

Aus der Klinik für Chirurgie
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. med. Tobias Keck

Die Besonderheiten junger Patienten mit Magenkarzinom – eine Analyse des ADT-Krebsregisters

Inauguraldissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
-Aus der Sektion Medizin-

Vorgelegt von
Yannick Keck aus Witten
Lübeck 2021

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Richard Hummel

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Gunther Weitz

Tag der mündlichen Prüfung: 26.01.2022

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 26.01.2022

Promotionskommission der Sektion Medizin

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	6
Tabellenverzeichnis	7
Abkürzungsverzeichnis	8
1 Einleitung	10
1.1 Epidemiologie des Magenkarzinoms weltweit und in Deutschland	10
1.2 Risikofaktoren	11
1.3 Tumorcharakteristika und Tumorbilogie	12
1.3.1 Histologische Einteilung	12
1.3.2 Histologische Klassifikation nach Laurén	12
1.3.3 Siegelringzell-Karzinome	13
1.3.4 TNM-Klassifikation	13
1.3.5 Einteilung in Stadien nach UICC.....	16
1.3.6 Differenzierungsgrad und Proliferation	17
1.4 Diagnostik und Therapie des Magenkarzinoms	18
1.5 Prognose des Magenkarzinoms	19
1.6 Magenkarzinom bei jungen Menschen	21
1.7 Bedeutsamkeit von Registerdaten und der ADT.....	22
1.7.1 Was ist ein Krebsregister?	22
1.7.2 Wer ist die ADT?	22
1.8 Zielsetzung der Arbeit.....	23
2 Material und Methoden	24
2.1 Basisdatensatz	24
2.2 Datensatz dieser Studie	24
2.3 Plausibilitätsprüfungen.....	27
2.3.1 Plausibilitätsprüfung auf Duplikate/Doppelmeldungen/mögliche Rezidive	27
2.3.2 Plausibilitätsprüfung Geschlecht.....	27
2.3.3 Plausibilitätsprüfung ICD	28
2.3.4 Plausibilitätsprüfung Histologie	28
2.3.5 Plausibilitätsprüfung Follow-Up Daten	28
2.3.6 Plausibilitätsprüfung der Disease-free Survival (DFS) Daten.....	28
2.3.7 Plausibilitätsprüfung Grading.....	29
2.3.8 Plausibilitätsprüfung TNM	29
2.4 Ausschlusskriterien.....	30
2.5 Datenanalysen	30
2.5.1 Alter	30
2.5.2 Geschlecht	30
2.5.3 Diagnose	30
2.5.4 Histologie.....	31
2.5.5 Grading	31
2.5.6 TNM Stadien	32
2.5.7 OPS Codes	32
2.5.8 OP-Intention.....	33

2.5.9	Behandlungsmodalitäten.....	33
2.5.10	Zusammenfassung der verschiedenen Therapieformen nach kurativer oder palliativer Intention der Gesamt-Therapie.....	37
2.6	Langzeitüberleben von malignen Tumoren des Ösophagus, der Kardia und des Magens	38
2.7	Berechnung der 90-Tages-Mortalität	38
2.8	Annäherung an den jungen Patienten	38
2.9	Statistische Analysen.....	38
2.10	Ethik	39
3	Ergebnisse	40
3.1	Studienpopulation.....	40
3.2	Der junge Patient – ist eine Definition möglich?.....	41
3.3	Demographische Unterschiede zwischen jüngeren und älteren Patienten. 44	
3.4	Was unterscheidet den jungen Patienten histopathologisch?.....	45
3.4.1	Histologie.....	45
3.4.2	Vergleich der histologischen Subtypen beim Adenokarzinom.....	46
3.4.3	Vergleich des Differenzierungsgrads	47
3.5	Zeigen junge Patienten Unterschiede beim primären Tumorstadium?	47
3.5.1	T-Stadien	47
3.5.2	N-Stadien.....	48
3.5.3	M-Stadien	48
3.6	Die gewählte Therapieform – immer gleich?	49
3.7	Überlebensanalysen	50
3.7.1	Gesamtüberleben.....	50
3.7.2	Überlebensanalyse der Altersgruppen.....	51
3.7.3	Überleben in Abhängigkeit der Therapieform	52
3.8	Welche Prädiktoren gibt es für den Krankheitsverlauf?.....	56
3.8.1	Ermittlung von Prädiktoren für den Krankheitsverlauf	56
3.8.2	Welche Prädiktoren für den Krankheitsverlauf sind unabhängig?	57
4	Diskussion	60
4.1	Allgemeines	60
4.2	Der junge Patient – ist eine Definition möglich?.....	61
4.3	Unterscheiden sich junge Patienten bzgl. der Geschlechtsverteilung?	61
4.4	Was unterscheidet den jungen Patienten histopathologisch?.....	63
4.4.1	Histologie.....	63
4.4.2	Histologischer Subtyp.....	64
4.4.3	Grading	65
4.5	Zeigen junge Patienten Unterschiede beim primären Tumorstadium?	66
4.6	Die gewählte Therapieform – immer gleich?	67
4.7	Unterscheidet sich die Prognose zwischen jungen und alten Patienten?	68
4.8	Welche Prädiktoren für den Krankheitsverlauf gibt es? Unterscheiden sich diese in Abhängigkeit vom Alter?	72

5	Stärken und Schwächen der Arbeit	73
6	Zusammenfassung	75
7	Literaturverzeichnis.....	76
8	Danksagungen	81

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle nach Geschlecht, ICD-10 C16, Deutschland 1999 – 2016/2017, Prognose (Inzidenz) bis 2020 (2).....	11
Abbildung 2: Relatives 5-Jahres-Überleben nach UICC-Stadium und Geschlecht, ICD-10 C16, Deutschland 2015 – 2016 (2).....	20
Abbildung 3: Altersspezifische Erkrankungsraten nach Geschlecht, ICD-10 C16, Deutschland 2015 – 2016 (2).....	21
Abbildung 4: Anzahl von Patienten aufgeteilt nach Jahr der Diagnose (Zeitraum 2000-2016).....	40
Abbildung 5: Altersverteilung aller Patienten mit Magenkarzinom	41
Abbildung 6: Altersverteilung nach histologischer Differenzierung	41
Abbildung 7: Relative Häufigkeiten der histologischen Subtypen in verschiedenen Altersgruppen	43
Abbildung 8: Relative Häufigkeiten der histologischen Subtypen in den Altersgruppen	46
Abbildung 9: Flussdiagramm der gewählten Therapieformen mit relativen Häufigkeiten je Altersgruppe	49
Abbildung 10: Gesamtüberleben der Studienpopulation.....	50
Abbildung 11: Gesamtüberleben nach Altersgruppen.....	51
Abbildung 12: Gesamtüberleben aller kurativ-operativ behandelten Patienten (mind. 90 Tage).....	52
Abbildung 13: Gesamtüberleben der kurativ-operativ behandelten Patienten (mind. 90 Tage) nach Altersgruppen.....	53
Abbildung 14: Gesamtüberleben aller palliativ behandelten Patienten	54
Abbildung 15: Gesamtüberleben aller palliativ behandelten Patienten nach Altersgruppen.....	55

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TNM-Klassifikation des Magenkarzinoms	14
Tabelle 2: Stadieneinteilung des Magenkarzinoms nach UICC (34).....	16
Tabelle 3: Klassifikation des Differenzierungsgrads nach UICC (37).....	17
Tabelle 4: Darstellung der im Datensatz vorhandenen Parameter	27
Tabelle 5: Darstellung der etablierten Behandlungsmodalitäten.....	34
Tabelle 6: Demographie des Gesamtkollektivs	40
Tabelle 7: Altersverteilung der histologischen Subtypen.....	42
Tabelle 8: Demographische Daten der Gruppen JP20 und AP80.....	44
Tabelle 9: Verteilung der Histologien insgesamt und nach Alter.....	45
Tabelle 10: Verteilung des Gradings insgesamt und nach Altersgruppe	47
Tabelle 11: Verteilung der T-Kategorie insgesamt und nach Alter.....	47
Tabelle 12: Verteilung der N-Kategorie insgesamt und nach Alter	48
Tabelle 13: Verteilung der M-Kategorie insgesamt und nach Alter	48
Tabelle 14: Prädiktoren für eine Progression - Ergebnisse der univariaten Regressionsanalysen im Gesamtkollektiv.....	56
Tabelle 15: Prädiktoren für eine Progression - Ergebnisse insgesamt und der nach Alter und Therapie stratifizierten multivariaten Regressionsanalysen.....	59

Abkürzungsverzeichnis

5-J-Ü	5-Jahres-Überlebensrate
ACA	Adenokarzinom
adj	Adjuvante Chemotherapie
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentrum e.V.
AEG-Tumore	Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs
AP80	Älteste 80 % der Patientenpopulation
ASA	American Society of Anesthesiologists
CA	Karzinom, nicht anders spezifiziert
Chi2	Chi-Quadrat-Test
CIS	Carcinoma in situ
Cx	Chemotherapie
Def.	Definitiv
DFS	Disease-free survival
ECF	Epirubicin, Cisplatin und 5-Fluoruracil
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
et al.	et alia
f	female
FLOT	5-Fluorouracil, Folinsäure, Oxaliplatin und Docetaxel
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e.V.
GIST	Gastrointestinaler Stromatumor
HER-2	human epidermal growth factor receptor 2
HR	Hazard Ratio
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
ICD-10	10. Version der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
ICD-O3	3. Version der internationalen Klassifikation der Krankheiten für die Onkologie
ICPM	International Classification of Procedures in Medicine
ID	Identifikationsnummer
JP20	Jüngste 20 % der Patientenpopulation
KI	Konfidenzintervall

Kur..... Kurativ
 LYM..... Lymphom
 m männlich / male
 MEL..... Melanom
 nGröße der Stichprobe
 NAnot available / fehlend / nicht bekannt
 neo Neoadjuvante Chemotherapie
 NET Neuroendokriner Tumor
 Nr..... Nummer
 OP Operation
 OPS..... Operationen- und Prozedurenschlüssel
 OTH.....Andere
 p Signifikanzwert
 Pall Palliativ
 PD Privatdozent
 R0..... Entfernung des Tumors im Gesunden
 R1..... Mikroskopische Tumoranteile bleiben erhalten
 R2..... Makroskopische Tumoranteile bleiben erhalten
 RCX..... Radio- / Chemotherapie
 RKI Robert-Koch-Institut
 Rx..... Radiotherapie
 SA..... Sarkom
 SCC..... Plattenepithelkarzinom
 SEER..... Surveillance, Epidemiology, and End Results
 UICC..... Union internationale contre le cancer
 unk..... unknown
 w weiblich
 WHO..... World Health Organisation

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie des Magenkarzinoms weltweit und in Deutschland

Das Magenkarzinom (incl. Kardiakarzinom) war im Jahr 2018 weltweit verantwortlich für über 1.000.000 Neuerkrankungen und 783.000 Sterbefälle. Damit ist das Magenkarzinom global die am fünfthäufigsten auftretende Krebserkrankung und auf Rang 3 bei den Krebssterbefällen (1).

Im Jahr 2016 gab es in Deutschland rund 492.000 Neuerkrankungen an Krebs (inkl. Leukämien und Lymphomen). Davon traten bei Frauen ca. 233.500 und bei Männern 258.500 der Erkrankungen auf. (2)

Für das Magenkarzinom gab es 2016 insgesamt 15.140 Neuerkrankungen, wovon 5.840 bei Frauen und 9.300 bei Männern auftraten. Damit ist das Magenkarzinom die zehnthäufigste Krebserkrankung bei Frauen und macht insgesamt 2,5 % aller Krebsneuerkrankungen bei Frauen aus. Bei Männern ist das Magenkarzinom das achthäufigste Tumorleiden mit einem Anteil von 3,6 % aller Krebsneuerkrankungen. (2)

Die standardisierte Erkrankungsrate (je 100.000 Personen und nach alter Europabevölkerung) betrug 2016 bei Frauen 7,2 und bei Männern 14,8. (2)

Seit Jahren wird in Deutschland für beide Geschlechter ein Rückgang der Inzidenz beobachtet. Für das Jahr 2020 prognostiziert das Robert-Koch-Institut einen weiteren Rückgang der Neuerkrankungen bei Frauen auf 5.400 und bei Männern auf 8.900.

Das mittlere Erkrankungsalter bei Frauen lag 2016 bei 76 Jahren, wohingegen bei Männern das durchschnittliche Erkrankungsalter 72 Jahre betrug. (2)

Die Anzahl der Sterbefälle nimmt ebenso wie die Inzidenz seit Jahren stetig ab. Im Jahr 2016 starben 3.861 Frauen und 5.370 Männer an Magenkrebs. Damit liegt das Magenkarzinom bei Frauen mit einem Anteil von 3,7 % und bei Männern mit einem Anteil von 4,3 % jeweils auf Platz 6 der häufigsten Tumorlokalisationen bei Krebssterbefällen in Deutschland (2). Bereits die Tatsache, dass das Magenkarzinom in der Rangfolge der Krebssterbefälle bei beiden Geschlechtern

einen höheren Platz einnimmt als bei der Inzidenz, ist ein Beleg für die vergleichsweise schlechte Prognose dieser Erkrankung.

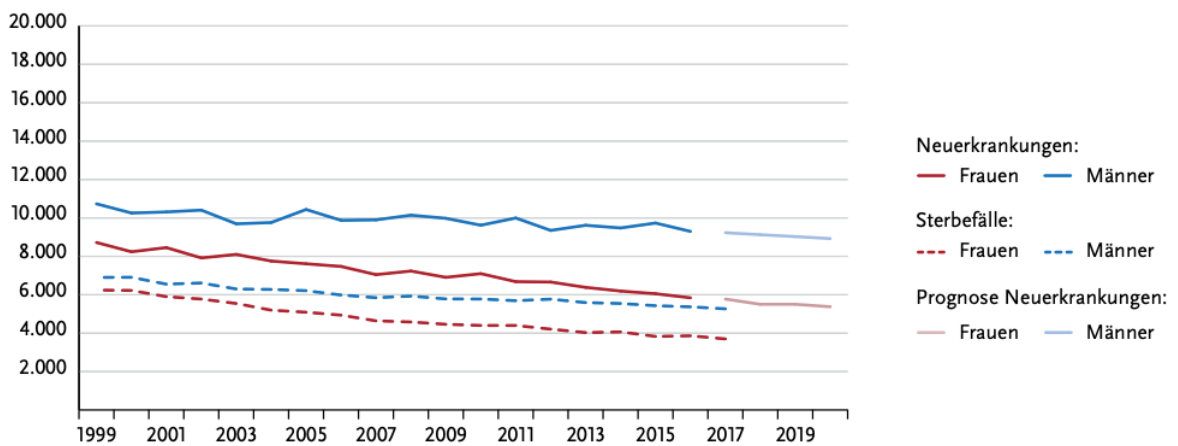


Abbildung 1: Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle nach Geschlecht, ICD-10 C16, Deutschland 1999 – 2016/2017, Prognose (Inzidenz) bis 2020 (2).

1.2 Risikofaktoren

Es sind zahlreiche Risikofaktoren beschrieben, welche die Entstehung des Magenkarzinoms begünstigen. Neben verschiedenen genetischen Syndromen wie dem hereditären diffusen Magenkarzinom (HDGC) mit Mutationen im Cadherin 1-Gen (3), dem hereditären kolorektalen Karzinom ohne Polyposis (HNPCC) (4) oder dem Peutz-Jeghers-Syndrom (5) spielen insbesondere das Alter (6,7), eine positive Familienanamnese (2,8), das Geschlecht (8) sowie erworbene Risikofaktoren eine Rolle bei der Entstehung des Magenkarzinoms. Wichtigster erworbener Risikofaktor hierbei ist eine langjährige Helicobacter-pylori-Infektion der Magenschleimhaut (7–9). Des Weiteren werden Infektionen mit dem Epstein-Barr-Virus für die Entstehung von circa 5-10 % aller Magenkarzinome verantwortlich gemacht (10). Neben diesen infektiologischen sind auch lebensstilabhängige Risikofaktoren zu nennen. So steigern sowohl Adipositas (11), hoher Alkohol- (2), Nikotin- (8) und Fleischkonsum (12) als auch der Verzehr von gepökelten Lebensmitteln (8) das Magenkrebs-Risiko. Außerdem stellen chronischer Reflux (2), ein niedriger sozioökonomischer Status (2) sowie vorherige Operationen am Magen (7,13) weitere Risikofaktoren dar.

Je nach Lokalisation des Magenkarzinoms sind die Risikofaktoren unterschiedlich. Distale Magenkarzinome sind häufig assoziiert mit langjährigen Helicobacter-pylori-Infektionen (8), während Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs

(AEG-Tumore) mit chronischem Reflux und Adipositas in Verbindung gebracht werden (2,7).

Der bereits beschriebene Rückgang der Inzidenz des Magenkarzinoms in Deutschland, welcher für distale Magenkarzinome am stärksten ist (2), wird unter anderem mit einem Rückgang der Verbreitung bestimmter Risikofaktoren in der Bevölkerung in Verbindung gebracht. So wird beispielsweise vermutet, dass die konsequente antibiotische Therapie von Helicobacter-pylori-Infektionen zum Rückgang der distalen Magenkarzinome beiträgt (14,15).

Im Gegensatz zum Rückgang der distalen Magenkarzinome steht jedoch die Zunahme der Inzidenz bei AEG-Tumoren (16,17).

1.3 Tumorcharakteristika und Tumorbilogie

1.3.1 Histologische Einteilung

Mikroskopisch werden beim Magenkarzinom verschiedene Entitäten unterschieden. Der weitaus häufigste histologische Typ ist das Adenokarzinom, welches nach der WHO-Klassifikation von 2010 in verschiedene Subgruppen (papillär, muzinös, tubulär, gemischt) eingeteilt werden kann, wobei der tubuläre Typ am häufigsten ist. (18)

Zudem existieren u.a. Siegelringkarzinome, Plattenepithelkarzinome, Adenosquamöse Karzinome, Kleinzellige Karzinome sowie Undifferenzierte Karzinome. (18)

1.3.2 Histologische Klassifikation nach Laurén

Mit Hilfe der Klassifikation nach Laurén wird beim Magenkarzinom eine Einteilung des histologischen Wachstumsmusters vorgenommen. Die Klassifikation nach Laurén (19) unterscheidet den intestinalen Typ und den diffusen Typ, zudem ist das Magenkarzinom gelegentlich (ca. 15 %) keinem von beiden Typen zuordenbar (19). Der intestinale Typ ist am häufigsten (ca. 54 %) (20) und ist oft mit intestinaler Metaplasie und Helicobacter-pylori-Infektionen assoziiert (21). Der diffuse Typ ist in 32 % der Fälle zu finden und tritt gehäuft bei Frauen und bei jüngeren Patienten auf

(19,22,23). Verglichen mit dem intestinalen Typ weist der diffuse Typ eine schlechtere Prognose auf (24).

1.3.3 Siegelringzell-Karzinome

Siegelringzell-Karzinome stellen eine eigene Form von Adenokarzinomen dar, bei welcher es zur Formation großer, mit Muzin gefüllter Vakuolen kommt, wodurch die Zellen Siegelringen ähneln. Für die Diagnose eines Siegelringzell-Karzinoms müssen gemäß der WHO-Klassifikation im Tumor mindestens 50 % Siegelringzellen vorliegen (25,26). Das Siegelringzell-Karzinom tritt gehäuft bei Frauen sowie bei jüngeren Patienten (27) auf und wird meist erst in fortgeschrittenen Tumorstadien diagnostiziert (28). Bezüglich der Prognose des Siegelringzell-Karzinoms existieren widersprüchliche Studien. Manche Studien weisen eine bessere Prognose (29,30) nach, während andere Studien ein vergleichbares oder ein schlechteres (27,31–33) Langzeitüberleben zeigen, sodass die prognostische Bedeutung des Siegelringzell-Karzinoms noch nicht abschließend geklärt ist.

1.3.4 TNM-Klassifikation

Die TNM-Klassifikation der „Union internationale contre le cancer“ (UICC) dient der Einteilung von Tumorerkrankungen in Stadien und ist weltweit sehr verbreitet. Die drei Buchstaben TNM stehen dabei für die wichtigsten Kategorien dieser Klassifikation.

T: Tumor (Ausdehnung des Primärtumors)

N: Nodus (Fehlen oder Vorhandensein/Anzahl von Lymphknotenmetastasen)

M: Metastasen (Fehlen oder Vorhandensein von Fernmetastasen)

Folgende Tabelle zeigt die TNM-Klassifikation beim Magenkarzinom. In der vorliegenden Arbeit werden Patientendaten aus den Jahren 2000 – 2016 ausgewertet. Aus diesem Grund wird hier die zu diesem Zeitpunkt gültige 7. Ausgabe der TNM-Klassifikation maligner Tumoren angegeben (34) und nicht die 2017 revidierte 8. Version (35):

T-Stadium		N-Stadium		M-Stadium	
Tx	Primärtumor nicht beurteilbar	Nx	Lymphknoten nicht beurteilbar		
T0	Kein Tumor nachweisbar	N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen	M0	Keine Fernmetastasen
Tis	Carcinoma in situ: Intraepithelialer Tumor ohne Invasion der Lamina propria	N1	1-2 befallene lokale LK	M1	Fernmetastasen vorhanden
T1a	Infiltration der Lamina propria oder Lamina muscularis mucosae	N2	3-6 befallene lokale LK		
T1b	Infiltration der Tela submucosa	N3	≥ 7 befallene lokale LK		
T2	Infiltration der Tunica muscularis propria				
T3	Infiltration des subserösen Bindegewebes ohne Invasion des visceralen Peritoneums oder benachbarter Strukturen.				
T4a	Infiltration der Serosa				
T4b	Infiltration von Nachbarorganen				

Tabelle 1: TNM-Klassifikation des Magenkarzinoms (34)

Für die Kategorien gibt es verschiedene Präfixe, die darüber Auskunft geben, wie das jeweilige TNM-Stadium erhoben wurde (36).

- c: Kategorie wurde durch klinische Angaben festgestellt, bzw. erfüllt die Kriterien für p nicht
- p: Feststellung der Kategorie erfolgte durch eine pathohistologische Untersuchung, mit der auch der höchste Grad der jeweiligen Kategorie hätte festgestellt werden können
- u: Feststellung mit Ultraschall
- y: Gibt an, ob die Klassifikation während oder nach initialer multimodaler Therapie erfolgt (z.B. nach neoadjuvanter Chemotherapie)
- r: Gibt an, ob die Klassifikation ein Rezidiv beurteilt
- a: Gibt an, ob die Klassifikation aus Anlass einer Autopsie erfolgte

1.3.5 Einteilung in Stadien nach UICC

Anhand der TNM-Klassifikation teilt die UICC das Magenkarzinom in verschiedene Stadien ein, welche insbesondere für die Prognose des Magenkarzinoms von Bedeutung sind.

Folgende Tabelle zeigt die klinische UICC-Stadieneinteilung des Magenkarzinoms inklusive der Häufigkeit der einzelnen Stadien bei Erstdiagnose in Deutschland (2). In der vorliegenden Arbeit werden Patientendaten aus den Jahren 2000 – 2016 ausgewertet. Aus diesem Grund wird hier die zu diesem Zeitpunkt gültige 7. Ausgabe der TNM-Klassifikation maligner Tumoren (34) angegeben und nicht die 2017 revidierte 8. Version (35).

UICC-Stadium	TNM-Klassifikation des Magenkarzinoms	Häufigkeit bei Erstdiagnose in Deutschland 2015/2016 (2)	
		Frauen	Männer
Stadium 0	Tis (Carcinoma in situ)		
Stadium IA	T1 N0 M0	19 %	18 %
Stadium IB	T1 N1 M0 T2 N0 M0		
Stadium IIA	T1 N2 M0 T2 N1 M0 T3 N0 M0	21 %	20 %
Stadium IIB	T1 N3 M0 T2 N2 M0 T3 N1 M0 T4a N0 M0		
Stadium IIIA	T2 N3 M0 T3 N2 M0 T4a N1 M0		
Stadium IIIB	T3 N3 M0 T4a N2 M0 T4b N0/1 M0	23 %	27 %
Stadium IIIC	T4a N3 M0 T4b N2/3 M0		
Stadium IV	Jedes M1	27 %	34 %

Tabelle 2: Stadieneinteilung des Magenkarzinoms nach UICC (34)

1.3.6 Differenzierungsgrad und Proliferation

Mit dem Grading wird anhand von Kernmorphologie, Mitoserate und Tubulusbildung der Differenzierungsgrad des Tumorgewebes beschrieben. Die UICC teilt den Differenzierungsgrad in vier bzw. fünf Grading-Stufen (G1 – G4, G9) ein (37), welche in ihrem Malignitätsgrad ansteigend sind. Ebenso wie bei vielen anderen malignen Tumoren stellt beim Magenkarzinom der Differenzierungsgrad einen Prognosefaktor dar (38).

Folgende Tabelle zeigt die Einteilung des Grading in G1 – G4:

Grad 1 (G1)	gut differenziertes bösartiges Gewebe („low-grade“), hohe Übereinstimmung mit Ursprungsgewebe
Grad 2 (G2)	mäßig differenziertes bösartiges Gewebe
Grad 3 (G3)	schlecht/niedrig differenziertes bösartiges Gewebe
Grad 4 (G4)	nicht differenziertes bösartiges Gewebe (undifferenziert bzw. anaplastisch) („high-grade“)
Grad 9 (G9)	Grad der Differenzierung ist nicht zu beurteilen

Tabelle 3: Klassifikation des Differenzierungsgrads nach UICC (37)

1.4 Diagnostik und Therapie des Magenkarzinoms

Die Diagnostik und Therapie des Magenkarzinoms werden in Deutschland entsprechend der Leitlinien von der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) und der Stiftung Deutsche Krebshilfe (DKH) gehandhabt (39). Diese wurden letztmalig im August 2019 aktualisiert.

Zur Primärdiagnostik bei Verdacht auf ein Magenkarzinom sollte eine Ösophago-Gastro-Duodenoskopie (ÖGD) mit Probenentnahme aus allen suspekten Läsionen durchgeführt werden (39). Im Falle eines bestätigten Verdachts sollte zum Ausschluss einer Fernmetastasierung eine computertomographische Untersuchung von Thorax, Abdomen und Becken sowie eine Sonographie der Leber erfolgen (39). Bei potentiell gegebener Möglichkeit einer kurativen Therapie sollte zusätzlich eine Endosonographie erfolgen (39). Im Falle eines fortgeschrittenen Lokalbefunds (cT3, cT4) sollte zudem eine Staging-Laparoskopie erfolgen, welche immer vor Beginn einer neoadjuvanten Therapie durchgeführt werden sollte (39).

Die Entscheidungsgrundlage für die Therapie des Magenkarzinoms bildet neben dem klinischen Allgemeinzustand des Patienten inklusive möglicherweise bestehender Vorerkrankungen insbesondere das komplette Tumor-Staging. Während in frühen Stadien bis hin zu lokal fortgeschrittenen Tumoren ohne Fernmetastasierung noch ein kurativer oder potentiell kurativer Therapieansatz verfolgt werden kann, ist in höheren Stadien mit Fernmetastasierung meist nur noch eine palliative Therapie möglich.

Ein kurativer Ansatz besteht immer aus der vollständigen Entfernung (R0-Resektion) des Tumors, welche im Stadium T1a endoskopisch und ab Stadium T1b chirurgisch erfolgt (39). Meist erfolgt die chirurgische Tumorentfernung als radikale Gastrektomie mit Entfernung des perigastrischen D1-Lymphknotenkompartiments sowie des suprapankreatisch entlang der großen Gefäße gelegenen D2-Lymphknotenkompartiments unter Erhalt von Milz und Pankreas (39). Bei Tumoren des unteren Drittels und bei Tumoren des intestinalen Typs im mittleren Drittel kann auch eine subtotale Gastrektomie erwogen werden (39).

Bei Tumoren ab dem Stadium T3 wird zusätzlich aufgrund der hohen Wahrscheinlichkeit des Vorliegens von Lymphknotenmetastasen eine perioperative Chemotherapie empfohlen (39), welche aktuell meist nach dem FLOT-Schema (5-Fluorouracil / Folinsäure / Oxaliplatin / Docetaxel) durchgeführt wird (40). Im Stadium T2 erfolgt die Entscheidung über eine perioperative Chemotherapie stets als Einzelfallentscheidung (39). Ziele der perioperativen Therapie sind ein präoperatives down-sizing mit Erhöhung der Wahrscheinlichkeit einer R0-Resektion, welche einen entscheidenden Prognosefaktor darstellt (41), ggf. die Herstellung einer Resektabilität sowie die Möglichkeit der Bestimmung des Regressionsgrades. Mit Hilfe des Regressionsgrades kann das Ansprechen des Tumors auf die neoadjuvante Chemotherapie bestimmt und eine passende adjuvante Therapie ausgewählt werden (39).

Für den Fall, dass eine kurative Therapie aufgrund eines fortgeschrittenen lokalen Befunds, einer Fernmetastasierung oder einer fehlenden Operabilität nicht möglich ist, stehen verschiedene palliative Therapiekonzepte zur Verfügung. Diese umfassen neben der symptomatischen Therapie die medikamentöse Tumortherapie, für welche verschiedene Chemotherapie-Schemata (bspw. FLOT-Schema, ECF-Schema) sowie spezifische Antikörper (bspw. HER-2-Antikörper) zur Verfügung stehen (39). Im Falle von Passagestörungen kann die endoskopische oder chirurgische Wiederherstellung der Passage erfolgen (39).

1.5 Prognose des Magenkarzinoms

Verglichen mit anderen Krebserkrankungen weist das Magenkarzinom eine eher schlechte Prognose auf, was unter anderem auf ein bei Diagnosestellung häufig bereits fortgeschrittenes Erkrankungsstadium zurückzuführen ist (2).

Zuletzt lagen in Deutschland die relativen 5-Jahres-Überlebensraten für Frauen bei 34 % und für Männer bei 32 %, wobei die Überlebensrate stark vom initialen Tumorstadium abhängig ist (2).

So beträgt die relative 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit im UICC-Stadium I für Frauen 77 % und für Männer 73 %, wohingegen diese im Stadium IV mit 4 % für Frauen und 5 % für Männer angegeben wird (2).

Folgende Abbildung zeigt das relative 5-Jahres-Überleben nach UICC-Stadium und Geschlecht für Deutschland:

Relatives 5-Jahres-Überleben nach UICC-Stadium und Geschlecht, ICD-10 C16, Deutschland 2015–2016

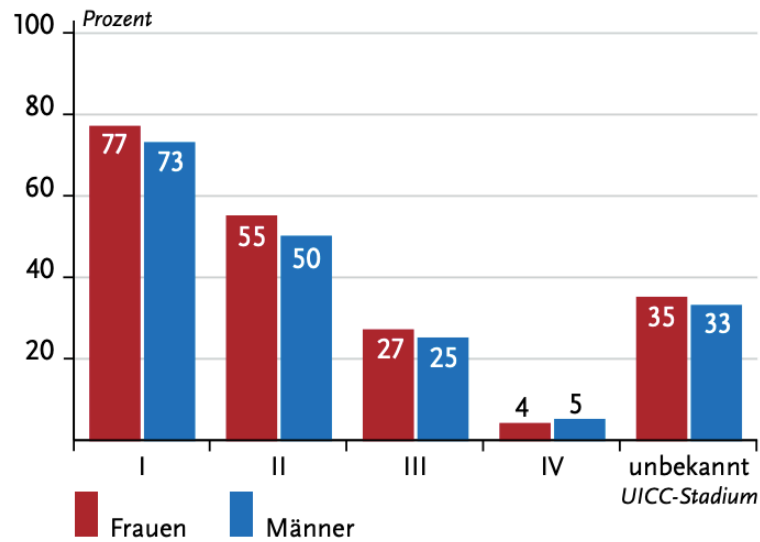


Abbildung 2: Relatives 5-Jahres-Überleben nach UICC-Stadium und Geschlecht, ICD-10 C16, Deutschland 2015 – 2016
(2)

1.6 Magenkarzinom bei jungen Menschen

Das Risiko für die Entstehung eines Magenkarzinoms steigt mit dem Alter. Während das Risiko, innerhalb der nächsten 10 Jahren an einem Magenkarzinom zu erkranken, für Männer über 75 Jahre bei 0,8 % und für Frauen über 75 Jahre bei 0,4 % liegt, ist dieses Risiko beispielsweise für Männer und Frauen unter 55 Jahren bei 0,1 % (2).

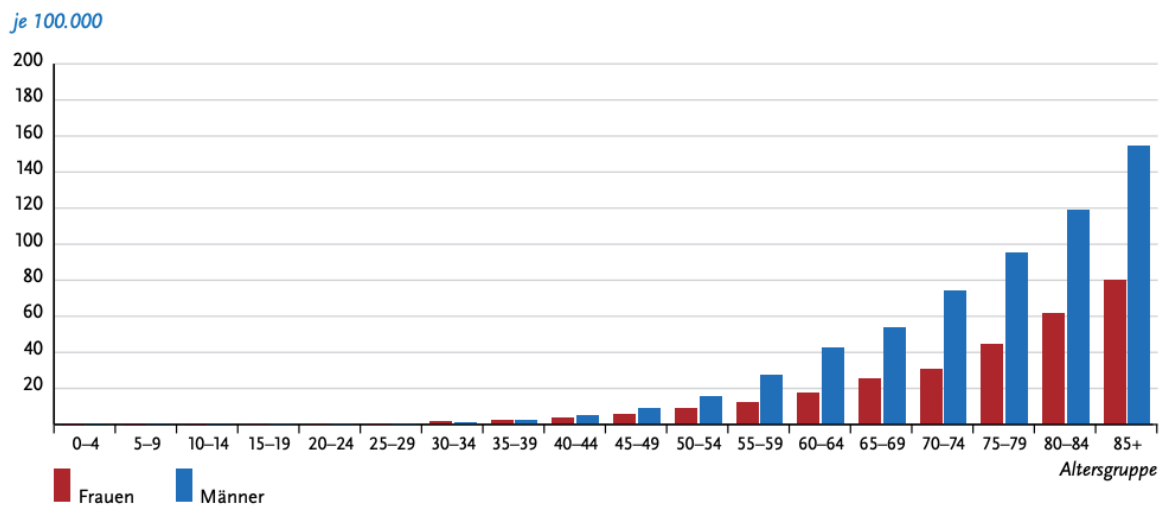


Abbildung 3: Altersspezifische Erkrankungsrate nach Geschlecht, ICD-10 C16, Deutschland 2015 – 2016 (2)

Trotz dieser Beobachtung, dass das Magenkarzinom eine Erkrankung des höheren Alters ist, wird sie in der Klinik jedoch immer wieder auch bei jüngeren Patienten diagnostiziert. Zudem wurde beobachtet, dass, obwohl die Inzidenz des Magenkarzinoms insgesamt sinkt, die Inzidenzrate des Magenkarzinoms bei jungen Patienten zuletzt anstieg (42), weswegen sich mehrere Studien mit diesem besonderen Patientenkollektiv befassen. Das Magenkarzinom bei jungen Menschen weist einige Besonderheiten auf. So ist junges Alter zum Diagnosezeitpunkt des Magenkarzinoms assoziiert mit einem erhöhten Anteil von Frauen (43–45), mit einem diffusen Typ nach Laurén (43,45), mit Siegelringzell-Karzinomen (46,47), höherem Grading (44–46), höheren T- und N-Stadien (43,44,46,48) sowie mit häufigerer peritonealer Metastasierung (44,45). Ob das Magenkarzinom bei jungen Patienten eine bessere (45,47), gleichwertige (43,48,49) oder schlechtere (44,46) Prognose aufweist, wird in Studien unterschiedlich angegeben. Leider wird auch die Definition des „jungen Patienten mit Magenkarzinom“ in den einzelnen Studien sehr unterschiedlich gehandhabt. So

liegen die Alters-Grenzwerte für „junge Patienten“ zum Zeitpunkt der Diagnose beispielsweise bei 34, 40 oder 45 Jahren (43,44,48).

1.7 Bedeutsamkeit von Registerdaten und der ADT

1.7.1 Was ist ein Krebsregister?

In Krebsregistern werden systematisch Informationen zu Krebserkrankungen zusammengetragen. Es existieren sowohl epidemiologische als auch klinische Krebsregister. Epidemiologische Krebsregister dienen unter Anderem der Erfassung von epidemiologischen Maßzahlen wie beispielsweise Prävalenz, Inzidenz und Geschlechtsverteilung sowie zur Überprüfung der Wirksamkeit von Früherkennungsprogrammen (50). In klinischen Krebsregistern werden Daten von der Diagnose über gewählte Therapieoptionen, Nachsorge, potentielle Rezidive, Überleben und Tod erfasst, um anhand derer die Qualität der Behandlung von Krebserkrankungen zu analysieren, sichern und optimieren (50). Klinische Registerdaten, wie sie in dieser Arbeit analysiert werden, bieten den Vorteil, dass sie – verglichen mit Einzelstudien – sehr hohe Fallzahlen aufweisen und die Versorgungsrealität auf Basis der gesamten Patientenpopulation abbilden (51).

1.7.2 Wer ist die ADT?

Die „Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentrum e.V.“ (ADT) ist ein seit 1978 bestehender Zusammenschluss eines schweizerischen und verschiedener deutscher Tumorzentren, welchem aktuell 61 Mitglieder angehören (Klinische Krebsregister §65c, Tumorzentren, Comprehensive Cancer Centers (CCC) und Onkologische Schwerpunkte). Die ADT ist ein gemeinnütziger Verein und dient der Verbesserung der Versorgung von Krebspatienten in Deutschland. Die von der ADT selbst gesteckten Ziele, Aufgaben und Tätigkeitsfelder lauten wie folgt (52):

- I. Klinische Krebsregistrierung / Ergebnisqualität / Rückmeldekonzeppte
- II. Regionale Prozess- und Strukturqualität und Kooperationen
- III. Bundesweite Datenzusammenführung / innovative technische Lösungen
- IV. Fort- und Weiterbildung für Dokumentierende/Dokumentationsassistenten, Ärzte und Wissenschaftler
- V. Versorgungsforschung in der Onkologie
- VI. Vernetzung und Kooperation mit vielen Akteuren mit dem gemeinsamen Ziel: verbesserte Qualität in der onkologischen Versorgung

Im Rahmen dieser Tätigkeiten initiierte die ADT gemeinsam mit dem Bundesministerium für Gesundheit, der Deutschen Krebshilfe (DKH) und der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) den „Nationalen Krebsplan“, welcher im Jahr 2008 ausgerufen wurde. Im nationalen Krebsplan werden insbesondere Weiterentwicklung der Krebsfrüherkennung, der onkologischen Versorgungsstrukturen und der Qualitätssicherung, Sicherstellung einer effizienten onkologischen Behandlung sowie Stärkung der Patientenorientierung / Patienteninformation als Ziele genannt (53).

1.8 Zielsetzung der Arbeit

Das Magenkarzinom ist eine Erkrankung mit einer schlechten Prognose. Klinisch bekannt ist ein Kollektiv junger Patienten mit tendenziell aggressiveren Tumoren, welchem sich bereits mehrere Studien angenommen haben, wobei in diesen die Altersgrenze für die Definition des „jungen Patienten“ sehr variabel ist und die Aussagen bezüglich der Prognose sich unterscheiden.

In dieser Arbeit soll unter der Nutzung von Registerdaten zunächst analysiert werden, ob es überhaupt eine Population junger Patienten gibt, welche von älteren Patienten separiert werden kann, und welche Tumorcharakteristika diese aufweist. Darüber hinaus soll, insbesondere aufgrund der widersprüchlichen Aussagen in der Literatur, analysiert werden, wie die Prognose junger Patienten mit Magenkarzinom ist und ob sich das Überleben junger Patienten im Vergleich zu älteren Patienten unterscheidet.

2 Material und Methoden

2.1 Basisdatensatz

Gemeinsam mit der „Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e.V.“ (GEKID) entwickelte die ADT im Jahr 2008 einen einheitlichen onkologischen Basisdatensatz mit dem Ziel eines einheitlichen Dokumentationsstandards, welcher „Mehrfachdokumentationen verhindert und in allen Bundesländern und klinischen Strukturen eine vergleichbare Erfassung und Auswertung von Krebsbehandlungen ermöglicht“ (54).

Der Basisdatensatz ist bislang einmalig im Jahre 2014 aktualisiert worden. Er gilt für alle Tumorarten, jedoch bestehen für bestimmte Tumore zusätzliche Module (z.B. Prostatakarzinom, Kolorektales Karzinom). Für das Magenkarzinom existiert bislang kein spezifisches Modul.

Im Basisdatensatz werden 20 Punkte mit teilweise zahlreichen Unterpunkten erfasst. Die einzelnen Bestandteile des Basisdatensatzes sind nachzulesen unter:

<https://www.basisdatensatz.de/datensatz.php> (55)

Seit 2006 werden im Rahmen der Onkologischen Qualitätskonferenz, welche auf dem alle zwei Jahre stattfindenden Deutschen Krebskongress (DKK) vorgestellt wird, unterschiedliche Tumorentitäten mithilfe des Basis- und Moduldatensatzes ausgewertet und relevante klinische Versorgungsfragen und -ergebnisse vorgestellt. Im Jahr 2018 erfolgte erstmalig die Auswertung der Magen- und Ösophagustumoren.

2.2 Datensatz dieser Studie

Der in dieser Arbeit ausgewertete Datensatz entspringt dem Krebsregister der ADT und enthält Patientendaten der Jahre 2000 – 2016. Im Rahmen der Vorbereitung der Onkologischen Qualitätskonferenz wurden alle Tumorzentren in Deutschland angefragt und um die Zusendung der Daten gebeten. Die Teilnahme erfolgte freiwillig.

Der Vorstand der ADT hat den Antrag bezogen auf die Nutzung der Daten der Onkologischen Qualitätskonferenz im Rahmen der gegenwärtigen Studie einstimmig angenommen. Die aktuelle Arbeit enthält nur Daten aus den Registern, welche ihre schriftliche Zustimmung zur Nutzung der Daten gegeben haben.

In dem für diese Studie modifizierten Datensatz wurden nicht alle Parameter analysiert, welche im Basisdatensatz erfasst werden. Folgende Variablen wurden analysiert:

Variablenname	Feldinhalt
Importquelle	Datenherkunft, Register
PATID	Interne Identifikationsnummer, Pseudonym
Geburtsdatum	Geburtsdatum
Datum_lebt	Datum der letzten "Lebt"-Information
Sterbedatum	Sterbedatum
Geschlecht	Geschlecht
PLZ	Postleitzahl
Diagnosedatum	Diagnosedatum
Lokalisation_ICDO3	Lokalisation nach ICD-O3
Diagnose_ICD10	ICD-10 Code
Histologie	Histologieschlüssel
Grading	Grading
cT	cT-Stadium
cN	cN-Stadium
cM	cM-Stadium
Stadium_klinisch	Klinisches Tumorstadium
pT	pT-Stadium
pN	pN-Stadium
pM	pM-Stadium
Stadium_patho	Pathologisches Tumorstadium
ypT	ypT-Stadium
ypN	ypN-Stadium
ypM	ypM-Stadium
Stadium_neo_patho	Tumorstadium nach neoadjuvanter Therapie

LK_befallen	Anzahl
LK_untersucht	Anzahl
OP_Datum	Datum der primären relevanten Operation
OP_Intention	Intention der Operation
OPS1	OPS-Nr. bzw. ICPM-Nr. nur der primären radikalen OP
OP_lokal	Kodierung nur der der primären radikalen OP-Gruppe nur, wenn genaue OPS unbekannt
OP_Komplikation	Komplikationen der Operation
Lymphadenektomie	Ausmaß der Lymphadenektomie
R_Klassifikation_lokal	Vollständigkeit der Tumorresektion (R0, R1, R2)
Radiatio_Beginn	Datum des Beginns der Bestrahlung
Radiatio	Angabe, ob Strahlentherapie vorgesehen war und ob sie durchgeführt wurde
Radiatio_neoadjuvant	Angabe, ob neoadjuvante Strahlentherapie vorgesehen war und ob sie durchgeführt wurde
Radiatio_adjuvant	Angabe, ob adjuvante Strahlentherapie vorgesehen war und ob sie durchgeführt wurde
Radiatio_palliativ	Angabe, ob palliative Strahlentherapie vorgesehen war und ob sie durchgeführt wurde
Radiochemo_definitiv	Angabe, ob definitive Strahlentherapie vorgesehen war und ob sie durchgeführt wurde
Chemo_Beginn	Datum des Beginns der Chemotherapie
Chemo_perioperativ	Angabe, ob perioperative Chemotherapie vorgesehen war und ob sie durchgeführt wurde
Chemotherapie	Angabe, ob Chemotherapie vorgesehen war und ob sie durchgeführt wurde
Chemo_neoadjuvant	Angabe, ob neoadjuvante Chemotherapie vorgesehen war und ob sie durchgeführt wurde
Chemo_adjuvant	Angabe, ob adjuvante Chemotherapie vorgesehen war und ob sie durchgeführt wurde
Chemo_palliativ	Angabe, ob palliative Chemotherapie vorgesehen war und ob sie durchgeführt wurde
Datum_lokoregionaeres_Rezidiv	Datum des ersten lokalen Rezidivs oder regionären Lymphknoten - Rezidivs
Datum_Fernmetastase	Datum der ersten Fernmetastasierung (synchron oder metachron)
Lokalisation Fernmetastasen	Lokalisation der Fernmetastasen
Datum_Ereignis	Datum des 1.unspezifischen Ereignisses (keine Angabe, ob lokoregionär oder Fernmetastase)
Datum_Tumorfreiheit	letztes Datum tumorfreier Status
Klinik_Praxis_Nr	frei wählbare und anonyme Schlüsselnummer für hauptsächliche Behandlungseinrichtung (primäre Therapie, Klinik oder Praxis, unabhängig von Anerkennung als zertifiziertes Zentrum)
Zentrumsbehandlung	Zentrumsbehandlung ja/nein
Datum_erste_Lebermetastase	Datum der ersten Lebermetastasierung, synchron oder metachron zur Diagnose des Karzinoms

Datum_OP_Lebermetastase	Datum der Operation der ersten Lebermetastase(n)
Art_OP_Lebermetastasen	Art der Operation der Lebermetastasen
Tumorkonferenz_Datum	Datum der prätherapeutischen Vorstellung in einer interdisziplinären Tumorkonferenz
ASA_Klassifikation	ASA Klassifikation
ArtEingriff	Elektiveingriff oder Notfalleingriff
Allgemeiner_Leistungszustand	ECOG oder Karnofsky-Index
ProtokollChemo_perioperativ	Protokoll der perioperativen Chemotherapie
ProtokollChemotherapie	Protokoll der Chemotherapie
ProtokollChemo_neoadjuvant	Protokoll der neoadjuvanten Chemotherapie
ProtokollChemo_adjuvant	Protokoll der adjuvanten Chemotherapie
ProtokollChemo_palliativ	Protokoll der palliativen Chemotherapie

Tabelle 4: Darstellung der im Datensatz vorhandenen Parameter

2.3 Plausibilitätsprüfungen

Vor der Verwendung der Daten erfolgte eine Überprüfung der Datensätze auf Plausibilität.

Hierzu wurden folgende Parameter analysiert und entsprechend angepasst/umgerechnet oder auf NA = nicht bekannt gesetzt:

2.3.1 Plausibilitätsprüfung auf Duplikate/Doppelmeldungen/mögliche Rezidive

Patienten wurden als Duplikate identifiziert, wenn alle folgenden Parameter identisch waren:

- I. ID Nummer
- II. Geburtsdatum
- III. Geschlecht
- IV. Postleitzahl

2.3.2 Plausibilitätsprüfung Geschlecht

- I. M und F => umgerechnet auf 1 und 2

2.3.3 Plausibilitätsprüfung ICD

- I. C15 => umgerechnet auf C15.9
- II. C16 => umgerechnet auf C16.9

2.3.4 Plausibilitätsprüfung Histologie

- I. 0000 => Histologie auf NA gesetzt
- II. 9999 => Histologie auf NA gesetzt

2.3.5 Plausibilitätsprüfung Follow-Up Daten

- I. Nicht korrekt angegebene Datumsangaben
 - a. 1.1.1900
 - b. 12.12.2018
 - c. 9.9.9999

=> Follow-Up auf NA gesetzt

- II. Nicht plausible Datumsangaben
 - a. Überlebensdatum \geq Todesdatum
 - b. Follow-Up-Datum $<$ Diagnosedatum
 - c. Follow-Up-Datum $<$ OP-Datum
 - d. Todesdatum $<$ OP-Datum

=> Follow-Up auf NA gesetzt

2.3.6 Plausibilitätsprüfung der Disease-free Survival (DFS) Daten

- I. Nicht plausible Datumsangaben
 - a. DFS > Rezidivdatum
 - b. DFS < Diagnosedatum

=> DFS auf NA gesetzt

2.3.7 Plausibilitätsprüfung Grading

Beim Grading wurden die Grade G1-G4 numerisch übernommen wie angegeben. Alles andere wurde auf NA gesetzt.

2.3.8 Plausibilitätsprüfung TNM

- I. cT: Auf NA gesetzt: keine Angabe, Tx, u, x, 8, 9
- II. cN: Auf NA gesetzt: keine Angabe, Nx, u, x, 8, 9
- III. cM: Auf NA gesetzt: keine Angabe, Mx, u, x, 8, 9
- IV. pT: Auf NA gesetzt: keine Angabe, Tx, u, a, x, 8, 9
- V. pN: Auf NA gesetzt: keine Angabe, u, x, 4
- VI. pM: Auf NA gesetzt: keine Angabe, Mx, u, x, xx
- VII. ypT: Auf NA gesetzt: keine Angabe, Tx, ypTx, u, x, k
- VIII. ypN: Auf NA gesetzt: keine Angabe, u, x, k
- IX. ypM: Auf NA gesetzt: keine Angabe, Mx, ypMx, u, x, k

2.4 Ausschlusskriterien

Nach Abschluss der Plausibilitätsprüfung erfolgte die abschließende Auswahl der Fälle/Einträge zur Analyse anhand der Ausschlusskriterien, welche sich an den Vorgaben der ADT anlehnen. Folgende Fälle wurden ausgeschlossen:

- a. Duplikate
- b. Fehlendes Geburts- oder Diagnosejahr
- c. Keine Angabe zu Geschlecht
- d. Diagnosejahr nicht im Zeitraum 2000-2016
- e. Death-Certificate-Only-Patienten
- f. Todesdatum vor Diagnosedatum

2.5 Datenanalysen

2.5.1 Alter

Das Alter der Patienten wurde ermittelt als Differenz zwischen Diagnosedatum und dem Geburtsdatum.

2.5.2 Geschlecht

Die Geschlechtsverteilung in den Kategorien „Weiblich“ und „Männlich“ wurde gemäß den Angaben in den Datensätzen ausgewertet.

2.5.3 Diagnose

Die Diagnose der Patienten wurde anhand der angegebenen ICD-10 Codes ermittelt. Hierzu wurden je nach ICD folgende Diagnosegruppen etabliert:

- | | | |
|------|-------------|--------------------------------------|
| I. | C15 | => Ösophaguskarzinom |
| II. | C16.0 | => Kardiakarzinom |
| III. | C16.1-C16.9 | => Magenkarzinom |
| IV. | D00.1 | => Ösophagus CIS (Carcinoma in situ) |

- V. D00.2 => Magen CIS
- VI. D13.0, D13.1, D37.1, fehlend => Andere

In dieser Arbeit wurden ausschließlich Patienten mit Magenkarzinom analysiert (C16.1 – C16.9).

2.5.4 Histologie

Im Datensatz waren zur histologischen Klassifizierung insgesamt 111 verschiedene Codes nach ICD-O-3 angegeben, welche jeweils einer von neun neu erstellten histologischen Kategorien zugeordnet wurden.

- I. Adenokarzinom (ACA)
- II. Karzinom, nicht anders spezifiziert (CA)
- III. Gastrointestinaler Stromatumor (GIST)
- IV. Lymphom (LYM)
- V. Melanom (MEL)
- VI. Neuroendokriner Tumor (NET)
- VII. Sarkom (SA)
- VIII. Plattenepithelkarzinom (SCC)
- IX. Andere (OTH)

Bei den Adenokarzinomen des Magens wurde zudem – soweit angegeben im histologischen Code – eine Unterscheidung in diffuse, intestinale und siegelringzellige Tumoren vorgenommen.

2.5.5 Grading

Die Differenzierung (Grading) der Tumoren wurde gemäß den Angaben in den Datensätzen ausgewertet.

2.5.6 TNM Stadien

Zur Auswertung der TNM Stadien wurden die Datensätze bearbeitet wie folgt:

- I. Alle T Stadien (cT, pT, ypT) wurden jeweils reduziert auf (c/p/yp) T0-T4.
- II. Alle N Stadien (cN, pN, ypN) wurden jeweils reduziert auf (c/p/yp) N0 und N+.
- III. Alle M Stadien (cM, pM, ypM) wurden jeweils reduziert auf (c/p/yp) M0 und M+.

Zusätzlich zu den angegebenen TNM Stadien wurden neue Kombinationsvariablen (cT/pT; cN/pN; cM/pM) gebildet. Ziel hierbei war es, die Datenvollständigkeit in Hinsicht auf das initiale Tumorstadium vor Therapie zu erhöhen. Die Generierung dieser Variablen erfolgte wie folgt:

Bei Patienten ohne neoadjuvante Therapie wurde bei vorliegendem pTNM-Stadium dieses übernommen. Bei nicht vorliegendem pTNM-Stadium wurde, falls vorhanden, das cTNM-Stadium übernommen. Das ypTNM-Stadium wurde nicht für die Generierung des primären Tumorstadiums berücksichtigt, da dieses nach neoadjuvanter Therapie bestimmt wurde und somit nicht dem ursprünglichen Tumorstadium entspricht und eine potentiell veränderte Prognose zum initialen Tumorstadium aufweist. Bei Patienten mit neoadjuvanter Vorbehandlung wurde daher nur das cTNM-Stadium für die Ermittlung des initialen Tumorstadiums vor Therapie verwandt.

2.5.7 OPS Codes

Gemäß den in den Datensätzen angegebenen Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) - Codes erfolgte eine Auswertung zu den durchgeführten operativen Eingriffen nach unterschiedlichen Gesichtspunkten.

- I. Alle OPS-Codes wurden zunächst in die zwei Kategorien Ösophagus-OP und Magen-OP aufgeteilt.
- II. In einem weiteren Schritt wurden alle Magen-OPs in weitere Gruppen aufgeteilt. Es wurden folgende Gruppen etabliert:

- a) Lokale OP
- b) Partielle Resektion
- c) 2/3 Gastrektomie
- d) 4/5 Gastrektomie
- e) Totale Gastrektomie
- f) Extended Gastrektomie (mit Ösophagusresektion +/- Interponat)
- g) Gastroenterostomie

2.5.8 OP-Intention

Die Intention der operativen Eingriffe wurde analysiert. Hierbei wurden die folgenden beiden Gruppen unterschieden:

- I. Kurativ intendierte operative Eingriffe
- II. Palliativ intendierte operative Eingriffe

2.5.9 Behandlungsmodalitäten

Zur Analyse unterschiedlicher Behandlungsmodalitäten wurden aus den Datensätzen in mehreren Teilschritten verschiedene Therapieschemata basierend auf OPS-Codes, OP-Intention sowie Angaben zur Radio- und Chemotherapie etabliert. Hierbei ist zu betonen, dass aufgrund der Datenstruktur und Datenherkunft aus verschiedenen Registern ausschließlich eine Positivselektion durchgeführt wurde. Das bedeutet, dass fehlende Angaben als „NA“ und nicht als „Nein“ / „Nicht gegebene Therapie“ gewertet wurden. Durch die vorgenommene Positivselektion sind nicht für alle Patienten verwertbare Behandlungsdaten verfügbar. Die zur Analyse zur Verfügung stehende Anzahl an Patienten wurden in den entsprechenden Analysen jeweils dokumentiert.

I. Vorbereitung der Datensätze:

Als „Chemotherapie oder Radiotherapie erhalten“ wurden gewertet:

- a. Chemotherapie, neoadjuvante Chemotherapie, adjuvante Chemotherapie, perioperative Chemotherapie, Angabe eines Startdatums für Chemotherapie
- b. Radiotherapie, neoadjuvante Radiotherapie, adjuvante Radiotherapie, perioperative Radiotherapie, Angabe eines Startdatums für Radiotherapie
- c. Fehlende Angaben wurde als „NA“ gewertet und nicht als „NEIN“/„NICHT GEGEBENE THERAPIE“

Es wurde als „Kurative OP“ gewertet, wenn eine Verschlüsselung eines OPS-Codes und die OP-Intention als „Kurativ“ angegeben war. Analog dazu wurde es als „Palliative OP“ gewertet, wenn eine Verschlüsselung eines OPS-Codes sowie die OP-Intention als „Palliativ“ angegeben war.

II. Abschließend etablierte Behandlungsmodalitäten

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die etablierten Behandlungsmodalitäten:

Behandlungsmodalität	Abkürzung
Kurative Operation + neoadjuvante Chemotherapie	Kur. OP + neo
Kurative Operation + adjuvante Chemotherapie	Kur. OP + adj
Kurative Operation + Radio- / Chemotherapie	Kur. OP + RCX
Kurative Operation (+ X)	Kur. OP + X
Definitive Radiochemotherapie	Def. RCX
Palliative Operation + Radio- / Chemotherapie	Pall. OP + RCX
Palliative Operation (+ X)	Pall. OP + X
Radio- / Chemotherapie	RCX

Tabelle 5: Darstellung der etablierten Behandlungsmodalitäten

1. „Kurative OP + Neoadjuvanz“ (Kurativ OP + neo)

Diese Therapieform liegt vor, wenn einer der folgenden Faktoren erfüllt sind:

- a. „Kurative OP“ UND „neoadjuvante Chemotherapie JA“
- b. „Kurative OP“ UND „perioperative Chemotherapie JA“
- c. „Kurative OP“ UND „neoadjuvante Radiotherapie JA“
- d. „Kurative OP“ UND „Startdatum Chemotherapie und/oder Radiotherapie < OP Datum“
- e. Fehlende Angaben wurde als „NA“ gewertet und nicht als „NEIN“/ „NICHT GEGEBENE THERAPIE“

2. „Kurative OP + Adjuvanz“ (Kurativ OP + adj):

Diese Therapieform liegt vor, wenn einer der folgenden Faktoren erfüllt ist:

- a. „Kurative OP“ UND „adjuvante Chemotherapie JA“
- b. „Kurative OP“ UND „adjuvante Radiotherapie JA“
- c. Ausschluss der Fälle mit gleichzeitig kodierter neoadjuvanter UND adjuvanter Chemotherapie /Radiotherapie
- d. Fehlende Angaben wurde als „NA“ gewertet und nicht als „NEIN“/ „NICHTGEGEBENE THERAPIE“

3. „Kurative OP + Chemotherapie und/oder Radiotherapie“ (Kurativ OP + Cx/Rx):

Diese Therapieform liegt vor, wenn folgende Faktoren erfüllt sind:

- a. „Kurative OP“ UND „Chemotherapie oder Radiotherapie erhalten“ MINUS „Kurative OP + Neoadjuvanz“ MINUS „Kurative OP + Adjuvanz“
- b. Fehlende Angaben wurde als „NA“ gewertet und nicht als „NEIN“/ „NICHT GEGEBENE THERAPIE“

4. „Kurative OP + NA“ (Kurativ OP + unk):

Diese Therapieform liegt vor, wenn folgende Faktoren erfüllt sind:

- a. „Kurative OP“ UND „Chemotherapie oder Radiotherapie erhalten = NA“
- b. Fehlende Angaben wurde als „NA“ gewertet und nicht als „NEIN“/ „NICHT GEGEBENE THERAPIE“

5. „Definitive Radiochemotherapie“ (Definitive RCX):

Diese Therapieform liegt vor, wenn folgende Faktoren erfüllt sind:

- a. „Definitive Radiochemotherapie JA“ UND „Kurative OP NEIN / NA“

6. „Palliative OP + Chemotherapie und/oder Radiotherapie“ (Palliative OP + Cx/Rx):

Diese Therapieform liegt vor, wenn folgende Faktoren erfüllt sind:

- a. „Palliative OP“ UND „Chemotherapie oder Radiotherapie erhalten“
- b. Fehlende Angaben wurde als „NA“ gewertet und nicht als „NEIN“/ „NICHT GEGEBENE THERAPIE“

7. „Palliative OP + NA“ (Palliative OP + unk):

Diese Therapieform liegt vor, wenn folgende Faktoren erfüllt sind:

- a. „Palliative OP“ UND „Chemotherapie oder Radiotherapie erhalten = NA“
- b. Fehlende Angaben wurde als „NA“ gewertet und nicht als „NEIN“/ „NICHT GEGEBENE THERAPIE“

8. „Chemotherapie / Radiotherapie + Unbekannt“ (Cx/Rx + ukn):

Diese Therapieform liegt vor, wenn folgende Faktoren erfüllt sind:

- a. „Chemotherapie oder Radiotherapie erhalten“ UND „Operation NEIN/NA“

9. NA (Fehlend)

- a. Keine Therapieangaben (OPS Codes / Chemotherapie / Radiotherapie)

2.5.10 Zusammenfassung der verschiedenen Therapieformen nach kurativer oder palliativer Intention der Gesamt-Therapie

Um einen Überblick über die generellen Behandlungsschemata (kurativ versus palliativ) zu erhalten, wurden alle Therapieformen in 2 übergeordnete Gruppen eingeteilt:

- I. Kurative Therapieintention

Diese Gruppe enthält folgende Behandlungsmodalitäten:

„Kurative OP + Neoadjuvanz“

„Kurative OP + Adjuvanz“

„Kurative OP + Chemotherapie und/oder Radiotherapie“

„Kurative OP + NA“

„Definitive Radiochemotherapie“

- II. Palliative Therapieintention:

Diese Gruppe enthält folgende Behandlungsmodalitäten:

„Palliative OP + Chemotherapie und/oder Radiotherapie“

„Palliative OP + NA“

„Chemotherapie / Radiotherapie + Unbekannt“

2.6 Langzeitüberleben von malignen Tumoren des Ösophagus, der Kardia und des Magens

Zur Analyse der Überlebensdaten aus den Registern wurde zunächst das Überleben definiert als Zeitraum zwischen dem Datum der Diagnosestellung und dem Datum des letzten Follow-Up („Datum lebt“) oder dem Sterbedatum. Im Weiteren wurde dann das stadienabhängige und das therapieabhängige Überleben analysiert.

2.7 Berechnung der 90-Tages-Mortalität

Die 90-Tages-Mortalität wurde ausschließlich berechnet für Patienten, welche einer kurativ-operativen Therapieform zugeführt wurden.

Zur Analyse der 90-Tages-Mortalität wurden die absoluten sowie relativen Häufigkeiten von Todesfällen innerhalb von 90 Tagen nach primärer Operation berechnet.

2.8 Annäherung an den jungen Patienten

Für die Definition des jungen Patienten wurden folgende Analysen durchgeführt:

- I. Analyse der Altersverteilung im Gesamtkollektiv
- II. Analyse der Altersverteilung der histologischen Subtypen (Diffuser Typ, Intestinaler Typ, Siegelringzell-Karzinom)
- III. Analyse der relativen Häufigkeit der einzelnen histologischen Subtypen in verschiedenen Altersgruppen

2.9 Statistische Analysen

Die statistische Auswertung erfolgte anhand des Programms R (Version 4.0.5). Um zu bewerten, ob gefundene Unterschiede statistisch signifikant sind, wurde für nominal- und ordinalskalierte Variablen der Chi-Quadrat-Test verwendet.

Bei den Überlebensanalysen wurde jeweils die Dauer der Periode zwischen dem Datum der Diagnose und dem Datum des letzten Follow-Up Termins bzw. des

eingetretenen Todes berechnet. Überlebensraten wurden mit Hilfe von Kaplan-Meier-Kurven geschätzt. Beim Vergleich von verschiedenen Gruppen wurde mittels des Log-Rank-Tests auf statistisch signifikante Unterschiede getestet. Prädiktoren, welche das Versterben im zeitlichen Verlauf beeinflussen, wurden anhand von univariaten sowie multivariaten Cox-Regressionsanalysen ermittelt. Unterschiede wurden als statistisch signifikant gewertet bei p-Werten unter 0,05.

2.10 Ethik

Ein positives Ethikvotum zur vorliegenden Studie liegt vor (Ethik-Kommission der Universität zu Lübeck, Aktenzeichen 20-237).

3 Ergebnisse

3.1 Studienpopulation

Das untersuchte Patientenkollektiv umfasste 46.110 Patienten mit Magenkarzinom aus den Jahren 2000 – 2016. Die folgende Grafik zeigt die Verteilung der Meldungen aus den klinischen Krebsregistern nach Diagnosejahr.

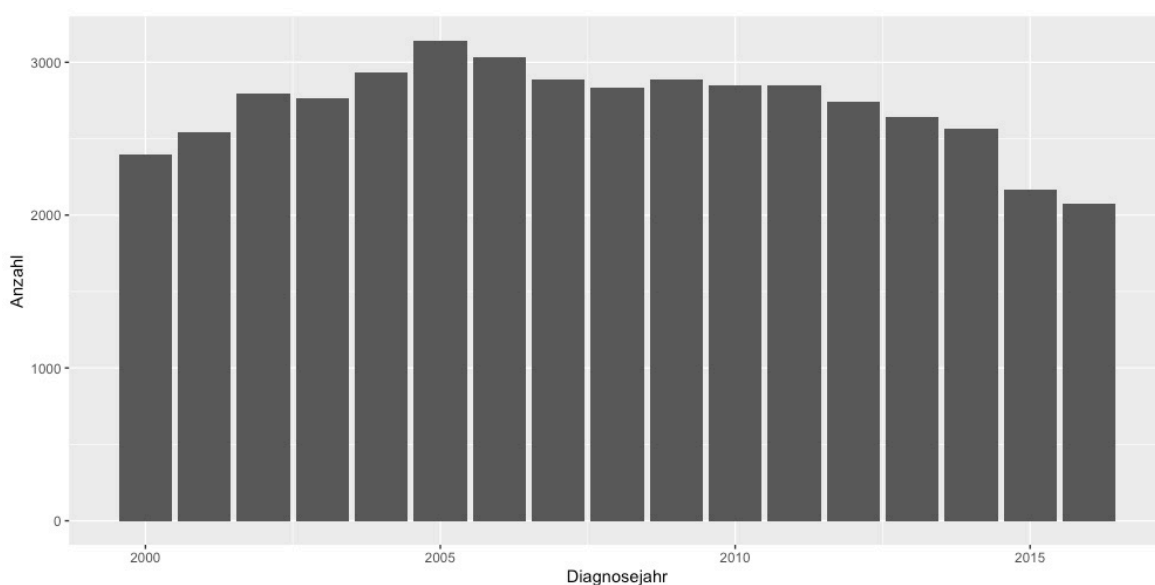


Abbildung 4: Anzahl von Patienten aufgeteilt nach Jahr der Diagnose (Zeitraum 2000-2016)

Innerhalb des untersuchten Kollektivs konnten 45,0 % der Patienten als weiblich und 55,0 % als männlich identifiziert werden (n = 46.110), das Verhältnis von männlichen zu weiblichen Patienten liegt somit bei 1,22.

Das mediane Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung betrug etwa 72 Jahre (n = 46.110), wobei Frauen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung im Median älter als Männer waren.

	n	w / m	Medianes Alter (in Jahren) mit Interquartilsabständen	
Alle	46.110	45,0% / 55,0%	72,4 (63,0 / 79,6)	
			w: 74,1	m: 71,2

Tabelle 6: Demographie des Gesamtkollektivs
w = weiblich ; m = männlich

3.2 Der junge Patient – ist eine Definition möglich?

Anhand der Altersverteilung aller Patienten lässt sich neben dem bekannten Altersgipfel bei ca. 74 Jahren kein weiterer Altersgipfel in jüngeren Jahren feststellen.

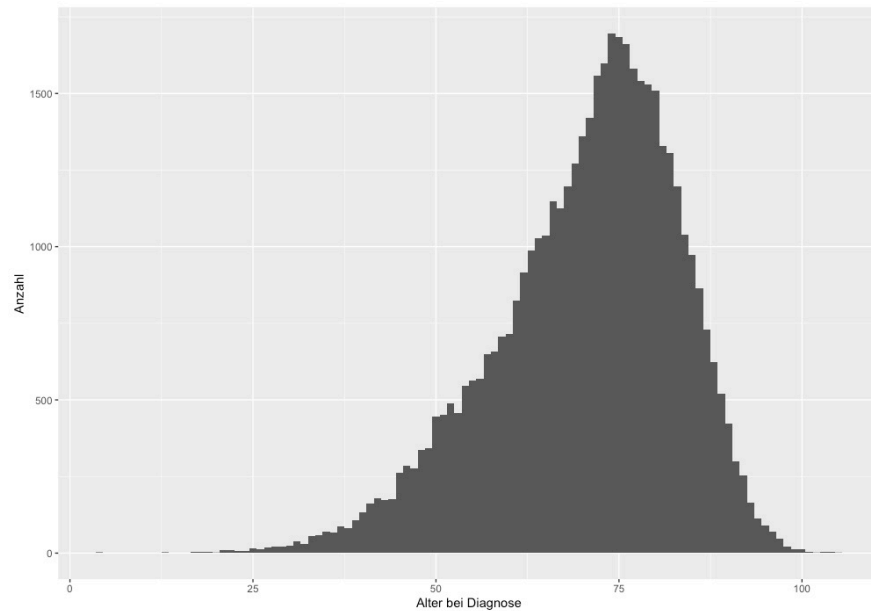


Abbildung 5: Altersverteilung aller Patienten mit Magenkarzinom

Auch die Analyse der Altersverteilung der einzelnen histologischen Subtypen ergab trotz unterschiedlicher medianer Alter bei keinem Subtyp einen Altersgipfel in jungen Jahren.

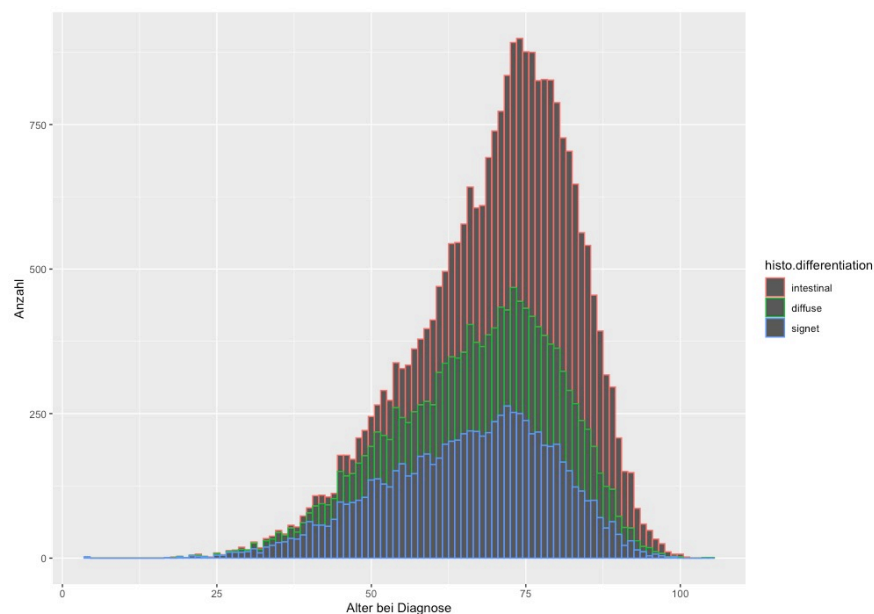


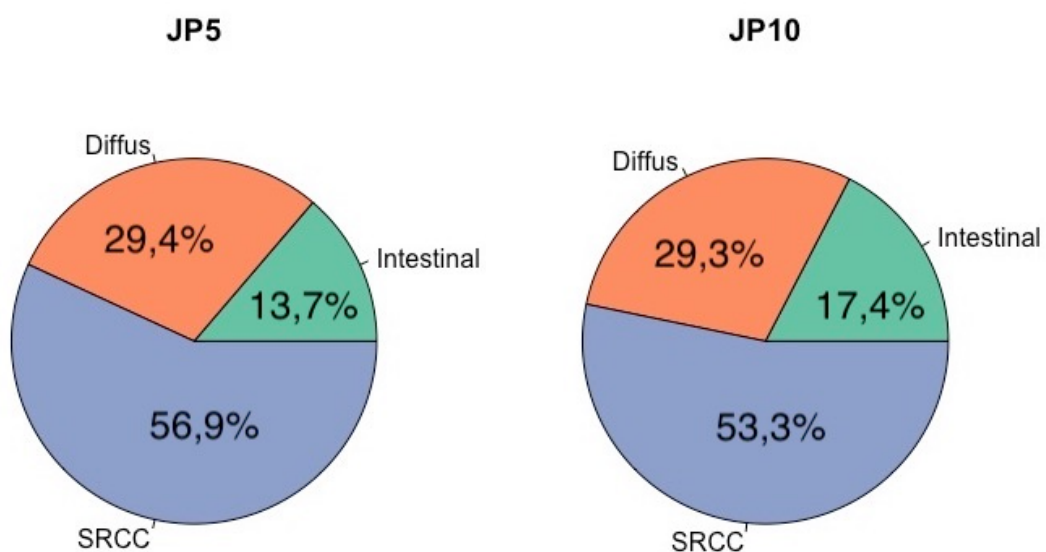
Abbildung 6: Altersverteilung nach histologischer Differenzierung
intestinal = Intestinaler Typ ; diffuse = diffuser Typ ; signet = Siegelringzell-Karzinom

	Intestinaler Typ	Diffuser Typ	Siegelringzelliger Typ
Medianes Alter (in Jahren) mit Interquartilsabständen	75,2 (67,9 / 81,6)	70,2 (60,1 / 78,1)	67,2 (56,3 / 75,8)

Tabelle 7: Altersverteilung der histologischen Subtypen

Die Analyse der relativen Häufigkeit der einzelnen histologischen Subtypen in verschiedenen Altersgruppen zeigte allerdings klare Unterschiede. Bei jüngeren Patientengruppen waren siegelringzellige Karzinome am häufigsten, während insgesamt und bei älteren Patienten der intestinale Typ am häufigsten diagnostiziert wurde.

Bei der genaueren Analyse der Daten zeigte sich hierbei insbesondere hinsichtlich der Siegelringzellkarzinome eine konstante Zunahme der relativen Häufigkeit mit abnehmendem Patientenalter. Ab einem Alter von unterhalb 60 Jahren überschritt hierbei die relative Häufigkeit von Siegelringzellkarzinomen in der Patientenpopulation die 50 %-Marke und war somit häufiger als die beiden anderen Tumorsubtypen zusammen. Mit weiter sinkendem Alter stieg der Anteil siegelringzelliger Karzinome konstant an. Interessanterweise zeigte sich, dass die Altersgrenze, unterhalb welcher zu mindestens 50 % siegelringzellige Karzinome vorliegen, nahezu identisch mit der Altersgrenze ist, welche die jüngsten 20 % der Patienten von den ältesten 80 % der Patienten trennt.



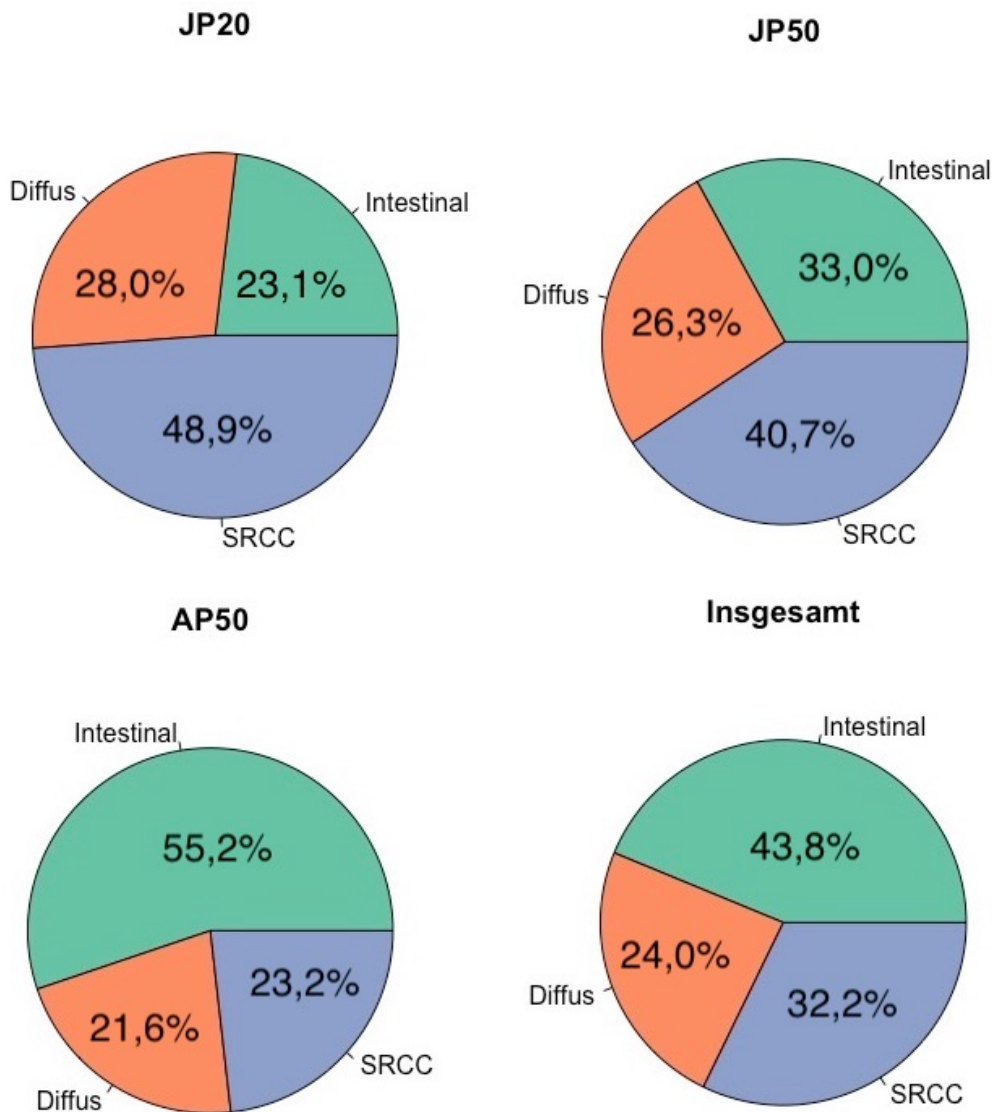


Abbildung 7:
 Relative Häufigkeiten der histologischen Subtypen (SRCC = Siegelringzell-Karzinom) in verschiedenen Altersgruppen
 Oben links: JP5 = Jüngste 5 % (< 47,1 Jahre); rechts: JP10 = Jüngste 10 % (< 52,8 Jahre)
 Mitte links: JP20 = Jüngste 20 % (< 60,4 Jahre); rechts: JP50 = jüngste 50 % (< 72,4 Jahre)
 Unten links: AP50 = Älteste 50 % (> 72,4 Jahre); rechts: Ingesamt

Aufgrund dessen definierten wir die jüngsten 20 % der Patientenpopulation als „Junge Patienten“ (JP20) und die ältesten 80 % der Patientenpopulation als „Alte Patienten“ (AP80).

JP20: Alter < 60,3753 Jahre

AP80: Alter > 60,3753 Jahre

Diese Gruppen wurden im Weiteren verglichen.

3.3 Demographische Unterschiede zwischen jüngeren und älteren Patienten.

Der Anteil weiblicher Patienten ist in der Gruppe JP20 signifikant niedriger ($p < 0,001$). Das Verhältnis männlicher zu weiblicher Patienten liegt in der Gruppe JP20 bei 1,33 und in der Gruppe AP80 bei 1,20.

Folgende Tabelle zeigt die demographischen Unterschiede zwischen den Gruppen JP20 und AP80.

	n	w / m	Medianes Alter (in Jahren)
AP80	36.889	45,4 % / 54,6 %	75,2
JP20	9.221	43,0 % / 57,0 %	52,8

*Tabelle 8: Demographische Daten der Gruppen JP20 und AP80
AP80 = Älteste 80 % (> 60,4 Jahre); JP20 = jüngste 20 % (< 60,4 Jahre)
w = weiblich ; m = männlich*

3.4 Was unterscheidet den jungen Patienten histopathologisch?

3.4.1 Histologie

Im Gesamtkollektiv sowie in beiden Alterskohorten stellt das Adenokarzinom die mit großem Abstand häufigste histologische Entität des Magenkarzinoms dar. Nichtsdestotrotz ist das Adenokarzinom signifikant seltener in der Gruppe JP20 als in der Gruppe AP80. Gastrointestinale Stromatumore (GIST) sowie neuroendokrine Tumore treten bei jungen Patienten signifikant häufiger auf.

Folgende Tabelle zeigt die absoluten und relativen Häufigkeiten der einzelnen histologischen Entitäten:

	Alle	AP80	JP20
ACA	40.843 89,4 %	32.872 90,0 %	7.971 87,2 %
CA	1.663 3,7 %	1.318 3,6 %	245 3,8 %
GIST	1.253 2,7 %	943 2,6 %	310 3,4 %
LYM	86 0,2 %	69 0,2 %	17 0,2 %
MEL	10 0,0 %	7 0,0 %	3 0,0 %
NET	1.120 2,5 %	761 2,1 %	359 3,9 %
OTH	331 0,7 %	287 0,8 %	44 0,5 %
SA	296 0,7 %	213 0,6 %	83 0,9 %
SCC	82 0,2 %	62 0,2 %	20 0,2 %
n	45.684	36.532	9.152
Chi2		p = < 0,001	

Tabelle 9: Verteilung der Histologien insgesamt und nach Alter

ACA = Adenokarzinom ; CA = Karzinom, nicht anders spezifiziert ; GIST = Gastrointestinaler Stromatumor ;
LYM = Lymphom ; MEL = Melanom ; NET = Neuroendokriner Tumor ; SA = Sarkom ; SCC = Plattenepithelkarzinom ;
OTH = Andere ; AP80 = Älteste 80 % (> 60,4 Jahre) ; JP20 = jüngste 20 % (< 60,4 Jahre)

3.4.2 Vergleich der histologischen Subtypen beim Adenokarzinom

Wie bereits unter 3.2 beschrieben, bestehen bei der Verteilung der histologischen Subtypen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Altersgruppen ($p < 0,001$).

Die Analyse der insgesamt 25.366 Patienten mit bekanntem histologischem Subtyp zeigte in der Gruppe JP20 bei fast 50 % der Patienten das Vorliegen eines siegelringzelligen Karzinoms, während in der Gruppe AP80 zu fast 50 % und somit am häufigsten der intestinale Typ vorliegt. Der Anteil des diffusen Typs ist auch signifikant höher bei jungen Patienten, jedoch ist die prozentuale Differenz zwischen den Altersgruppen hierbei weitaus geringer.

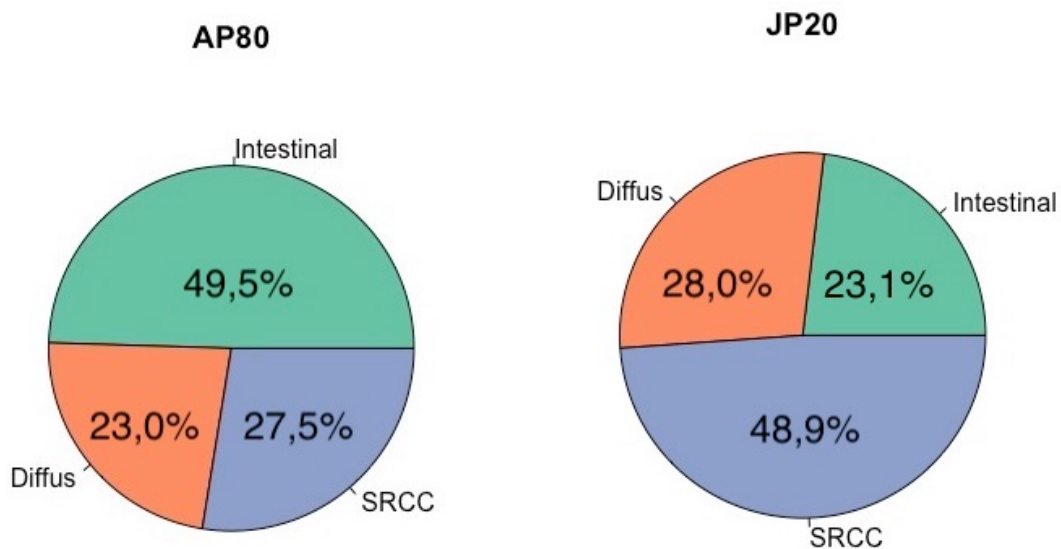


Abbildung 8: Relative Häufigkeiten der histologischen Subtypen (SRCC = Siegelringzell-Karzinom) in den Altersgruppen
Links: AP80 = Älteste 80 % (> 60,4 Jahre); rechts: JP20 = jüngste 20 % (< 60,4 Jahre)

3.4.3 Vergleich des Differenzierungsgrads

In allen analysierten Kohorten weisen die meisten Magenkarzinome den Differenzierungsgrad G3 auf.

Die jüngere Altersgruppe erkrankte jedoch signifikant häufiger an einem Tumor mit ungünstigerem Grading G3 (73,4 %) als die ältere Gruppe (59,1 %)

	G1	G2	G3	G4	n	Chi2
Alle	2.620 6,7 %	11.105 28,5 %	24.086 61,9 %	1.104 2,8 %	38.915	p =
AP80	2.162 6,9 %	9.813 31,3 %	18.529 59,1 %	838 2,7 %	31.342	< 0,001
JP20	458 6,0 %	1.292 17,1 %	5.557 73,4 %	266 3,5 %	7.573	

*Tabelle 10: Verteilung des Gradings insgesamt und nach Altersgruppe
AP80 = Älteste 80 % (> 60,4 Jahre); JP20 = jüngste 20 % (< 60,4 Jahre)*

3.5 Zeigen junge Patienten Unterschiede beim primären Tumorstadium?

3.5.1 T-Stadien

Der Vergleich des T-Stadiums zeigt ein signifikant höheres primäres T-Stadium bei jüngeren Patienten. Bei jungen Patienten findet sich zu 50,7 % ein fortgeschrittenes Tumorstadium (T3/T4), in der Gruppe AP80 liegt der Anteil bei 47,7 %.

	T1	T2	T3	T4	n	Chi2
Alle	5.438 22,7 %	6.939 29,0 %	7.455 31,1 %	4.108 17,2 %	23.940	p =
AP80	4.344 23,1 %	5.514 29,3 %	5.817 30,9 %	3.160 16,8 %	18.835	0,001
JP20	1.094 21,4 %	1.425 27,9 %	1.638 32,1 %	948 18,6 %	5.105	

*Tabelle 11: Verteilung der T-Kategorie insgesamt und nach Alter
AP80 = Älteste 80 % (> 60,4 Jahre); JP20 = jüngste 20 % (< 60,4 Jahre)*

3.5.2 N-Stadien

Junge Patienten wiesen signifikant häufiger initial Lymphknotenmetastasen auf. Folgende Tabelle zeigt die absoluten und relativen Häufigkeiten des primären N-Stadiums.

	N0	N+	n	Chi2
Alle	11.014 46,5 %	12.656 53,5 %	23.670	p =
AP80	8.860 47,5 %	9.781 52,5 %	18.641	< 0,001
JP20	2.154 42,8 %	2.875 57,2 %	5.029	

*Tabelle 12: Verteilung der N-Kategorie insgesamt und nach Alter
AP80 = Älteste 80 % (>60,4 Jahre); JP20 = jüngste 20 % (<60,4 Jahre)*

3.5.3 M-Stadien

Analog zum primären N-Stadium ist auch das primäre M-Stadium signifikant häufiger positiv bei jungen Patienten.

	M0	M+	n	Chi2
Alle	16.107 69,3 %	7.129 30,7 %	23.236	p =
AP80	12.751 70,5 %	5.345 29,5 %	18.096	< 0,001
JP20	3.356 65,3 %	1.784 34,7 %	5.140	

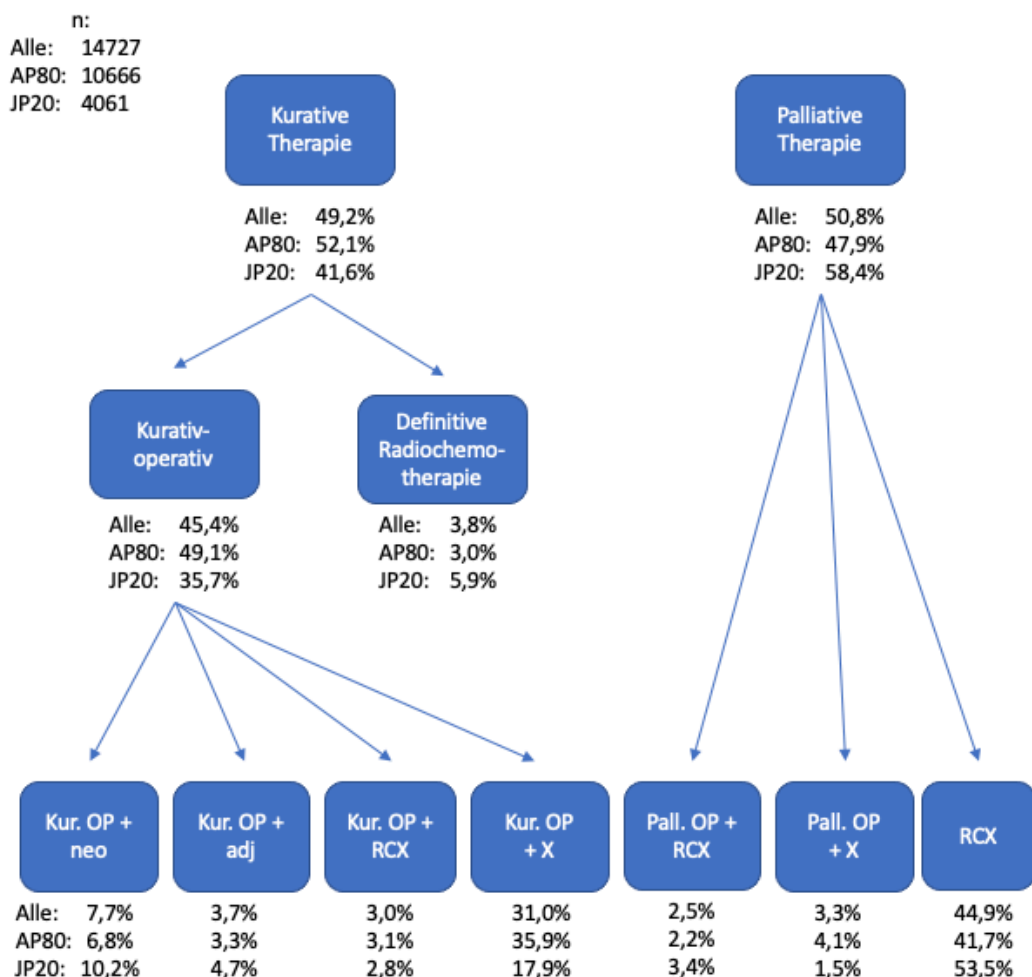
*Tabelle 13: Verteilung der M-Kategorie insgesamt und nach Alter
AP80 = Älteste 80 % (> 60,4 Jahre); JP20 = jüngste 20 % (< 60,4 Jahre)*

3.6 Die gewählte Therapieform – immer gleich?

Die Analyse der primären Therapieform zeigt signifikante Unterschiede zwischen den Altersgruppen. Während in der Gruppe JP20 nur 41,6 % der Patienten einer kurativ intendierten Therapie zugeführt wurden, war dies in der Gruppe AP80 bei 52,1 % der Patienten der Fall. Betrachtet man ausschließlich die kurativ-operative Therapie, ist der Unterschied noch größer (35,7 % vs. 49,1 %).

Der Anteil an Patienten, die primär einer palliativen Therapie zugeführt wurden, ist dementsprechend größer in der Gruppe JP20 (58,4 % vs. 47,9 %).

Folgendes Flussdiagramm zeigt die relativen Häufigkeiten der einzelnen primären Therapieformen in den Altersgruppen:



Chi2: p < 0,001

Abbildung 9: Flussdiagramm der gewählten Therapieformen mit relativen Häufigkeiten je Altersgruppe
 Kur. OP = kurative Operation ; Pall. OP = palliative Operation ; neo = neoadjuvante Therapie ;
 adj = adjuvante Therapie ; RCX = Radio-/Chemotherapie ; X = unbekannt ;
 AP80 = Älteste 80 % (> 60,4 Jahre); JP20 = jüngste 20 % (< 60,4 Jahre)

3.7 Überlebensanalysen

3.7.1 Gesamtüberleben

Das Überleben aller Patienten ab dem Diagnosezeitpunkt beträgt im Median 21,9 Monate (95 % Konfidenzintervall (KI): 21,3 / 22,3).

Die 5-Jahres-Überlebensrate (5-J-Ü) liegt bei 33,5 % (95 % KI: 32,9 / 34,1).

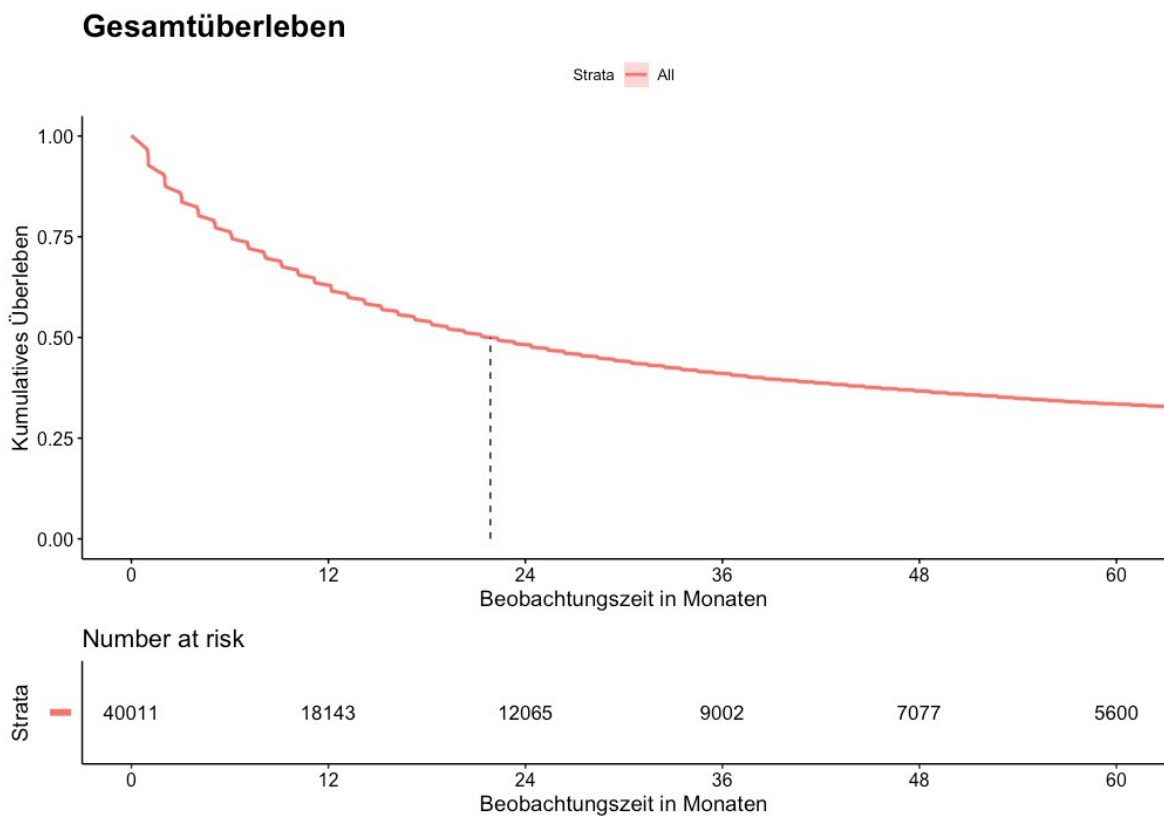


Abbildung 10: Gesamtüberleben der Studienpopulation

3.7.2 Überlebensanalyse der Altersgruppen

In der Gruppe JP20 beträgt das Überleben im Median 38,6 Monate (95 % KI: 34,6 / 42,8) und die 5-J-Ü 44,0% (95 % KI: 42,7 / 45,3).

Das mediane Überleben in der Gruppe AP80 ist signifikant kürzer und liegt bei 19,2 Monaten (95 % KI: 18,3 / 19,7), während die 5-J-Ü 30,6 % (95 % KI: 30,0 / 31,3) beträgt.

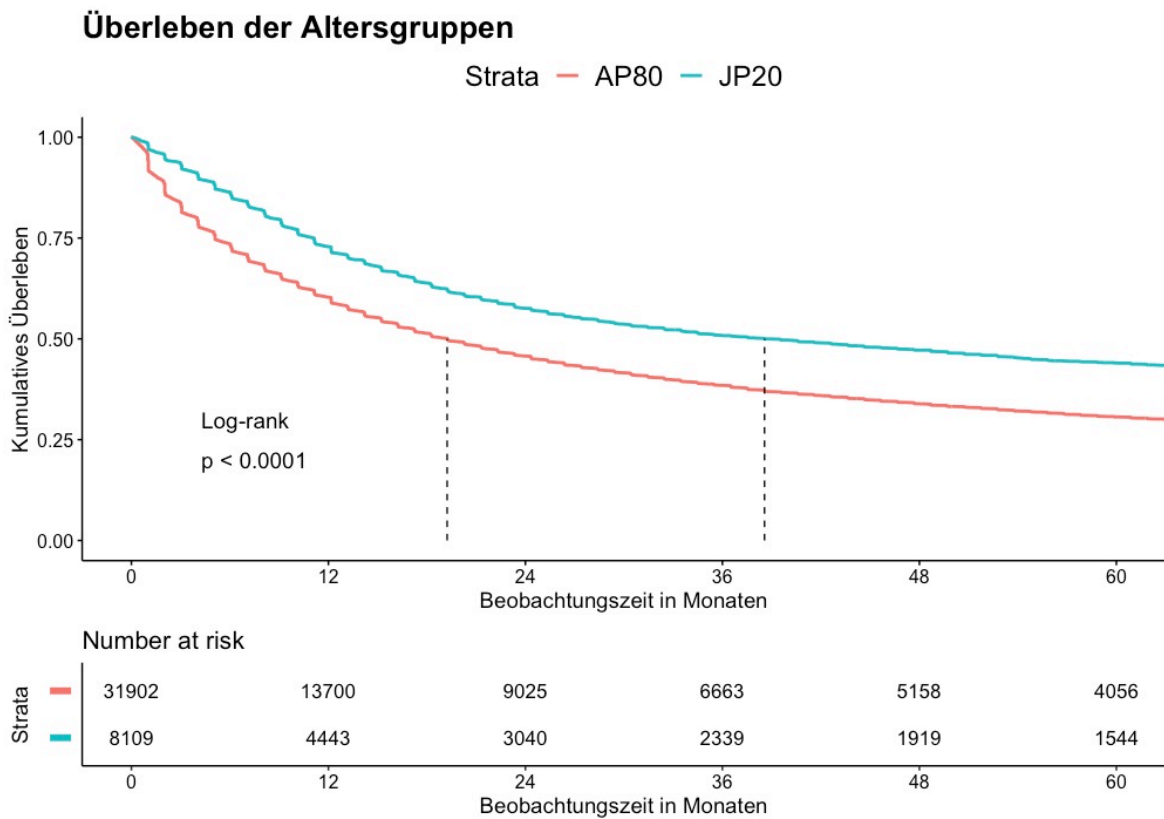


Abbildung 11: Gesamtüberleben nach Altersgruppen
 AP80 = Älteste 80 % (> 60,4 Jahre); JP20 = jüngste 20 % (< 60,4 Jahre)

3.7.3 Überleben in Abhängigkeit der Therapieform

3.7.3.1 Überleben aller kurativ-operativ behandelten Patienten

Das mediane Überleben aller kurativ-operativ behandelten Patienten beträgt 68,6 (95 % KI: 64,9 / 73,2) Monate, wobei 5,6 % dieser Patienten innerhalb von 90 Tagen postoperativ verstarben. Das mediane Überleben aller kurativ-operativ behandelten Patienten, welche mindestens 90 Tage postoperativ überlebt haben, beträgt 76,4 Monate (95 % KI: 70,6 / 82,6) und die 5-J-Ü liegt bei 56,0 % (95 % KI: 54,2 / 57,7).

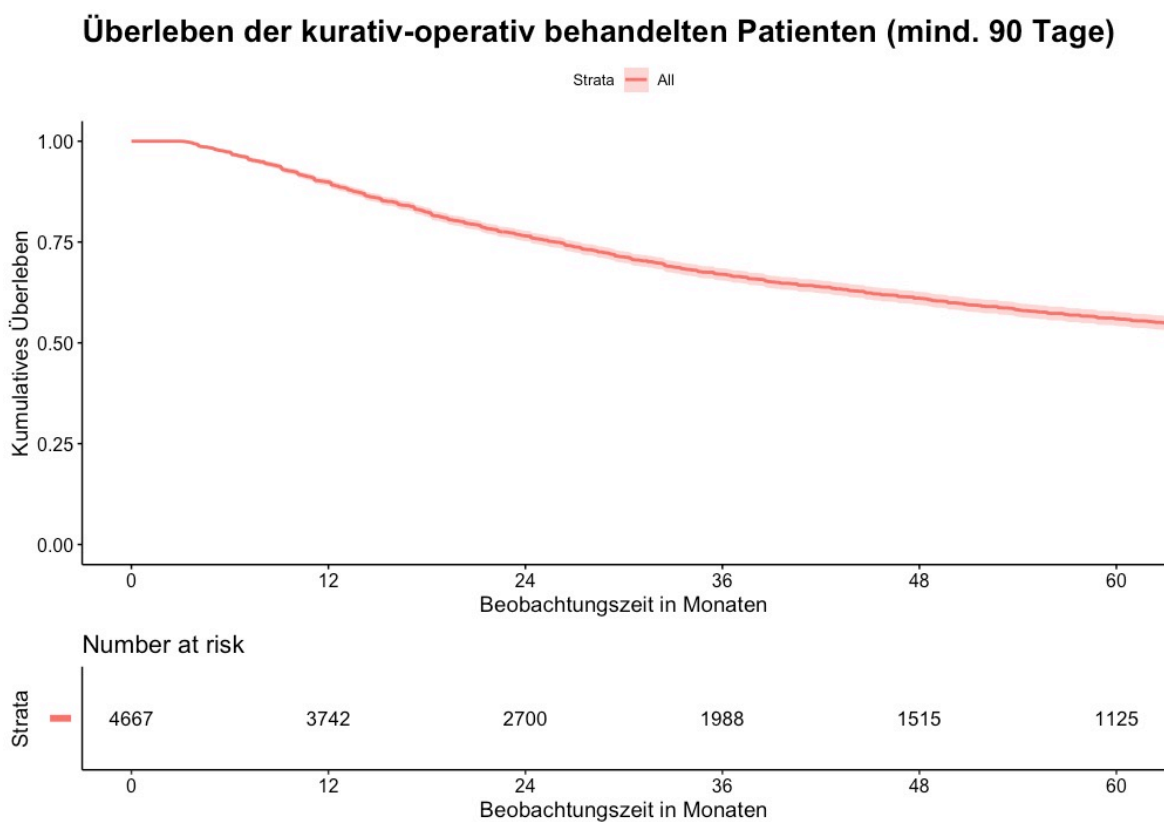


Abbildung 12: Gesamtüberleben aller kurativ-operativ behandelten Patienten (mind. 90 Tage)

3.7.3.2 Überleben der kurativ-operativ behandelten Patienten getrennt nach Alter

Die Analyse des Überlebens der kurativ-operativ behandelten Patienten zeigt signifikante Unterschiede zwischen den Altersgruppen.

Während in der Gruppe JP20 das mediane Überleben bei 113,7 Monaten (95 % KI: 100,0 / 149,1) liegt, beträgt dieses in der Gruppe AP80 60,7 Monate (95 % KI: 54,9 / 65,5). Die postoperative 90-Tages-Mortalität ist in der Gruppe AP80 signifikant höher (6,7 % vs. 1,9 %).

Auch nach Ausschluss aller Patienten, welche innerhalb von 90 Tagen postoperativ versterben, ist das mediane Überleben länger in der Gruppe JP20 und liegt bei 128,7 Monaten (95 % KI: 101,5 / 149,1), während es in der Gruppe AP80 68,2 Monate (95 % KI: 63,5 / 73,2) beträgt. Das 5-J-Ü liegt in der Gruppe JP20 bei 63,6 % (95 % KI: 60,0 / 66,9), in der Gruppe AP80 bei 53,5% (95 % KI: 51,5 / 55,5).

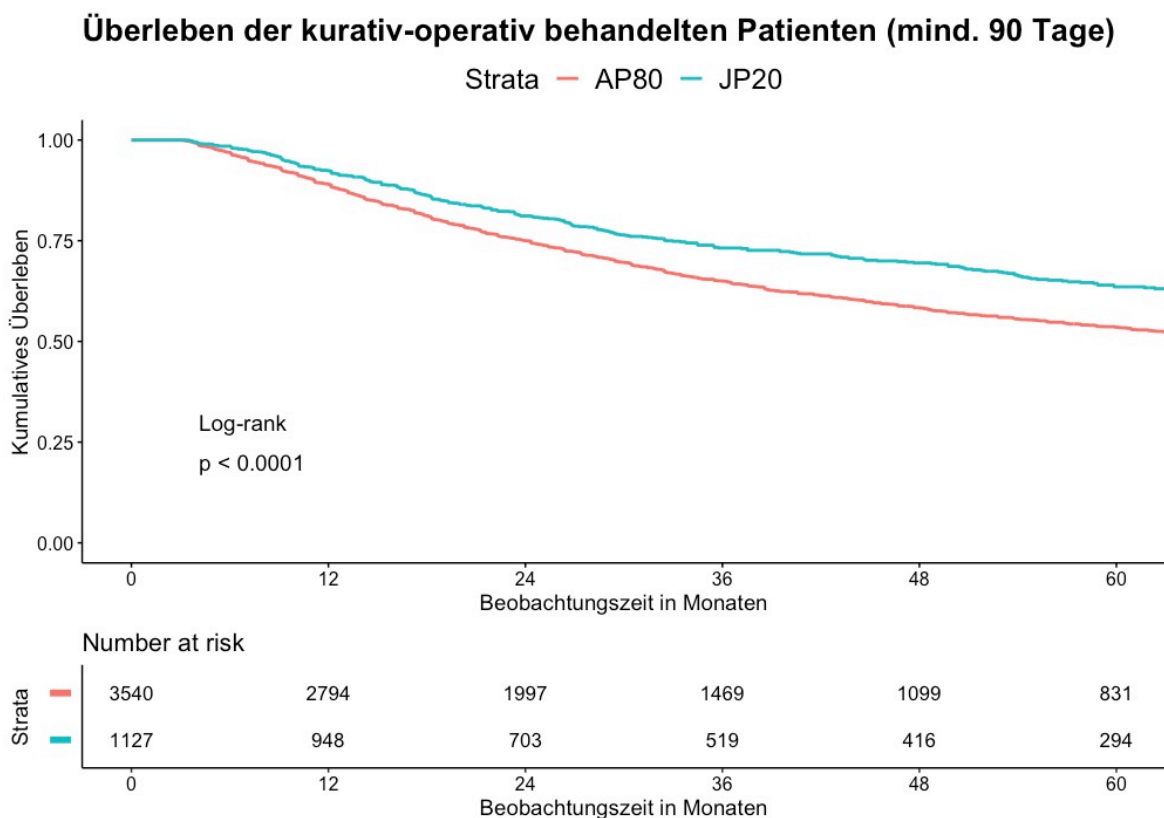


Abbildung 13: Gesamtüberleben der kurativ-operativ behandelten Patienten (mind. 90 Tage) nach Altersgruppen
AP80 = Älteste 80 % (> 60,4 Jahre); JP20 = jüngste 20 % (< 60,4 Jahre)

3.7.3.3 Überleben der palliativ behandelten Patienten

Patienten, die einer palliativen Therapie zugeführt werden, haben ein medianes Überleben von 15,0 Monaten (95 % KI: 14,2 / 15,3). Die 5-J-Ü beträgt 16,3 % (95 % KI: 15,0 / 17,6).

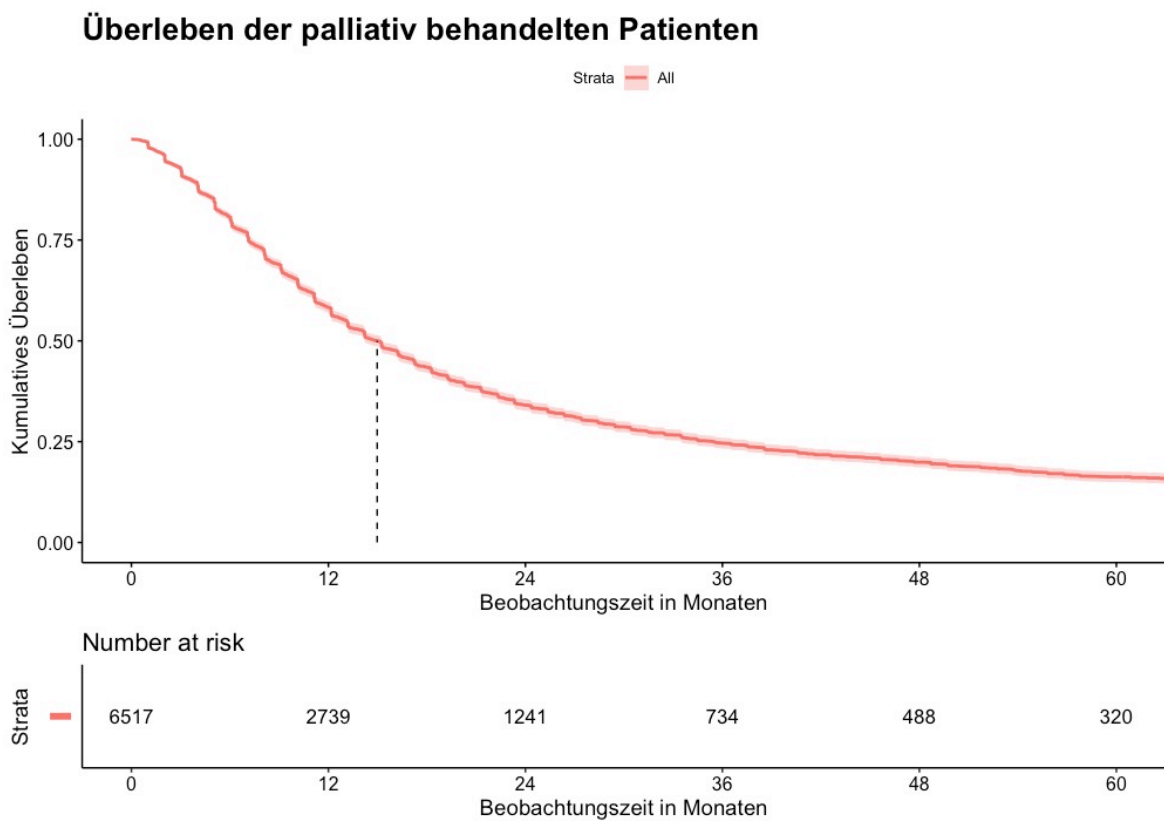


Abbildung 14: Gesamtüberleben aller palliativ behandelten Patienten

3.7.3.4 Überleben der palliativ behandelten Patienten getrennt nach Alter

Auch das Überleben palliativ behandelter Patienten unterscheidet sich signifikant zwischen den Altersgruppen, die Unterschiede sind jedoch geringer.

Das mediane Überleben ist in der Gruppe JP20 um zwei Monate länger (16,3 vs. 14,2 Monate). Die 5-J-Ü beträgt in der Gruppe JP20 19,5 % (95 % KI: 17,2 / 21,9), in der Gruppe AP80 14,6 % (95 % KI: 13,1 / 16,2).

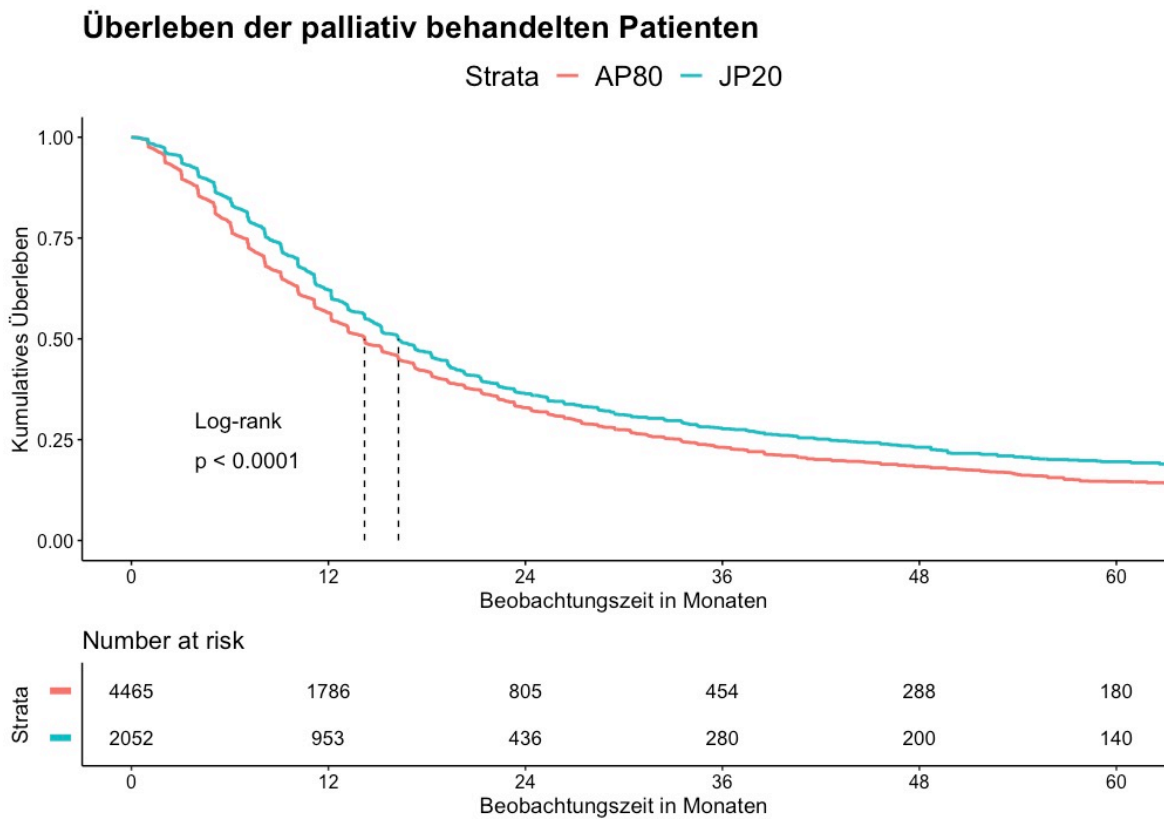


Abbildung 15: Gesamtüberleben aller palliativ behandelten Patienten nach Altersgruppen
AP80 = Älteste 80 % (> 60,4 Jahre); JP20 = jüngste 20 % (< 60,4 Jahre)

3.8 Welche Prädiktoren gibt es für den Krankheitsverlauf?

3.8.1 Ermittlung von Prädiktoren für den Krankheitsverlauf

In der folgenden Tabelle sind die für das Gesamtkollektiv univariat ermittelten Hazard Ratios (HR) aufgelistet. Es zeigt sich, dass – bis auf das Geschlecht – alle analysierten Variablen einen Einfluss auf den Krankheitsverlauf haben.

Univariate Regressionsanalyse				
	n dieser Analyse	Hazard Ratio	95 % Konfidenzintervall	p-Wert
Demographie	40.011			
Weiblich		1		
Männlich		0,98	0,95-1,00	0,087
AP80		1		
JP20		0,64	0,62-0,67	0,000
Tumorhistologie	39.683			
ACA		1		
CA		1,27	1,18-1,36	0,000
GIST		0,23	0,19-0,26	0,000
LYM		0,50	0,33-0,76	0,001
MEL		1,83	0,82-4,07	0,139
NET		0,36	0,31-0,41	0,000
OTH		1,80	1,56-2,08	0,000
SA		0,33	0,28-0,41	0,000
SCC		1,48	1,08-2,02	0,015
Histologischer Subtyp	22.363			
Intestinaler Typ		1		
Diffuser Typ		1,18	1,13-1,23	0,000
Siegelringzelliger Typ		1,01	0,97-1,06	0,567
Grading	33.967			
G1		0,44	0,40-0,47	0,000
G2		0,81	0,78-0,84	0,000
G3		1		
G4		1,22	1,12-1,32	0,000
T-Kategorie	21.278			
T1		0,38	0,35-0,40	0,000
T2		0,61	0,58-0,64	0,000
T3				
T4		1,63	1,54-1,71	0,000
N-Kategorie	20.892			
N0		1		
N+		2,13	2,04-2,22	0,000
M-Kategorie	20.268			
M0		1		
M+		3,75	3,60-3,91	0,000

Tabelle 14: Prädiktoren für eine Progression - Ergebnisse der univariaten Regressionsanalysen im Gesamtkollektiv

3.8.2 Welche Prädiktoren für den Krankheitsverlauf sind unabhängig?

In der folgenden Tabelle sind die multivariat ermittelten HRs für das Gesamtkollektiv, für die Gruppen AP80 und JP20 sowie in Abhängigkeit der Therapieform (kurativ-operativ vs. palliativ) dargestellt.

Die Analyse des Gesamtkollektivs zeigte, dass sowohl der histologische Subtyp, das Grading, die TumorgroÙe, das Nodalstadium, das Vorhandensein von Fernmetastasen als auch die Zugehörigkeit zur Gruppe JP20 unabhängige Prädiktoren für ein Versterben im Verlauf sind. Interessanterweise zeigt sich, dass die Zugehörigkeit zur Gruppe JP20 bei kurativ-operierten Patienten einen wesentlich stärkeren Einfluss auf den Krankheitsverlauf hat als bei palliativ behandelten Patienten (HR 0,58 vs. 0,80).

In den multivariaten Analysen der Gruppen JP20 und AP80 zeigten sich Unterschiede bei den ermittelten HR zwischen diesen. Das Vorliegen des T-Stadiums T1 ist beispielsweise bei jungen Patienten ein stärkerer Prädiktor als bei älteren Patienten (HR 0,31 vs. 0,55).

	Multivariate Regressionsanalyse Gesamtkollektiv			Stratifiziert nach Altersgruppen AP 80			A
	n = 8.976			n = 6.779			
	Hazard Ratio	95 % Konfidenz- intervall	p-Wert	Hazard Ratio	95 % Konfidenz- intervall	p- Wert	Hazard Ratio
Demographie							
Weiblich	1			1			1
Männlich	1,02	0,96-1,09	0,444	1,01	0,95-1,08	0,755	1,09
AP 80 / > 60,4 Jahre	1						
JP 20 / < 60,4 Jahre	0,61	0,56-0,65	0,000				
Histologischer Subtyp							
Intestinaler Typ	1			1			1
Diffuser Typ	1,13	1,04-1,23	0,003	1,13	1,04-1,24	0,007	1,15
Siegelringzelliger Typ	1,10	1,02-1,20	0,018	1,09	1,00-1,20	0,058	1,15
Grading							
G1	1,03	0,84-1,27	0,778	1,03	0,83-1,28	0,785	0,80
G2	0,94	0,86-1,02	0,157	0,96	0,87-1,05	0,352	0,80
G3	1			1			1
G4	1,33	1,15-1,55	0,000	1,27	1,06-1,52	0,009	1,44
T-Kategorie							
T1	0,49	0,44-0,55	0,000	0,55	0,49-0,62	0,000	0,31
T2	0,70	0,65-0,76	0,000	0,73	0,67-0,79	0,000	0,61
T3	1			1			1
T4	1,28	1,18-1,39	0,000	1,30	1,18-1,43	0,000	1,19
N-Kategorie							
N0	1			1			1
N+	1,53	1,42-1,65	0,000	1,58	1,45-1,71	0,000	1,38
M-Kategorie							
M0	1			1			1
M1	2,38	2,23-2,57	0,000	2,24	2,06-2,43	0,000	2,84

	Multivariate Regressionsanalyse Gesamtkollektiv			Stratifiziert nach Therapie: Kurativ-operativ Behandlung (mind. 90 Tage Überleben)			Strat. Pa
	n = 8.976			n = 1.467			
	Hazard Ratio	95 % Konfidenzintervall	p-Wert	Hazard Ratio	95 % Konfidenzintervall	p-Wert	Hazard Ratio
Demographie							
Weiblich	1			1			1
Männlich	1,02	0,96-1,09	0,444	1,02	0,87-1,20	0,792	1,03
AP 80 / > 60,4 Jahre	1			1			1
JP 20 / < 60,4 Jahre	0,61	0,56-0,65	0,000	0,58	0,47-0,70	0,000	0,80
Histologischer Subtyp							
Intestinaler Typ	1			1			1
Diffuser Typ	1,13	1,04-1,23	0,003	1,11	0,89-1,40	0,347	1,15
Siegelringzelliger Typ	1,10	1,02-1,20	0,018	1,20	0,96-1,51	0,117	1,01
Grading							
G1	1,03	0,84-1,27	0,778	0,99	0,59-1,66	0,970	0,94
G2	0,94	0,86-1,02	0,157	0,84	0,66-1,06	0,136	0,84
G3	1			1			1
G4	1,33	1,15-1,55	0,000	1,16	0,57-2,34	0,678	1,63
T-Kategorie							
T1	0,49	0,44-0,55	0,000	0,42	0,32-0,55	0,000	0,88
T2	0,70	0,65-0,76	0,000	0,69	0,57-0,83	0,000	0,81
T3	1			1			1
T4	1,28	1,18-1,39	0,000	1,33	1,01-1,76	0,041	1,14
N-Kategorie							
N0	1			1			1
N+	1,53	1,42-1,65	0,000	1,74	1,45-2,08	0,000	0,95
M-Kategorie							
M0	1			1			1
M1	2,38	2,23-2,57	0,000	2,17	1,63-2,89	0,000	2,01

Tabelle 15: Prädiktoren für eine Progression - Ergebnisse insgesamt und der nach Alter und Therapie stratifizierten multi

4 Diskussion

4.1 Allgemeines

Die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) gibt seit dem Jahr 2006 jährliche Inzidenzen für das Magenkarzinom an. Im Zeitraum zwischen 2006 und 2016 wurde in Deutschland in 176.420 Fällen die Diagnose Magenkarzinom (C16) gestellt (2,56).

Im Krebsregister der ADT sind 38.157 Patienten mit der Diagnose Magenkarzinom (C16) aus den Jahren 2006 bis 2016 enthalten, was mehr als einem Fünftel (21,6%) der gesamtdeutschen Patientenpopulation im betreffenden Zeitraum entspricht. Zusätzlich dazu enthält das ADT-Krebsregister Patientendaten aus den Jahren 2000 bis 2005.

In der vorliegenden Studie wurden Patientendaten aus dem Krebsregister der ADT analysiert. Dabei wurden lediglich Patientendaten mit den ICD-10 Codes C16.1 – C16.9 analysiert, Patienten mit der Diagnose eines Kardiakarzinoms (C16.0) wurden nicht berücksichtigt. Insgesamt wurden somit 46.110 Patientendaten mit der Diagnose Magenkarzinom (C16.1 – C16.9) aus den Jahren 2000 bis 2016 ausgewertet.

Das Ziel der Studie war die Untersuchung des klinisch oftmals beschriebenen Kollektivs von jungen Patienten mit Magenkarzinom. Anhand der histologischen Subtypen konnten wir eine Patientenpopulation definieren, welche die jüngsten 20 % des Gesamtkollektivs darstellt und Patienten unter 60,4 Jahren beinhaltet. Diese „junge“ Patientengruppe zeichnet dadurch aus, dass bei nahezu der Hälfte der Patienten ein Siegelringzell-Karzinom diagnostiziert wurde. Der Vergleich dieser jungen Gruppe (JP20) mit den restlichen Patienten (AP80) zeigte für die Gruppe JP20 höhere Tumorstadien und dadurch bedingt die seltenere Durchführung einer kurativen Therapie. Nichtsdestotrotz konnten für die Gruppe JP20 statistisch signifikante Überlebensvorteile nachgewiesen werden. Die Zugehörigkeit zur Gruppe JP20 stellt einen positiven unabhängigen Prädiktor für das Überleben dar.

4.2 Der junge Patient – ist eine Definition möglich?

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, wird die Definition des „jungen Patienten“ mit Magenkarzinom in Studien sehr unterschiedlich gehandhabt. Die meisten Studien gleichen sich jedoch dahingehend, dass das Alter allein oder die Zugehörigkeit zu einer bestimmten Alterskohorte (bspw. jüngste 5 %) als alleiniges Definitionskriterium für den „jungen Patienten“ berücksichtigt wird, wodurch sich – aufgrund der ein-gipfligen Altersverteilung und, da es kein logisches Alter für die Definition von Patienten als „jung“ gibt – eine gewisse Heterogenität bei den Altersgrenzen ergibt (43,46–48). Uns ist nur eine weitere Studie bekannt, welche neben dem Alter auch weitere Faktoren, in diesem Falle Überlebensunterschiede, zur Definition von jungen Patienten berücksichtigt (44) .

In der vorliegenden Studie wurde nun versucht, das Kollektiv von jungen Patienten über weitere Merkmale als ausschließlich das Alter zu definieren. Aufgrund der klinischen Erfahrung, dass junge Patienten tendenziell aggressive Tumoren aufweisen, wurden dabei insbesondere histopathologische Merkmale berücksichtigt.

Schlussendlich gelang es, mithilfe der deutlichen Unterschiede bei den Häufigkeiten der histologischen Subtypen in verschiedenen Altersgruppen ein histopathologisches Kriterium als Grundlage für die Definition des „jungen Patienten“ zu nutzen.

Das auf dieser Definition beruhende Kollektiv von jungen Patienten bildet die jüngsten 20 % aller Patienten mit Magenkarzinom ab und ist mit einem medianen Alter von 52,8 Jahren nur geringfügig älter als die in anderen Studien analysierten Kollektive junger Patienten.

4.3 Unterscheiden sich junge Patienten bzgl. der Geschlechtsverteilung?

Die Analyse der Geschlechtsverteilung in den Gruppen JP20 und AP80 ergab einen signifikant niedrigeren Frauenanteil in der Gruppe JP20 (43,0 % vs. 45,4 %). Das Verhältnis männlicher zu weiblichen Patienten liegt in der Gruppe JP20 bei 1,33 und in der Gruppe AP80 bei 1,20. Dies erscheint zunächst widersprüchlich im Vergleich zu zahlreichen anderen Studien, in denen bei jungen Patienten ein erhöhter Frauenanteil nachgewiesen werden konnte.

Eine italienische Studie wies beispielsweise einen signifikant höheren Anteil von Frauen in der jungen Gruppe (< 45 Jahre) im Vergleich zu einer Kontrollgruppe (46-75 Jahre) nach (57 % vs. 36,3 %) (43), wohingegen in einer japanischen Studie der Frauenanteil im Kollektiv junger Patienten (< 40 Jahre) mit 47,1 % und in der Vergleichsgruppe (60-69 Jahre) mit 28,6 % angegeben wird (48). Auch eine von Kong et al. veröffentlichte Metaanalyse (45) von neun Einzelstudien weist einen signifikant erhöhten Frauenanteil bei jungen Patienten (< 45 Jahre) im Vergleich zu älteren Patienten (> 45 Jahre) nach (Verhältnis m/w: 1,15 vs. 2,25).

Überraschend ist der niedrigere Frauenanteil in der Gruppe JP20 vor dem Hintergrund, dass in dieser Gruppe deutlich mehr siegelringzellige Tumoren als in der Gruppe AP80 vorliegen und siegelringzellige Tumoren bekanntermaßen gehäuft bei Frauen auftreten (27). Auch in dieser Studie liegt der Frauenanteil bei siegelringzelligen Karzinomen höher (53,4 %) als beim diffusen Typ (50,0 %) und beim intestinalen Typ (40,8 %).

Die Vermutung, dass die Unterschiede möglicherweise dadurch bedingt sind, dass der Datensatz dieser Studie nicht ausschließlich Adenokarzinome, sondern auch andere Entitäten des Magenkarzinoms beinhaltet, konnte in einer zusätzlichen Analyse entkräftet werden. Berücksichtigt man ausschließlich Adenokarzinome, liegt die Rate weiblicher Patienten in der Gruppe JP20 (42,6 %) ebenfalls niedriger als in der Gruppe AP80 (45,2 %).

In einer Studie von Al-Refaie et al., welche Daten aus dem amerikanischen SEER-Register auswertet, wurde interessanterweise beobachtet, dass der Frauenanteil bei Patienten unter 45 Jahren (43,4 %) sowie bei Patienten über 70 Jahren (42,4 %) annähernd gleich ist, während in der Gruppe mit Patienten zwischen 45 und 70 Jahren der Frauenanteil lediglich 32,1 % beträgt (57). Bei einer Auswertung der in dieser Studie untersuchten Patientenpopulation konnte diese Beobachtung bestätigt werden. Während bei Patienten unter 45 Jahren der Frauenanteil 51,8 % und bei Patienten über 70 Jahren 48,3 % beträgt, liegt dieser in der Gruppe zwischen 45 und 70 Jahren bloß bei 39,4 %.

Diese neue Gruppe von Patienten unter 45 Jahren ist besser vergleichbar mit den jungen Gruppen in den oben genannten Studien. Überraschenderweise zeigt sich bei dieser Gruppe – im Gegensatz zur Gruppe JP20 – ebenfalls ein Frauenanteil von über 50 %. Die zunächst im Vergleich zu anderen Studien widersprüchlich

erscheinenden Anteile weiblicher Patienten scheinen also in der unterschiedlichen Altersstruktur begründet zu liegen.

4.4 Was unterscheidet den jungen Patienten histopathologisch?

4.4.1 Histologie

Auch wenn in dieser Arbeit sowohl bei jungen als auch bei alten Patienten das Adenokarzinom die weitaus häufigste histologische Entität des Magenkarzinoms ist, konnte im Vergleich der relativen Häufigkeiten anderer histologischer Entitäten für die Gruppe JP20 ein signifikant häufigeres Auftreten von Gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) sowie von Neuroendokrinen Tumoren (NET) nachgewiesen werden.

Das weitaus häufigere Auftreten von Adenokarzinomen im Vergleich zu anderen histologischen Varianten ist bekannt (2,18). Während das Robert-Koch-Institut (RKI) die relative Häufigkeit von GIST und NET auf jeweils 4-5 % beziffert (2), liegt der Anteil dieser Entitäten in unserem Kollektiv niedriger, insbesondere in der Gruppe AP80. Eine mögliche Ursache hierfür ist der unterschiedliche Einschlusszeitraum. Während das RKI ausschließlich Patientendaten aus den Jahren 2015 und 2016 berücksichtigt, sind in dieser Arbeit Patienten aus den Jahren 2000 bis 2016 eingeschlossen. Die in verschiedenen epidemiologischen Studien beschriebene Zunahme sowohl von GIST (58) als auch von NET (59,60) in den letzten Jahren könnte für den höheren Anteil dieser beiden Entitäten in der RKI-Studie verantwortlich sein.

Zu möglichen Unterschieden des prozentualen Anteils der einzelnen histologischen Entitäten in verschiedenen Altersgruppen ist die Studienlage überschaubar. Dies liegt insbesondere daran, dass die meisten Studien, welche sich beim Magenkarzinom mit jungen Patientengruppen befassen, ausschließlich Adenokarzinome des Magens berücksichtigen oder nicht näher auf histologische Unterschiede zwischen den Altersgruppen eingehen.

Vergleicht man jedoch beispielsweise die altersspezifischen Erkrankungsrate vom Magenkarzinom insgesamt (2) mit denen bei GIST (61), zeigt sich zwar sowohl beim Magenkarzinom insgesamt als auch bei GIST eine Zunahme der Erkrankungsrate

mit steigendem Alter – die Unterschiede zwischen verschiedenen Altersgruppen sind bei GIST jedoch geringer.

Zudem liegt in verschiedenen Studien sowohl für GIST (58,62) als auch für NET (59,60) das mediane Alter bei Diagnose unterhalb des medianen Alters beim Magenkarzinom insgesamt (2).

4.4.2 Histologischer Subtyp

Der Vergleich des Anteils der verschiedenen histologischen Subtypen zwischen den Gruppen JP20 und AP80 zeigte deutliche Unterschiede, insbesondere in Hinblick auf die Häufigkeit des Siegelringzell-Karzinoms. Das häufigere Auftreten von Siegelringzell-Karzinomen in der Gruppe JP20 macht sich auch im niedrigeren medianen Alter von Patienten mit Siegelringzell-Karzinom im Vergleich zu Patienten mit intestinalem Typ bemerkbar.

Eine Korrelation zwischen jungem Alter und vermehrtem Auftreten von Siegelringzell-Karzinomen konnte auch in anderen Arbeiten nachgewiesen werden. In der Studie von Lipham et al. lag der Anteil von Siegelringzell-Karzinomen in der jungen Gruppe bei 88,4 %, während der Anteil in der Kontrollgruppe bei 32,2 % lag (46). Damit lag der Anteil an Siegelringzellkarzinomen in der jungen Patientengruppe nochmals wesentlich höher als in dieser Arbeit, was unter anderem durch das jüngere Durchschnittsalter (36,3 Jahre) bei Lipham et al. bedingt sein könnte.

Ein vermehrtes Vorkommen von Siegelringzell-Karzinomen bei jungen Patienten konnte ebenfalls in einer koreanischen Studie gezeigt werden, wobei der Anteil von Siegelringzell-Karzinomen hier in der jungen Gruppe (< 45 Jahre) bloß bei 31,8 % lag (47). Der Anteil von siegelringzelligen Karzinomen in der Gruppe von Patienten zwischen 45 und 70 Jahren lag in dieser Studie jedoch ebenfalls nur bei 14,8 %. Diese doch erheblichen Unterschiede des prozentualen Anteils können zum einen durch geografische/ethnische Unterschiede in der Häufigkeit von Siegelringzell-Karzinomen erklärt werden, da beispielsweise in der Studie von Lipham et al. sehr viele Amerikaner mit hispanischen Wurzeln eingeschlossen wurden und für diese Patientengruppe ein vermehrtes Auftreten von Siegelringzell-Karzinomen beschrieben ist (28,63–65). Andererseits können die Unterschiede auch durch möglicherweise verschiedene bzw. verschieden angewandte, sich im Wandel

befindende Klassifikationssysteme für histologische Typen des Magenkarzinoms (insbesondere auch für Siegelringzell-Karzinome) bedingt sein (28,66,67), wodurch es zu einem Anstieg der Häufigkeit von Siegelringzell-Karzinomen kommt.

Vergleicht man ausschließlich das mittlere oder mediane Alter von Patienten mit Siegelringzellkarzinomen mit anderen Formen des Magenkarzinoms, konnte – wie auch in dieser Arbeit – in weiteren Studien gezeigt werden, dass Patienten mit Siegelringkarzinomen des Magens im Durchschnitt jünger sind als Patienten mit Magenkarzinom ohne Siegelringzell-Komponente (28,68,69).

Auch der diffuse Typ des Magenkarzinoms liegt in der Gruppe JP20 signifikant häufiger vor als in der Gruppe AP80. Der Unterschied zwischen den Altersgruppen fällt verglichen mit siegelringzelligen Karzinomen jedoch geringer aus. Eine Korrelation des diffusen Typs nach Laurén mit jungem Patientenalter ist bereits bekannt, so konnten beispielsweise Santoro et al. in der jungen Gruppe ein signifikant häufigeres Auftreten des diffusen Typen nachweisen (73,0 vs. 42,7 in der Vergleichsgruppe) (43). Der bei Santoro et al. im Vergleich zu der vorliegenden Studie wesentlich höhere Anteil des diffusen Typen in der jungen Gruppe ist dadurch erklärbar, dass Santoro et al. gemäß der Lauren-Klassifikation nur den intestinalen, den diffusen Typen sowie undifferenzierte Karzinome unterschieden (28). Das Siegelringkarzinom stellte keine eigene Entität dar und ist somit vermutlich in über 95 % der Fälle (70) als diffuser Typ klassifiziert worden. Auch in der Studie von Park et al. konnte ein höherer Anteil des diffusen Typen sowie des Siegelringkarzinoms bei jungen Patienten gezeigt werden. (47)

4.4.3 Grading

Die Analyse des Differenzierungsgrads zeigte Unterschiede zwischen den Gruppen JP20 und AP80, wobei in der jungen Gruppe signifikant häufiger schlecht differenzierte Tumoren (G3/4) vorliegen.

Dies deckt sich mit den Ergebnissen aus zahlreichen anderen Studien, in denen dieses Phänomen ebenfalls beschrieben wurde. Kong et al. geben in ihrer Metaanalyse beispielsweise die Rate schlecht differenzierter Karzinome bei jungen Patienten mit 78,98% und bei älteren Patienten mit 46,43 % an (45). Lipham et al. geben in ihrer Arbeit ebenfalls für junge Patienten ein häufigeres Auftreten schlecht differenzierter Tumoren im Vergleich zur Kontrollgruppe an (95,9 % vs. 74,4 %). Die

Unterschiede zu Lipham et al. könnten an der höheren Rate siegelringzelliger Tumoren in der jungen Gruppe (88,4 %) bei Lipham et al. liegen, da siegelringzellige Karzinome des Magens mit einem höheren Grading assoziiert sind (71).

Auch in unserem Kollektiv liegt bei Siegelringkarzinomen deutlich häufiger der Differenzierungsgrad G3 vor als beim Intestinalen Typen (92,1 % vs. 42,2 %).

Auch in der Analyse von Daten aus einem amerikanischen Krebsregister nimmt die Häufigkeit schlecht differenzierter Tumoren mit steigendem Alter ab (57).

4.5 Zeigen junge Patienten Unterschiede beim primären Tumorstadium?

Die Analyse des primären Tumorstadiums zeigte in der Gruppe JP20 signifikant höhere Stadien in allen Kategorien der TNM-Klassifikation. Diese Beobachtung wurde auch in zahlreichen anderen Studien gemacht, wofür verschiedene Gründe aufgeführt wurden (43,44,46,48).

Zum einen könnte aufgrund der geringeren Inzidenz des Magenkarzinoms im jungen Alter der Verdacht auf das Vorliegen und somit die Diagnose einer solchen Erkrankung verzögert gestellt werden, woraus ein höheres primäres Tumorstadium resultiert (46).

Weiterhin finden sich, sowohl in dieser Arbeit als auch in der Literatur beschrieben, bei jüngeren Patienten häufiger biologisch aggressive Tumorarten, insbesondere Siegelringzell-Karzinome (46,47) sowie Magenkarzinome des diffusen Typs nach Laurén (43,45). Außerdem ist junges Patientenalter mit einer höheren Rate schlecht differenzierter Tumoren assoziiert (44–46). Diese histopathologischen Besonderheiten bei jungen Patienten könnten ebenso zu initial bereits fortgeschrittenen Tumorstadien führen.

Laut Takatsu et al. ist dabei insbesondere das vermehrte vertikale Wachstum undifferenzierter Tumoren sowie von Magenkarzinomen des diffusen Typs für das vermehrte Auftreten von Lymphknotenmetastasen bei diesen Tumorarten verantwortlich (48).

Außerdem ist in verschiedenen Studien ein vermehrtes Auftreten von peritonealen Metastasen bei jungen Patienten beschrieben worden. Auch für die Gruppe JP20 konnte in einer zusätzlichen Analyse gezeigt werden, dass – neben generell vermehrtem Auftreten von Fernmetastasen – insbesondere peritoneale Metastasen im Vergleich zur Gruppe AP80 vermehrt vorliegen. So sind in der Gruppe JP20

38,7 % aller Fernmetastasen peritoneal gelegen, wohingegen dies in der Gruppe AP80 nur bei 32,2 % aller Fernmetastasen der Fall ist. In der Gruppe AP80 liegen dafür vergleichsweise häufiger hepatische Metastasen vor (40,6 % vs. 24,8 %). Die unterschiedliche örtliche Verteilung der Fernmetastasen könnte – analog zur Begründung durch Takatsu et al. – durch eine vermehrte Metastasierung per continuitatem aufgrund des vermehrten vertikalen Wachstums von diffusen und undifferenzierten Magenkarzinomen bedingt sein.

4.6 Die gewählte Therapieform – immer gleich?

Der Vergleich der gewählten Therapieformen zwischen den Gruppen JP20 und AP80 ergab, dass in der Gruppe JP20 Patienten deutlich seltener einer kurativ-operativen Therapie zugeführt wurden als in der Gruppe AP80 (41,6 % vs. 52,1 %). Bei Therapien in palliativer Intention verhält es sich dementsprechend umgekehrt. Dass Patienten der Gruppe JP20 seltener einer kurativ-operativen Therapie zugeführt werden, erscheint aufgrund des fortgeschrittenen Tumorstadiums bei Diagnose, welches maßgeblich über die gewählte Therapie entscheidet, plausibel. Der doch deutliche Unterschied zwischen den Gruppen AP80 und JP20 verwundert dennoch, da die absoluten prozentualen Unterschiede insbesondere bei primärem T- und M-Stadium (als mögliche Kontraindikationen für eine kurative Therapie) geringer ausfallen als die Unterschiede bei den gewählten Therapieformen. Zudem sollten bei vergleichbaren Stadien tendenziell mehr junge Patienten einer kurativen Therapie zugeführt werden können, da tendenziell weniger Komorbiditäten und somit Kontraindikation einer kurativen Therapie vorliegen als bei älteren Patienten. Die Arbeit von Al-Refaie et al., welche Registerdaten aus dem amerikanischen SEER-Register aus den Jahren 1988-2006 auswertet, zeigt ebenfalls, dass Patienten unter 45 Jahren signifikant seltener kurativ-operativ behandelt werden als Patienten zwischen 45 und 70 Jahren (55,5 % vs. 58,3 %), jedoch signifikant häufiger als Patienten über 70 Jahren (50,1 %) (57). Diese Unterschiede wurden auf alters- und stadienbedingte Effekte zurückgeführt. Diese Ergebnisse sind jedoch – aufgrund der verschiedenen Alterszusammensetzungen der Gruppen – nur begrenzt mit der Gruppe JP20 vergleichbar. Auch in einer zusätzlichen Analyse der gewählten Therapieform, in welcher zur Studie von Al-Refaie et al. analoge Altersgruppen gebildet wurden, konnten die Ergebnisse nicht reproduziert werden.

Die Rate kurativ-operativer Therapien lag in der jungen Gruppe (< 45 Jahre) bei 29,1 %, in der mittelalten Gruppe (45 bis 70 Jahre) bei 40,0 % und bei Patienten über 70 Jahren bei 52,9 %.

In der Studie von Santoro et al. konnte wiederum gezeigt werden, dass bei gleichen Stadien bei jungen Patienten häufiger, wenn auch nicht statistisch signifikant, eine operative Resektion des Tumors durchgeführt wurde als bei älteren Patienten (43). Die Rate kurativer R0-Resektionen lag bei jungen Patienten jedoch signifikant niedriger (64 % vs. 81,5 %), was auf das häufigere Vorliegen von Stadium IV nach UICC bei jungen Patienten zurückgeführt wurde.

Warum also letztendlich in der Gruppe JP20 Patienten seltener einer kurativ-operativen Therapie zugeführt werden, kann mit den vorliegenden Daten der klinischen Krebsregister nicht abschließend beantwortet werden.

4.7 Unterscheidet sich die Prognose zwischen jungen und alten Patienten?

In der Analyse der Überlebensdaten konnte gezeigt werden, dass für Patienten der Gruppe JP20 das Überleben signifikant länger ist als für Patienten der Gruppe AP80. Dies überrascht angesichts der Tatsache, dass Patienten der Gruppe JP20 aggressivere Tumoren, ein höheres Grading sowie fortgeschrittene Tumorstadien aufweisen und deutlich seltener einer kurativ-operativen Therapie zugeführt werden. Zudem wurde in manchen Studien beobachtet, dass das Überleben junger Patienten schlechter ist (44,46). In einer Studie von Lipham et al. lag beispielsweise das mediane Überleben junger Patienten (≤ 45 Jahre) deutlich unterhalb des medianen Überlebens der Vergleichsgruppe mit Patienten über 45 Jahren (11,7 vs. 41,0 Monate) (46).

Andere Studien zeigten wiederum bei vergleichbaren Tumorstadien, dass die Prognose junger Patienten mit der Kontrollgruppe vergleichbar oder sogar besser ist (47,57), sodass meist nicht das Alter an sich, sondern die histopathologischen und klinischen Unterschiede als entscheidend für die Prognose genannt wurden. Deswegen plädierten unter anderem Al-Refaie et al. in der Diskussion einer großen amerikanischen Registerstudie dafür, primär von einer stadienabhängigen und nicht von einer altersabhängigen Prognose auszugehen (57).

Tatsächlich konnte in dieser Studie jedoch mittels einer multivariaten Cox-Regressionsanalysen gezeigt werden, dass die Zugehörigkeit zur jungen Gruppe

(JP20) nicht bloß keinen Nachteil, sondern einen unabhängigen positiven Prädiktor darstellt, welcher die Wahrscheinlichkeit des Versterbens im Verlauf deutlich und signifikant reduziert (HR 0,61).

Diese Beobachtung wurde auch in einer Studie von Nie et al. (68) gemacht, in welcher, wie bei Al-Refaie et al., Daten aus dem amerikanischen Krebsregister SEER ausgewertet wurden. Es wurden jedoch nur Patienten mit Siegelringzellkarzinomen des Magens berücksichtigt. Nie et. al geben für die junge Gruppe (< 45 Jahre) den Referenzwert 1, für die mittelalte Gruppe (45 – 74 Jahre) eine Hazard Ratio von 1,144 und für die alte Gruppe (> 74 Jahre) eine Hazard Ratio von 1,841 an.

In unserer Studie konnte gezeigt werden, dass die Überlebensunterschiede zugunsten der Gruppe JP20 sogar noch stärker ausfallen, wenn man ausschließlich kurativ-operativ behandelte Patienten berücksichtigt. Dementsprechend stellt bei diesem Patientenkollektiv (nach Ausschluss aller Patienten, die innerhalb von 90 Tagen postoperativ versterben) die Zugehörigkeit zur Gruppe JP20 einen noch stärkeren positiven Prädiktor dar. Die Hazard Ratio liegt in diesem Falle bei 0,59. Mögliche Gründe für die größeren Überlebensunterschiede bei kurativ-operativ behandelten Patienten könnten beispielsweise eine höhere Toleranz gegenüber einer möglicherweise begleitenden Chemotherapie und – im Falle einer erfolgreichen Krebsbehandlung – geringeres nicht-krebsbedingtes Versterben im Verlauf sein.

Auch in weiteren Studien konnte gezeigt werden, dass insbesondere bei kurativ-operativer Behandlung junge Patienten ein verbessertes Überleben aufweisen. In einer Studie von Park et al. (47) konnte gezeigt werden, dass ausschließlich bei kurativ resezierten Magenkarzinomen ein signifikanter Überlebensvorteil für junge Patienten (≤ 45 Jahre) bestand, während ansonsten keine Unterschiede bei den 5-Jahres-Überlebensraten bestanden. Da bei jungen Patienten häufiger aggressive Tumorarten wie Siegelringzell-Karzinome oder undifferenzierte Adenokarzinome vorlagen, diskutieren Park et al. im Gegensatz zu anderen Studien, dass diese histologischen Besonderheiten keine unabhängigen prognostischen Faktoren bei jungen oder alten Patienten mit Magenkarzinom sind (47).

Auch in der Arbeit von Isobe et al. (72) wurde die besondere Bedeutung kurativ-operativer Behandlung bei jungen Patienten mit Magenkarzinom gezeigt. Hier war bei Nicht-Berücksichtigung der gewählten Therapie die 5-Jahres-Überlebensrate

bei jungen Patienten (≤ 40 Jahre) signifikant niedriger als in der Vergleichsgruppe (> 40 Jahre) (57,8 % vs. 64,3 %). In der Analyse von ausschließlich kurativ-operativ behandelten Patienten lagen jedoch, wenn auch nicht statistisch signifikant, Überlebensunterschiede zugunsten der jungen Patienten vor (88,0 % vs. 85,8 %). In einer Studie von Chen et al. (73), in welcher Patientendaten aus dem amerikanischen Krebsregister SEER analysiert wurden, konnte bei kurativ-operativ behandelten Patienten ebenfalls ein positiver Einfluss des Alters auf die krebsspezifische 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit nachgewiesen werden. Diese lag in den Gruppen mit Patienten unter 45 Jahren und zwischen 46-55 Jahren bei jeweils 60,3 % und damit höher als in den Vergleichsgruppen mit Patienten zwischen 66-75 Jahren (59,2 %) und über 76 Jahren (56,0 %). Zudem konnte per multivariater Cox-Regressionsanalyse gezeigt werden, dass die Hazard Ratio mit steigendem Patientenalter kontinuierlich und signifikant ansteigt, von 0,877 bei Patienten unter 45 bis hin zu 1,535 bei Patienten über 76 Jahren. Patienten zwischen 56 und 65 Jahren dienten dabei als Referenzgruppe.

Die Gruppen mit Patienten unter 45 Jahren und zwischen 46 und 55 Jahren entsprachen dabei zusammen circa den jüngsten 20 % des Kollektivs und sind somit gut vergleichbar mit der Gruppe JP20 dieser Studie. Die geringeren Unterschiede zwischen den verschiedenen Gruppen bei den 5-Jahres-Überlebensrate im Vergleich zu dieser Studie (JP20: 63,6 %, AP80 53,5 %) könnten dadurch bedingt sein, dass ausschließlich das krebsspezifische Überleben analysiert wurde. Chen et al. sehen die Überlebensvorteile junger Patienten einerseits in einer höheren Toleranz gegenüber einer potentiell begleitenden Chemotherapie begründet. Andererseits erlaube der bessere physische Zustand eine schnellere postoperative Rückkehr gastrointestinaler Funktionen, zudem verringere dieser die Wahrscheinlichkeit möglicher Komplikationen (73). Die selteneren post-operativen Komplikationen könnten sich wiederum positiv auf das onkologische Outcome und somit die Prognose der Patienten auswirken (74–76). Auch bei palliativ behandelten Patienten sind sowohl das mediane Überleben signifikant länger (16,3 vs. 14,2 Monate) als auch die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit höher (19,5 % vs. 14,6 %) in der Gruppe JP20 als in der Gruppe AP80. Die Zugehörigkeit zur Gruppe JP20 ist bei palliativ behandelten Patienten jedoch verglichen mit kurativ-operativ behandelten Patienten ein weniger starker Prädiktor für das Versterben im Verlauf (Hazard Ratio 0,80 vs. 0,58).

Die Abhängigkeit der Mortalität vom Alter des Patienten bei palliativem Setting konnte auch in einer Studie von Yang et al. (77) nachgewiesen werden, in welcher ebenfalls Daten aus dem SEER-Register analysiert wurden. Yang et al. konnten zeigen, dass bei Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom die Hazard Ratio von Patienten unter 55 Jahren im Vergleich zur Referenzgruppe von Patienten im Alter zwischen 55 und 64 Jahren signifikant niedriger war (18-44 Jahre: HR 0,806; 45-54 Jahre: HR 0,920), während bei Patienten ab 65 Jahren die Hazard Ratio signifikant höher lag (65-74 Jahre: HR 1,119; > 74 Jahre: HR 1,395). Somit war das Alter (nach Durchführung einer palliativen Operation) der zweitstärkste Prädiktor für den Krankheitsverlauf. Dabei wurde jedoch aufgrund fehlender Angaben eine mögliche Chemotherapie nicht berücksichtigt. Das im Vergleich zu unserer Studie niedrigere mediane Überleben (4 Monate) liegt vermutlich darin begründet, dass ausschließlich Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom berücksichtigt wurden. In unserer Arbeit lag bei palliativ behandelten Patienten nur in 54,7 % der Fälle das Stadium M1 vor.

Auch in der Arbeit von Al-Refaie et al. (57) konnte bei Patienten mit Stadium M1, welche somit vermutlich hauptsächlich palliativ behandelt wurden, ein Effekt des Alters auf den Krankheitsverlauf nachgewiesen werden. Junge Patienten unter 45 dienten als Referenzgruppe, für die Gruppe im Alter zwischen 45 und 70 Jahren lag die Hazard Ratio bei 1,22 über bei Patienten über 70 Jahren bei 1,70. Wurden dabei jedoch ausschließlich Patienten berücksichtigt, welche eine operative Therapie erhielten, fiel der Effekt geringer aus.

Ein weiterer, bislang nicht genannter Grund für Überlebensunterschiede im Vergleich zu anderen Studien könnte sein, dass in dieser Studie nicht ausschließlich Adenokarzinome, sondern auch andere Entitäten des Magenkarzinoms, welche wie beispielsweise GIST oder NET im Vergleich zum Adenokarzinom eine bessere Prognose aufweisen (58,78), analysiert wurden. Auch die in dieser Studie beobachteten Überlebensunterschiede zugunsten der Gruppe JP20 könnten mit dem vermehrten Auftreten von GIST und NET bei jungen Patienten erklärt werden, insbesondere da für GIST und NET mittels univariater Cox-Regressionsanalyse eine signifikant erniedrigte Hazard Ratio im Vergleich zum Adenokarzinom ermittelt wurde. Aufgrund des dennoch auch in dieser Studie weitaus häufigeren Vorkommens von Adenokarzinomen (88,9 %) ist der Effekt vermutlich nur zu einem geringen Maße für die beobachteten Überlebensunterschiede verantwortlich.

4.8 Welche Prädiktoren für den Krankheitsverlauf gibt es? Unterscheiden sich diese in Abhängigkeit vom Alter?

Mittels uni- und multivariater Cox-Regressionsanalysen konnte gezeigt werden, dass Alter, Tumorphistologie, der histologische Subtyp, der Differenzierungsgrad sowie das TNM-Stadium statistisch signifikante Prädiktoren für den Krankheitsverlauf sind. Die Relevanz dieser Variablen für das Überleben ist aus zahlreichen anderen Studien bekannt (2,47,57).

Von allen analysierten Variablen stellte lediglich das Geschlecht keinen statistisch signifikanten Prädiktor dar. Der fehlende Einfluss des Geschlechts auf den Krankheitsverlauf konnte auch in anderen Registerstudien nachgewiesen werden (47,73).

Zwischen den Gruppen JP20 und AP80 unterscheidet sich zum Teil die Stärke der Prädiktoren. So ist beispielsweise der Effekt des Vorliegens von Lymphknotenmetastasen in der Gruppe JP20 geringer (HR 1,38 vs. 1,58). Der geringere Einfluss von Lymphknotenmetastasen auf den Krankheitsverlauf könnten einen Grund dafür darstellen, dass junge Patienten trotz erhöhter primärer Tumorstadien ein verbessertes Überleben aufweisen.

Überraschend ist zudem, dass in der univariaten Analyse das Vorliegen eines Siegelringzell-Karzinoms im Vergleich zum intestinalen Typ keinen unabhängigen Prädiktor darstellt, in der multivariaten Analyse jedoch schon. Auch eine weitere univariate Cox-Regressionsanalyse, in welcher lediglich die 8976 Patienten der multivariaten Analyse berücksichtigt wurden, ergab zwar eine höhere Hazard Ratio (1,06), der p-Wert lag jedoch weiterhin im nicht-signifikanten Bereich ($p = 0,12$).

5 Stärken und Schwächen der Arbeit

Eine Stärke dieser Arbeit ist das große Patientenkollektiv, welches analysiert wurde. Zudem kann man davon ausgehen, dass – aufgrund der Herkunft der Daten aus einem Krebsregister der ADT – in den Daten die Versorgungsrealität in Deutschland abseits von klinischen Studien aus den Jahren 2000 – 2016 abgebildet wird. Durch die Größe der Patientenpopulation, welche circa ein Fünftel aller Patienten mit Magenkarzinom in Deutschland im ausgewerteten Zeitraum darstellt, und die Herkunft der Daten aus einem Krebsregister ist die Aussagekraft dieser Arbeit vermutlich höher einzuschätzen als bei vielen anderen Studien mit deutlich geringerer Patientenzahl.

Die Herkunft der Daten aus einem Krebsregister stellt jedoch auch eine Schwäche dar. Die Eingabe der Patientendaten erfolgte durch verschiedene Personen, weswegen der Datensatz unterschiedlich ausgefüllt wurde und bei manchen Patienten fehlerhaft oder unvollständig ist. Dies ist insbesondere bei klinischen Daten der Fall. Die nach Positivselektion der Patienten durchgeführten Analysen haben dementsprechend manchmal eine deutlich niedrigere Fallzahl. Durch die sehr große Patientenpopulation und die durchgeführten Positivselektionen schätzen wir die Daten trotzdem als sehr valide ein. Zudem ist aufgrund der Größe des Datensatzes die Fallzahl in den einzelnen Subanalysen trotz der durchgeführten Positivselektionen wesentlich höher als in zahlreichen Vergleichsstudien.

Eine weitere Schwäche der Studie besteht darin, dass im Datensatz keine Angaben zu möglichen Komorbiditäten vorliegen. Der Einfluss von Komorbiditäten auf die Wahl der Therapie oder das Überleben konnte insofern nicht berücksichtigt werden.

Zudem fehlen im Datensatz auch Angaben bezüglich des Symptombeginns. Ob die beobachteten höheren Tumorstadien in der Gruppe JP20 also Ausdruck von aggressiveren Tumoren oder einer verzögerten Diagnosestellung bei jungen Patienten ist, kann nicht zweifelsfrei geklärt werden.

Eine letzte potentielle Schwäche dieser Arbeit besteht in der Definition von Siegelringzell-Karzinomen. Siegelringzell-Karzinome wurden bei Vorliegen eines bestimmten histologischen Schlüssels (ICD-O-3 8490/3) als solche gewertet. Dabei war für uns nicht ersichtlich, wie groß der Anteil von Siegelringzellen im Präparat war und ob mit anderen Studien vergleichbare Definitionskriterien (häufig mind.

50% Siegelringzellen gemäß WHO-Klassifikation) angewandt wurden, insbesondere da immer wieder darauf hingewiesen wird, dass die Definitionskriterien uneinheitlich angewandt werden (67) und es zudem Bestrebungen gibt, die Kriterien zu ändern (79). Letztendlich gehen wir jedoch davon aus, dass die allermeisten, an den beteiligten Zentren tätigen Pathologen die aktuellen Klassifikationssysteme angewendet haben und somit eine Vergleichbarkeit zu anderen Studien gegeben ist.

6 Zusammenfassung

Die vorliegende Studie befasste sich mit den Besonderheiten junger Patienten mit Magenkarzinom (C16.1 – C16.9), wobei Patienten mit der Diagnose eines Kardiakarzinoms (C16.0) ausgeschlossen wurden. Dafür wurden Patientendaten der Jahre 2000 bis 2016 aus dem Krebsregister der ADT (Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V.) ausgewertet. Nach Durchführung verschiedener Plausibilitätsprüfungen, Definition von Ausschlusskriterien und Datenbereinigung standen schlussendlich 46.110 Patienten zur Analyse zur Verfügung. Dieses Patientenkollektiv repräsentiert dabei in etwa ein Fünftel aller Patienten mit Magenkarzinom in Deutschland im betreffenden Zeitraum.

Das Hauptziel der Studie bestand darin, eine junge Patientenpopulation zu definieren, welche sich durch weitere Merkmale als bloß das Patientenalter von der Gesamtpopulation unterscheidet, und dieses junge Patientenkollektiv mit älteren Patienten zu vergleichen.

Diese – anhand eines histopathologischen Merkmals definierte – junge Gruppe mit Patienten unter 60,4 Jahren zeigte, wie in der Literatur beschrieben, biologisch aggressivere Tumoren und höhere primäre Tumorstadien. Zudem erhielten junge Patienten seltener eine Therapie in kurativer Intention.

Von besonderem Interesse war die Analyse der Überlebensdaten, da diesbezüglich aus anderen Studien widersprüchliche Ergebnisse vorliegen. Innerhalb dieses sehr umfangreichen und aus einem Krebsregister stammenden Patientenkollektivs konnte nachgewiesen werden, dass trotz der genannten, prognostisch ungünstigen Merkmale das Überleben junger Patienten signifikant länger war als in der Vergleichsgruppe. In weiteren Analysen konnte außerdem gezeigt werden, dass die Zugehörigkeit zur jungen Patientengruppe einen unabhängigen und prognostisch günstigen Prädiktor für das Überleben darstellt.

7 Literaturverzeichnis

1. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries - Bray - 2018 - CA: A Cancer Journal for Clinicians - Wiley Online Library [Internet]. [zitiert 16. Juni 2020]. Verfügbar unter: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21492#>
2. Koch-Institut R. Krebs in Deutschland | 2015/2016. :160.
3. Petrovchich I, Ford JM. Genetic predisposition to gastric cancer. *Seminars in Oncology*. 1. Oktober 2016;43(5):554–9.
4. Aarnio M, Mecklin J-P, Aaltonen LA, Nyström-Lahti M, Järvinen HJ. Life-time risk of different cancers in hereditary non-polyposis colorectal cancer (hnpcc) syndrome. *International Journal of Cancer*. 1995;64(6):430–3.
5. Hearle N, Schumacher V, Menko FH, Olschwang S, Boardman LA, Gille JJP, u. a. Frequency and spectrum of cancers in the Peutz-Jeghers syndrome. *Clin Cancer Res*. 15. Mai 2006;12(10):3209–15.
6. Karimi P, Islami F, Anandasabapathy S, Freedman ND, Kamangar F. Gastric cancer: descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. Mai 2014;23(5):700–13.
7. Forman D, Burley VJ. Gastric cancer: global pattern of the disease and an overview of environmental risk factors. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 1. Januar 2006;20(4):633–49.
8. Brenner H, Rothenbacher D, Arndt V. Epidemiology of Stomach Cancer. In: Verma M, Herausgeber. *Cancer Epidemiology: Modifiable Factors* [Internet]. Totowa, NJ: Humana Press; 2009 [zitiert 18. August 2020]. S. 467–77. (Methods in Molecular Biology). Verfügbar unter: https://doi.org/10.1007/978-1-60327-492-0_23
9. Helicobacter and Cancer Collaborative Group. Gastric cancer and Helicobacter pylori: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. *Gut*. September 2001;49(3):347–53.
10. 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*. September 2009;137(3):824–33.
11. Kyrgiou M, Kalliala I, Markozannes G, Gunter MJ, Paraskeva E, Gabra H, u. a. Adiposity and cancer at major anatomical sites: umbrella review of the literature. *BMJ*. 28. Februar 2017;356:j477.
12. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Processed Meat Consumption and Stomach Cancer Risk: A Meta-Analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2. August 2006;98(15):1078–87.
13. Kelley JR, Duggan JM. Gastric cancer epidemiology and risk factors. *J Clin Epidemiol*. Januar 2003;56(1):1–9.
14. Ford AC, Forman D, Hunt R, Yuan Y, Moayyedi P. Helicobacter pylori eradication for the prevention of gastric neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 22. Juli 2015;(7):CD005583.
15. Lee Y-C, Chiang T-H, Chou C-K, Tu Y-K, Liao W-C, Wu M-S, u. a. Association Between Helicobacter pylori Eradication and Gastric Cancer Incidence: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2016;150(5):1113-1124.e5.
16. Hasegawa S, Yoshikawa T. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: incidence, characteristics, and treatment strategies. *Gastric Cancer*. 1. Juni 2010;13(2):63–73.
17. Blot WJ, Devesa SS, Kneller RW, Fraumeni JF. Rising Incidence of Adenocarcinoma of the Esophagus and nGastric Cardia. *JAMA*. 13. März 1991;265(10):1287–9.

18. Hu B, El Hajj N, Sittler S, Lammert N, Barnes R, Meloni-Ehrig A. Gastric cancer: Classification, histology and application of molecular pathology. *J Gastrointest Oncol*. September 2012;3(3):251–61.
19. Lauren P. THE TWO HISTOLOGICAL MAIN TYPES OF GASTRIC CARCINOMA: DIFFUSE AND SO-CALLED INTESTINAL-TYPE CARCINOMA. AN ATTEMPT AT A HISTO-CLINICAL CLASSIFICATION. *Acta Pathol Microbiol Scand*. 1965;64:31–49.
20. Polkowski W, van Sandick JW, Offerhaus GJ, ten Kate FJ, Mulder J, Obertop H, u. a. Prognostic value of Laurén classification and c-erbB-2 oncogene overexpression in adenocarcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction. *Ann Surg Oncol*. Mai 1999;6(3):290–7.
21. Parsonnet J, Vandersteen D, Goates J, Sibley RK, Pritikin J, Chang Y. Helicobacter pylori infection in intestinal- and diffuse-type gastric adenocarcinomas. *J Natl Cancer Inst*. 1. Mai 1991;83(9):640–3.
22. Qiu M, Cai M, Zhang D, Wang Z, Wang D, Li Y, u. a. Clinicopathological characteristics and prognostic analysis of Lauren classification in gastric adenocarcinoma in China. *J Transl Med*. 6. März 2013;11(1):58.
23. Caldas C, Carneiro F, Lynch HT, Yokota J, Wiesner GL, Powell SM, u. a. Familial gastric cancer: overview and guidelines for management*. *Journal of Medical Genetics*. 1. Dezember 1999;36(12):873–80.
24. Petrelli F, Berenato R, Turati L, Mennitto A, Steccanella F, Caporale M, u. a. Prognostic value of diffuse versus intestinal histotype in patients with gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Gastrointest Oncol*. Februar 2017;8(1):148–63.
25. Clinicopathological differences in signet ring cell adenocarcinoma between early and advanced gastric cancer [Internet]. *springermedizin.de*. [zitiert 25. August 2020]. Verfügbar unter: <https://www.springermedizin.de/clinicopathological-differences-in-signet-ring-cell-adenocarcino/16506192>
26. Ghoorun RA, Liao Y. Current Concepts in Gastric Signet Ring Cell Carcinoma. *Ann Clin Lab Res* [Internet]. 2015 [zitiert 25. August 2020];3(3). Verfügbar unter: <http://www.aclr.com.es/clinical-research/current-concepts-in-gastric-signet-ring-cell-carcinoma.php?aid=7299>
27. Taghavi S, Jayarajan SN, Davey A, Willis AI. Prognostic significance of signet ring gastric cancer. *J Clin Oncol*. 1. Oktober 2012;30(28):3493–8.
28. Pernot S, Voron T, Perkins G, Lagorce-Pages C, Berger A, Taieb J. Signet-ring cell carcinoma of the stomach: Impact on prognosis and specific therapeutic challenge. *World J Gastroenterol*. 28. Oktober 2015;21(40):11428–38.
29. Kunisaki C, Shimada H, Nomura M, Matsuda G, Otsuka Y, Akiyama H. Therapeutic strategy for signet ring cell carcinoma of the stomach. *BJS (British Journal of Surgery)*. 2004;91(10):1319–24.
30. Jiang C-G, Wang Z-N, Sun Z, Liu F-N, Yu M, Xu H-M. Clinicopathologic characteristics and prognosis of signet ring cell carcinoma of the stomach: Results from a chinese mono-institutional study. *Journal of Surgical Oncology*. 2011;103(7):700–3.
31. Signet Ring Cell Histology is an Independent Predictor of Po... : *Annals of Surgery* [Internet]. [zitiert 19. Juli 2020]. Verfügbar unter: https://journals.lww.com/annalsofsurgery/Abstract/2009/12000/Signet_Ring_Cell_Histology_is_an_Independent.5.aspx
32. de Aguiar VG, Segatelli V, Macedo AL de V, Goldenberg A, Gansl RC, Maluf FC, u. a. Signet ring cell component, not the Lauren subtype, predicts poor survival: an analysis of 198 cases of gastric cancer. *Future Oncol*. Februar 2019;15(4):401–8.
33. Kwon K-J, Shim K-N, Song E-M, Choi J-Y, Kim S-E, Jung H-K, u. a. Clinicopathological characteristics and prognosis of signet ring cell carcinoma of the

stomach. *Gastric Cancer*. 1. Januar 2014;17(1):43–53.

34. TNM: Klassifikation Maligner Tumoren, 7. Auflage | Wiley [Internet]. Wiley.com. [zitiert 19. Juli 2020]. Verfügbar unter: <https://www.wiley.com/en-us/TNM%3A+Klassifikation+Maligner+Tumoren%2C+7+Auflage-p-9783527669493>
35. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. *TNM Classification of Malignant Tumours*. John Wiley & Sons; 2017. 272 S.
36. Gress DM, Edge SB, Greene FL, Washington MK, Asare EA, Brierley JD, u. a. Principles of Cancer Staging. In: Amin MB, Edge SB, Greene FL, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, u. a., Herausgeber. *AJCC Cancer Staging Manual* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2017 [zitiert 25. August 2020]. S. 3–30. Verfügbar unter: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-40618-3_1
37. Tumor Grade Fact Sheet - National Cancer Institute [Internet]. 2013 [zitiert 26. August 2020]. Verfügbar unter: <https://www.cancer.gov/about-cancer/diagnosis-staging/prognosis/tumor-grade-fact-sheet>
38. Yu C-W, Levison DA, Dunn JA, Ward LC, Demonakou M, Allum WH, u. a. Pathological prognostic factors in the second British Stomach Cancer Group trial of adjuvant therapy in resectable gastric cancer. *British Journal of Cancer*. Mai 1995;71(5):1106–10.
39. Mönig S, Ott K, Gockel I, Lorenz D, Ludwig K, Messmann H, u. a. S3-Leitlinie Magenkarzinom – Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs: Version 2.0 – August 2019. AWMF-Registernummer: 032/009OL. *Chirurg*. Januar 2020;91(1):37–40.
40. Pauligk C, Tannapfel A, Meiler J, Luley KB, Kopp H-G, Homann N, u. a. Pathological response to neoadjuvant 5-FU, oxaliplatin, and docetaxel (FLOT) versus epirubicin, cisplatin, and 5-FU (ECF) in patients with locally advanced, resectable gastric/esophagogastric junction (EGJ) cancer: Data from the phase II part of the FLOT4 phase III study of the AIO. *JCO*. 20. Mai 2015;33(15_suppl):4016–4016.
41. Songun I, Bonenkamp JJ, Hermans J, van Krieken JHJM, van de Velde CJH. Prognostic value of resection-line involvement in patients undergoing curative resections for gastric cancer. *European Journal of Cancer*. 1. März 1996;32(3):433–7.
42. Anderson WF, Camargo MC, Fraumeni JF, Correa P, Rosenberg PS, Rabkin CS. Age-specific trends in incidence of noncardia gastric cancer in US adults. *JAMA*. 5. Mai 2010;303(17):1723–8.
43. Santoro R, Carboni F, Lepiane P, Ettore GM, Santoro E. Clinicopathological features and prognosis of gastric cancer in young European adults. *BJS*. 2007;94(6):737–42.
44. Nakamura R, Saikawa Y, Takahashi T, Takeuchi H, Asanuma H, Yamada Y, u. a. Retrospective analysis of prognostic outcome of gastric cancer in young patients. *Int J Clin Oncol*. 1. August 2011;16(4):328–34.
45. Kong X, Wang J-L, Chen H-M, Fang J-Y. Comparison of the clinicopathological characteristics of young and elderly patients with gastric carcinoma: A meta analysis. *Journal of Surgical Oncology*. 2012;106(3):346–52.
46. John C. Lipham KAR. Gastric cancer in the young: An advanced disease with poor prognostic features - Rona - 2017 - *Journal of Surgical Oncology* - Wiley Online Library [Internet]. [zitiert 29. Mai 2019]. Verfügbar unter: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jso.24533>
47. Park JC, Lee YC, Kim J-H, Kim YJ, Lee SK, Hyung WJ, u. a. Clinicopathological aspects and prognostic value with respect to age: An analysis of 3,362 consecutive gastric cancer patients. *Journal of Surgical Oncology*. 2009;99(7):395–401.
48. Takatsu Y, Hiki N, Nunobe S, Ohashi M, Honda M, Yamaguchi T, u. a. Clinicopathological features of gastric cancer in young patients. *Gastric Cancer*. 1. April

2016;19(2):472–8.

49. Hongwei Zhang SL. Clinicopathological features and prognosis of gastric cancer in young patients | BMC Cancer | Full Text [Internet]. [zitiert 29. Mai 2019]. Verfügbar unter: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-016-2489-5>

50. Krebsregister [Internet]. Bundesgesundheitsministerium. [zitiert 15. Juni 2020]. Verfügbar unter: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/service/begriffe-von-a-z/k/krebsregister.html>

51. Krebs - Frühere Themen - Epidemiologische und klinische Krebsregister - Was sind die Unterschiede? [Internet]. [zitiert 26. August 2020]. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Kurzbeitraege/Archiv_vor2017/unterschiede_epi_klin_reg.html;jsessionid=416B66DC956A9C3B1150281F88114FE3.1_cid298#doc3243068bodyText1

52. Ziele - Netzwerk für Versorgung, Qualität und Forschung in der Onkologie [Internet]. [zitiert 20. Juli 2020]. Verfügbar unter: https://www.adt-netzwerk.de/ueber_uns/wer_ist_die_adt/ziele/

53. Ziele des Nationalen Krebsplans [Internet]. Bundesgesundheitsministerium. [zitiert 20. Juli 2020]. Verfügbar unter: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/praevention/nationaler-krebsplan/handlungsfelder/ziele-des-nationalen-krebsplans.html>

54. Allgemein - Netzwerk für Versorgung, Qualität und Forschung in der Onkologie [Internet]. [zitiert 9. Oktober 2020]. Verfügbar unter: https://www.adt-netzwerk.de/einheitlicher_onkologischer_basisdatensatz/basisdatensatz/allgemein/

55. Basisdatensatz [Internet]. [zitiert 9. September 2020]. Verfügbar unter: <https://www.basisdatensatz.de/datensatz.php>

56. Krebs - Frühere Themen - Epidemiologische und klinische Krebsregister - Was sind die Unterschiede? [Internet]. [zitiert 26. August 2020]. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Kurzbeitraege/Archiv_vor2017/unterschiede_epi_klin_reg.html;jsessionid=416B66DC956A9C3B1150281F88114FE3.1_cid298#doc3243068bodyText1

57. Al-Refaie WB, Hu C-Y, Pisters PWT, Chang GJ. Gastric Adenocarcinoma in Young Patients: a Population-Based Appraisal. *Ann Surg Oncol*. 1. Oktober 2011;18(10):2800–7.

58. Ma GL, Murphy JD, Martinez ME, Sicklick JK. Epidemiology of Gastrointestinal Stromal Tumors in the Era of Histology Codes: Results of a Population-Based Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1. Januar 2015;24(1):298–302.

59. Hauso O, Gustafsson BI, Kidd M, Waldum HL, Drozdov I, Chan AKC, u. a. Neuroendocrine tumor epidemiology. *Cancer*. 2008;113(10):2655–64.

60. Tsikitis VL, Wertheim BC, Guerrero MA. Trends of Incidence and Survival of Gastrointestinal Neuroendocrine Tumors in the United States: A Seer Analysis. *J Cancer*. 1. Juli 2012;3:292–302.

61. Rubin JL, Sanon M, Taylor DC, Coombs J, Bollu V, Sirulnik L. Epidemiology, survival, and costs of localized gastrointestinal stromal tumors. *Int J Gen Med*. 14. Februar 2011;4:121–30.

62. Tran T, Davila JA, El-Serag HB. The epidemiology of malignant gastrointestinal stromal tumors: an analysis of 1,458 cases from 1992 to 2000. *Am J Gastroenterol*. Januar 2005;100(1):162–8.

63. Theuer CP, de Virgilio C, Keese G, French S, Arnell T, Tolmos J, u. a. Gastric adenocarcinoma in patients 40 years of age or younger. *The American Journal of Surgery*. 1. November 1996;172(5):473–7.

64. Unique features of gastric carcinoma in the young - Theuer - 1998 - Cancer - Wiley Online Library [Internet]. [zitiert 30. August 2020]. Verfügbar unter:

- <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/%28SICI%291097-0142%2819980701%2983%3A1%3C25%3A%3AAID-CNCR4%3E3.0.CO%3B2-D>
65. Medina-Franco H, Heslin MJ, Cortes-Gonzalez R. Clinicopathological characteristics of gastric carcinoma in young and elderly patients: a comparative study. *Ann Surg Oncol*. August 2000;7(7):515–9.
 66. Machlowska J, Puculek M, Sitarz M, Terlecki P, Maciejewski R, Sitarz R. State of the art for gastric signet ring cell carcinoma: from classification, prognosis, and genomic characteristics to specified treatments. *Cancer Manag Res*. 15. März 2019;11:2151–61.
 67. G P, M M, Wb R, F B, C M. Gastric signet ring cell carcinoma: how to investigate its impact on survival. *J Clin Oncol*. 22. April 2013;31(16):2059–60.
 68. Nie R-C, Yuan S-Q, Li Y-F, Chen Y-M, Chen X-J, Zhu B-Y, u. a. Clinicopathological Characteristics and Prognostic Value of Signet Ring Cells in Gastric Carcinoma: A Meta-Analysis. *J Cancer*. 2017;8(17):3396–404.
 69. Lu M, Yang Z, Feng Q, Yu M, Zhang Y, Mao C, u. a. The characteristics and prognostic value of signet ring cell histology in gastric cancer: A retrospective cohort study of 2199 consecutive patients. *Medicine (Baltimore)*. Juli 2016;95(27):e4052.
 70. Chon HJ, Hyung WJ, Kim C, Park S, Kim J-H, Park CH, u. a. Differential Prognostic Implications of Gastric Signet Ring Cell Carcinoma. *Ann Surg*. Mai 2017;265(5):946–53.
 71. Zhang M, Zhu G, Zhang H, Gao H, Xue Y. Clinicopathologic Features of Gastric Carcinoma with Signet Ring Cell Histology. *J Gastrointest Surg*. 1. April 2010;14(4):601–6.
 72. ISOBE T, HASHIMOTO K, KIZAKI J, MIYAGI M, AOYAGI K, KOUFUJI K, u. a. Characteristics and prognosis of gastric cancer in young patients. *Oncol Rep*. Juli 2013;30(1):43–9.
 73. Chen J, Chen J, Xu Y, Long Z, Zhou Y, Zhu H, u. a. Impact of Age on the Prognosis of Operable Gastric Cancer Patients. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 17. Juni 2016 [zitiert 5. September 2020];95(24). Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4998493/>
 74. Hirai T, Yamashita Y, Mukaida H, Kuwahara M, Inoue H, Toge T. Poor prognosis in esophageal cancer patients with postoperative complications. *Surg Today*. 1. Juni 1998;28(6):576–9.
 75. Li Q-G, Li P, Tang D, Chen J, Wang D-R. Impact of postoperative complications on long-term survival after radical resection for gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 7. Juli 2013;19(25):4060–5.
 76. An JY, Kim KM, Kim YM, Cheong J-H, Hyung WJ, Noh SH. Surgical Complications in Gastric Cancer Patients Preoperatively Treated with Chemotherapy: Their Risk Factors and Clinical Relevance. *Ann Surg Oncol*. 1. August 2012;19(8):2452–8.
 77. Yang D, Hendifar A, Lenz C, Togawa K, Lenz F, Lurje G, u. a. Survival of metastatic gastric cancer: Significance of age, sex and race/ethnicity. *J Gastrointest Oncol*. Juni 2011;2(2):77–84.
 78. Scherübl H, Cadiot G, Jensen RT, Rösch T, Stölzel U, Klöppel G. Neuroendocrine tumors of the stomach (gastric carcinoids) are on the rise: small tumors, small problems? *Endoscopy*. August 2010;42(8):664–71.
 79. Mariette C, Carneiro F, Grabsch HI, van der Post RS, Allum W, de Manzoni G, u. a. Consensus on the pathological definition and classification of poorly cohesive gastric carcinoma. *Gastric Cancer*. 2019;22(1):1–9.

8 Danksagungen

Ich danke der Klinik für Chirurgie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein am Campus Lübeck und dort insb. meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Richard Hummel für die Möglichkeit zur Erstellung dieser Promotionsarbeit, für das Thema sowie die Unterstützung und die Motivation im Rahmen der Promotion. Zudem gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. med. Ulrich Wellner insbesondere für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung mit dem Statistikprogramm R Studio.

Weiterhin danke ich der Arbeitsgemeinschaft Deutsche Tumorzentren e.V. (ADT) sowie den beteiligten Tumorzentren für die Bereitstellung der Daten.

Zuletzt danke ich meiner Familie für die Motivation und Unterstützung im Rahmen dieser Promotion, aber natürlich auch darüber hinaus.