfernen von Milz und Pankreasschwanz zurückgeführt, sodass eine eingeschränkte D2-LAD empfohlen wird. Eine Ausweitung der Lymphknotenresektion auf das Kompartiment D3 zeigte keine Besserung des Gesamtüberlebens.⁷²

Im Einklang dazu empfiehlt auch die deutsche S3-Leitlinie bei kurativer Intention die D2-LAD ohne standardmäßige Pankreasschwanz- und Splenektomie und mit Entfernung von mindestens 25 Lymphknoten.²

Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5th edition)

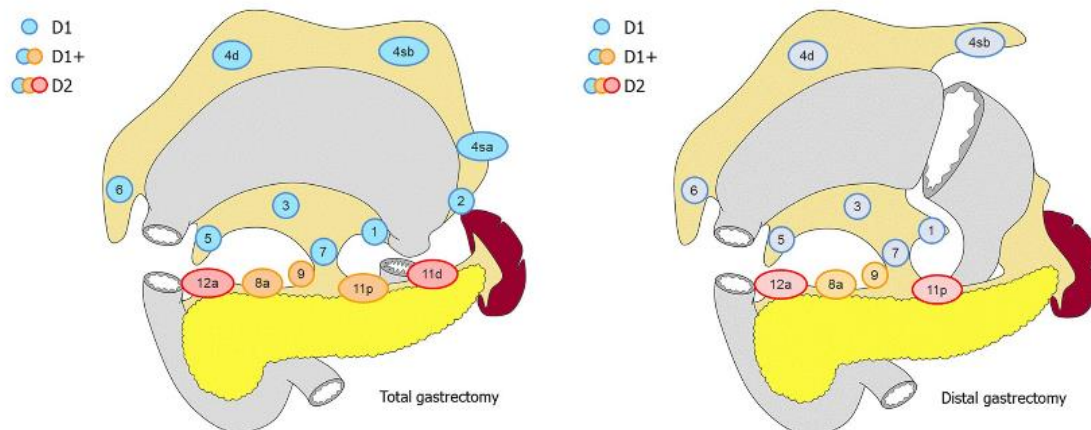


Fig. 2 Lymph node dissection in total gastrectomy. Lymph node stations in blue need to be dissected in D1 dissection. In addition, lymph node stations in orange need to be dissected in D1+ dissection and lymph node stations in red as well in D2 dissection

Fig. 3 Lymph node dissection in distal gastrectomy. Lymph node stations in blue need to be dissected in D1 dissection. In addition, lymph node stations in orange need to be dissected in D1+ dissection and lymph node stations in red as well in D2 dissection

Abbildung 4: Lymphadenektomie nach den japanischen Guidelines aus dem Jahr 2018.⁷⁰

2.5.4. Postoperative Komplikationen

Nach einer Gastrektomie besteht die Gefahr allgemeiner postoperativer Komplikationen wie Blutungen und Infektionen, insbesondere Pneumonien.⁷³ Darüber hinaus treten spezifische postoperative Komplikationen bei Gastrektomien auf, z.B. Duodenalstumpfinsuffizienz, Anastomoseninsuffizienz der Ösophagojejunostomie, Pankreasfistel nach D2-Lymphadenektomie, Kachexie sowie pulmonale und kardiale Komplikationen.⁵⁴

Die postoperativen Komplikationen können nach der im Jahr 2004 publizierte Klassifikation von Dindo und Clavien einem von fünf Schweregraden zugeordnet werden (s. Abb. 5).⁷⁴

TABLE 1. Classification of Surgical Complications

Grade	Definition
Grade I	Any deviation from the normal postoperative course without the need for pharmacological treatment or surgical, endoscopic, and radiological interventions Allowed therapeutic regimens are: drugs as antiemetics, antipyretics, analgetics, diuretics, electrolytes, and physiotherapy. This grade also includes wound infections opened at the bedside
Grade II	Requiring pharmacological treatment with drugs other than such allowed for grade I complications Blood transfusions and total parenteral nutrition are also included
Grade III	Requiring surgical, endoscopic or radiological intervention
Grade IIIa	Intervention not under general anesthesia
Grade IIIb	Intervention under general anesthesia
Grade IV	Life-threatening complication (including CNS complications)* requiring IC/ICU management
Grade IVa	Single organ dysfunction (including dialysis)
Grade IVb	Multiorgan dysfunction
Grade V	Death of a patient
Suffix "d"	If the patient suffers from a complication at the time of discharge (see examples in Table 2), the suffix "d" (for "disability") is added to the respective grade of complication. This label indicates the need for a follow-up to fully evaluate the complication.

*Brain hemorrhage, ischemic stroke, subarachnoidal bleeding, but excluding transient ischemic attacks.
CNS, central nervous system; IC, intermediate care; ICU, intensive care unit.

Abbildung 5: Allgemeine Klassifikation der postoperativen Komplikationen nach Dindo-Clavien.⁷⁴

Zu den Langzeitfolgen der Gastrektomie gehört eine Gruppe von Symptomen, die unter dem Begriff Dumping-Syndrom zusammengefasst werden.⁶² Zu diesen Symptomen zählen Diarrhö, Bauchschmerzen, Nausea und Flush-Symptomatik, Synkopen und Hypotension. Sie können als Frühdumping-Syndrom 30min nach Nahrungseinnahme oder als Spätdumping-Syndrom 2-4h nach Nahrungszufuhr auftreten.⁷⁵

2.6. Multimodale Therapie

Im Folgenden wird auf die multimodale Therapie eingegangen. Dazu zählt die perioperative Chemotherapie, die präoperative Radiochemotherapie sowie die präoperative Targeted Therapie. Im Anschluss werden palliative Therapiemöglichkeiten beschrieben.

2.6.1. Perioperative Chemotherapie

Ziel der perioperativen Therapie (neoadjuvant und adjuvant) ist ein Downsizing des Tumors, um die anschließende Resektion zu erleichtern. Indiziert ist die perioperative Chemotherapie ab Tumorstadium cT3, bei T2 soll der Nutzen erst interdisziplinär besprochen und geprüft werden.² Nach der im Jahr 2006 veröffentlichten MAGIC-Studie war das Chemotherapie-Regime ECF (Epirubicin/Cisplatin/5-FU) lange die Standardtherapie.⁷⁶ Durch das FLOT4-Trial im Jahre 2016 hat das FLOT-Regime (Docetaxel/Oxaliplatin/5-FU) das MAGIC-Regime abgelöst und ist in der S3-Leitlinie als Standardtherapie aufgeführt.^{2,77} Das FLOT-Regime konnte eine Überlegenheit in 2- und 3-Jahresüberlebensraten sowie geringere Mortalitäts- und Letalitätsraten aufweisen.⁷⁷

Nach einer neoadjuvanten Therapie empfiehlt die deutsche S3-Leitlinie eine histologische Bestimmung des Regressionsgrades nach Becker.² Am Institut für Allgemeine Pathologie und

Pathologische Anatomie des Universitätsklinikums Köln wird zusätzlich der Kölner Regressionsgrad verwendet.⁷⁸

2.6.2. Präoperative Radiochemotherapie

Die präoperative Radiochemotherapie soll laut Leitlinie zur Behandlung des Magenkarzinoms außerhalb von Studien nicht durchgeführt werden. Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs sollen abhängig vom Stadium (cT3, resektabel cT4) neoadjuvant mittels Radiochemotherapie behandelt werden. Für die Chemotherapie Komponente wird eine platinbasierte Zweifach-Therapie empfohlen.^{2,79}

2.6.3. Präoperative Targeted Therapie

Die deutsche S3-Leitlinie empfiehlt die Durchführung einer Antikörper-Therapie aktuell nur im Zuge klinischer Studien.²

Die Behandlung HER2-positiver Magentumore mittels Chemotherapie (Cisplatin und Capecitabin/Fluorouracil) plus Trastuzumab konnte einen Überlebensvorteil gegenüber alleiniger Chemotherapie zeigen.⁸⁰ Die Antikörpertherapie HER2-positiver Magenkarzinome wird aktuell in der PETRARCA- und INNOVATION-Studie untersucht.⁸¹

In der Zweitlinien-Therapie konnte der VEGFR-Inhibitor Ramucirumab plus Chemotherapie (Paclitaxel) das Gesamtüberleben gegenüber alleiniger Chemotherapie verlängern.⁸² Der Wirkung des VEGFR-Inhibitors Ramucirumab widmet sich aktuell die RAMSES-Studie.⁸¹ Ob Immuncheckpoint-Inhibitoren zur Therapie des Magenkarzinoms beitragen, wird aktuell in den Studien KEYNOTE-585 und ICONIC erforscht.⁸¹

2.6.4. Palliative Therapie

Bei der palliativen Therapie stehen Leidensminderung und eine Verbesserung der Lebensqualität für die Patienten und Patientinnen im Vordergrund. Therapieempfehlungen bestehen z.B. bei diffuser Peritonealkarzinose, Tumordurchbruch ins Retroperitoneum oder Metastasierung. Die Therapiemöglichkeiten umfassen neben chirurgischen Maßnahmen auch Chemotherapeutika. Zum operativen Konzept zählen u.a. eine Gastroenterostomie zur Behebung von Tumorstenosen oder Eingriffe zur Blutstillung. Chemotherapie wird für Patienten und Patientinnen mit gutem Allgemeinzustand empfohlen, da dieser Zustand so gegebenenfalls länger erhalten und die Lebensqualität verbessert werden kann.^{2,52,83}

2.7. Fragestellung und Ziel der Studie

In dieser Studie sollen insbesondere die prognostische Bedeutung der R0-Resektion bei Gastrektomie des Magenkarzinoms sowie des intraoperativen Schnellschnitts mit gegebenenfalls Erweiterung des onkologischen Resektats kritisch überprüft werden.

Die Datenlage zur Bedeutung des intraoperativen Schnellschnitts ist bisher nicht ausreichend geklärt.

Im Rahmen der Studie stehen folgende wissenschaftliche Fragen im Vordergrund:

- 1) Wird durch die Detektion von infiltrierten Resektionsrändern mittels intraoperativem Schnellschnitt und der daraus folgenden erweiterten Resektion ein Überlebensvorteil für Patienten und Patientinnen generiert?
- 2) Wie hoch ist die Prävalenz von falsch-negativen intraoperativen Schnellschnitt-Befunden am Universitätsklinikum Köln?
- 3) Welche klinische Konsequenz für das operative Management ergibt sich aus den Ergebnissen?

3. Material und Methoden

Im folgenden Abschnitt wird die Auswahl des Kollektivs, der Ursprung und die Erhebung der Daten sowie die Einteilung der Subgruppen erläutert. Es werden zudem die verwendeten statistischen Analysen dargestellt. Des Weiteren wird die histopathologische Methode, die diesem Forschungsvorhaben zugrunde liegt, beschrieben.

3.1. Kollektiv der Patienten und Patientinnen

Im DKG-zertifizierten Exzellenzzentrum Chirurgie des Magens und der Speiseröhre, welches dem Viszeralonkologischen Zentrum des CIO Köln und der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Tumor- und Transplantationschirurgie am Universitätsklinikum Köln angehört, werden im Median 47 Magenoperationen pro Jahr aufgrund einer onkologischen Diagnose durchgeführt.

Einschlusskriterium für diese Studie war die operative Behandlung mit kurativer Intention eines Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs durch eine (sub)totale Gastrektomie mit oder ohne transhiatale Erweiterung, die zwischen dem 04.03.1996 und dem 28.03.2019 am Universitätsklinikum Köln (Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Tumor-, und Transplantationschirurgie) durchgeführt wurde.

Ausgeschlossen wurden Patienten und Patientinnen mit:

- einem Ösophaguskarzinom
- einem Karzinom des GEJ Typ AEG I
- einem Karzinom des GEJ Typ AEG II mit primär transthorakalem Vorgehen
- Neuroendokrinen Tumoren des Magens
- Gastrointestinalen Strumatumoren
- Lymphomen des Magens
- einer palliativen Gastrektomie
- einer Ösophagektomie mit Magenhochzug

3.2. Erhebung der Daten

Es wurde eine umfangreiche retrospektive Datenerhebung aus den Akten der Patienten und Patientinnen vorgenommen. Je Patient oder Patientin wurden betrachtet:

- OP-Bericht(e)
- Pathologiebefund(e)
- Gastroskopiebefund(e)
- Endosonographiebefund(e)
- Tumorboardbefund(e)
- Entlassungsbrief(e)
- Briefe der Tumornachsorge

Aus den OP-Berichten wurde entnommen, ob ein intraoperativer Schnellschnitt und eine darauffolgende Nachresektion durchgeführt wurden. Zudem gaben sie Auskunft über Operationstechnik, Rekonstruktionsart und Ausmaß der Lymphadenektomie.

Die Pathologie-Berichte ließen auf den R-Status des Gastrektomiepräparats sowie Lokalisation (proximaler oder distaler Resektionsrand) und R-Status des intraoperativen Schnellschnitts schließen. Zudem konnten (y)pTNM-Status, Laurén-Klassifikation und Resektionsabstand entnommen werden. Der (y)pTNM-Status der Befunde vor dem Jahr 2009 wurde nach 7.TNM-Klassifikation neu kategorisiert, um eine Einheit des Kollektivs herzustellen und mit Hinblick auf die Untersuchungsdurchführung eine höhere Vergleichbarkeit sicher zu stellen.

Mithilfe der Gastroskopie- und Endosonographieberichte konnten Daten wie z.B. Tumorklassifikation und -größe, neoadjuvante Vorbehandlung und Invasionstiefe zusammengetragen werden. Der uTNM-Status wurde aus diesen Berichten entnommen und nach 7.UICC-Klassifikation vereinheitlicht.

Dem Bericht des Tumorboards war das klinische Staging, Vorerkrankungen und -operationen sowie Neoadjuvanz zu entnehmen. Entlassbriefe gaben u.a. einen Überblick über den postoperativen Verlauf, Krankenhausliegedauer und die demographischen Daten des oder der Patienten oder Patientin.

Die Follow-up Daten konnten durch die klinikinterne Tumornachsorge und durch den Kontakt mit Hausärzten und Hausärztinnen und dem Einwohnermeldeamt ermittelt werden.

Der Beobachtungszeitraum erstreckt sich vom Operationsdatum bis zum Tod des oder der Patienten oder Patientin. Liegen bezüglich des Todes keine Informationen vor, wird der letzte dokumentierte Kontakt als Ende des Beobachtungszeitraums verwendet.

Der Zugriff auf die Akten erfolgte durch das Archiv und den Server des Universitätsklinikums Köln.

Die Mehrfacherhebung einiger Daten aus verschiedenen Modulen führt bei geringem Mehraufwand zu einer deutlichen Qualitätssteigerung. Ob eine neoadjuvante Vorbehandlung stattgefunden hat, kann z.B. sowohl dem Tumorboard, Pathologiebefund als auch dem OP-Bericht entnommen werden. So ließen sich im Nachhinein Fehler korrigieren, die während der Dokumentation in der Klinik entstanden sind.

Alle Parameter wurden in die klinikinterne Magenkarzinom-Datenbank eingepflegt (s. Abb. 6). Diese ist modulatorientiert aufgebaut und orientiert sich an den betrachteten Befunden des oder der jeweiligen Patienten oder Patientin. Die Abbildung 6 zeigt den jeweiligen Fokus der Module, nicht aber die vollständige Auflistung. Diese ist dem Anhang zu entnehmen.

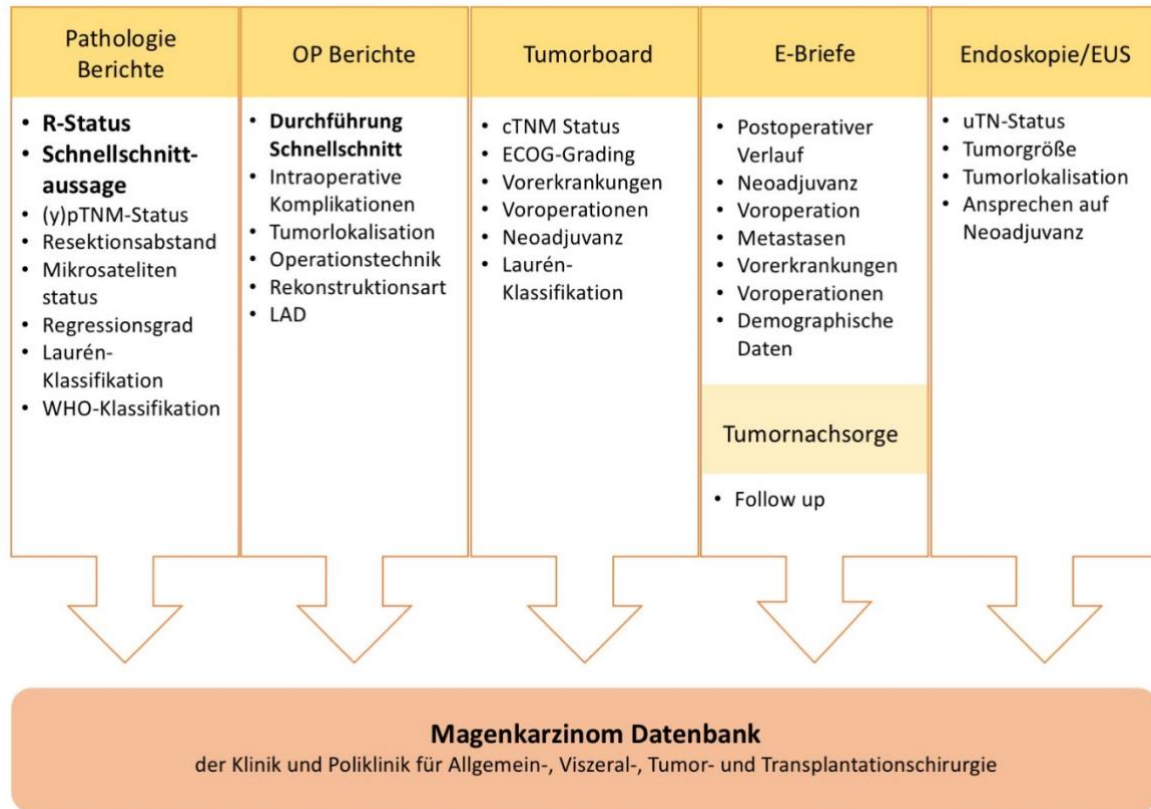


Abbildung 6: Magenkarzinom-Datenbank des Universitätsklinikums Köln eine schematische Darstellung.

Zum Zeitpunkt dieser Studie enthält die Datenbank von all jenen Patienten und Patientinnen Informationen, die zwischen dem 04.03.1996 und 28.03.2019 am Universitätsklinikum Köln gastrektomiert wurden. Die Anzahl der Patienten und Patientinnen lag zum Zeitpunkt der Auswertung bei 737. Die Datenbank basiert auf Microsoft Excel.

3.3. Subgruppeneinteilung

Für eine strukturierte Einteilung des Kollektivs wurde jede*r Patient*in einer der folgenden drei Gruppen zugeordnet. Die Information wurde aus dem finalen Pathologiebefund des Gastrektomiepräparates entnommen.

- 1) Direkt R0 – ohne Nachresektion
- 2) Konvertiert R0 – nach positivem intraoperativen Schnellschnitt und folgender Nachresektion
- 3) R1

Darüber hinaus wurden die Patienten und Patientinnen anhand des intraoperativen Schnellschnitts gruppiert. Nach Kategorisierung der intraoperativen Schnellschnitte in positiv oder negativ wurde mittels Operationsbericht differenziert, ob der Operateur sich für eine Nachresektion entschieden hatte oder nicht. Im Falle eines zweiten IOSs wurde für diesen die

gleiche Vorgehensweise herangezogen. Erhielt ein*e Patient*in einen IOS, so wurde zusätzlich dessen Lokalisation (oral, aboral, oral und aboral, zirkumferentiell) betrachtet.

Jede Kombination der Befunde und weiterführenden Maßnahmen wurden in einem Flussdiagramm, wie in Abbildung 7 zu sehen ist, dargestellt.

1. IOS erfolgt (ja/nein), 2. IOS positiv (ja/nein), 3. Nachresektion erfolgt (ja/nein), 4. Zweiter IOS erfolgt (ja/nein), 5. Zweiter IOS positiv (ja/nein), 6. Finaler Pathologiebefund (R0/R1). Es ergaben sich elf Pfade (a.-k.). Jede*r Patient*in wurde einem dieser Pfade zugeordnet.

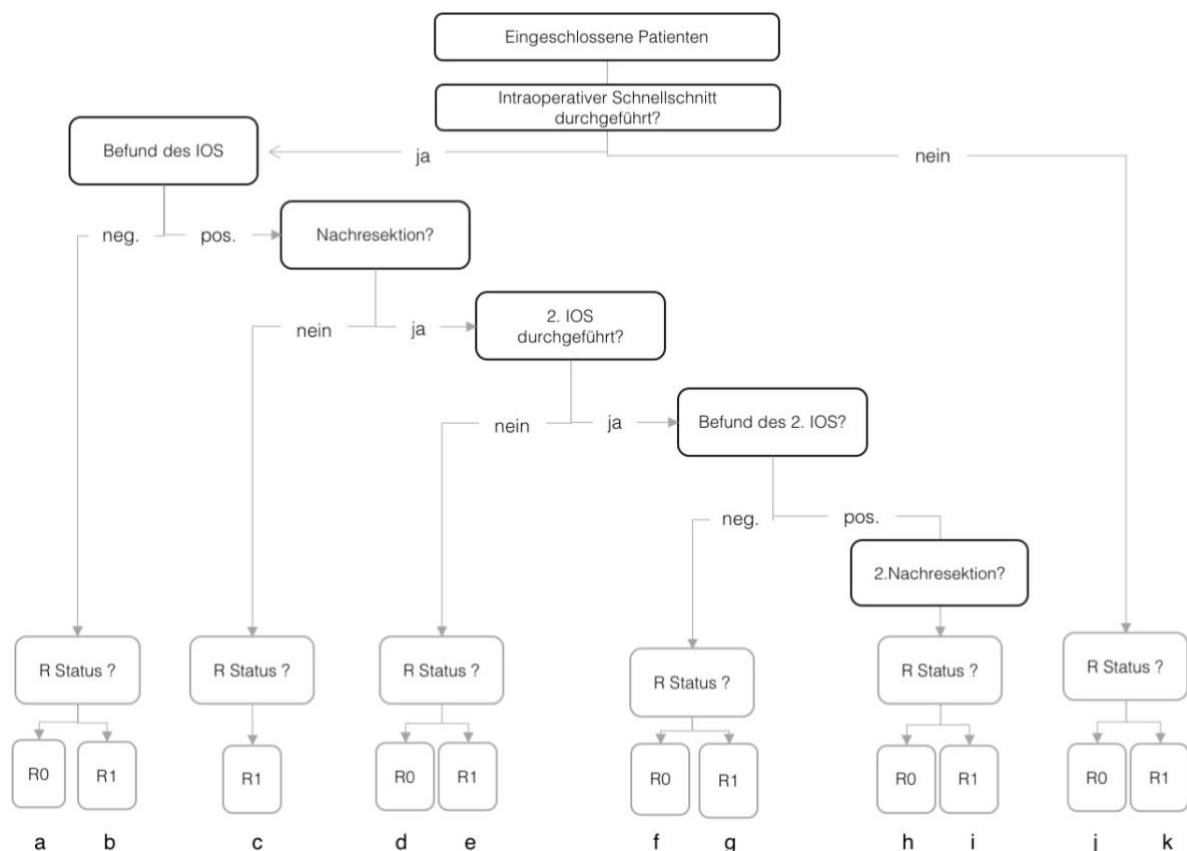


Abbildung 7: Flussdiagramm Patienten und Patientinneneinteilung – Schematische Darstellung der Einteilung nach IOS und Nachresektion.

3.4. Bestimmung der Testgütekriterien

Um die Testgütekriterien Sensitivität, Spezifität, falsch-negativ Rate und falsch-positiv Rate zu bestimmen, wurde eine 4-Felder-Tafel erstellt. Die Sensitivität gibt die Wahrscheinlichkeit eines positiven Testergebnisses an, wenn der oder die Patient*in krank ist. Die Spezifität ist die Wahrscheinlichkeit eines negativen Ergebnisses an, wenn der oder die Patient*in gesund ist. Die falsch-negativ Rate zeigt die Wahrscheinlichkeit eines negativen Ergebnisses, obwohl die Person krank ist und die falsch-positiv Rate zeigt die Wahrscheinlichkeit eines positiven Ergebnisses, obwohl sie gesund ist.

Weiterhin wurde die Anzahl der falsch-negativen Befunde in diesem Kollektiv gemäß Pfad b ermittelt (s. Abb. 8). Um den Anteil der falsch-negativen Befunde an der Gesamtheit aller Befunde zu errechnen, wurde die Anzahl der Patienten und Patientinnen des Pfades b zur Anzahl der durchgeführten IOS ins Verhältnis gesetzt.

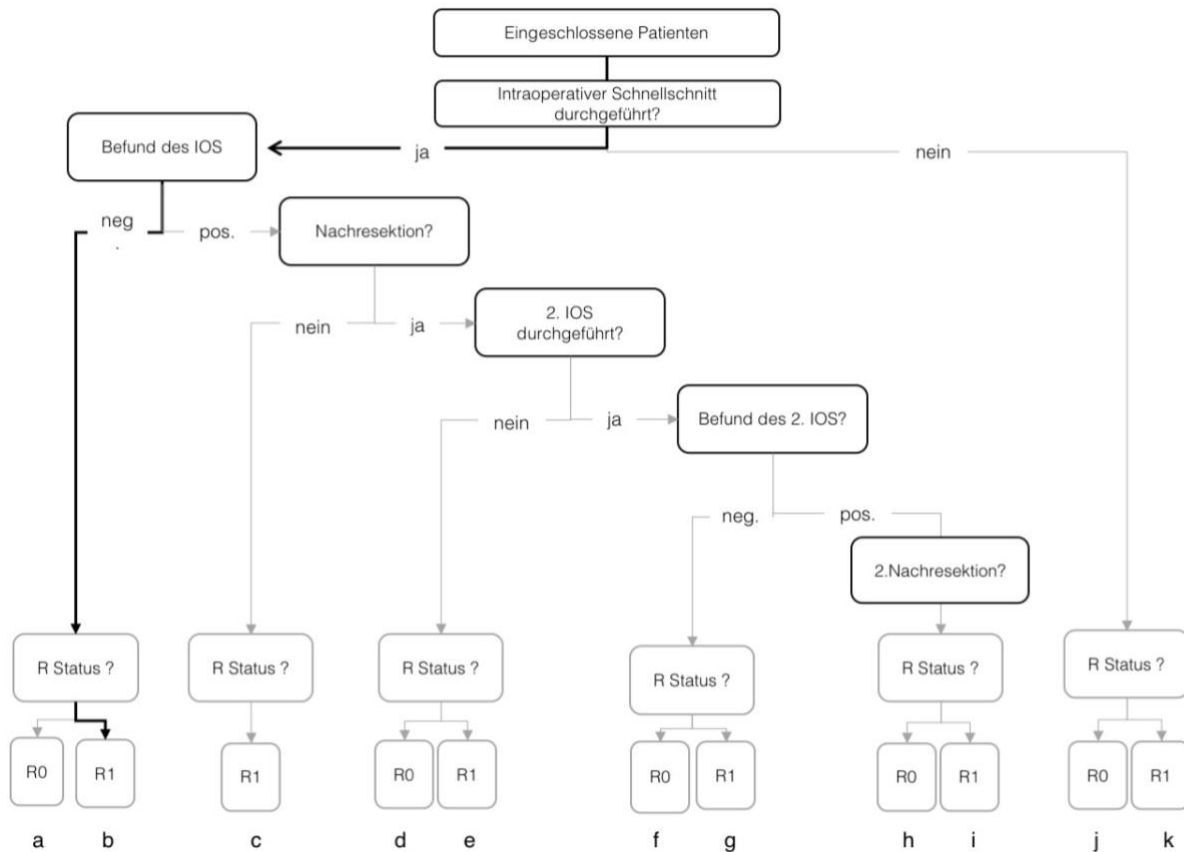


Abbildung 8: Flussdiagramm Patienten und Patientinneneinteilung – Schematische Darstellung des Anteils der falsch-negativen Befunde.

3.5. Histopathologische Methode

Die histopathologische Auswertung wurde am Institut für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie des Universitätsklinikums Köln durchgeführt.

Die Gewebeproben des intraoperativen Schnellschnitts wurden mittels Gefrierschnittes verarbeitet und mit Hämatoxylin-Eosin (HE) gefärbt. Der finale pathologische Befund beruht auf Paraffinschnitten, die ebenfalls mit HE gefärbt wurden und liegt im klinischen Alltag einige Tage nach der Operation vor. Um mit dieser Studie klinirelevante Aussagen machen zu können, wurde die Beurteilung des Gefrierschnitts verwendet.

Eine Befundung durch den oder die Pathologen oder Pathologin fand am Gesamtpräparat des Magenresektats statt. Dieses wird routinemäßig in 4% Phosphat gepuffertem Formalin fixiert, in Paraffin eingebettet und mit HE gefärbt. Neben dem Magenresektat wurden die Befunde des gesamten übersandten Materials des oder der jeweiligen Patienten oder Patientin in die Datenbank aufgenommen. Um eine Aussage über eine Infiltration der Resektionsränder

(R0/R1/R2) tätigen zu können, wurden—soweit vorhanden—, der Zustand des Ösophagus- und Duodenum-Rings in die Analyse einbezogen.

3.6. Statistische Analyse

Eine statistische Analyse wurde mit IBM SPSS 25 (IBM Inc., Armonk, NY) durchgeführt. Zunächst wurden deskriptive Werte ermittelt: Geschlecht, Alter, Tumorlokalisierung, Operationstechnik, Rekonstruktionsart, Ausmaß der Lymphadenektomie, TNM-Klassifikation und UICC Stadium. Diese Werte wurden für das Gesamtkollektiv sowie für die drei Untergruppen R0, R1 und konvertiertes R0 betrachtet.

Für kategoriale Variablen wurde der Chi-Quadrat-Test und für kontinuierliche Variablen Student's t-Test, der *Analysis of Variance* (ANOVA)-Test und der Dunn-Bonferroni-Test verwendet.^{84–86} Univariate und multivariate Cox Log-Rank Regressionsanalysen wurden durchgeführt, um unabhängige Prädiktoren für die Prognose zu bewerten. Das Gesamtüberleben wurde als der Zeitraum vom Tag der Tumorresektion bis zum Tag des Todes definiert.

Kaplan-Meier-Überlebensdiagramme wurden für das Gesamtüberleben berechnet. Ereignis eins war das Operations- und Ereignis zwei das Todesdatum. Trat Ereignis zwei nicht während des Beobachtungszeitraums ein, so wurde der Fall zensiert. Um zu berechnen, ob ein signifikanter Unterschied zwischen den Kurven besteht, wurde der Log-Rank-Test angewandt.⁸⁷

Die statistische Signifikanz und der Grenzwert für die Einbeziehung von Variablen in das multivariate Modell wurden als $p < 0,05$ vordefiniert.

4. Ergebnisse

Zunächst werden die Ergebnisse der deskriptiven Statistik dokumentiert. Im Anschluss wird die Anzahl und Verteilung der IOS dargestellt und die Rate der falsch-negativen IOS beschrieben. Schließlich werden die Testgütekriterien, das Langzeitüberleben nach Kaplan Meyer, die Subgruppen- sowie multivariate Analyse aufgeführt.

4.1. Kollektiv der Patienten und Patientinnen

Von den potentiell 737 Patienten und Patientinnen der Datenbank entsprachen 42 nicht den Einschlusskriterien, sodass das dem Forschungsvorhaben zugrunde liegende Kollektiv 679 Patienten und Patientinnen umfasst.

4.2. Subgruppen

Wie in 3.3. beschrieben wurde das Kollektiv von 679 Patienten und Patientinnen in drei Gruppen eingeteilt. 598 Patienten und Patientinnen (88,1%) befanden sich in der Gruppe direkt R0. 55 Patienten und Patientinnen (8,1%) waren der Gruppe R1 zuzuordnen. 26 Patienten und Patientinnen (3,8%) gehörten zu Gruppe konvertiert R0 (s. Abb. 9).

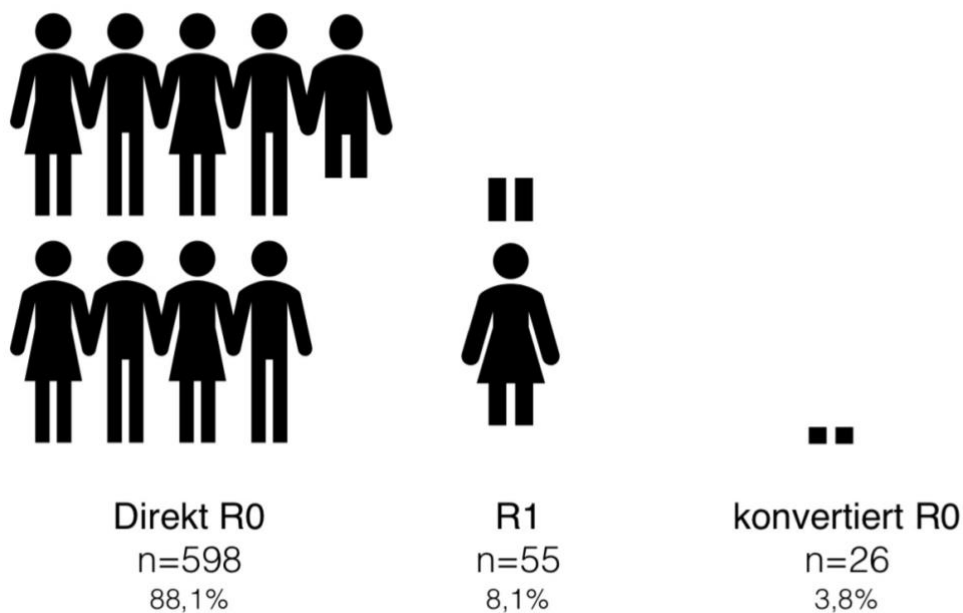


Abbildung 9: Einteilung des Kollektivs in drei Subgruppen.

4.3. Geschlecht

458 (67,5%) der eingeschlossenen Patienten und Patientinnen waren männlich, 221 (32,5%) weiblich.

Variable	Gesamtkollektiv (n= 679)	Direkt R0 (n= 598)	R1 (n= 55)	Konvertiert R0 (n= 26)	p Value
Geschlecht					0.690
Männlich	458 (67.5%)	404 (67.6%)	35 (63.6%)	19 (73.1%)	
Weiblich	221(2.5%)	194 (2.4%)	29 (36.4%)	7 (26.9%)	

Tabelle 5: Eigenschaften der Patienten und Patientinnen: Geschlecht.

In der Subgruppe direkt R0 waren 202 (67,6%) der Patienten und Patientinnen männlich, 194 (32,4%) der Patienten und Patientinnen weiblich. Die Subgruppe R1 bestand aus 35 (63,3%) männlichen Patienten und 20 (36,4%) weiblichen Patientinnen. 19 (73,1%) der aus der Gruppe konvertiert R0 waren männlich, 7 (26,9%) weiblich ($p=0,069$) (s. Tab. 5).

4.4. Alter

Das mediane Alter lag bei 65 Jahren im Gesamtkollektiv.

Variable	Gesamtkollektiv (n= 679)	Direkt R0 (n= 598)	R1 (n= 55)	Konvertiert R0 (n= 26)	p Value
Alter in Jahren	63.8	64.1 ± 0.5	61.0 ± 1.7	63.2 ± 2.4	0.198

Tabelle 6: Eigenschaften der Patienten und Patientinnen: Alter

Die Altersverteilung in den Untergruppen gestaltet sich ähnlich (direkt R0: mittleres Alter $64,1\pm 0,5$ Jahre, R1: mittleres Alter $61,0\pm 1,7$ Jahre, konvertiert R0: mittleres Alter $63,2\pm 2,4$ Jahre, $p=0,198$) (s.Tab. 6).

4.5. Tumorlokalisation

Jeder Tumor wurde einer der folgenden sechs Kategorien zugeordnet: Gastroösophagealer Übergang (GEJ), proximaler Magen, Magencorpus, distaler Magen, gesamter Magen und Magenstumpf. Die Verteilung innerhalb des Gesamtkollektiv lässt sich der Abbildung 10 und der Tabelle 7 entnehmen.

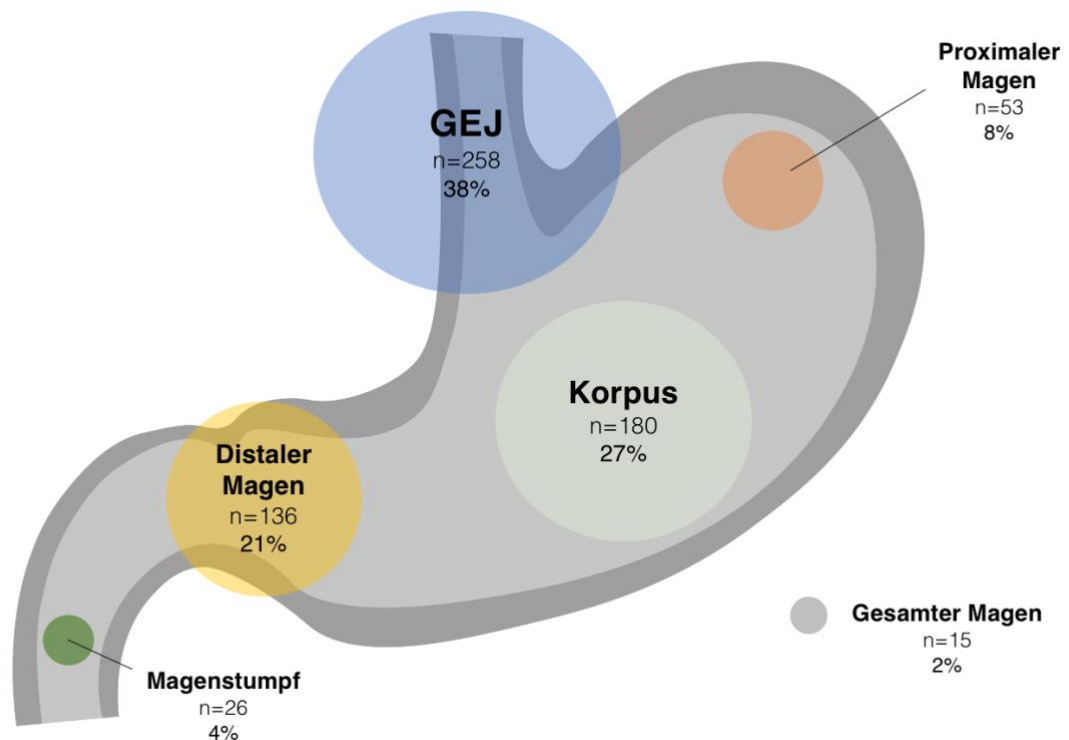


Abbildung 10: Eigenschaften der Patienten und Patientinnen: Tumorklassifizierung (Gesamtkollektiv)

Der größte Anteil der Tumore (38,1%) war im gastroösophagealen Übergang lokalisiert, gefolgt vom Korpus mit 26,6%. Ähnlich groß war der Anteil der Tumore im distalen Magen mit 21,4%.

Mit 7,8% fand sich nur ein geringer Anteil der Tumore im proximalen Magen. 2,2% der Tumore erstreckten sich über den gesamten Magen. Ein Karzinom des Magenstumpfes kann nach einer erfolgten Gastrektomie als Rezidiv oder bei nicht vollständiger Resektion entstehen. In diesem Kollektiv war dies in 3,8% der Fall (s. Tab. 7 und Abb. 12).

Variable	Gesamtkollektiv (n= 679)	Direkt R0 (n= 598)	R1 (n= 55)	Konvertiert R0 (n= 26)	p Value
Tumorklassifizierung					<0.001
Gastroösophagealer Übergang	258 (38.1%)	218 (36.6%)	21 (38.2%)	19 (73.1%)	
proximaler Magen	53(7.8%)	43 (7.2%)	7(12.7%)	3 (11.5%)	
Korpus	180(26.6%)	166 (27.9%)	12 (21.8%)	2 (7.7%)	
Distaler Magen	145 (21.4%)	136 (22.8%)	8 (14.5%)	1 (3.8%)	
Gesamter Magen	15 (2.2%)	9 (1.5%)	5 (9.1%)	1 (3.8%)	
Magenstumpf	26 (3.8%)	24 (4.0%)	2 (3.6%)	0 (0.0%)	

Tabelle 7: Eigenschaften der Patienten und Patientinnen: Tumorklassifizierung.

Für die Gruppe direkt R0 waren die Tumorklassifikationen folgendermaßen verteilt: 218 (36,6%) am GEJ, 43 (7,2%) im proximalen Magen, 166 (27,9%) im Korpus, 136 (22,8%) distalen Magen, 9 (1,5%) im gesamten Magen und 24 (4,0%) am Magenstumpf. In der Gruppe R1

waren 21 (38,2%) am GEJ, 7 (12,7%) im proximalen Magen, 12 (21,8%) im Korpus, 8 (14,5%) im distalen Magen, 5 (9,1%) im gesamten Magen und 2 (3,6%) am Magenstumpf lokalisiert. In der Gruppe konvertiert R0 war der größte Teil der Tumore (n=19; 73,1%) am GEJ lokalisiert. Drei (11,5%) im proximalen Magen, zwei (7,7%) im Korpus und je einer (3,8%) im distalen Magen und im gesamten Magen. Am Magenstumpf befanden sich keine Tumore in dieser Gruppe (p<0,001) (s.Tab.7).

4.6. Operation

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Analysen zur Operations- und Rekonstruktionstechnik sowie das Ausmaß der Lymphadenektomie präsentiert.

4.6.1. Operationstechnik

Die am häufigsten gewählte Operationstechnik im vorliegenden Kollektiv waren die totale Gastrektomie (n=296; 43,6%) und die transhiatal erweiterte Gastrektomie (n= 282; 41,5%). Weitere 61 (9,0%) Patienten und Patientinnen erhielten eine subtotale Gastrektomie, 30 (4,4%) eine Restgastrektomie, neun (1,3%) eine totale Gastrektomie mit subtotaler Ösophagektomie und einer (0,1%) eine Fundusresektion (s.Tab.8).

Variable	Gesamtkollektiv (n= 679)	Direkt R0 (n= 598)	R1 (n= 55)	Konvertiert R0 (n= 26)	p Value
Operationstechnik					<0.001
Transhiatal erweitert	282 (41.5%)	235 (39.3%)	27 (49.1%)	20 (76.9%)	
Total	296 (43.6%)	272 (45.5%)	21 (38.2%)	3 (11.5%)	
Subtotal	61 (9.0%)	59 (9.9%)	2 (3.6%)	0 (0.0%)	
Restgastrektomie	30 (4.4%)	27 (4.5%)	3 (5.5%)	0 (0.0%)	
Totale Gastrektomie mit subtotaler Ösophagektomie	9 (1.3%)	4 (0.7)	2 (3.6%)	3 (11.5%)	
Fundusresektion	1 (0.1%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	

Tabelle 8: Eigenschaften der Patienten und Patientinnen: Operationstechnik.

In der Subgruppe direkt R0 wurden 235 (39,3%) der Patienten und Patientinnen transhiatal erweitert operiert. 272 (45,5%) erhielten eine totale und 59 (9,95%) eine subtotale Gastrektomie. Eine Restgastrektomie wurde bei 27 (4,5%) Patienten und Patientinnen und eine totale Gastrektomie mit subtotaler Ösophagektomie bei vier (0,7%) Patienten und Patientinnen durchgeführt. Die Fundusresektion wurde bei einem Patienten (0,2%) als Operationsmethode gewählt. In der Subgruppe R1 wurden 27 (49,1%) der Patienten und Patientinnen transhiatal erweitert operiert, 21 (38,2%) erhielten eine totale und zwei (3,6%) eine subtotale Gastrektomie. Eine Restgastrektomie wurde bei drei (5,5%) Patienten und Patientinnen und eine totale Gastrektomie mit subtotaler Ösophagektomie bei zwei (3,6%) Patienten und Patientinnen durchgeführt. Die Fundusresektion wurde bei keinem oder keiner Patienten oder Patientin als Operationstechnik gewählt. In der Subgruppe konvertiert R0

wurden 20 (76,9%) der Patienten und Patientinnen transhiatal erweitert operiert. Drei Patienten und Patientinnen (11,5%) erhielten eine totale Gastrektomie. Eine totale Gastrektomie mit subtotaler Ösophagektomie wurde bei drei (11,5%) Patienten und Patientinnen durchgeführt. Weder die subtotale noch die Restgastrektomie wurden in dieser Gruppe durchgeführt ($p < 0,001$) (s. Tab. 8).

4.6.2. Rekonstruktionstechnik

Bei 550 Patienten und Patientinnen (82,5%) entschied sich der Operateur für eine Rekonstruktion nach Roux-Y ohne Pouch, bei 97 Patienten und Patientinnen (14,5%) mit Pouch.

Zehn Patienten und Patientinnen (1,5%) wurden mittels Coloninterponat rekonstruiert, sieben Patienten und Patientinnen (1,0%) mittels Billroth II. In drei Fällen (0,4%) wurde eine andere Rekonstruktionsart gewählt. (s. Tab. 9).

Variable	Gesamtkollektiv (n= 679)	Direkt R0 (n= 598)	R1 (n= 55)	Konvertiert R0 (n= 26)	p Value
Rekonstruktionstechnik					p=0.004
Roux-Y mit Pouch	97 (14.5%)	86 (14.7%)	11 (20.4%)	0 (0.0%)	
Roux-Y ohne Pouch	550 (82.5%)	487 (83.0%)	40 (74.1%)	23 (88.5%)	
Billroth II	7 (1.0%)	6 (1.0%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	
Coloninterponat	10 (1.5%)	5 (0.9%)	2 (3.7%)	3 (11.5%)	
Andere	3 (0.4%)	3 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	

Tabelle 9: Eigenschaften der Patienten und Patientinnen: Rekonstruktionstechnik.

In den Subgruppen gestaltete sich die Verteilung folgendermaßen:

In der Gruppe direkt R0 wählte der Operateur in 480 (83,0%) Fällen Roux-Y ohne Pouch, in 86 (14,7%) Fällen Roux-Y mit Pouch als Rekonstruktionsart. Nach Billroth II wurde sechs (1,0%) Mal, mittels Coloninterponat fünf (0,9%) Mal rekonstruiert. Bei drei (0,5%) Patienten und Patientinnen wurde sich für eine andere Rekonstruktionsart entschieden. In der Gruppe R1 wählte der Operateur in 40 (74,1%) Fällen Roux-Y ohne Pouch, in elf (20,4%) Fällen Roux-Y mit Pouch als Rekonstruktionsart. Mittels Coloninterponat wurde zwei (1,0%) Mal, nach Billroth II ein (1,9%) Mal rekonstruiert. In der Gruppe konvertiert R0 legte der Operateur in 23 (88,5%) Fällen eine Roux-Y Anastomose ohne Pouch als Rekonstruktion an. Mittels Coloninterponat wurde drei (11,5%) Mal rekonstruiert. Die Rekonstruktionsmethoden Roux-Y mit Pouch und Billroth II kamen nicht zum Einsatz ($p=0,004$) (s. Tab. 9).

4.6.3. Ausmaß der Lymphknotenentfernung

Über die Hälfte der Patienten und Patientinnen (n=432; 65,7%) erhielten eine Lymphadenektomie (LAD) mit dem Ausmaß D2. Bei 219 Patienten und Patientinnen (33,3%) wurden mehr Lymphknoten entfernt als dem Kompartiment D2 zugeordnet sind. Bei sieben

Patienten und Patientinnen (1,1%) wurden weniger Lymphknoten als bei D2 vorgesehen entfernt (s. Tab. 10).

Variable	Gesamtkollektiv (n= 679)	Direkt R0 (n= 598)	R1 (n= 55)	Konvertiert R0 (n= 26)	p Value
LAD					0.358
< D2	7 (1.1%)	5 (0.9%)	2 (3.8%)	0 (0.0%)	
D2	432 (65.7%)	381 (65.7%)	35 (66%)	16 (64.0%)	
> D2	219 (33.3%)	194 (33.4%)	16 (30.2%)	9 (36.0%)	

Tabelle 10: Eigenschaften der Patienten und Patientinnen: LAD.

In den Subgruppen gestaltete sich die Verteilung folgendermaßen:

In der Gruppe direkt R0 erhielten 381 (65,7%) Patienten und Patientinnen eine D2-LAD, 5 (0,9%) Patienten und Patientinnen wurden in einem geringeren Ausmaß als D2 und 194 (33,4%) in einem größeren Ausmaß als D2 lymphadenektomiert. In der Gruppe R1 erhielten 35 (66%) Patienten und Patientinnen eine D2-LAD, 2 (3,8%) wurden in einem geringeren Ausmaß als D2 und 16 (30,2%) Patienten und Patientinnen in einem größeren Ausmaß als D2 lymphadenektomiert. In der Gruppe konvertiert R0 erhielten 16 (64,0%) Patienten und Patientinnen eine D2-LAD, kein*e Patient*in wurden in einem geringeren Ausmaß als D2 und 9 (36,0%) Patienten und Patientinnen in einem größeren Ausmaß als D2 lymphadenektomiert ($p=0,358$) (s. Tab. 10).

4.7. Pathologische Eigenschaften

Im Folgenden werden die Ergebnisse präsentiert, die aus der Auswertung des Pathologie-Moduls entstanden sind. Dazu zählen (y)pT-Kategorie, (y)pN-Kategorie, M-Kategorie, Stadium nach 7.UICC-Klassifikation und Histopathologie nach Laurén.

4.7.1. (y)pT-Kategorie

Die (y)pT-Kategorie zeigt die Infiltrationstiefe des Tumors an. Dieses Kollektiv besteht aus 16 Tumoren (2,4%) des Stadiums (y)pT0, 142 Tumoren (21,4%) des Stadiums (y)pT1, 82 Tumoren (12,3%) des Stadiums (y)pT2, 277 Tumoren (41,7%) des Stadiums (y)pT3 und 147 Tumoren (22,1%) des Stadiums (y)pT4 (s. Tab. 11).

Variable	Gesamtkollektiv (n= 679)	Direkt R0 (n= 598)	R1 (n= 55)	Konvertiert R0 (n= 26)	p Value
(y)pT-Kategorie					<0.001
0	16 (2.4%)	16 (2.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
1	142 (21.4%)	139 (23.8%)	1 (1.9%)	2 (7.7%)	
2	82 (12.3%)	80 (13.7%)	2 (3.8%)	0 (0.0%)	
3	277 (41.7%)	239 (40.9%)	22 (41.5%)	16 (61.5%)	
4	147 (22.1%)	111 (19.0%)	28 (52.8%)	8 (30.8%)	

Tabelle 11: Eigenschaften der Patienten und Patientinnen: (y)pT-Kategorie.

In den Subgruppen zeigt sich die Verteilung der Invasionstiefe folgendermaßen:

Die Gruppe direkt R0 bestand aus 16 Tumoren (2,7%) des Stadiums (y)pT0, 139 Tumoren (23,8%) des Stadiums (y)pT1, 80 Tumoren (13,7%) des Stadiums (y)pT2, 239 Tumoren (40,9%) des Stadiums (y)pT3 und 111 Tumoren (19,0%) des Stadiums (y)pT4. Die Subgruppe R1 bestand aus einem Tumor (1,9%) des Stadiums (y)pT1, zwei Tumoren (3,8%) des Stadiums (y)pT2, 22 Tumoren (41,5%) des Stadiums (y)pT3 und 28 Tumoren (52,8%) des Stadiums (y)pT4. Kein Tumor des Stadiums (y)pT0 wurde dieser Subgruppe zugeordnet. Die Subgruppe konvertiert R0 bestand aus zwei Tumoren (7,7%) des Stadiums (y)pT1, 16 Tumoren (61,5%) des Stadiums (y)pT3 und acht Tumoren (30,8%) des Stadiums (y)pT4. Kein Tumor der Stadien (y)pT0 und (y)pT2 wurde dieser Subgruppe zugeordnet ($p < 0,001$) (s. Tab. 11).

4.7.2. (y)pN-Kategorie

Die metastatisch befallenen Lymphknoten werden durch den oder die Pathologen oder Pathologin mithilfe der (y)pN-Kategorie klassifiziert. In 306 der Fälle (45,3%) waren keine Lymphknoten befallen, (y)pTN0. 110 Patienten und Patientinnen (16,3%) wiesen ein bis zwei Lymphknotenmetastasen auf, (y)pTN1. Bei 94 Patienten und Patientinnen (13,9%) wurden drei bis sechs befallene Lymphknoten gefunden, (y)pTN2. Am zweithäufigsten wurde das Stadium (y)pTN3 vergeben, 165 Patienten und Patientinnen (24,4%) wiesen mindestens sieben Lymphknoten mit Zellen des Magenkarzinoms auf.

Variable	Gesamtkollektiv (n= 679)	Direkt R0 (n= 598)	R1 (n= 55)	Konvertiert R0 (n= 26)	p Value
(y)pN-Kategorie					<0.001
0	306 (45.3%)	289 (48.6%)	11 (20.4%)	6 (23.1%)	
1	110 (16.3%)	101 (17.0%)	3 (5.6%)	6 (23.1%)	
2	94 (13.9%)	80 (13.4%)	10 (18.5%)	4 (15.4 %)	
3	165 (24.4%)	125 (21.0%)	30 (55.6%)	10 (38.5%)	

Tabelle 12: Eigenschaften der Patienten und Patientinnen: (y)pN-Kategorie.

Werden die Subgruppen getrennt betrachtet, zeigt sich das folgende Bild:

In der Gruppe direkt R0 waren bei 289 (48,6%) der Patienten und Patientinnen keine Lymphknoten befallen. Bei 101 (17,0%) Patienten und Patientinnen waren ein bis zwei Lymphknoten, bei 80 (13,4%) drei bis sechs Lymphknoten und bei 125 (21,0%) mehr als sieben Lymphknoten infiltriert. In der Gruppe R1 waren bei elf (20,4%) der Patienten und Patientinnen keine Lymphknoten befallen. Bei drei (5,6%) Patienten und Patientinnen waren ein bis zwei Lymphknoten, bei zwei (18,5%) drei bis sechs Lymphknoten und bei 30 (55,6%) mehr als sieben Lymphknoten infiltriert. In der Gruppe konvertiert R0 waren bei sechs (23,1%) der Patienten und Patientinnen keine Lymphknoten befallen. Bei sechs (23,1%) Patienten und Patientinnen waren ein bis zwei Lymphknoten, bei vier (15,4%) drei bis sechs Lymphknoten und bei 10 (38,5%) mehr als sieben Lymphknoten infiltriert ($p < 0,001$) (s. Tab. 12).

4.7.3. M-Kategorie

Die M-Kategorie unterteilt in drei Stufen: M0–keine Fernmetastasen, M1–Fernmetastasen und Mx–es kann keine Auskunft über Fernmetastasen gegeben werden.

Die große Mehrheit des Patienten und Patientinnenkollektivs (n=521; 86,7%) wies keine Metastasen auf (M0). In 71 der Fälle (11,8%) war der Tumor metastasiert (M1). Bei neun Patienten und Patientinnen (1,5%) lagen keine Daten zur Fernmetastasierung vor (Mx).

Variable	Gesamtkollektiv (n= 679)	Direkt R0 (n= 598)	R1 (n= 55)	Konvertiert R0 (n= 26)	p Value
M-Kategorie					0.006
M0	521 (86.7%)	466 (88.6%)	36 (73.5%)	19 (73.1%)	
M1	71 (11.8%)	52 (9.9%)	13 (26.5%)	6 (23.1%)	
Mx	9 (1.5%)	8 (1.5%)	0 (0.0%)	1 (3.8%)	

Tabelle 13: Eigenschaften der Patienten und Patientinnen: M-Kategorie.

Werden die Subgruppen getrennt betrachtet, zeigt sich das folgende Bild:

In der Gruppe direkt R0 wiesen 466 (88,6%) Patienten und Patientinnen keine, 52 (9,9%) wiesen Metastasen auf. Über die M-Kategorie von acht (1,5%) Patienten und Patientinnen wurde keine Auskunft gegeben. In der Gruppe R1 wiesen 36 (73,5%) Patienten und Patientinnen keine, 13 (26,5%) wiesen Metastasen auf. In der Gruppe konvertiert R0 wiesen 19 (73,1%) Patienten und Patientinnen keine, sechs (23,1%) wiesen Metastasen auf und über die M-Kategorie von einem (3,8%) Patienten wurde keine Auskunft gegeben (p=0,006) (s. Tab. 13).

4.7.4. UICC Stadium

Aus der TNM-Klassifikation lassen sich die UICC Stadien nach der 2017er Klassifikation ableiten.¹⁵ Die genaue Zuordnung ist in Kapitel 2.3.2. nachzulesen.

Der größte Teil der Tumore des Gesamtkollektivs teilte sich auf die ersten drei UICC Stadien (I, II und III) auf. 188 Tumore (28,7%) wurden dem UICC Stadium I zugeordnet. Eine ähnliche Größenordnung zeigten UICC Stadium II (n=176, 26,9%) und UICC Stadium III (n=205, 31,3%). Im letzten UICC Stadium IV wurden 71 Patienten und Patientinnen (10,9%) assimiliert.

Variable	Gesamtkollektiv (n= 679)	Direkt R0 (n= 598)	R1 (n= 55)	Konvertiert R0 (n= 26)	p Value
UICC Stadium					<0.001
I	188 (28.7%)	185 (32.1%)	1 (1.9%)	2 (7.7%)	
II	176 (26.9%)	161 (28.0%)	9 (17.3%)	6 (23.1%)	
III	205 (31.3%)	164 (28.5%)	29 (55.8%)	12 (46.2%)	
IV	71 (10.9%)	52 (9.0%)	13 (25.0%)	6 (23.1%)	
(y)pT0	14 (2.1%)	14 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	

Tabelle 14: Eigenschaften der Patienten und Patientinnen: UICC-Stadium.

Innerhalb der Subgruppen zeigt sich folgendes Bild: In der Gruppe direkt R0 wurden 185 (32,1%) der Tumore Stadium I zugeordnet, 161 (28,0%) Tumore Stadium II und 164 (28,5%) Tumore Stadium III. Dem letzten Stadium IV wurden 52 (9,0%) Tumore zugeteilt. In der Gruppe R1 wurde 1 (1,9%) Tumor dem Stadium I zugeordnet, neun (17,3%) Tumore dem Stadium II und 29 (55,8%) Tumore dem Stadium III. Stadium IV wurden 13 (25,0%) Tumore zugeordnet. In der Gruppe konvertiert R0 wurden zwei (7,7%) Tumore Stadium I zugeordnet, sechs (23,1%) Tumore Stadium II und zwölf (46,2%) Tumore Stadium III. Dem Stadium IV wurden sechs (23,1%) Tumore zugeordnet ($p < 0,001$) (s. Tab. 14).

4.7.5. Histopathologie

Für die histopathologische Einteilung wurde die Klassifikation nach Laurén verwendet. Diese unterscheidet drei Tumorhistologien: Diffuser Typ, intestinaler Typ und gemischter Typ.

Die Hälfte der Tumore ($n=211$; 52,0%) dieses Kollektivs wurde als diffuser Typ, 160 (39,4%) als intestinaler Typ und 35 (8,6%) als gemischter Typ klassifiziert.

Variable	Gesamtkollektiv (n= 679)	Direkt R0 (n= 598)	R1 (n= 55)	Konvertiert R0 (n= 26)	p Value
Histologie nach Laurén					<0.001
Diffus	211 (52.0%)	174 (48.7%)	33 (84.6%)	4 (40.0%)	
Intestinal	160 (39.4%)	153 (42.9%)	3 (7.7%)	4 (40.0%)	
Gemischt	35 (8.6%)	30 (8.4%)	3 (7.7%)	2 (20%)	

Tabelle 15: Eigenschaften der Patienten und Patientinnen: Histopathologische Einteilung nach Laurén.

Werden die Subgruppen getrennt betrachtet, zeigt sich folgende Verteilung:

In Gruppe R0 wurde die Bezeichnung diffuser Typ 174-mal (48,7%) und intestinaler Typ 153-mal (42,9%) vergeben. Der gemischte Typ kam 30-mal (8,4%) vor. In Gruppe R1 wurden 33 (84,6%) Tumore als diffuser Typ klassifiziert und je Drei (7,7%) als intestinaler und gemischter Typ. In der Gruppe konvertiert R0 wurden zehn Patienten und Patientinnen (38,5%) nach Laurén klassifiziert. Je Vier (40,0%) wurden dem diffusen bzw. intestinalen Typ zugeordnet und Zwei (20%) dem gemischten ($p < 0,001$) (s. Tab. 15).

4.8. Neoadjuvanz

Die neoadjuvante Behandlung des Adenokarzinoms des Magens besteht aus einem Chemotherapie-Regime oder einer Radiochemotherapie. Die im vorliegenden Kollektiv verwendeten Chemotherapie-Regime sind PLF (Calciumfolinat/5-FU/Cisplatin), ECF (=MAGIC) (Epirubicin/Cisplatin/5-FU) und FLOT (Docetaxel/Oxaliplatin/5-FU).²

Im vorliegenden Kollektiv erhielten insgesamt 253 (37,3%) Patienten und Patientinnen eine neoadjuvante Chemotherapie, davon 113 Patienten und Patientinnen (39,1%) das FLOT Regime, 59 Patienten und Patientinnen (20,4%) das ECF-Regime (MAGIC) und 30 Patienten und Patientinnen (10,4%) das PLF Regime. In vier Fällen wurde ein anderes Regime verabreicht. Bei 47 Patienten und Patientinnen (16,3%) wurde keine Angabe zu den verabreichten Therapeutika gemacht. Weitere 36 Patienten und Patientinnen (12,3%) wurden mit einer Radiochemotherapie neoadjuvant behandelt.

Variable	Gesamtkollektiv (n= 679)	Direkt R0 (n= 598)	R1 (n= 55)	Konvertiert R0 (n= 26)	p Value
Neoadjuvante Therapie					0.350
CTx					
PLF	30 (10.4%)	27 (10.8%)	3 (11.5%)	0 (0.0%)	
MAGIC	59 (20.4%)	49 (19.6%)	7 (26.9%)	3 (23.1%)	
FLOT	113 (39.1%)	102 (40.8%)	6 (23.1%)	5 (38.5%)	
ohne Angabe	47 (16.3%)	41 (16.4%)	5 (19.2%)	1 (7.7%)	
andere	4 (1.4%)	3 (1.2%)	1 (3.8%)	0 (0.0%)	
RCTx	36 (12.3%)	28 (11.2%)	4 (15.4%)	4 (30.8%)	

Tabelle 16: Eigenschaften der Patienten und Patientinnen: Neoadjuvante Therapie.

Bei Betrachtung der Subgruppen zeigt sich folgende Verteilung:

In der Gruppe direkt R0 wurden 222 (37,1%) Patienten und Patientinnen mittels Chemotherapie neoadjuvant therapiert. Davon 102 (40,8%) Patienten und Patientinnen nach FLOT Regime, 49 (19,6%) Patienten und Patientinnen nach ECF (MAGIC) Regime und 27 (10,8%) Patienten und Patientinnen nach PLF Regime. Drei (1,2%) Patienten und Patientinnen erhielten andere Regime und bei 41 (16,4%) Patienten und Patientinnen wurden die verabreichten Therapeutika nicht festgehalten. In dieser Gruppe wurden 28 (11,2%) Patienten und Patientinnen durch eine Radiochemotherapie neoadjuvant behandelt. In der Gruppe R1 wurden insgesamt 22 (40%) Patienten und Patientinnen mittels Chemotherapie neoadjuvant therapiert. Davon sechs (23,1%) nach FLOT Regime, sieben (26,9%) nach ECF (MAGIC) Regime und drei (11,5%) nach PLF Regime. Ein (3,8%) Patient erhielt ein anderes Regime. Zu fünf (19,2%) Patienten und Patientinnen gab es keine Angabe bezüglich der verabreichten Therapeutika. In dieser Gruppe wurden vier (15,4%) Patienten und Patientinnen mittels Radiochemotherapie neoadjuvant behandelt. In der Gruppe konvertiert R0 wurden insgesamt

neun (34,6%) Patienten und Patientinnen mittels Chemotherapie neoadjuvant therapiert. Davon fünf (38,5%) nach FLOT Regime und drei (23,1%) nach ECF (MAGIC) Regime. Zu einem (7,7%) Patienten gab es keine Angabe bezüglich der verabreichten Therapeutika. In dieser Gruppe wurden vier (30,8%) Patienten und Patientinnen mittels Radiochemotherapie neoadjuvant behandelt ($p=0,350$) (s. Tab. 16).

4.9. Postoperative Komplikationen

Für die Klassifikation der postoperativen Komplikationen wird am Universitätsklinikum Köln die Dindo-Clavien-Klassifikation verwendet. Sie ordnet jede Komplikation einer von fünf Graden zu. Grad III und IV erhalten dabei zusätzlich die Untergruppen a und b. Grad I wird ein von der Norm abweichender postoperativer Verlauf mit geringem therapeutischem Mehraufwand wie z.B. nicht infektiöse Diarrhö oder die Gabe von Antiemetika zugeteilt. Als Grad II werden solche Verläufe klassifiziert, die außerordentlichen Medikamentengebrauch verlangen, z.B. Antibiotika oder parenterale Ernährung. Sobald ein endoskopischer, operativer oder radiologischer Eingriff nötig ist, wird die Komplikation als Grad III eingestuft. Dabei findet der Eingriff in IIIa unter lokaler, in IIIb unter totaler Anästhesie statt. Als Grad IV werden lebensbedrohliche Komplikationen eingeordnet; IVa bei Versagen einzelner Organe und IVb bei Multiorganversagen. Grad V beschreibt den Tod des oder der Patienten und Patientin im Rahmen der postoperativen Versorgung.⁷⁴ Die genaue Unterteilung nach Dindo et. Al ist in der Abbildung 5 unter 2.5.4. postoperative Komplikationen einzusehen.

In der vorliegenden Untersuchung ergaben sich aus der Klassifikation acht Gruppen: keine Komplikationen, Grad I, Grad II, Grad IIIa, Grad IIIb, Grad IVa, Grad IVb und Grad V.

Die Hälfte der Patienten und Patientinnen verließ das Krankenhaus ohne postoperative Komplikationen ($n=323$; 50,3%). Bei 11,8% der Patienten und Patientinnen ($n=76$) traten postoperativen Komplikationen nach Dindo-Clavien Grad I, bei 13,9% der Patienten und Patientinnen ($n=89$) nach Grad II, bei 9,8% der Patienten und Patientinnen ($n=63$) nach Grad IIIa, bei 9,7% der Patienten und Patientinnen ($n=62$) nach Grad IIIb, bei 1,4% der Patienten und Patientinnen ($n=9$) nach Grad IVa und bei 0,6% der Patienten und Patientinnen ($n=4$) nach Grad IVb auf. 2,5% der Patienten und Patientinnen ($n=16$) starben im postoperativen Verlauf und sind demnach Dindo-Clavien Grad V zuzuordnen.

Variable	Gesamtkollektiv (n= 679)	Direkt R0 (n= 598)	R1 (n= 55)	Konvertiert R0 (n= 26)	p Value
Dindo-Clavien					0.194
keine Komplikation	323 (50.3%)	295 (52.2%)	20 (38.5%)	8 (32.0%)	
1	76 (11.8%)	65 (11.5%)	9 (17.3%)	2 (8.0%)	
2	89 (13.9%)	80 (14.2%)	5 (9.6%)	4 (16.0%)	
3a	63 (9.8%)	52 (9.2%)	7 (13.5%)	4 (16.0%)	
3b	62 (9.7%)	49 (8.7%)	8 (15.4%)	5 (20.0%)	
4a	9 (1.4%)	8 (1.4%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	
4b	4 (0.6%)	3 (0.5%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	
5	16 (2.5%)	13 (2.3%)	1 (1.9%)	2 (8.0%)	

Tabelle 17: Eigenschaften der Patienten und Patientinnen: postoperative Komplikationen nach Dindo-Clavien.

Werden die Subgruppen getrennt betrachtet, zeigt sich die folgende Verteilung:

In der Subgruppe direkt R0 traten in 295 (52,2%) Fällen keine postoperativen Komplikationen auf. 65 (11,5%) Patienten und Patientinnen zeigten geringe Komplikationen, Dindo-Clavien Grad I. Bei 80 (14,2%) Patienten und Patientinnen traten Komplikationen nach Grad II, bei 52 (9,2%) Patienten und Patientinnen nach Grad IIIa, bei 49 (8,7%) Patienten und Patientinnen nach Grad IIIb, bei acht (1,4%) Patienten und Patientinnen nach Grad IVa und bei drei (0,5%) Patienten und Patientinnen nach Grad IVb auf. 13 (2,3%) Patienten und Patientinnen dieser Untergruppe verstarben im postoperativen Verlauf. In der Subgruppe R1 traten in 20 (38,5%) Fällen keine postoperativen Komplikationen auf. Neun (17,3%) Patienten und Patientinnen zeigten geringe Komplikationen, Dindo-Clavien Grad I. Bei fünf (9,6%) Patienten und Patientinnen traten Komplikationen nach Grad II, bei sieben (13,5%) Patienten und Patientinnen nach Grad IIIa, bei acht (15,4%) Patienten und Patientinnen nach Grad IIIb, bei einem (1,9%) Patienten nach Grad IVa und bei einem (1,9%) Patienten nach Grad IVb auf. 1 (1,9%) Patient dieser Gruppe verstarb im postoperativen Verlauf. In der Subgruppe konvertiert R0 traten in acht (32,0%) Fällen keine postoperativen Komplikationen auf. Zwei (8,0%) Patienten und Patientinnen zeigten geringe Komplikationen, Dindo-Clavien Grad I. Bei je vier (16,0%) Patienten und Patientinnen traten Komplikationen nach Grad II und IIIa, bei fünf (20,0%) Patienten und Patientinnen nach Grad IIIb auf. Zwei (8,0%) Patienten und Patientinnen dieser Gruppe verstarben im postoperativen Verlauf (p=0,194) (s. Tab. 17).

4.10. Patienten und Patientinnen mit intraoperativem Schnellschnitt

Bei 242 (35,6%) Patienten und Patientinnen wurde ein IOS durchgeführt. 216 (89,3%) Patienten und Patientinnen erhielten einen oralen, 14 (5,8%) Patienten und Patientinnen einen aboralen und 12 (5,0%) Patienten und Patientinnen einen oralen und aboralen Schnellschnitt. Gemeinsam betrachtet fiel der IOS bei 204 (84,3%) Patienten und Patientinnen negativ und

bei 38 (15,7%) positiv aus. In der finalen Pathologie zeigten 13 der 204 Patienten und Patientinnen, die ein negatives Schnellschnittergebnis vorwiesen, eine Infiltration der Resektionsränder (R1). Die restlichen 191 im Schnellschnitt negativ befundeten Patienten und Patientinnen wiesen keine Tumordinfiltration der Resektionsränder vor (R0).

Von den 38 positiven IOS befanden sich 35 oral, zwei aboral und einer sowohl oral als auch aboral. In zwei Fällen (5,26%) wurde keine Nachresektion durchgeführt, sodass ein R1-Status verblieb, bei einem oder einer Patienten oder Patientin oral, bei dem oder der anderen Patienten oder Patientin oral und zirkumferentiell. Bei den restlichen 36 Patienten und Patientinnen (94,74%) entschied man sich aufgrund der positiven IOS-Aussage zur Nachresektion. Infolgedessen führte der Operateur bei 19 Patienten und Patientinnen (52,78%) einen zweiten IOS, bei 17 Patienten und Patientinnen (47,22%) keinen zweiten IOS durch. Sechs der 17 Patienten und Patientinnen, die keinen zweiten IOS erhielten, wiesen tumorinfiltrierte (R1), die restlichen elf Patienten und Patientinnen wiesen keine tumorinfiltrierten Resektionsränder vor (R0).

Von den 19 Patienten und Patientinnen, die einen zweiten IOS erhielten, war dieser bei 14 Patienten und Patientinnen (73,68%) negativ. 13 Patienten und Patientinnen (92,85%) davon zeigten in der finalen Pathologie keine Tumordinfiltration (R0), bei einem oder einer Patienten oder Patientin (7,14%) wurde final ein R1-Status befundet.

Fünf (26,31%) der während der Nachresektion durchgeführten IOS waren positiv. Davon erhielten zwei (40%) eine weitere Nachresektion, einer (20%) nicht. Über das Vorgehen der zwei übrigen Patienten und Patientinnen (40%) liegen keine Daten vor. Von diesen fünf Patienten und Patientinnen waren in der finalen Pathologie zwei (40%) ohne Tumordinfiltration (R0) und drei (60%) oral infiltriert (R1) (s. *Abb. 12*).

4.11. Patienten und Patientinnen ohne intraoperativen Schnellschnitt

437 (64,36%) der 679 Patienten und Patientinnen erhielten keinen IOS. Bei 407 (93,14%) dieser Patienten und Patientinnen wurde im Gastrektomiepräparat keine Tumordinfiltration der Resektionsränder festgestellt (R0). 30 (6,86%) Patienten und Patientinnen wiesen eine Infiltration der Resektionsränder auf. Davon zehn oral, sechs aboral, vier oral und aboral, sechs zirkumferentiell, einer oral und zirkumferentiell, drei aboral und zirkumferentiell (s. *Abb. 12*).

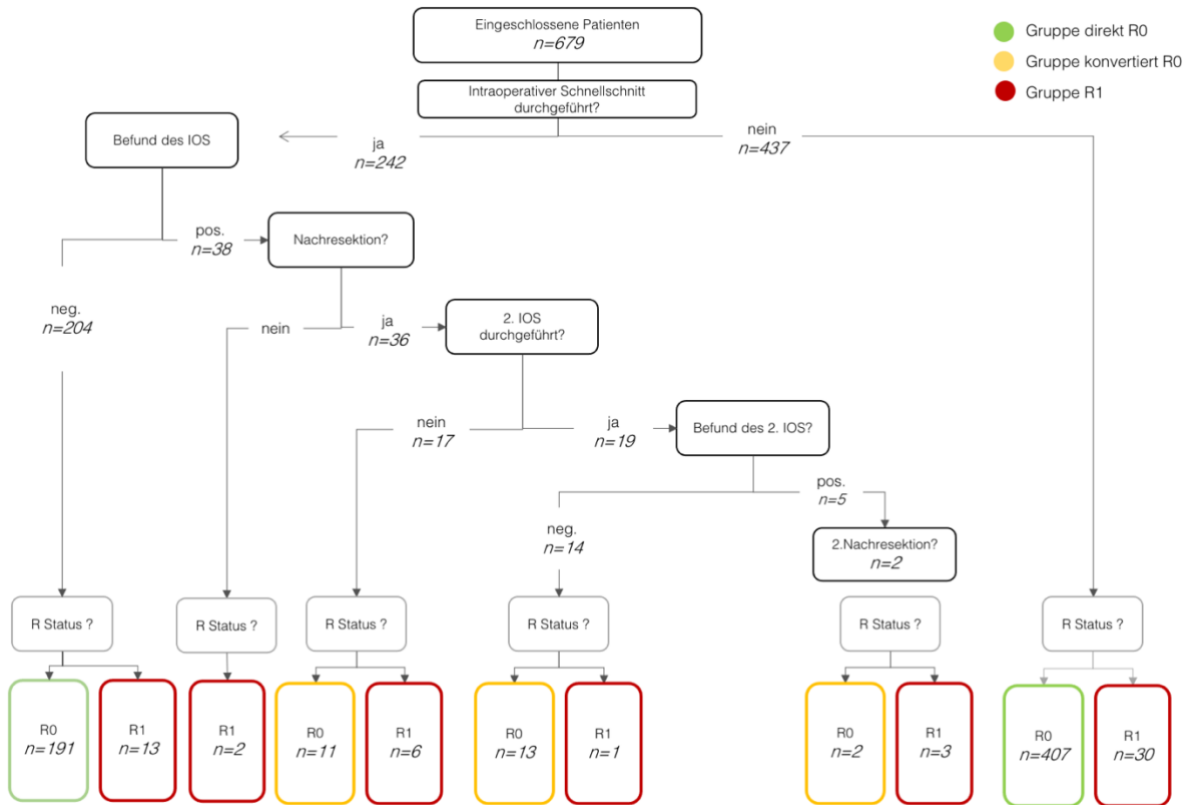


Abbildung 11: Flussdiagramm – Einteilung in drei Subgruppen nach IOS und Nachresektion.

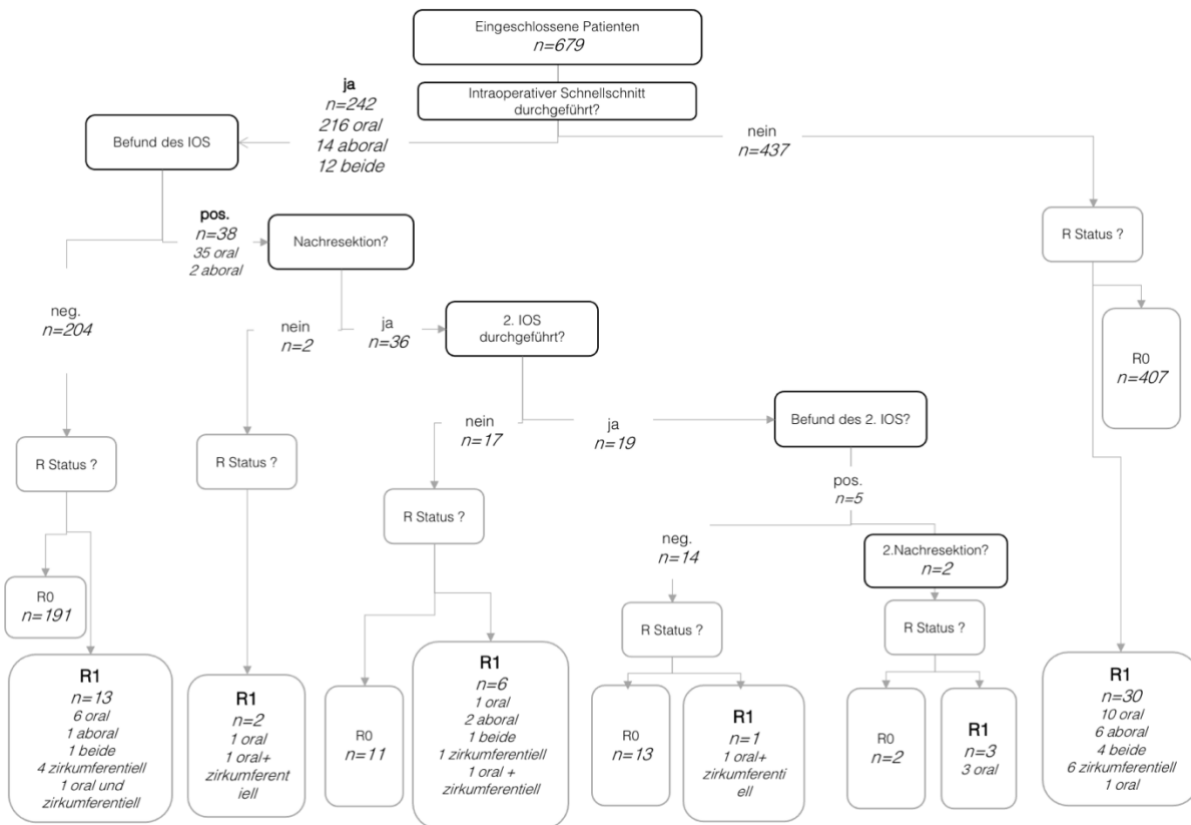


Abbildung 12: Flussdiagramm – aufgeschlüsselt nach Ort des IOS (oral/aboral/zirkumferentiell).

4.12. Falsch-negative Ergebnisse

Um die falsch-negativen Ergebnisse des IOS zu finden, werden jene Patienten und Patientinnen identifiziert, deren IOS als negativ befundet, in deren zugehörigen finalen Gastrektomiepräparat jedoch mikroskopische Tumordinfiltrationen des Randes gefunden wurden. Dies lässt sich in den Abbildungen 11 und 12 ablesen: 1. IOS erfolgt: ja, 2. IOS positiv: nein 3. R-Status des finalen Pathologiebefundes: R1. Insgesamt zeigten 13 (6,4%) der 204 negativ befundenen IOS bei Aufbereitung des Gastrektomiepräparats eine Infiltration der Ränder. Von den 13 Patienten und Patientinnen wurde der IOS bei sechs Patienten und Patientinnen (46,2%) vom oralen Resektionsrand entnommen, bei einem vom aboralen (7,7%) und bei einem (7,7%) vom sowohl oralen als auch aboralen Resektionsrand. Vier (30,8%) dieser 13 Patienten und Patientinnen wiesen eine zirkumferentielle Infiltration auf. Diese vier Patienten und Patientinnen wurden zur Berechnung des Anteils der falsch-negativen Befunde ausgeschlossen. Insgesamt wurden demnach am Universitätsklinikum Köln in 4,4% der Fälle falsch-negative Aussagen über die Dignität des IOS getätigt.

4.13. Testgütekriterien

Weiterhin wurden die Testgütekriterien des IOS mit Hilfe einer 4-Felder-Tafel bestimmt. In Abbildung 13 wurde die Gesamtheit der IOS betrachtet, in der Abbildung 14 die proximalen IOS. Bei Betrachtung der proximalen und distalen IOS beträgt die berechnete Sensitivität 48,0%, die Spezifität 88,0%. Die falsch-negativ Rate liegt bei 52%, die falsch-positiv Rate bei 12% (s.Abb. 13). Bei Betrachtung der proximalen IOS beträgt die Sensitivität 45,5%, die Spezifität 85,4%. Die falsch-negativ Rate liegt bei 54,5%, die falsch-positiv Rate bei 14,6% (s.Abb. 14).

		intraoperativer Schnellschnitt		
		+	-	Σ
finale Pathologie	R1	12	13	25
	R0	26	191	217
	Σ	38	204	242

Abbildung 13: Ergebnisse Testgütekriterien: 4-Felder-Tafel – Betrachtung aller IOS.

		intraoperativer Schnellschnitt		
		+	-	Σ
finale Pathologie	R1	5	6	11
	R0	30	175	205
	Σ	35	181	216

Abbildung 14: Ergebnisse Testgütekriterien: 4-Felder-Tafel – Betrachtung der proximalen IOS.

4.14. Langzeitüberleben nach Kaplan Meyer

Die Beobachtungszeit des Follow-ups lag im Median bei 29 Monaten.

Die höchste Überlebensrate hatte die Gruppe direkt R0 mit einer 5-Jahresüberlebensrate von 54,1%. Diese war signifikant höher ($p < 0,001$) als in der Gruppe konvertiert R0 mit 14,5%.

Kein signifikanter Unterschied zeigte sich hingegen zwischen den Gruppen R1 und konvertiert R0. Die 3-Jahresüberlebensrate betrug 13,3% in der Gruppe R1 und 21,8% in der Gruppe konvertiert R0 ($p = 0,841$).

Das Gesamtüberleben der Gruppen R1 und konvertiert R0 wurde in Bezug auf weitere Merkmale verglichen. Es wurde kein signifikanter Unterschied der untersuchten Merkmale Subtyp nach Laurén (diffus $p = 0,841$ oder nicht diffus $p = 0,310$), Tiefe der Tumorinvasion (pT3-pT4, $p = 0,929$) und Lymphknotenmetastasierung (N+, $p = 0,864$) festgestellt. Die Lokalisation des Tumors im GEJ oder proximalen Magen wurde mit einem signifikant schlechteren Überleben assoziiert als die Lokalisation distal gelegener Magentumore ($p = 0,014$). Dies wird in Abbildung 15 mittels Kaplan-Meier dargestellt.

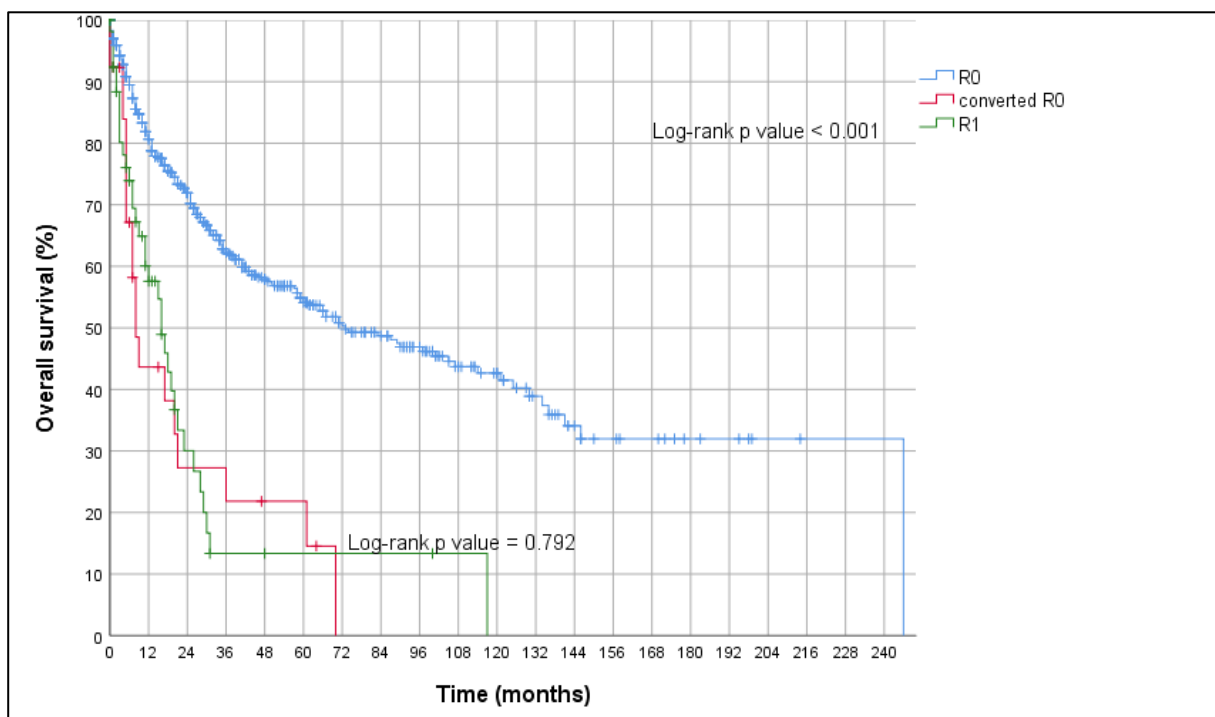


Abbildung 15: Kaplan-Meier – Gesamtüberleben der Subgruppen R0, konvertiert R0 und R1.

4.15. Subgruppenvergleich

Der Vergleich der Subgruppen direkt R0 und konvertiert R0 zeigte, dass in der Gruppe konvertiert R0 ein höherer Anteil der Tumore im GEJ und proximalen Magen lokalisiert waren als in der Gruppe direkt R0 (84,6% vs. 43,8%, $p = 0,001$). Patienten und Patientinnen der Gruppe konvertiert R0 erhielten signifikant häufiger eine transhiatal erweiterte Gastrektomie als Patienten und Patientinnen der Gruppe direkt R0 (76,9% vs 39,3%, $p < 0,001$). Als

Rekonstruktionsart wurde bei Patienten und Patientinnen der Gruppe konvertiert R0 signifikant häufiger ein Coloninterponat gewählt als in der Gruppe direkt R0 (11,5% vs. 0,9% $p=0,001$). Hinsichtlich der Infiltrationstiefe zeigte der Vergleich ein häufigeres Vorkommen von Tumoren mit (y)pT3/4 in der Gruppe konvertiert R0 als in der Gruppe direkt R0 (92,3% vs. 59,8%, $p=0,023$). Insgesamt wiesen Patienten und Patientinnen der Gruppe direkt R0 signifikant häufiger (48,6% vs. 23,1%, $p=0,011$) einen negativen Lymphknotenstatus auf als Patienten und Patientinnen der Gruppe konvertiert R0. Die 30-Tage-Überlebensrate zeigte einen Trend zur erhöhten Mortalität für Patienten und Patientinnen der Gruppe konvertiert R0 gegenüber der Gruppe direkt R0 (7,7% vs. 1,8%, $p=0,097$). Alter ($p=0,714$), Geschlecht ($p=0,671$), Rate der neoadjuvanten Therapie ($p=0,359$), Ausmaß der Lymphknotenadenektomie ($p=0,863$), Histologie ($p=0,363$) und Dauer des Krankenhausaufenthalts ($p=0,552$) waren in den Gruppen direkt R0 und konvertiert R0 ähnlich.

Der Vergleich der Subgruppen konvertiert R0 und R1 zeigte, dass Patienten und Patientinnen der Gruppe konvertiert R0 häufiger eine transhiatal erweiterte Gastrektomie erhielten (76,9% vs. 49,1%, $p=0,018$). Als Rekonstruktionsart wurde bei Patienten und Patientinnen der Gruppe konvertiert R0 signifikant häufiger ein Coloninterponat gewählt als in der Gruppe R1 (11,5% vs. 3,7%, $p=0,018$). Aus histologischer Sicht zeigte die Gruppe R1 im Vergleich ein signifikant höheres Vorkommen der Tumore des diffusen Typs im Vergleich zur Gruppe konvertiert R0 (84,6% vs. 40,0% $p=0,013$).

Die Gruppe R1 und konvertiert R0 zeigen ähnliche Raten in Alter ($p=0,510$), Geschlecht ($p=0,400$), Tumorlokalisierung ($p=0,096$), Tumordinfiltrationstiefe ($p=0,107$), Lymphknoteninvasion ($p=0,131$), Ausmaß der Lymphknotenadenektomie ($p=0,816$), neoadjuvanter Therapie ($p=0,590$), 30-Tage-Mortalität ($p=0,256$) und Dauer des Krankenhausaufenthaltes ($p=0,516$).

Der Vergleich der Subgruppen direkt R0 und R1 zeigte, dass in der Gruppe R1 ein höherer Anteil der Tumore im GEJ und proximalen Magen lokalisiert waren als in der Gruppe direkt R0 (50,9% vs. 43,8%, $p=0,014$). Hinsichtlich der Infiltrationstiefe zeigte der Vergleich ein häufigeres Vorkommen von Tumoren mit (y)pT3/4 in der Gruppe R1 als in der Gruppe direkt R0 (59,9% vs. 45,3%, $p<0,001$). Insgesamt wiesen Patienten und Patientinnen der Gruppe direkt R0 signifikant häufiger einen negativen Lymphknotenstatus auf als Patienten und Patientinnen der Gruppe R1 (51,4% vs. 79,7%, $p<0,001$). Die Gruppe R1 wies im Vergleich ein signifikant höheres Vorkommen der Tumore des diffusen Typs im Vergleich zur Gruppe direkt R0 auf (84,6% vs. 48,7%, $p<0,001$). Die Gruppe direkt R0 und R1 zeigten ähnlich Raten in Alter ($p=0,074$), Geschlecht ($p=0,553$) bei der Operations- ($p=0,103$) und Rekonstruktionstechnik ($p=0,083$), dem Ausmaß der Lymphknotenadenektomie ($p=0,144$), der neoadjuvanten Therapie ($p=0,407$), 30-Tage-Mortalität ($p=1$) sowie der Dauer des Krankenhausaufenthalts ($p=0,552$). Eine schematische Übersicht zeigt Abbildung 16.

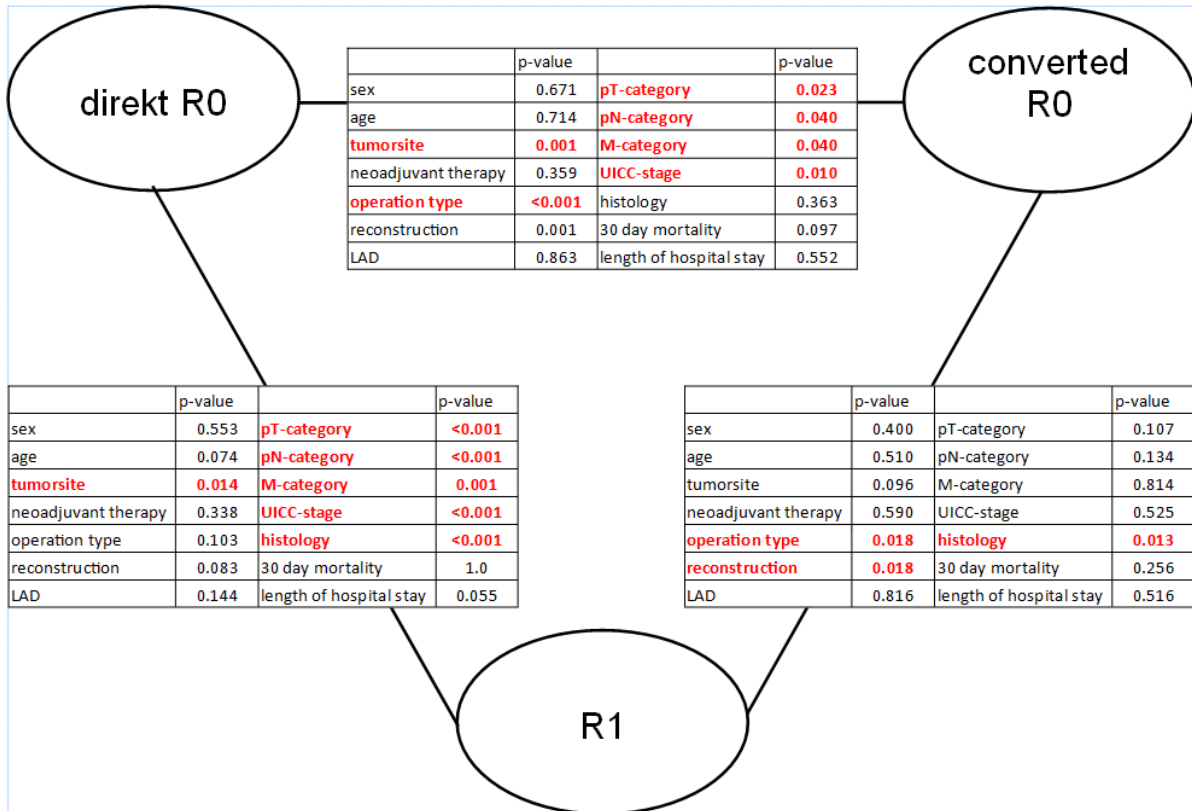


Abbildung 16: Subgruppenvergleich direkt R0, konvertiert R0 und R1.

4.16. Multivariate Analyse

Es wurde zunächst eine uni- und anschließend eine multivariate Analyse durchgeführt, um festzustellen welche Faktoren einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben hatten. Dazu wurden pT-, pN-, M- und R-Status, Tumorlokalisation, Operationstechnik, Art der Rekonstruktion und die histopathologische Klassifikation nach Laurén miteinbezogen.

Variable		Univariate			
		HR	95% KI for HR		p-value
			Untere	Obere	
T-Stadium	Gesamt				0.000
	(y)pT4				Ref.
	(y)pT0	0.094	0.013	0.674	0.019
	(y)pT1	0.142	0.093	0.217	0.000
	(y)pT2	0.269	0.174	0.414	0.000
	(y)pT3	0.543	0.415	0.709	0.000
N-Stadium	Gesamt				0.000
	(y)pN3				Ref.
	(y)pN0	0.186	0.139	0.248	0.000
	(y)pN1	0.281	0.192	0.412	0.000

	(y)pN2	0.480	0.342	0.673	0.000
M-Stadium	M1				Ref.
	M0	0.227	0.162	0.318	0.000
R-Status	Gesamt				0.000
	R1				Ref.
	Direkt R0	0.316	0.220	0.454	0.000
	Konvertiert R0	1.070	0.611	1.872	0.814
Histologischer Subtyp	Gesamt				0.001
	Intestinaler Typ				Ref.
	Diffuser Typ	1.528	1.138	2.052	0.005
	Gemischter Typ	2.394	1.479	3.876	0.000
Operations-technik	Gesamt				0.000
	Transhiatal erweitert				Ref.
	Totale Gastrektomie	0.741	0.576	0.954	0.020
	Subtotale Gastrektomie	0.560	0.354	0.887	0.013
	Fundus Resektion	1.292	0.181	9.248	0.799
	Magenstumpfresektion	0.722	0.391	1.335	0.299
	Totale Gastrektomie und subtotale Ösophagektomie	3.895	1.808	8.389	0.001
Lokalisation	Gesamt				0.045
	GEJ				Ref.
	Proximal	1.403	0.944	2.083	0.094
	Corpus	0.712	0.522	0.970	0.031
	Distal	0.910	0.668	1.240	0.552
	Gesamter Mänge	1.295	0.604	2.779	0.507
	Stumpf	0.755	0.383	1.488	0.417
Rekonstruktion	Gesamt				0.003
	Roux-Y mit Pouch				Ref.
	Roux-Y ohne Pouch	1.118	0.798	1.565	0.516
	Billroth II	2.049	0.868	4.838	0.102
	Colon Interposition	4.494	1.889	10.691	0.001
KI: Konfidenzintervall					

Tabelle 18 Cox-Regressionsanalyse der Variablen (univariate Analyse)

Variable		Multivariate			
		HR	95% KI for HR		p-value
			Untere	Obere	
T-Stadium	Gesamt				0.000
	(y)pT4				Ref.
	(y)pT0	0.000	0.000	5.56E+125	0.951
	(y)pT1	0.271	0.151	0.488	0.000
	(y)pT2	0.320	0.162	0.631	0.001
	(y)pT3	0.507	0.357	0.721	0.000
N-Stadium	Gesamt				0.000
	(y)pN3				Ref.
	(y)pN0	0.406	0.264	0.626	0.000
	(y)pN1	0.408	0.235	0.709	0.001
	(y)pN2	0.550	0.352	0.860	0.009
M-Stadium	M1				Ref.
	M0	0.405	0.254	0.646	0.000
R-Status	Gesamt				0.003
	R1				Ref.
	Direkt R0	0.660	0.413	1.055	0.083
	Konvertiert R0	2.254	0.939	5.408	0.069
Histologischer Subtyp	Gesamt	–	–	–	0.631
	Intestinaler Typ	–	–	–	Ref.
	Diffuser Typ	–	–	–	–
	Gemischter Typ	–	–	–	–
Operations-technik	Gesamt	–	–	–	0.807
	Transhiatal erweitert	–	–	–	Ref.
	Totale Gastrektomie	–	–	–	–
	Subtotale Gastrektomie	–	–	–	–
	Fundus Resektion	–	–	–	–
	Magenstumpfresektion	–	–	–	–
	Totale Gastrektomie und subtotale Ösophagektomie	–	–	–	–
		–	–	–	–
Lokalisation	Gesamt	–	–	–	0.365
	GEJ	–	–	–	Ref.
	Proximal	–	–	–	–
	Corpus	–	–	–	–
	Distal	–	–	–	–
	Gesamter Mänge	–	–	–	–
	Stumpf	–	–	–	–
		–	–	–	–

Rekonstruktion	Gesamt	–	–	–	0.544
	Roux-Y mit Pouch	–	–	–	Ref.
	Roux-Y ohne Pouch	–	–	–	–
	Billroth II	–	–	–	–
	Colon Interposition	–	–	–	–
KI: Konfidenzintervall					

Tabelle 19 Cox-Regressionsanalyse der Variablen (multivariate Analyse)

Es zeigte sich, dass der pT- ($p < 0.001$), pN- ($p < 0.001$), M- ($p < 0.001$) und R-Status ($p = 0.024$) signifikant unabhängige prognostische Faktoren waren. Tumorlokalisierung, Operationstechnik und der histopathologischen Klassifikation nach Laurén konnten hingegen keine Signifikanz zugeordnet werden. (s. Tabellen 18 und 19)

Eine weitere Analyse wurde mit der Variablen ‚Margin Conversion‘ durchgeführt. Diese Variable wird jenen Patienten und Patientinnen zugeschrieben, die intraoperativ ein positives Schnellschnittergebnis erhielten und durch eine Nachresektion tumorfreie Resektionsränder (R0) aufwiesen. Dieser Faktor hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben ($p = 0.279$).

5. Diskussion

Die chirurgische Resektion stellt aktuell die einzig kurative Therapie des Magenkarzinoms dar. Im Sinne der kurativen Intention werden stets tumorfreie Resektionsränder (R0) angestrebt.² Die Infiltration der Resektionsränder (R1) durch Tumorgewebe wurde in der Literatur wiederholt als unabhängiger Risikofaktor für ein vermindertes Gesamtüberleben beschrieben.^{5,6,8,67,88} Im direkten Vergleich zeigte sich bei R0-Resektion eine 5-Jahres-Überlebensrate von 33%-69% und bei R1/R2 Resektion eine 5-Jahres-Überlebensrate von 10%-38%.^{2,89-92} Als Grund für die schlechte Prognose bei tumorinfiltrierten Rändern (R1) wurde unter anderem die erhöhte Rezidivrate genannt.⁶⁷ Im Einklang damit zeigt das vorliegende Forschungsvorhaben ein längeres Überleben der Patienten und Patientinnen ohne Infiltration der Tumorränder am finalen Gastrektomiepräparat (3-JÜR R0=62,3%; R1=13,3%). Die Rate der, mit oder ohne Nachresektion, erzielten R0 Resektionen (91,9%) steht in Konkordanz mit den Ergebnissen vorheriger Studien.^{3,8,93} Experten zweifeln jedoch, dass die Resektionsränder bei jedem Magenkarzinom als Prognosefaktor dienen können.^{4,7,89} Um die Einschätzung der mikroskopischen Tumorinfiltration zu objektivieren, kann ein intraoperativer Schnellschnitt (IOS) veranlasst werden, der das weitere Operationsmanagement beeinflusst. Er ist kein routinemäßig durchgeführtes, dennoch ein im klinischen Alltag häufig genutztes Verfahren. Es liegt im Ermessen des oder der Chirurgen oder Chirurgin einen intraoperativen Schnellschnitt zu veranlassen.^{2,3} Ein positiver Befund führt meist zu einer Nachresektion.⁶ Dem oder der Chirurgen oder Chirurgin wird in der Literatur in verschiedenen Situationen zu einem IOS geraten: Bei Patienten und Patientinnen mit einem Stadium von $\geq T3$, bei Cardiakarzinomen⁹³, bei Tumoren $>5\text{cm}$, bei Siegelringzellkarzinomen und während der Gastrektomie bei proximalen Tumoren, lokalisiert im oberen Abschnitt des Magens oder im gesamten Magen.⁶ Die deutsche S3-Leitlinie empfiehlt einen intraoperativen Schnellschnitt bei Unterschreitung des Resektionsabstandes von 5cm bzw. 8cm.² Dieses Vorgehen wurde im vorliegenden Kollektiv in 35,6% der Fälle in Anspruch genommen. 89,3 % der IOS wurden proximal, 5,8% distal und 5,0% an beiden Schnitträndern entnommen. Damit kongruent berichten Spicer et. al, dass die Untersuchung der Tumorinfiltration mittels Schnellschnitt bei 36,8% (81/220) veranlasst wurde.³ Squires et. Al wiesen einen weitaus höheren Anteil mit 60,5% (520/860),⁵ McAuliffe et al. mit 74,0% (2002/2706) auf.⁸ Der Grund für das restriktive Vorgehen der Durchführung eines IOS am Universitätsklinikum Köln (UKK) im Vergleich zu den genannten Studien bleibt offen. Es kann spekuliert werden, dass möglicherweise die unterschiedlichen Erfahrungswerte der Zentren eine Rolle spielen. Dies spiegelt sich möglicherweise auch in der Tatsache wider, dass in den genannten Studien der Anteil der negativen Schnellschnittbefunde höher (87,0% Squires et al.⁵, 94,1% McAuliffe et al.⁸) liegt als am UKK (84,3%). Ein weiterer möglicher Grund für die gehäufte Durchführung eines IOS an einigen Zentren ist das möglicherweise grundsätzlich

vorsichtigeres Vorgehen zur Vermeidung von R+ Resektionen, während am UKK lediglich in schwer zu beurteilenden Situationen zum IOS gegriffen und vielen Patienten und Patientinnen dadurch eine verlängerte Operationszeit erspart blieb.

Die diagnostische Genauigkeit eines IOS ist im Vergleich zur postoperativen Pathologie (finalen Pathologie) weiterhin Gegenstand wissenschaftlicher Diskussion.³ So publizierten Squires et al., dass ein positives Schnellschnittergebnis mit anschließender R0-Nachresektion weder die lokale Rezidivrate verringerte noch das Gesamtüberleben der Patienten und Patientinnen verlängerte.⁵ Auch in dem vorliegenden Kollektiv konnte durch eine Nachresektion nach positivem Schnellschnitt kein Überlebensvorteil generiert werden. Kritik an dieser Methode gilt der geringen Sensitivität von 67% bis 77%. Daraus resultieren falsch-negative Ergebnisse, die einen R1-Status hinterlassen.^{3,8}

In den folgenden Abschnitten sollen die in Kapitel 2.7. genannten Fragestellung unter Betrachtung der Ergebnisse diskutiert und in die aktuelle Literatur eingeordnet werden.

Zunächst wird unter 5.1. der Mehrwert nach Nachresektion nach intraoperativem Schnellschnitt und der daraus folgenden erweiterten Resektion kritisch betrachtet. Anschließend werden in Kapitel 5.2. die falsch-negativen intraoperativen Schnellschnitt-Befunden dieses Forschungsprojekts diskutiert. Abschließend wird unter 5.3. auf die Stärken und Schwächen dieser Arbeit eingegangen sowie unter 5.4. ein Fazit gezogen.

5.1. Mehrwert der Nachresektion

Der intraoperative Schnellschnitt dient hier als Wegweiser der eigentlichen Fragestellung, ob eine Nachresektion sinnvoll ist oder nicht. Diese Frage sollte stets unter diversen Gesichtspunkten durch den oder die Chirurgen oder Chirurgin evaluiert werden. Die erstrebenswerte R0-Resektion steht dabei in Kontrast zu den intra- und postoperativen Komplikationen einer ausgedehnten Operation.² In dieser Studie konnte eine durch Nachresektion erzielte R0-Situation im Vergleich zu einer direkt erzielten R0-Situation keinen Überlebensvorteil für die Patienten und Patientinnen generieren (s. *Abb. 15*). Die 3-Jahres-Überlebensrate (3-JÜR) war bei Patienten und Patientinnen, die eine direkte R0-Resektion erhielten, mit 62,3% signifikant höher als in der konvertierten R0-Gruppe mit 21,8% ($p < 0,001$). Vielmehr zeigten nachresezierte Patienten und Patientinnen ein ähnliches Gesamtüberleben wie Patienten und Patientinnen der Gruppe R1 (3-JÜR 21,8% und 13,3%; $p = 0,792$). Dies belegten auch Squires et al. in einer multizentrischen Studie aus der USA. Bei Betrachtung des Rezidiv-freien Überlebens, konnte keine Verbesserung der nachresezierten gegenüber der R1 resezierten Patienten und Patientinnen gezeigt werden.⁵ Dem entgegenzusetzen sind die Ergebnisse von Kim et al., die eine signifikante Verbesserung im Überleben der nachresezierten Patienten und Patientinnen feststellen konnten, wenn ≤ 5 Lymphknoten infiltriert waren. Hier ist die geringe Größe der Subgruppen (konvertiert R0 $n=26$ und R1 $n=27$) kritisch anzumerken.⁹⁴

Ferner wird die Hypothese durch die multivariate Analyse gestützt. In dieser Arbeit zeigte die Variable „Margin Conversion“ keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben ($p=0.279$). Kongruent dazu die multivariate Analyse von Squires et al., in der ein signifikanter Einfluss der Konversion zu R0 weder auf das Rezidiv-freie noch Gesamtüberleben gezeigt werden konnten.⁵

Die möglichen Gründe für das schlechte Gesamtüberleben der konvertierten R0-Patienten und Patientinnen sind vielfältig. Im Folgenden soll versucht werden, diese zu eruieren.

Erstens: Das größere Ausmaß der Operation resultiert in mehr postoperativen Komplikationen.

Es konnte zwar kein signifikanter Unterschied in der 30-Tage Mortalität, Liegedauer und in den dokumentierten postoperativen Komplikationen zwischen den nachresezierten und direkt erzielten R0-Patienten und Patientinnen festgestellt werden, es zeigte sich jedoch ein Trend zu schlechteren Outcomes für die Gruppe konvertiert R0 (30 Tage Mortalität 7,7% vs. 1,8%, $p=0.097$). Dieser Unterschied könnte in einer größeren Kohorte signifikant werden, wie Squires et al. dokumentierten.⁵ Sie zeigten ein erhöhtes Aufkommen von schwerwiegenden postoperativen Komplikationen der Dindo-Clavien Grade III-IV und Anastomoseninsuffizienzen.⁵

Zweitens: Das Tumorstadium überliegt in seiner prognostischen Wertigkeit den Resektionsrändern. Die Gruppe der nachresezierten Patienten und Patientinnen wies einen höheren Anteil an Tumoren in fortgeschrittenen Stadien (UICC III-IV) auf, als die Gruppe direkt R0 (69,3% vs. 37,5%, $p=0,01$). Auch infiltrierten die Tumore der Gruppe konvertiert R0 insgesamt tiefere Gewebsschichten ((y)pT3-4) als die Gruppe direkt R0 (92,3% vs. 59,9% $p=0,023$). Diese Hypothese wird unterstützt durch die Ergebnisse von Sun et. al.⁷ In deren Studie bei fortgeschrittener Tumordinfiltration (pT3-4, pN2-3 und Stadium III und IV) keine Korrelation zwischen R-Status der Resektionsränder und der Gesamtrezidivrate festgestellt werden konnte. Lediglich eine R1-Resektion von weniger malignen Tumoren (pT1-2, pN0-1 und Stadium I, II) führte zu einer höheren Gesamtrezidivrate.⁷

Zwei Patienten und Patientinnen der Gruppe konvertiert R0 wiesen ein Tumorstadium unter (y)pT3 auf. Daher kann diese Studie keine Aussagen über die prognostische Fähigkeit des IOS in geringen Tumorstadien geben.

Drittens: Die Tumorlokalisierung überschattet die prognostische Wertigkeit der Resektionsränder. In der Gruppe konvertiert R0 waren die Tumore signifikant häufiger am GEJ und proximalen Magen lokalisiert als in der Gruppe direkt R0 (84,6 % vs. 42,8%, $p=0,001$). Eine systematische Übersichtsarbeit und eine Metaanalyse von insgesamt 50 Studien konnte zeigen, dass proximale und GEJ-Tumore eine schlechtere Prognose aufweisen als weiter distal gelegene.⁹⁵ Auch die Daten der vorliegenden Arbeit sind dazu kongruent. Die Lokalisation des Tumors im GEJ oder proximalen Magen wurde mit einem signifikant

schlechteren Überleben assoziiert als die Lokalisation distal gelegener Magentumore ($p=0,014$).

Im unmittelbaren Zusammenhang damit steht **viertens** das Ausmaß der Gastrektomie. Die Lokalisation eines Tumors am GEJ oder proximalen Magen bringt häufig die Notwendigkeit einer transhiatal erweiterten Gastrektomie mit sich. Besonders bei AEG II-Tumoren steht der oder die Chirurg*in häufig vor der Frage, ob ein transabdomineller oder ein transthorakaler Zugang gewählt werden soll, um sowohl den Tumor als auch ausreichend Lymphknoten entfernen zu können.⁹⁶ Die transhiatale Gastrektomie war in der Gruppe konvertiert R0 häufiger notwendig als in der Gruppe direkt R0 (76,9% vs. 39,3%, $p<0,001$). Das Diaphragma als Grenze zwischen Thorax und Abdomen limitiert hier den oder die Chirurgen oder Chirurgin sowohl visuell als auch mechanisch. Diese Einschränkung könnte ein Grund für die häufig am GEJ durchgeführten IOS darstellen, denen eine Nachresektion folgte.⁹⁷

Fünftens: Der N-Status überschattet die prognostische Wertigkeit der Resektionsränder. Da in dem vorliegenden Kollektiv 98,9% der Patienten und Patientinnen einer LAD von $\geq D2$ unterzogen wurden, können Lymphknotenmetastasen als Bias der geringeren Überlebensrate der Gruppe konvertiert R0 ausgeschlossen werden. Dennoch ist der N-Status ein Ausdruck der Aggressivität des Tumors. In der multivariaten Analyse zeigte er sich als unabhängiger Prognosefaktor. Die Gruppe konvertiert R0 hatte signifikant mehr Patienten und Patientinnen mit einem höheren N-Status als die Gruppe direkt R0 ($p=0,04$). Eine Studie von Cho et al. kann die Hypothese stützen, dass ein positiver N-Status die prognostische Wertigkeit der Resektionsränder überschattet. Sie untersuchten den Zusammenhang zwischen Lymphknotenstatus, Resektionsrandinfiltration und Überlebenswahrscheinlichkeit. In ihrem Kollektiv zeigten R1 resezierte Patienten und Patientinnen ein kürzeres Überleben, wenn ein N1-Stadium vorlag. Bei höheren N-Stadien hing dies nicht signifikant vom R-Status ab.⁸⁸ Im Gegensatz zu den vorliegenden Ergebnissen konnten Kim et al. zeigen, dass ein positiver Resektionsrand keinen unabhängigen prognostischen Faktor für Patienten und Patientinnen mit D2 oder D3 LAD und ≤ 5 befallenen Lymphknoten darstellte.⁹⁴ Diese Differenzierung der befallenen Lymphknotenanzahl lässt die Überlegung einer selektiven Nachresektion bei Patienten und Patientinnen mit ≤ 5 befallenen Lymphknoten zu. Da die Infiltration der Lymphknoten erst postoperativ evaluiert werden kann, würde dieses Vorgehen zu einer Re-Operation führen. Dies wiederum erhöht die postoperative Komplikationswahrscheinlichkeit und verzögert adjuvante Behandlung.⁹⁸ Des Weiteren wurde in dieser Arbeit das Gesamtüberleben der Patienten und Patientinnen ohne Lymphknotenbefall untersucht. Es konnte keine Divergenz im Gesamtüberleben der Gruppe konvertiert R0 und R1 gezeigt werden. Die geringe Größe der Subgruppen (konvertiert R0 pN0: $n=6$; R1 pN0: $n=11$) schränkt die Aussagekraft jedoch ein. Dieser Fragestellung sollte in weiteren möglichst prospektiven

Studien nachgegangen werden. Es ist zu betonen, dass auch in Zukunft eine LAD von $\geq D2$ unerlässlich ist, um die Prognose zu verbessern.

Sechstens: Die Operation der Patienten und Patientinnen, die einen IOS erhielten, war von Beginn an herausfordernder. Betrachtet man das Kollektiv aufgeteilt nach IOS, war die R0-Rate höher für Patienten und Patientinnen, die keinen IOS erhielten (93,1%) als für die, die einen IOS erhielten (89,7%), was für die Schwierigkeit der Operation spricht.

Die Rate an neoadjuvanter Therapie zeigt sich in beiden Subgruppen ähnlich (34,6% vs. 30%) und sollte folglich als Bias ausgeschlossen werden.

Nicht nur in der Magenchirurgie dient der IOS Chirurgen und Chirurginnen als Entscheidungshilfe. Im Einklang mit den Erkenntnissen dieser Studie zeigten Lad et al., dass im Zuge einer onkologischen Duodenopankreatektomie eine Nachresektion nach positiven IOS das Überleben der Patienten und Patientinnen nicht verlängerte.⁹⁹

Die Entscheidung über eine Re-Operation zur Nachresektion nach R1-Status der finalen Pathologie bedarf einer interdisziplinären Abwägung. Gegen eine Nachresektion durch Re-Operation sprechen ein fortgeschrittenes Tumorstadium sowie der Befall von >3 Lymphknoten.^{2,4,98}

Siebtens: Eine weitere Erklärung für das schlechtere Überleben der Subgruppe konvertiert R0 vs. direkt R0 ist die möglicherweise aggressivere Tumorbilogie. Dies könnte mithilfe der vom Cancer Genome Atlas Research Network (TCGA) vorgeschlagenen Klassifikation auf Basis molekularer Zusammensetzung (s. *Kapitel 2.3.8.*) eruiert werden. Die neu vorgeschlagene Subgruppe Chromosom instabil zeigte sich besonders oft in Tumoren des GEJ und der Cardia.⁶¹ An dieser Lokalisation wurde sowohl in dem hier untersuchten (89,3%) als auch in anderen Kollektiven der Großteil der IOS durchgeführt.^{3,5,8} Die Gruppe Chromosom instabil zeichnet sich durch eine hohe Mutationsrate des Tumorsuppressorgens TP53 aus, welches für das Protein p53 kodiert.⁶¹ Dieses Protein regelt den Zellzyklus durch Apoptose und Reparatur der DNA.¹⁰⁰ Ein Defekt dessen ist in nahezu allen menschlichen Karzinomen zu finden.^{101,102} In der Studie des TCGA konnte allerdings keine Korrelation zwischen Subgruppen und Prognose gezeigt werden.⁶¹ Dahingegen zeigten Tahara et al. im Jahr 2016 in der multivariate Analyse kürzeres Gesamt- und rezidivfreies Überleben bei Patienten und Patientinnen mit TP53-Hotspot-Mutation (R175, G245, R248, R273, R282). Sie sequenzierten die für TP53 kodierenden Exone von 214 Magenkarzinomen. Während das TCGA die TP53-Mutation mittels immunohistochemischer Färbung darstellte, konnten Tahara et al. durch Kodierung zusätzlich Nonsense- und Rastermutationen detektieren.¹⁰³ Das neue Klassifikationssystem ist Gegenstand aktueller Forschung und könnte in Zukunft Einfluss auf Prognose und operatives Management nehmen.²

Eine weitere, **achte** Hypothese ist, dass in der Subgruppe konvertiert R0 die Histopathologie ausschlaggebend für die Prognose war. Der in dieser Arbeit verwendeten histopathologischen

Klassifikation nach Laurén wird in der Literatur teilweise prognostische Wertigkeit zugesprochen.⁵⁷ Qui et al. beschrieben die Laurén Klassifikation als unabhängigen prognostischen Faktor, wobei der diffuse dem intestinalen Typ unterlegen war.^{57,104}

Diese Hypothese kann durch die vorliegende Arbeit nicht validiert werden. In der multivariaten Analyse stellte die Histopathologie keinen signifikant unabhängigen prognostischen Faktor dar. Kongruent dazu konnten Mönig et al. dem histopathologischen Subtyp keine prognostische Wertigkeit in Bezug auf das Überleben zuschreiben.^{57,105} Außerdem zeigten in dieser Arbeit die Subgruppen direkt R0 und konvertiert R0 keinen signifikanten Unterschied in der Histopathologie ($p=0,363$). Im Gegensatz dazu war dieser im Vergleich mit Subgruppe R1 signifikant (konvertiert R0 vs. R1 $p=0,013$, direkt R0 vs. R1 $p<0,001$). Der diffuse Typ lag in der Subgruppe R1 ($n=33$, 84,6%) doppelt so häufig vor, wie in den Subgruppen direkt R0 ($n=174$, 48,7%) und konvertiert R0 ($n=4$, 40%). Squires et al. hingegen zeigten ein gehäuftes Vorkommen des diffusen Typs in den Gruppen konvertiert R0 und R1⁵, welches die oben genannte Hypothese stützen könnte.

5.2. Falsch-negative Befunde

Ein weiteres Ziel dieser Studie war es, die Häufigkeit der falsch-negativen (FN) Befunde des Kollektivs zu ermitteln. Mit 4,4% liegt die Häufigkeit in dem vorliegenden Kollektiv höher als in anderen Studien (1,3% - 1,7%).^{5,8}

Mögliche Gründe für falsch-negative Befunde sind vielzählig. Besonders schwer stellen sich Siegelringzell- und diffuse Karzinome für den oder die Pathologen oder Pathologin dar.^{3,8} Grund dafür ist der Muzingehalt der Zellen. Dieser lässt die Tumorzellen in der Hämatoxylin-Eosin-Färbung wie Lymphozyten oder Makrophagen aussehen.³ McAuliffe et al. beschreiben eine erhöhte Rate an falsch-negativen Befunden in Siegelringzellkarzinomen im Vergleich zu anderen histopathologischen Subgruppen (Siegelringzell-FN= 3,0%, Gesamt-FN: 1,7%).⁸ In der vorliegenden Studie wurde die histopathologische Klassifikation nach Laurén verwendet, in der das Siegelringzellkarzinom zu dem diffusen Typ gezählt wird. Da in der Gruppe konvertiert R0 nur in zehn von 26 (diffus $n=4$, intestinal $n=4$, gemischt $n=2$) Fällen die histologische Einordnung stattfand, konnte in diesem Forschungsvorhaben keine signifikante Aussage über ein erhöhtes Aufkommen von falsch-negativen Befunden in Abhängigkeit vom histologischen Subtyp gezeigt werden. In zukünftiger Forschung besteht hier die Möglichkeit der differenzierteren Betrachtung, um einen Nutzen für Patienten und Patientinnen generieren zu können.

Die vorliegenden Untersuchungsergebnisse suggerieren, dass die Bedeutsamkeit der FN-Befunde für einige Patienten und Patientinnen gering scheint, da der positiv befundete Schnellschnitt mit anschließender Nachresektion im vorliegenden Kollektiv keinen Vorteil im Gesamtüberleben generieren konnte. Zu dem gleichen Ergebnis kamen McAuliffe et al. beim Vergleich des krankheitsspezifischen Überlebens: Richtig-positive und falsch-negative IOS

zeigten die gleiche Überlebensrate.⁸ Ebenso Squires et. al, die ihr Kollektiv ebenfalls in die drei Subgruppen direkt R0, R0 nach positivem IOS und direkt R1 unterteilten. In der Kaplan-Meier-Analyse wurden rezidivfreies und Gesamtüberleben der Gruppen verglichen. Für die Gruppen R0 nach positivem IOS konnte gegenüber der Gruppe R1 keine signifikante Überlegenheit gezeigt werden.⁵

McAuliffe et al. sahen die Ursachen für falsch-negative Befunde zur Hälfte in der Stichprobenauswahl und zur Hälfte in der Interpretation.⁸ Ein möglicher Ansatz für eine zusätzliche Interpretation des IOS ist die Wahl alternativer zusätzlicher Verfahren zur Verarbeitung der Präparate. Matsusaka et al. bevorzugten eine CK-Immunohistochemie gegenüber der normalen HE-Immunohistochemie.¹⁰⁶ Diese Methode sollte durch größere Kohorten getestet werden und könnte eventuell eine Verbesserung in der Zukunft bringen. Gegenstand aktueller Forschung sind Deep-Learning-Methoden, die durch neuronale Netzwerke Tumorzellen detektieren und klassifizieren.^{107,108} *Artificial Intelligence* könnte ein weiteres Tool darstellen, welches möglicherweise die menschliche Beurteilung zwar zum jetzigen Zeitpunkt nicht wird ersetzen, dennoch den Prozess der Beurteilung ergänzen können. Darüber hinaus könnten Befunde orts- und personenunabhängig zuverlässig gestellt werden. Vor der klinischen Anwendung bedarf es weiterer interdisziplinärer Forschung zu diesem Thema.

Das College of American Pathologists (CAP) verwendet die sogenannten Q-Tracks als Methode zur Qualitätsüberwachung der Diskordanz zwischen Gefrierschnitt und finaler Pathologie. Die kontinuierliche Dokumentation ermöglichte Reflexion innerhalb der Klinik und führte zu einer signifikanten Verbesserung der Interpretation. Die Daten von 174 Laboren wurden betrachtet.¹⁰⁹ Dies dürfte insbesondere für Zentren mit einer geringen Fallzahl von Karzinomen des oberen Gastrointestinaltrakts von großer Relevanz sein.

Des Weiteren stellt natürlich die intradisziplinäre Spezialisierung auf einzelne Organsysteme einen Ansatz dar. Gastrointestinal spezialisierte Pathologen und Pathologinnen interpretieren den IOS seltener falsch als ihre nicht spezialisierten Kollegen und Kolleginnen (1,9% vs. 2,4%).⁸

Als möglicher Kritikpunkt an der Durchführung eines IOS ist die hier berechnete geringe Sensitivität von 48,0% zu nennen. Vergleichbare Studien beschreiben Werte von 67,0%-77,0%.^{3,8} Die Sensitivität ist der Quotient aus positivem IOS bei tumorinfiltrieren Gastrektomiepräparat (R1) und der Gesamtheit der R1 Präparate in der finalen Pathologie bei denen zuvor ein IOS durchgeführt wurde. Die geringe Stichprobengröße (Quotient aus 12 und 25) limitiert die Aussagekraft der hier berechneten Sensitivität. Die errechnete Spezifität von 88,0% liegt unterhalb der Angaben vergleichbarer Studien mit 99,8%-100%.^{3,8,93} Die falsch-negativ Rate ist das Gegenereignis zu Sensitivität und beträgt 52%. Sie wird in einer vergleichbaren Studie mit 23,0% angegeben.⁸ Hier gilt ebenfalls die geringe Anzahl an

Patienten und Patientinnen (n=25) in der hier untersuchten Kohorte als Limitation. Zu nennen ist der Unterschied im Einschluss von proximalen respektive distalen IOS in der Literatur. Spicer et al. betrachteten zur Berechnung der Sensitivität lediglich IOS des proximalen Resektionsrandes.³ McAuliffe et al. beachten sowohl die proximalen als auch distalen Resektionsränder in der Berechnung.⁸ In diesem Forschungsvorhaben wurden die Testgütekriterien sowohl für die Gesamtheit der IOS als auch isoliert für die proximalen IOS berechnet (s. Kapitel 4.13). Die hier diskutierten Zahlen beziehen sich auf die proximalen und distalen IOS.

Von zehn Patienten und Patientinnen mit endgültigem R1-Ergebnis hatten drei (30%) trotz Nachresektion in dieser Studie eine Tumordinfiltration am zirkumferentiellen Rand. Daher sollte nach einem positiven IOS, bevor mit einer Nachresektion fortgefahren wird, ein IOS am zirkumferentiellen Rand in Betracht gezogen werden. Die damit verbundenen Kosten des zusätzlichen IOS sollten gegen die technische und medizinische Belastung einer Nachresektion mit fehlgeschlagener Konversion abgewogen werden.

5.3. Stärken und Schwächen

Eine Stärke dieses Forschungsvorhaben ist Größe und Repräsentativität des Kollektivs. Es umfasst 679 Patienten und Patientinnen. Die zugrundeliegende Datenbank umfasste zum Zeitpunkt der Auswertung 737 Patienten und Patientinnen und ist damit eine der größten Magenkarzinom Datenbanken in Europa. Vergleichbare Studien wurden von Squires et al. mit 220, von Spicer et al. mit 860 sowie von McAuliffe et al. mit 2002 Patienten und Patientinnen durchgeführt.^{3,5,8} Eine männliche Dominanz (67,5%) lag sowohl in dieser Studie als auch im deutschen Krebsregister (61,4%¹¹) und in der Literatur (59%,⁵ 67,1%,⁸ 78%³) vor. Die Tumorklassifikation (GEJ 38,1%, Korpus 26,6%) spiegelt die Zahlen des deutschen Krebsregisters (GEJ ♀=19% ♂=39%, Korpus ♀=27% ♂=19%) wieder, was in diesem Aspekt die Repräsentativität des Kollektivs bestätigt.¹¹⁰ Das mediane Patienten und Patientinnenalter lag bei 63,8 Jahren im Gesamtkollektiv, respektive 65 und 64^{5,8} Jahren in der Literatur.

Eine Stärke der vorliegenden Untersuchung im Vergleich zu der Studie von Squires et al. ist die Betrachtung der gesamten pathologischen Befunde der Gastrektomiepräparate. Squires et al. schlossen Patienten und Patientinnen mit positivem distalen Tumorrand im Gastrektomiepräparat aus. Die Autoren und Autorinnen erklärten, dass der distale Rand im Allgemeinen nicht relevant zur Entscheidung des Resektionsausmaßes beigetragen hat, da der distale Rand typischerweise nicht nachreseziert werden kann, falls die Resektion 2-3 cm über den Pylorus aboral hinausreicht.⁵ Die Mehrzahl der im IOS untersuchten distalen Ränder war in der Studie von McAuliffe et al. im Magen und nicht im Duodenum lokalisiert und ließ wahrscheinlich Raum für eine Nachresektion. 10,8% der Patienten und Patientinnen in dem Kollektiv dieser Studie erhielten einen IOS am distalen Rand (5,8% distal; 5,0% oral und distal).

McAuliffe et al. berichteten über eine Rate von 42,8%.⁸ Dies zeigt, dass die Durchführung eines IOS am distalen Rand keine ungewöhnliche Praxis ist.

Als Limitation dieser Arbeit ist die geringe Größe der Subgruppe konvertiert R0 (n=26; 3,8%) zu nennen. Sie war möglicherweise der Grund, warum in einigen Analysen keine statistische Signifikanz gezeigt werden konnte. Als Beispiel ist hier der Subgruppenvergleich der histopathologischen Klassifikation nach Laurén zu nennen. In der Subgruppe konvertiert R0 wurden lediglich zehn Präparate klassifiziert. Der Grund für die geringe Größe könnte in der Seltenheit der Prozedur liegen, denn die Zahlen sind mit denen aus der aktuellen Literatur vergleichbar (Squires et al. n=48; 9%, Spicer et al. n=9; 4,1%). Auch die Verteilung des Kollektivs auf die zwei weiteren Subgruppe direkt R0 (n=598; 88,1%), und R1 (n=55; 8,1%) zeigt sich kongruent zur aktuellen Literatur, was wiederum als Stärke gewertet werden kann.^{3,5}

Eine weitere Limitation dieser Arbeit ist die zeitlich weite Spanne der zugrundeliegenden Datenbank. Das vorliegende Kollektiv umfasst Patienten und Patientinnen, die zwischen 1996 und 2019 behandelt wurden. In diesen Jahren hat die Therapie des Magenkarzinoms einen Wandel durchlebt. Insbesondere die Einführung multimodaler Therapiekonzepte ab 2006 sei in diesem Zusammenhang genannt. Seit der MAGIC-Studie 2006 ist die perioperative Chemotherapie fester Bestandteil der Therapie des Adenokarzinom des Magens und gastroösophagealen Übergangs.⁷⁶ Mit der 2016 publizierte FLOT4-Studie setzte sich dann das FLOT-Regime (Docetaxel/Oxaliplatin/5-FU) gegenüber dem MAGIC-Regime (Epirubicin/Cisplatin/5-FU) durch und wird seit 2018 von der S3-Leitlinie empfohlen.^{2,77} Seit der 2012 erstmals veröffentlichten CROSS-Studie wird zudem eine neoadjuvante Radiochemotherapie für Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs empfohlen.^{2,79} Vor 2006 wurden vereinzelte Adenokarzinome des Magens mit einem Platinderivat und einem Folsäureantagonisten (PLF) behandelt.¹¹¹ In diesem Kollektiv erhielten 253 (37,3%) Patienten und Patientinnen eine neoadjuvante (Radio-)Chemotherapie, 30 (10,4%) nach dem PLF-Regime, 59 (20,4%) nach dem MAGIC-Regime, 113 (39,1%) nach dem FLOT-Regime und 36 (12,3%) erhielten eine Radiochemotherapie. Möglicherweise hatten neben der Resektion die unterschiedlichen Regime einen Einfluss auf das Überleben.

Weiterhin macht das retrospektive Design dieser Arbeit prospektive randomisierte Studien nötig, um die Ergebnisse zu bestätigen.

5.4. Fazit

Das Ziel dieses Forschungsvorhabens bestand darin, durch kritische Analyse des operativen Vorgehens einen Beitrag zur stetigen Verbesserung der Magen Chirurgie zu leisten. Als zentrale Frage dieser Studie wurde untersucht, ob durch eine Nachresektion nach positiven IOS ein Überlebensvorteil generiert werden konnte. Studien vergleichbarer Größe sind nach unserem Kenntnisstand in der Fachliteratur, besonders im europäischen Raum, kaum vertreten. Das vorliegende Forschungsvorhaben umfasst 679 Patienten und Patientinnen, die in kurativer Intention bei einem Adenokarzinom des Magens oder gastroösophagealen Übergangs im Zeitraum von 1996 und 2019 am Universitätsklinikum Köln gastrektomiert wurden. 242 (35,6%) Patienten und Patientinnen erhielten einen IOS, der bei 38 (15,7% der IOS) positiv ausfiel und in 36 (94,74% der positiven IOS) Fällen zur Nachresektion führte. Ein R0 Status nach positivem IOS konnte für 26 (72,22% der Nachresektionen) Personen erreicht werden.

Diese Studie konnte zeigen, dass eine Nachresektion nach positivem intraoperativen Schnellschnitt im Rahmen einer Gastrektomie das Gesamtüberleben insbesondere bei fortgeschrittenen Tumoren nicht verlängert (3-JÜR direkt R0 62,3% vs. konvertiert R0 21,8% $p < 0,001$). Obwohl tumorfreie Resektionsränder nach onkologischer Gastrektomie als prognostischer Faktor gelten, wurde für fortgeschrittene Tumorstadien die prognostische Wertigkeit des R-Status durch diverse Studien geschwächt. Vielmehr überwiegt die Wertigkeit von T- bzw. N-Status.^{8,7} Auch die vorliegenden Ergebnisse lassen diese Folgerung zu. Weitere mögliche Ursachen für die geringere 3-JÜR sind das Resektionsausmaß, eine aggressivere Tumorbiologie und die Histopathologie.

Falsch-negative Befunde, d.h. ein negativer IOS bei R+ Resektion im finalen Pathologie Präparat, traten im vorliegenden Kollektiv in 4,4% der Fälle und damit geringfügig häufiger als in vergleichbaren Studien (1,3% - 1,7%) auf.^{5,8}

In Anbetracht der vorliegenden Untersuchungsergebnisse scheint die Bedeutsamkeit der falsch-negativen Befunde für einige Patienten und Patientinnen jedoch gering. So konnte der positiv befundene Schnellschnitt mit anschließender Nachresektion im vorliegenden Kollektiv keinen Vorteil im Gesamtüberleben generieren. Diese Hypothese wird durch McAuliffe et al. unterstützt, deren richtig-positive und falsch-negative IOS die gleiche Überlebensrate aufwiesen.⁸

Abschließend kann festhalten werden, dass insbesondere Patienten und Patientinnen mit einem fortgeschrittenem Adenokarzinom des Magens und GEJ von einer intraoperative Schnellschnittuntersuchung (IOS) und der anschließenden Resektionserweiterung möglicherweise nicht profitieren. Die Entscheidung für eine Nachresektion bei Tumoren mit fortgeschrittenen Tumorstadien soll stets kritisch, patientenorientiert und individuell gefällt werden. Prospektive Studien werden erforderlich sein, diese Ergebnisse zu bestätigen.

6. Literaturverzeichnis

- 1 Stewart, B.W., Wild, C.P., editors. World Cancer Report 2014. Lyon, Frankreich: International Agency for Research on Cancer, 2014 <https://publications.iarc.fr/Non-Series-Publications/World-Cancer-Reports/World-Cancer-Report-2014> (accessed Jan 31, 2021).
- 2 Mönig S, Ott K, Gockel I, *et al.* S3-Leitlinie Magenkarzinom – Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagoastralen Übergangs: Version 2.0 – August 2019. AWMF-Registernummer: 032/009OL. *Chirurg* 2020; **91**: 37–40.
- 3 Spicer J, Benay C, Lee L, *et al.* Diagnostic Accuracy and Utility of Intraoperative Microscopic Margin Analysis of Gastric and Esophageal Adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2014; **21**: 2580–6.
- 4 Bickenbach KA, Gonen M, Strong V, Brennan MF, Coit DG. Association of Positive Transection Margins with Gastric Cancer Survival and Local Recurrence. *Ann Surg Oncol* 2013; **20**: 2663–8.
- 5 Squires MH, Kooby DA, Pawlik TM, *et al.* Utility of the Proximal Margin Frozen Section for Resection of Gastric Adenocarcinoma: A 7-Institution Study of the US Gastric Cancer Collaborative. *Ann Surg Oncol* 2014; **21**: 4202–10.
- 6 Lee J-H, Ahn S-H, Park DJ, Kim H-H, Lee H-J, Yang H-K. Clinical impact of tumor infiltration at the transected surgical margin during gastric cancer surgery: Positive Resection Margin During Gastrectomy. *J Surg Oncol* 2012; **106**: 772–6.
- 7 Sun Z, Li D, Wang Z, *et al.* Prognostic Significance of Microscopic Positive Margins for Gastric Cancer Patients with Potentially Curative Resection. *Ann Surg Oncol* 2009; **16**: 3028–37.
- 8 McAuliffe JC, Tang LH, Kamrani K, *et al.* Prevalence of False-Negative Results of Intraoperative Consultation on Surgical Margins During Resection of Gastric and Gastroesophageal Adenocarcinoma. *JAMA Surg* 2019; **154**: 126.
- 9 Robert-Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., editors. Krebs in Deutschland für 2017/2018. 2021; : 172.
- 10 Todesursachen in Deutschland - Fachserie 12 Reihe 4 - 2015. *Statistisches Bundesamt (Destatis)* 2015; : 51.
- 11 Robert-Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., editors. Krebs in Deutschland | 2015/2016. 2019; : 160.
- 12 Sitarz R, Skierucha M, Mielko J, Offerhaus J, Maciejewski R, Polkowski W. Gastric cancer: epidemiology, prevention, classification, and treatment. *CMAR* 2018; **Volume 10**: 239–48.
- 13 Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2011; **61**: 69–90.
- 14 Robert-Koch-Institut. Krebs in Deutschland 2011/2012. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. 10. Ausg. 2015. 2015. DOI:10.17886/RKIPUBL-2015-004.
- 15 Wittekind C, Union for International Cancer Control, editors. TNM - Klassifikation maligner Tumoren, 8.Auflage. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2017.
- 16 Etemadi A, Safiri S, Sepanlou SG, *et al.* The global, regional, and national burden of stomach

- cancer in 195 countries, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease study 2017. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* 2020; **5**: 42–54.
- 17 Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer* 2006; **118**: 3030–44.
- 18 Muñoz N, Franceschi S. Epidemiology of gastric cancer and perspectives for prevention. *Salud pública Méx* 1997; **39**. DOI:10.1590/S0036-36341997000400010.
- 19 Anderson WF, Rabkin CS, Turner N, Fraumeni JF, Rosenberg PS, Camargo MC. The Changing Face of Noncardia Gastric Cancer Incidence Among US Non-Hispanic Whites. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 2018; **110**: 608–15.
- 20 Lee K-J, Inoue M, Otani T, *et al.* Gastric cancer screening and subsequent risk of gastric cancer: A large-scale population-based cohort study, with a 13-year follow-up in Japan. *Int J Cancer* 2006; **118**: 2315–21.
- 21 Miller BA, Chu KC, Hankey BF, Ries LAG. Cancer incidence and mortality patterns among specific Asian and Pacific Islander populations in the U.S. *Cancer Causes Control* 2008; **19**: 227–56.
- 22 Plummer M, Franceschi S, Vignat J, Forman D, de Martel C. Global burden of gastric cancer attributable to *Helicobacter pylori*: *Helicobacter pylori* in gastric cancer. *Int J Cancer* 2015; **136**: 487–90.
- 23 de Martel C, Franceschi S. Infections and cancer: Established associations and new hypotheses. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2009; **70**: 183–94.
- 24 Correa P. Human Gastric Carcinogenesis: A Multistep and Multifactorial Process First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. ; : 7.
- 25 Forman D, Graham DY. Impact of *Helicobacter pylori* on society-role for a strategy of ‘search and eradicate’. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; **19**: 17–21.
- 26 Authors, Responsible in representation of the DGVS: S2k-Guideline *Helicobacter pylori* and gastroduodenal ulcer disease. *Z Gastroenterol* 2016; **55**: 167–206.
- 27 Bornschein J, Selgrad M, Warnecke M, Kuester D, Wex T, Malfertheiner P. H. *pylori* Infection Is a Key Risk Factor for Proximal Gastric Cancer. *Dig Dis Sci* 2010; **55**: 3124–31.
- 28 Spechler SJ. Barrett’s Esophagus. *N Engl J Med* 2002; **346**: 836–42.
- 29 Colvin H, Yamamoto K, Wada N, Mori M. Hereditary Gastric Cancer Syndromes. *Surgical Oncology Clinics of North America* 2015; **24**: 765–77.
- 30 van der Post RS, Vogelaar IP, Carneiro F, *et al.* Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical guidelines with an emphasis on germline *CDH1* mutation carriers. *J Med Genet* 2015; **52**: 361–74.
- 31 Worthley DL, Phillips KD, Wayte N, *et al.* Gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach (GAPPS): a new autosomal dominant syndrome. *Gut* 2012; **61**: 774–9.
- 32 Van Cutsem E, Sagaert X, Topal B, Haustermans K, Prenen H. Gastric cancer. *The Lancet* 2016; **388**: 2654–64.
- 33 Win AK, Reece JC, Dowty JG, *et al.* Risk of extracolonic cancers for people with biallelic and

monoallelic mutations in *MUTYH*: Extracolonic cancer risks for people with biallelic and monoallelic *MUTYH* mutations. *Int J Cancer* 2016; **139**: 1557–63.

34 Masciari S, Dewanwala A, Stoffel EM, *et al.* Gastric cancer in individuals with Li-Fraumeni syndrome. *Genet Med* 2011; **13**: 651–7.

35 Koornstra JJ, Mourits MJ, Sijmons RH, Leliveld AM, Hollema H, Kleibeuker JH. Management of extracolonic tumours in patients with Lynch syndrome. *The Lancet Oncology* 2009; **10**: 400–8.

36 Bisgaard ML, Fenger K, Bülow S, Niebuhr E, Mohr J. Familial adenomatous polyposis (FAP): frequency, penetrance, and mutation rate. *Hum Mutat* 1994; **3**: 121–5.

37 Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, *et al.* Very high risk of cancer in familial Peutz–Jeghers syndrome. *Gastroenterology* 2000; **119**: 1447–53.

38 Young LS, Rickinson AB. Epstein–Barr virus: 40 years on. *Nat Rev Cancer* 2004; **4**: 757–68.

39 Murphy G, Pfeiffer R, Camargo MC, Rabkin CS. Meta-analysis Shows That Prevalence of Epstein–Barr Virus-Positive Gastric Cancer Differs Based on Sex and Anatomic Location. *Gastroenterology* 2009; **137**: 824–33.

40 Murphy G, Dawsey SM, Engels EA, *et al.* Cancer Risk After Pernicious Anemia in the US Elderly Population. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2015; **13**: 2282-2289.e4.

41 Morgagni P, Gardini A, Marrelli D, *et al.* Gastric stump carcinoma after distal subtotal gastrectomy for early gastric cancer: experience of 541 patients with long-term follow-up. *The American Journal of Surgery* 2015; **209**: 1063–8.

42 Ladeiras-Lopes R, Pereira AK, Nogueira A, *et al.* Smoking and gastric cancer: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Cancer Causes Control* 2008; **19**: 689–701.

43 Tramacere I, Negri E, Pelucchi C, *et al.* A meta-analysis on alcohol drinking and gastric cancer risk. *Annals of Oncology* 2012; **23**: 28–36.

44 Wang X-Q, Terry PD, Yan H. Review of salt consumption and stomach cancer risk: Epidemiological and biological evidence. *WJG* 2009; **15**: 2204.

45 Whiteman DC, Sadeghi S, Pandeya N, *et al.* Combined effects of obesity, acid reflux and smoking on the risk of adenocarcinomas of the oesophagus. *Gut* 2008; **57**: 173–80.

46 Yaghoobi M, McNabb-Baltar J, Bijarchi R, Hunt RH. What is the quantitative risk of gastric cancer in the first-degree relatives of patients? A meta-analysis. *WJG* 2017; **23**: 2435.

47 Miles L. The new WCRF/AICR report – Food, Nutrition, Physical Activity and the Prevention of Cancer: A Global Perspective. 2008; : 8.

48 World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Diet, nutrition, physical activity and stomach cancer. 2018; **Continuous Update Project Expert Report**: 62.

49 Gonzalez CA, Lujan-Barroso L, Bueno-de-Mesquita HBas, *et al.* Fruit and vegetable intake and the risk of gastric adenocarcinoma: A reanalysis of the european prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC-EURGAST) study after a longer follow-up. *Int J Cancer* 2012; **131**: 2910–9.

50 Höfler G, Kreipe HH, Moch H. Pathologie: das Lehrbuch : mit 1.300 meist farbigen Abbildungen

und rund 150 Tabellen. 2019.

- 51 Edge SB, American Joint Committee on Cancer, American Cancer Society, editors. AJCC cancer staging handbook: from the AJCC cancer staging manual, 7th ed. New York: Springer, 2010.
- 52 Leischner H. BASICS Onkologie, 4. Auflage. München: Elsevier, 2017.
- 53 Lordick F, Ott K, Novotny A, Schuhmacher C, Siewert JR. R1-Resektion in der Chirurgie des oberen Gastrointestinaltrakts: Bedeutung und therapeutische Konsequenzen. *Chirurg* 2007; **78**: 792–801.
- 54 Glatz T, Höppner J. Ösophagus, Magen und Duodenum. In: Billmann F, Keck T, eds. Facharztwissen Viszeral- und Allgemein Chirurgie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2017: 1–23.
- 55 Siewert JR, Stein HJ. Carcinoma of the gastroesophageal junction - classification, pathology and extent of resection. *Diseases of the Esophagus* 1996; **9**: 173–82.
- 56 Laurén P. THE TWO HISTOLOGICAL MAIN TYPES OF GASTRIC CARCINOMA: DIFFUSE AND SO-CALLED INTESTINAL-TYPE CARCINOMA: An Attempt at a Histo-Clinical Classification. *Acta Pathologica Microbiologica Scandinavica* 1965; **64**: 31–49.
- 57 Berth F. Pathohistological classification systems in gastric cancer: Diagnostic relevance and prognostic value. *WJG* 2014; **20**: 5679.
- 58 Ming SC. Gastric carcinoma. A pathobiological classification. *Cancer* 1977; **39**: 2475–85.
- 59 Hu B, Hajj NE, Sittler S, Lammert N, Barnes R, Meloni-Ehrig A. Gastric cancer: Classification, histology and application of molecular pathology. *Journal of Gastrointestinal Oncology* 2012; **3**: 11.
- 60 Maehara Y, Sakaguchi Y, Moriguchi S, *et al.* Signet ring cell carcinoma of the stomach. *Cancer* 1992; **69**: 1645–50.
- 61 The Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature* 2014; **513**: 202–9.
- 62 Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI, van Grieken NC, Lordick F. Gastric cancer. *The Lancet* 2020; **396**: 635–48.
- 63 AMBOSS GmbH. Magenkarzinom Therapie. AMBOSS. 2020; published online Dec 28. <https://next.amboss.com/de/article/-g0DB2?q=Magenkarzinom#Z9b76bfe8d1cb208e3e39b8e6bd84d377> (accessed Jan 25, 2021).
- 64 Fass J. Geschichte der Chirurgie des Magenkarzinoms. In: Meyer H-J, Buhr HJ, Wilke H, eds. Management des Magen- und Ösophaguskarzinoms. Berlin, Heidelberg: Springer, 2004: 217–21.
- 65 Zeng F, Chen L, Liao M, *et al.* Laparoscopic versus open gastrectomy for gastric cancer. *World J Surg Onc* 2020; **18**: 20.
- 66 Hornig D, Hermanek P, Gall FP. The Significance of the Extent of Proximal Margins of Clearance in Gastric Cancer Surgery. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 1987; **22**: 69–71.
- 67 Shin D. Clinical importance and surgical decision-making regarding proximal resection margin for gastric cancer. *WJGO* 2013; **5**: 4.

- 68 Kim JH, Park SS, Kim J, *et al.* Surgical Outcomes for Gastric Cancer in the Upper Third of the Stomach. *World J Surg* 2006; **30**: 1870–6.
- 69 Papachristou DN, Fortner JG. Local recurrence of gastric adenocarcinomas after gastrectomy. *J Surg Oncol* 1981; **18**: 47–53.
- 70 Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5th edition). *Gastric Cancer* 2020; published online Feb 14. DOI:10.1007/s10120-020-01042-y.
- 71 Galizia G, Lieto E, De Vita F, *et al.* Modified versus standard D2 lymphadenectomy in total gastrectomy for nonjunctional gastric carcinoma with lymph node metastasis. *Surgery* 2015; **157**: 285–96.
- 72 Mocellin S, McCulloch P, Kazi H, Gama-Rodrigues JJ, Yuan Y, Nitti D. Extent of lymph node dissection for adenocarcinoma of the stomach. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015; **2015**. DOI:10.1002/14651858.CD001964.pub4.
- 73 Shibata C, Ogawa H, Nakano T, *et al.* Influence of age on postoperative complications especially pneumonia after gastrectomy for gastric cancer. *BMC Surgery* 2019; **19**: 106.
- 74 Dindo D, Demartines N, Clavien P-A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004; **240**: 205–13.
- 75 Davis JL, Ripley RT. Postgastrectomy Syndromes and Nutritional Considerations Following Gastric Surgery. *Surgical Clinics of North America* 2017; **97**: 277–93.
- 76 Cunningham D. Perioperative Chemotherapy versus Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Cancer. *n engl j med* 2006; : 10.
- 77 Al-Batran S-E, Hofheinz RD, Pauligk C, *et al.* 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. *The Lancet Oncology* 2016; **17**: 1697–708.
- 78 Baldus SE, Mönig SP, Schröder W, *et al.* Regression von Ösophaguskarzinomen nach neoadjuvanter Radiochemotherapie: Kriterien der histopathologischen Evaluation. *Pathologe* 2004; **25**: 421–7.
- 79 van Hagen P, Hulshof MCCM, van Lanschot JJB, *et al.* Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 2012; **366**: 2074–84.
- 80 Bang Y-J, Van Cutsem E, Feyereislova A, *et al.* Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet* 2010; **376**: 687–97.
- 81 Petrillo A, Pompella L, Tirino G, *et al.* Perioperative Treatment in Resectable Gastric Cancer: Current Perspectives and Future Directions. *Cancers* 2019; **11**: 399.
- 82 Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, *et al.* Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus

paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2014; **15**: 1224–35.

83 Anneser J. Basics Palliativmedizin, 1. Auflage. München: Elsevier, Urban & Fischer, 2013.

84 McHugh ML. The Chi-square test of independence. *Biochem Med* 2013; **23**: 143–9.

85 McHugh ML. Multiple comparison analysis testing in ANOVA. *Biochem Med* 2011; **21**: 203–9.

86 Anders K. Resolution of Students t-tests, ANOVA and analysis of variance components from intermediary data. *Biochem Med* 2017; **27**: 253–8.

87 Kaplan-Meier und der Log-Rank-Test | NOVUSTAT. Statistik Service. 2019; published online May 6. <https://novustat.com/statistik-blog/kaplan-meier-log-rank-test.html> (accessed Jan 23, 2021).

88 Cho BC, Jeung HC, Choi HJ, *et al.* Prognostic impact of resection margin involvement after extended (D2/D3) gastrectomy for advanced gastric cancer: A 15-year experience at a single institute. *J Surg Oncol* 2007; **95**: 461–8.

89 Nagata T, Ichikawa D, Komatsu S, *et al.* Prognostic impact of microscopic positive margin in gastric cancer patients. *J Surg Oncol* 2011; **104**: 592–7.

90 Liang Y, Ding X, Wang X, *et al.* Prognostic value of surgical margin status in gastric cancer patients: Prognostic value of surgical margin status. *ANZ J Surg* 2015; **85**: 678–84.

91 S. Samson, Laurence Anthony P. Esco P. Re-study of Gastric Cancer: Analysis of Outcome. *World Journal of Surgery* 2002; **26**: 428–33.

92 Cunningham S, Kamangar F, Kim M, *et al.* Survival After Gastric Adenocarcinoma Resection: Eighteen-Year Experience at a Single Institution. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 2005; **9**: 718–25.

93 Shen JG, Cheong JH, Hyung WJ, Kim J, Choi SH, Noh SH. Intraoperative frozen section margin evaluation in gastric cancer of the cardia surgery. *Hepatogastroenterology* 2006; **53**: 976–8.

94 Kim SH, Brennan ME. Effect of microscopic resection line disease on gastric cancer survival. *Gastrointestinal Surgery* 1999; **3**: 10.

95 Petrelli F, Ghidini M, Barni S, *et al.* Prognostic Role of Primary Tumor Location in Non-Metastatic Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of 50 Studies. *Ann Surg Oncol* 2017; **24**: 2655–68.

96 Heger P, Blank S, Gooßen K, *et al.* Thoracoabdominal versus transhiatal surgical approaches for adenocarcinoma of the esophagogastric junction—a systematic review and meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg* 2019; **404**: 103–13.

97 Harrison LE, Karpeh MS, Brennan MF. Proximal gastric cancers resected via a transabdominal-only approach. Results and comparisons to distal adenocarcinoma of the stomach. *Ann Surg* 1997; **225**: 678–83; discussion 683–685.

98 Aurello P, Magistri P, Nigri G, *et al.* Surgical Management of Microscopic Positive Resection Margin After Gastrectomy for Gastric Cancer: A Systematic Review of Gastric R1 Management. *Anticancer Research* 2014; **34**: 6283–8.

- 99 Lad NL, Squires MH, Maithel SK, *et al.* Is it Time to Stop Checking Frozen Section Neck Margins During Pancreaticoduodenectomy? *Ann Surg Oncol* 2013; **20**: 3626–33.
- 100 Vousden KH, Prives C. Blinded by the Light: The Growing Complexity of p53. *Cell* 2009; **137**: 413–31.
- 101 Hwang HJ, Nam SK, Park H, *et al.* Prediction of TP53 mutations by p53 immunohistochemistry and their prognostic significance in gastric cancer. *J Pathol Transl Med* 2020; **54**: 378–86.
- 102 Carson DA, Lois A. Cancer progression and p53. *The Lancet* 1995; **346**: 1009–11.
- 103 Tahara T, Shibata T, Okamoto Y, *et al.* Mutation spectrum of TP53 gene predicts clinicopathological features and survival of gastric cancer. *Oncotarget* 2016; **7**: 42252–60.
- 104 Qiu M, Cai M, Zhang D, *et al.* Clinicopathological characteristics and prognostic analysis of Lauren classification in gastric adenocarcinoma in China. *J Transl Med* 2013; **11**: 58.
- 105 Mönig S, Baldus SE, Collet PH, *et al.* Histological grading in gastric cancer by Goseki classification: correlation with histopathological subtypes and prognosis. *Anticancer Res* 2001; **21**: 617–20.
- 106 Matsusaka S, Nagareda T, Yamasaki H, Kitayama Y, Okada T, Maeda S. Immunohistochemical Evaluation for Intraoperative Rapid Pathological Assessment of the Gastric Margin. *World Journal of Surgery* 2003; **27**: 715–8.
- 107 Iizuka O, Kanavati F, Kato K, Rambeau M, Arihiro K, Tsuneki M. Deep Learning Models for Histopathological Classification of Gastric and Colonic Epithelial Tumours. *Sci Rep* 2020; **10**: 1504.
- 108 Yoshida H, Shimazu T, Kiyuna T, *et al.* Automated histological classification of whole-slide images of gastric biopsy specimens. *Gastric Cancer* 2018; **21**: 249–57.
- 109 Raab SS, Tworek JA, Souers R, Zarbo RJ. The Value of Monitoring Frozen Section–Permanent Section Correlation Data Over Time. *Arch Pathol Lab Med* 2006; **130**: 6.
- 110 Krebs - Magenkrebs.
https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Magenkrebs/magenkrebs_node.html
(accessed Feb 15, 2022).
- 111 Pamuk A, Rudroff CL, Alakus H. Pre- and post-MAGIC-era: Two decades of Gastric Cancer Surgery in Cologne. 2022. <https://repository.publisso.de/resource/fri:6438278> (accessed Nov 14, 2022).

7. Anhang

Der Anhang beinhaltet das Abbildungs- und Tabellenverzeichnis sowie die Module der Magenkarzinom-datenbank, die diesem Forschungsvorhaben zugrunde liegen.

7.1. Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: INZIDENZ UND MORTALITÄT DES MAGENKARZINOMS IM INTERNATIONALEN VERGLEICH JE 100.000 EINWOHNER, STAND 2018, ROBERT-KOCH INSTITUT. ⁹	13
ABBILDUNG 2: EINE ÜBERSICHT ÜBER DIE KLASSIFIKATIONSSYSTEME DES MAGENKARZINOMS AUS GASTRIC CANCER VON SMYTH ET AL. ⁶²	24
ABBILDUNG 3 FLUSSDIAGRAMM ZUR THERAPIE DES MAGENKARZINOMS © AMBOSS GMBH, BERLIN UND KÖLN, GERMANY. ⁶³	25
ABBILDUNG 4: LYMPHADENECTOMIE NACH DEN JAPANISCHEN GUIDELINES AUS DEM JAHR 2018. ⁷⁰	28
ABBILDUNG 5: ALLGEMEINE KLASSIFIKATION DER POSTOPERATIVEN KOMPLIKATIONEN NACH DINDO-CLAVIEN. ⁷⁴	29
ABBILDUNG 6: MAGENKARZINOM-DATENBANK DES UNIVERSITÄTSKLINIKUMS KÖLN EINE SCHEMATISCHE DARSTELLUNG.....	34
ABBILDUNG 7: FLUSSDIAGRAMM PATIENTEN UND PATIENTINNENEINTEILUNG – SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DER EINTEILUNG NACH IOS UND NACHRESEKTION.	35
ABBILDUNG 8: FLUSSDIAGRAMM PATIENTEN UND PATIENTINNENEINTEILUNG – SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DES ANTEILS DER FALSCH-NEGATIVEN BEFUNDE.	36
ABBILDUNG 9: EINTEILUNG DES KOLLEKTIVS IN DREI SUBGRUPPEN.	38
ABBILDUNG 10: EIGENSCHAFTEN DER PATIENTEN UND PATIENTINNEN: TUMORLOKALISATION (GESAMTKOLLEKTIV).....	40
ABBILDUNG 11: FLUSSDIAGRAMM – EINTEILUNG IN DREI SUBGRUPPEN NACH IOS UND NACHRESEKTION.	51
ABBILDUNG 12: FLUSSDIAGRAMM – AUFGESCHLÜSSELT NACH ORT DES IOS (ORAL/ABORAL/ZIRKUMFERENTIELL).....	51
ABBILDUNG 13: ERGEBNISSE TESTGÜTEKRITERIEN: 4-FELDER-TAFEL – BETRACHTUNG ALLER IOS.	52
ABBILDUNG 14: ERGEBNISSE TESTGÜTEKRITERIEN: 4-FELDER-TAFEL – BETRACHTUNG DER PROXIMALEN IOS..	52
ABBILDUNG 15: KAPLAN-MEIER – GESAMTÜBERLEBEN DER SUBGRUPPEN R0, KONVERTIERT R0 UND R1.....	53
ABBILDUNG 16: SUBGRUPPENVERGLEICH DIREKT R0, KONVERTIERT R0 UND R1.	55

7.2. Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: TNM KLASSIFIKATION DES MAGENKARZINOMS, 8.AUFLAGE (2017). ¹⁵	18
TABELLE 2: KLINISCHE STADIEN DES MAGENKARZINOMS NACH UICC/AJCC (STAND 2017). ¹⁵	19
TABELLE 3: PATHOLOGISCHE STADIEN DES MAGENKARZINOMS NACH UICC/AJCC (STAND 2017). ¹⁵	20
TABELLE 4: PROGNOSE DES MAGENKARZINOMS NACH TUMORSTADIUM. ⁵²	21
TABELLE 5: EIGENSCHAFTEN DER PATIENTEN UND PATIENTINNEN: GESCHLECHT.	39
TABELLE 6: EIGENSCHAFTEN DER PATIENTEN UND PATIENTINNEN: ALTER.....	39
TABELLE 7: EIGENSCHAFTEN DER PATIENTEN UND PATIENTINNEN: TUMORLOKALISATION.....	40

TABELLE 8: EIGENSCHAFTEN DER PATIENTEN UND PATIENTINNEN: OPERATIONSTECHNIK.....	41
TABELLE 9: EIGENSCHAFTEN DER PATIENTEN UND PATIENTINNEN: REKONSTRUKTIONSTECHNIK.....	42
TABELLE 10: EIGENSCHAFTEN DER PATIENTEN UND PATIENTINNEN: LAD.....	43
TABELLE 11: EIGENSCHAFTEN DER PATIENTEN UND PATIENTINNEN: (Y)PT-KATEGORIE.....	43
TABELLE 12: EIGENSCHAFTEN DER PATIENTEN UND PATIENTINNEN: (Y)PN-KATEGORIE.....	44
TABELLE 13: EIGENSCHAFTEN DER PATIENTEN UND PATIENTINNEN: M-KATEGORIE.....	45
TABELLE 14: EIGENSCHAFTEN DER PATIENTEN UND PATIENTINNEN: UICC-STADIUM.....	46
TABELLE 15: EIGENSCHAFTEN DER PATIENTEN UND PATIENTINNEN: HISTOPATHOLOGISCHE EINTEILUNG NACH LAURÉN.....	46
TABELLE 16: EIGENSCHAFTEN DER PATIENTEN UND PATIENTINNEN: NEOADJUVANTE THERAPIE.....	47
TABELLE 17: EIGENSCHAFTEN DER PATIENTEN UND PATIENTINNEN: POSTOPERATIVE KOMPLIKATIONEN NACH	49
TABELLE 18 COX-REGRESSIONSANALYSE DER VARIABLEN (UNIVARIATE ANALYSE).....	56
TABELLE 19 COX-REGRESSIONSANALYSE DER VARIABLEN (MULTIVARIATE ANALYSE).....	58

7.3. Erfasste Inhalte pro Modul

E-Brief Modul		
OP-Datum	Regression	Sonstige Diagnosen
Aufnahmetag	Komplikation	Empfehlung
Entlassungstag	Verlauf Komplikation	Hausarzt Kontakt
Todestag	B-Symptomatik	Dindo-Clavien
Diagnose	Kardiologische Diagnosen und Risikofaktoren	Absetzungsrand
Voroperation am Magen	Pulmonale Diagnosen	Geburtsdatum
Operation	Spezifische Diagnosen	
Andere Maßnahmen	Diabetes Mellitus	
Chemo-/Radiotherapie	Adipositas	

Gastroskopie und Endosonographie Modul		
OP-Datum	Z-Linie	uT
Untersuchungsdatum	Kardiaschluss	Invasionstiefe
Staging	Subkardialer Tumoranteil	uN
Lokalisation	Tumorgröße	LK Lokalisation
AEG	Stenosen	LK Größe
Lokalisation Wand	Oberfläche	
Lokalisation Krümmung	Nebenbefunde	
Lokalisation AZR	Chemo Response	

OP-Bericht Modul		
Operateur 1-3	Nebendiagnosen	Peritoneale Auflagerungen
Assistenz 1-3	Operation 1	Infiltration von Nachbarorganen
OP-Datum	Entfernung anderer Organe	Drainagen
Voroperation	Lymphadenektomie	Notfall
Diagnose 1	Rekonstruktionsart	Palliativ
Lokalisation	Operation 2	Operation 3,4,5
Diagnose 2	Offen/laparoskopisch	
Neoadjuvanz	Konversion	
Diagnose 3	Fernmetastasierung	

OP-Bericht Modul – intraoperativer Schnellschnitt		
OP-Datum	2.Schnellschnitt ?	
1.Schnellschnitt durchgeführt?	Lokalisation 2.Schnellschnitt	
Lokalisation 1.Schnellschnitt	Befund 2.Schnellschnitt	
Befund 1.Schnellschnitt	Nachresektion	

Pathologie Modul		
OP-Datum	Grading	Infiltration Wandschichten
Übersandtes Material	pTNM	Gefäß-Invasion
Klinische Angaben	Lymphknoten (LK) Infiltration	Gen-Mutationen
Chemo	Zahl LK befallen	EBV-Status
Tumorgroße	Zahl LK untersucht	Her2-Status
WHO Klassifikation	Venöseinvasion	Chemo-Response
Laurén Klassifikation	Perineurale Invaion	Anteil vitaler Tumorzellen
R-Status		Mikrosatelliten Status
Infiltration anderer Organe		

Tumorboard Modul (je prä und post OP)		
OP-Datum	Zahl LK befallen	OP-Technik
Board-Datum	Zahl LK untersucht	ECOG
Fragestellung	extracapsular tumor extension	Empfehlung
Erstdiagnose Datum	M-Status	Empfehlung umgesetzt?
Tumorlokalisation	M-lokal	Voroperationen
cTNM Status	Malignitätsgrad	Relevante Vorerkrankungen
UICC Stadium	Kölner Tumorregressionsgrad	Resektionsabstand oral
(y)pTN	Tumorregression	Resektionsabstand aboral
Gen-Mutation		
Neoadjuvanz		

8. Vorabveröffentlichungen von Ergebnissen

PD Dr. med. Patrick Sven Plum; Atakan G. Barutcu, M.D.; **Inga Spanuth**; Aylin Pamuk, M.D.; Christoph Mallmann; Seung-Hun Chon, M.D.; Costanza Chiapponi, M.D.; Milan JM Hartmann; Martin Dübbers, M.D.; Stefan P Mönig, M.D.; Alexander Quaas, M.D.; Arnulf H. Hölscher, M.D.; Christiane J. Bruns, M.D.; Hakan Alakus, M.D.

Extension of resection after positive intraoperative pathology during surgery of gastric and gastroesophageal junction

Eingereicht: International Journal of Surgery