

Aus der Klinik für Allgemeine-, Viszeral-,
Transplantations-, Gefäß- und Thoraxchirurgie
der Ludwig–Maximilians–Universität zu München
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. K.-W. Jauch

**Prognosefaktoren und perioperative Morbidität bei Patienten mit operativ
therapiertem lokal fortgeschrittenem Magenkarzinom**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig – Maximilians – Universität zu München

vorgelegt von
Stanislava Frank
aus Sarajevo
2012

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Ludwig–Maximilians-Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Christiane Bruns

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Hermann Fießl

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: PD Dr. med. Martin Eichhorn

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Maximilian Reiser,
FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 22.11.2012

Für meine Lieben

Inhaltsverzeichnis

1	Einführung	3
1.1	Epidemiologie und Ätiologie des Magenkarzinoms	3
1.2	Risikofaktoren und Präkanzerosen	4
1.3	Symptome und diagnostische Maßnahmen	5
1.4	Therapieprinzipien bei fortgeschrittenem Magenkarzinom	6
1.5	Fragestellung und Zielsetzung	8
2	Material und Methoden	9
2.1	Patientendaten	9
2.2	Stadieneinteilung des Magenkarzinoms	13
2.2.1.	TNM- Klassifikation	13
2.2.2.	Stadieneinteilung nach UICC	15
2.2.3.	Mikroskopische Klassifikation	16
2.2.4.	Lauren-Klassifikation	16
2.3	Residual-Tumorklassifikation	17
2.4	Postoperatives Überleben	17
2.5	Statistische Methoden	17
3	Ergebnisse	18
3.1	Altersverteilung und Geschlechtsverteilung	18
3.2	Tumorlokalisation	19
3.3	Histologische Tumorklassifikation	20
3.4	Lymphknotenstatus, Infiltration der benachbarten Organe und Fernmetastasen	21
3.5	Operationsverfahren und Radikalität	23
3.6	Verweildauer und Komplikationen	26
3.7	Perioperative Letalität	30
3.8	Gesamtüberleben der Patienten mit Magenkarzinom	31
3.8.1.	Einfluss des Geschlechts auf das Überleben	32
3.8.2.	Einfluss des Lymphknotenstatus auf das Überleben	33
3.8.3.	Einfluss der Fernmetastasierung auf das Überleben	34
3.8.4.	Einfluss der Operationsradikalität auf das Überleben	35
3.8.5.	Einfluss des Operationsverfahrens auf das Überleben	37

3.8.6.	Einfluss des Behandlungszeitraums auf das postoperative Überleben	38
3.8.7.	Risikofaktoren des Versterbens	40
4	Diskussion	43
4.1	Diskussion des Materials	44
4.2	Diskussion der Ergebnisse	45
4.2.1.	Faktoren Überlebens bei fortgeschrittenem Magenkarzinom.....	45
4.2.2.	Einfluss des Lebensalters auf das postoperative Überleben	45
4.2.3.	Einfluss des Geschlechts auf das postoperative Überleben	47
4.2.4.	Einfluss der Tumorlokalisation	47
4.2.5.	Einfluss des Lymphknotenstatus auf das Überleben	48
4.2.6.	Einfluss der Fernmetastasierung auf das postoperative Überleben.....	49
4.2.7.	Einfluss der Operationsradikalität auf das Überleben	50
4.2.8.	Einfluss des Operationsverfahrens auf das Überleben	51
4.2.9.	Einfluss des Operationsverfahrens auf Komplikationen.....	53
4.2.10.	Einfluss des Operationsdatums auf Überleben und Komplikationen ...	54
5.	Zusammenfassung	56
	Literaturverzeichnis	58
	Danksagung	<u>67</u>

1 Einführung

Zunächst wird im folgenden Abschnitt auf die Epidemiologie und Ätiologie des Magenkarzinoms eingegangen, auf mögliche Risikofaktoren für dessen Entstehen, dann auf Diagnosestellung und Therapiemöglichkeiten und schließlich auf die in dieser Studie verfolgte Fragestellung.

1.1 Epidemiologie und Ätiologie des Magenkarzinoms

Das Magenkarzinom war in Deutschland im Jahr 2008 die achthäufigste Tumorerkrankung bei Frauen und sechsthäufigste bei den Männern. Damit gehört diese Erkrankung zu den häufigsten tumorbedingten Todesursachen, auch wenn die Inzidenz- und Mortalitätsraten in den letzten Jahren stets rückläufig gewesen sind [RKI Berlin, 2010]. In Deutschland erkrankten im Jahr 2004 geschätzt ca. 7.800 Frauen und 11000 Männer an Magenkrebs. Das mittlere Erkrankungsalter liegt für Männer derzeit bei ca. 70 Jahren und bei Frauen bei mehr als 75 Jahren. Bei beiden Geschlechtern steigt die Inzidenz mit fortschreitendem Alter [RKI Berlin, 2010]. Das Magenkarzinom ist vor dem 40. Lebensjahr sehr selten. Männer erkranken doppelt so häufig wie Frauen. Weltweit finden sich erhebliche Häufigkeitsunterschiede in den Mortalitätsraten, die teilweise ethnisch sowie durch Umweltfaktoren bedingt sind. Das Magenkarzinom gehört zu den wenigen Karzinomarten, deren Häufigkeit in westlichen Ländern in den letzten 50 Jahren abgenommen hat. Die altersstandardisierte Inzidenz in Deutschland ist allein zwischen 1990 und 2004 bei Frauen um 38 % und bei Männern um 30 % zurückgegangen [RKI Berlin, 2010]. Der Rückgang der Inzidenz ist nicht das Ergebnis neuerer Therapien, sondern beruht wohl vor allem auf den stetig verbesserten Ernährungsgewohnheiten in den letzten Jahrzehnten sowie einer effektiveren Diagnostik und Therapie möglicher Präkanzerosen und Risikofaktoren.

Von der Lokalisation her unterscheidet man distale und proximale Adenokarzinome. Distale Adenokarzinome sind mit über 80% am häufigsten. Diese Karzinome zeigen einen deutlichen Zusammenhang mit der Helicobacter-pylori-Infektion. Es bestehen auch bekannte genetische Prädispositionen wie die familiäre Adenomatöse Polypose (FAP) oder eine Assoziation mit der Blutgruppe A. Proximale Adenokarzinome

zeigen häufiger einen Zusammenhang mit Alkohol- und Nikotinkonsum sowie Ernährung mit geräuchertem Fisch und Fleisch und der Ernährung mit wenig Obst und Gemüse [Sendler et al., 2006].

Histopathologisch werden Magenkarzinome gemäß der WHO- Klassifikation von 2000 in Adeno-, Adenosquamöse-, Plattenepithel-, kleinzellige- und undifferenzierte Karzinome eingeteilt [Sarbia et al., 2004]. Zu den Adenokarzinomen zählen tubuläre, papilläre, muzinöse und Siegelringzellkarzinome.

Die Klassifikation der Magenkarzinome nach Lauren in den intestinalen und diffusen Typen dient als Grundlage für die histopathologische Beurteilung [Lauren, 1965]. Der intestinale Typ wird offenbar durch Umwelteinflüsse geprägt, während der diffuse Typ mehr durch individuelle Faktoren als durch die Umwelt bedingt zu sein scheint.

1.2 Risikofaktoren und Präkanzerosen

Verwandte ersten Grades von Patienten mit Magenkarzinom haben ein zwei- bis dreifach erhöhtes Risiko, ein Magenkarzinom zu entwickeln. Menschen mit der Blutgruppe A haben ebenfalls ein erhöhtes Risiko. Zu weiteren Risikofaktoren gehören eine hohe Salzaufnahme sowie der Verzehr von geräuchertem oder gepökeltem Fleisch, Mixed-Pickles und Chili-Pfeffer [Sendler et al., 2006]. Andere Studien zeigten vor allem für das Karzinom vom intestinalen Typ auch einen Zusammenhang mit diätetischen Faktoren. Der Einfluss von Alkohol ist eher umstritten. Täglicher Alkoholgenuss über 100g/Tag bei Männern und 40g/Tag bei Frauen über mindestens 20 Jahre scheint die Magenschleimhaut zu schädigen. Tabakkonsum gehört ebenfalls zu den Risikofaktoren. Eine Exposition für Nitrosamine und anorganische Stäube als Risikofaktor ließ sich in verschiedenen Populationen nicht übereinstimmend nachweisen.

Als Präkanzerose, d.h. pathologische Organ- oder Zellveränderungen, die eine maligne Transformation zum Magenkarzinom begünstigen, gelten unter anderem: die chronische atrophische Gastritis Typ B (Pangastritis), die chronische atrophische Gastritis Typ A (Perniciosa), die intestinale Metaplasie sowie eine bereits durchgeführte Magenresektion vor allem beim Magenkarzinom vom intestinalen Typ nach Lauren und der Morbus Menetrier.

Eine Helicobacter pylori positive chronische Gastritis stellt heute aufgrund zahlreicher klinischer Studien einen wesentlichen bekannten Risikofaktor für die Entwicklung eines Magenkarzinoms dar [Forman et al., 1991; Uemura et al., 2001].

1.3 Symptome und diagnostische Maßnahmen

Die Diagnose des Magenkarzinoms erfolgt zumeist erst relativ spät. Bei zwei Drittel der Patienten mit einem Magenkarzinom liegt bei Erstdiagnose bereits ein lokal fortgeschrittenes Tumorstadium [Schmid and Kremer, 2000; Bonenkamp et al., 1995] bzw. Fernmetastasen vor, da Symptome häufig erst in fortgeschrittenem Krankheitsstadium auftreten. Am Anfang der Erkrankung sind die klinischen Beschwerden nicht stark ausgeprägt und wenig charakteristisch. Deshalb werden die Beschwerden häufig über Monate ignoriert. Im fortgeschrittenen Stadium nehmen die Beschwerden an Dauer und Intensität zu. Uncharakteristische Oberbauchbeschwerden wie: Appetitlosigkeit, Völlegefühl, Übelkeit, Erbrechen, epigastrale Schmerzen, Dyspepsie, Leistungsschwäche und Gewichtsverlust, Symptome einer Magenblutung (Hämatemesis, Melaena) oder Anämie können Hinweise auf eine tumoröse Erkrankung des intestinalen Traktes sein.

Eine der wichtigsten Maßnahmen für die Früherkennung eines Magenkarzinoms ist eine großzügige Indikationsstellung zur endoskopischen Untersuchung bei Verdacht auf eine Magenerkrankung sogar bei atypischen Beschwerden. Durch Endoskopie und Biopsie ist eine genaue Lokalisation des Tumors, Auskunft über Tumortyp, Differenzierungsgrad und die Lauren-Klassifikation möglich [Sendler et al., 2006].

Die Endosonographie hat beim präoperativen Staging (T- und N- Kategorie) große Bedeutung gewonnen [Massari et al., 1996; Lordick et al., 2010]. Es ist ein Standardverfahren, mit dem man die Eindringtiefe des Tumors in Beziehung zu den einzelnen Wandschichten (T-Status) beurteilt werden kann. Im Stadium T3 und T4 kann die Ausdehnung des Tumors mit einer Sensitivität von 80-90% sicher beurteilt werden [Mancino et al., 2000; Willis et al., 2000; Messmann and Schlottmann, 2001]. Auch regionale Lymphknotenmetastasen und Infiltrationen in Nachbarorgane wie Pankreas und Leber können durch die Endosonographie dargestellt werden.

Die Computertomographie (CT) dient dem Staging: des lokalen Ausbreitungsgrades bei Infiltration in die extragastralen Bereiche (Pankreas, Leber und Colon transversum), Lymphknoten und Fernmetastasen (ggf. Peritonealkarzinose).

Die diagnostische Laparoskopie ist beim Magenkarzinom im Rahmen neoadjuvanter Therapiekonzepte von essentieller Bedeutung [Yano et al., 2000;D'Ugo et al., 2003]. Die Indikation sollte auch bei primär operabler Situation großzügig gestellt werden. Die Laparoskopie in Verbindung mit der Ultraschalluntersuchung führte beim Kardiakarzinom zu einer Verdoppelung der Anzahl der Patienten mit positivem Metastasennachweis im Vergleich zur Laparoskopie allein [Romijn et al., 1998]. Anhand der präoperativen Laparoskopie, vor allem bei Patienten mit peritonealer Dissemination, Fernmetastasen und Lymphknotenbefall, kann rechtzeitig die Therapiestrategie geändert werden [Lehnert et al., 2002;Blackshaw et al., 2003].

Eine Erweiterung der Laparoskopie in der Diagnosestellung einer Peritonealkarzinose stellt die peritoneale Lavage dar. In neueren Arbeiten wurde bestätigt, dass bei Patienten mit freien peritonealen Tumorzellen vergleichsweise eine signifikant kürzere mediane Überlebenszeit sowie eine reduzierte 5-Jahresüberlebensrate und eine deutlich erhöhte Rezidivrate vorliegt [Nekarda et al., 1999].

Die Bestimmung von Tumormarkern ist nicht für die Früherkennung geeignet. Sie kann zur Verlaufskontrolle unter Therapie sinnvoll sein. Beim Magenkarzinom lässt sich eine Erhöhung von CEA, CA- 19-9 und CA-72-4 finden [Sendler et al., 2006].

1.4 Therapieprinzipien bei fortgeschrittenem Magenkarzinom

Zu den Therapien des Magenkarzinoms gehören vor allem die chirurgische Resektion sowie die Chemotherapie und die Bestrahlung.

Die operative Behandlung ist die einzige kurative Therapie des Magenkarzinoms [Adachi et al., 1992;Doglietto et al., 2000]. Die Resektionsrate beim Magenkarzinom hat von 37% vor 1970 auf 48% im Jahre 1990 zugenommen [Inberg et al., 1975]. Die Auswahl des Operationsverfahrens bei Patienten mit Magenkarzinom richtet sich vor allem nach der anatomischen Lokalisation des Tumors. Basierend auf den Empfehlungen der *Japanese Research Society for Gastric Cancer* wird der Magen in drei Teile unterteilt [Japanese Gastric Cancer Association, 1998]. Obwohl die Grenzen zwischen den Dritteln nicht exakt definiert sind, hat sich diese Unterscheidung als äußerst hilfreich zur Festlegung der Resektionsgrenzen gezeigt. Wie bereits erwähnt, bestimmt auch der Wachstumstyp der Tumoren das Ausmaß der Resektion (beim diffusen Typ 8 cm bzw. beim interstinalen Typ 5 cm

Sicherheitsabstand). Primäre Resektionen werden heute noch in der Regel bis zum Stadium T2N0 durchgeführt [Meyer and Wilke, 2011]. Ziel der Operation ist die Entfernung des tumortragenden Magenabschnittes im gesunden Gewebe, einschließlich des perigastralen Lymphabflussgebietes, wozu auch das große und das kleine Netz zählen. Bei Patienten mit einer lokalen Tumorausdehnung T3 oder T4 und/ oder positivem Tumornachweis in den Lymphknoten (N+) wird eine neoadjuvante Chemotherapie bevorzugt angewandt [Meyer and Wilke, 2011; Ott et al., 2011; Moehler et al., 2011]. Das Magenkarzinom gilt heute als potenziell chemotherapiesensibler Tumor. Es konnte gezeigt werden, dass durch eine neoadjuvante Chemotherapie mit Etoposid, Doxorubicin und Cisplatin bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Magenkarzinom eine sekundäre R0-Resektionsrate von 45-50% und eine 5-Jahres- Überlebensrate von 20% erreicht werden kann [Wilke et al., 1989; Wilke et al., 2001]. Andere Studien zeigten, dass die alleinige chirurgische Resektion gefolgt von einer postoperativen adjuvanten Radiochemotherapie einen signifikanten Vorteil für die Patienten mit lokal fortgeschrittenem Magenkarzinom brachte. Aufgrund der Ergebnisse der Studie gilt die adjuvante Radiochemotherapie in den USA als etabliertes Konzept für Patienten mit T4 Magenkarzinom nach kompletter Resektion [Macdonald et al., 2001]. Im Jahr 2001 veröffentlichten MacDonald et al. Ergebnisse einer klinischen Studie, der zufolge eine deutlich gestiegene 3- Jahres-Überlebensrate von 41% auf 50% bei Patienten, bei denen eine adjuvante Radiochemotherapie nach potentieller kurativer Resektion durchgeführt wurde, erreicht wurde [Macdonald et al., 2001]. Das zog eine wesentliche Änderung des Therapiekonzepts bei Behandlung des fortgeschrittenen Magenkarzinoms nach sich. Eine weitere Studie aus dem Jahr 2006 von Cunningham et al. zeigte eine Verbesserung der Überlebensrate durch neoadjuvante Chemotherapie mit Epirubicin, Cisplatin und 5- Fluorouracil [Cunningham et al., 2006; Cunningham and Chua, 2007].

Neueste Studien vom Bang et al. zeigten, dass Herceptin (Trastuzumab) in Kombination mit einer Standardchemotherapie (Cisplatin und 5- Fluorouracil) bei Patienten mit metastasierendem Magenkarzinom das Überleben verlängert. Es konnte gezeigt werden, dass die Patienten mit kombinierter Therapie durchschnittlich 2,7 Monate länger und somit insgesamt 13,8 Monate im Vergleich zu 11,1 Monaten leben [Bang et al., 2010].

Die operative Therapie behält weiterhin eine zentrale Rolle, wird aber nunmehr von neoadjuvanten und adjuvanten Therapiekonzepten begleitet.

Die Zielsetzung der neoadjuvanten Therapie ist es neben der Reduzierung der Ausdehnung des Primärtumors auch die Verbesserung des Allgemeinzustandes durch Linderung der Beschwerden wie Dysphagie, Schmerzen oder Kachexie des Patienten zu erreichen.

Die palliativen endoskopischen Verfahren kommen bei fortgeschrittenem Magenkarzinom insbesondere zur Behebung von lokalen Komplikationen wie Blutungen und Stenosen zum Einsatz [Sendler et al., 2006].

1.5 Fragestellung und Zielsetzung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den klinischen Verlauf sowie mögliche Einflussfaktoren auf das Überleben von Patienten mit operiertem T4 Magenkarzinom im Behandlungszeitraum 1980 – 2000 zu untersuchen. Dabei wurden folgende Fragestellungen verfolgt:

- (1) Welchen Einfluss haben tumorbiologische Parameter wie Histologie, Differenzierungsgrad, Lokalisation, Lymphknotenbefall, Fernmetastasen und Resektionsausmaß auf die Prognose bei Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom?
- (2) Kann durch eine Ausweitung der Operation, d.h. multiviscerale Resektion die Prognose signifikant verbessert werden?
- (3) Ist die Ausweitung der Operation mit einer wesentlich erhöhten postoperativen Morbidität assoziiert?

2 Material und Methoden

Im folgendem werden die Patientendaten, die verwendeten Klassifikationen und Stadieneinteilungen, die Definition des postoperativen Überlebens sowie die angewandten statistischen Methoden beschrieben.

2.1 Patientendaten

In dieser retrospektiven Untersuchung wurden die prospektiv erhobenen Daten von Patienten analysiert, die im Zeitraum zwischen dem 01.01. 1980 und 01.01. 2000 an einem Magenkarzinom erkrankten und in der Chirurgischen Klinik des Klinikums Großhadern operiert wurden.

Von diesen insgesamt 1788 Patienten konnten 278 Patienten mit postoperativ histologisch gesichertem T4 Magenkarzinom aus der Datenbank ausgewählt werden. Es wurde der Effekt des Alters, des Geschlecht, der Tumorlokalisation, des histologischer Typus, der TNM- Klassifikation, des Operationsverfahrens auf die Überlebenszeiten der Patienten untersucht.

Zu Vervollständigung der Patientendaten wurden Daten aus dem Archiv des Klinikums Großhadern und des Tumorzentrums München gesammelt. Die Auswertung der Daten erfolgte mit den Programmpaketen Access und Excel der Firma Microsoft (MS). Die Datenbank im MS Access besteht aus der Patientendatenabfrage, der präoperativen Abfrage, der operativen Abfrage, der Histologie sowie der Nachsorge. Die Daten über die Patientenverläufe wurden ab Dezember 2006 bis Mai 2007 retrospektiv erhoben und vervollständigt.

Die präoperative Abfrage erfasste folgende Parameter: persönliche Daten (Alter, Geschlecht, Aufnahme Datum), sowie Angaben zu vorhandenen Komorbiditäten und präoperativ durchgeführten Staginguntersuchungen. Die Abfragemaske ist in Abbildung 1 dargestellt.

The screenshot shows a Microsoft Access database form titled "Praeop Abfrage". The form is organized into several columns of input fields, including patient demographics, medical history, symptoms, and surgical details. The interface shows a standard Microsoft Access menu bar and a toolbar at the top. The form is currently in "Formularansicht" (Form View) mode, displaying a grid of data with 2811 records.

Abbildung 1: Präoperative Abfrage

Die operative Abfrage beinhaltet: Patientendaten (Alter, Geschlecht), Operationstag, Diagnose, Tumorlokalisierung, Metastasen, Operationsverfahren und Operationsradikalität (vgl. Abbildung 2).

The screenshot shows a Microsoft Access window titled 'OP Abfrage'. The form contains the following fields:

- Nachname
- Vorname
- OP.Lfd-Nr
- OpDatum
- Diagnose Text
- Operation Text
- Name des Operateurs
- Operateur
- Assistent1
- Assistent2
- OPRisiko
- Tumorkalisation auto
- Oesophagus
- Kardia
- Fundus
- TUKorpus
- TUANtrum
- TUPylorus
- TUDuodenum
- TUANastomose
- TURestmagen
- AusdVorderwand
- AusdHinterwand
- AusdKleine Kurvatur
- AusdGroße Kurvatur
- AusdSerosabefall
- AusdFistel
- Infl Leber
- InflGalle
- InflLeber/Galle
- InflMilz
- InflKolon
- InflKolon/Dünndarm
- InflPankreas
- InflSonstige
- InflLK-Befall
- MetaLeber
- MetaMilz
- MetaNetz
- MetaOvar
- MetaOvar/Sonstige
- MetaPeritoneum
- MetaSonstiges
- Operationstechnik
- Operationsverfahren
- OPDuodenalstumpverschluss
- OPRekonstrukt
- OPAnastomosennaht
- OPRinge Stapler
- OPSchlinge
- OPEntfernte Lymphknoten
- Netzresektion
- Splenektomie
- Leberteilresektion
- OPKolon
- OPKolon- / Dünndarm-Resektion
- OPPankreasresektion
- OpLK-Dissektion (D2)
- Lymphknotendissektion:
- Konversion:
- Tumoreröffnung:
- OpZwerchfellöffnung
- Opintraop Komplika
- Haupttumor reseziert
- Prä OP LSK:
- Prä OP MSK:
- IORT
- IORTDosis
- Ulcus
- SS Anastomose
- Nachres:
- oral ab 98 in cm
- aboral ab 98 in c
- kurativ/palliativ
- OPRadikalität
- ErweiterteOPja:
- OP Erw wegen TU:
- TU im erweiterten R
- OPSonstige Erweite
- Erw OP Klartext

At the bottom, there is a navigation bar showing 'Datensatz: 2813 von 2813' and a status bar with 'Formularansicht' and 'NF'.

Abbildung 2: Operative Abfrage

Material und Methoden

Hinsichtlich der Histologieabfrage wurden folgende Parameter erfasst: Patientendaten (Alter, Geschlecht), Operationsjahr, Tumorlokalisation, makroskopischer Tumortyp, Lymphknotenbefall, histologischer Tumortyp, Grading, Lauren-Klassifikation, TNM Klassifikation (pT, pN, pM), wie aus Abbildung 3 hervorgeht.

The screenshot shows a Microsoft Access database form titled "Histo Abfrage1". The form is organized into several columns of input fields. The first column contains personal data: Nachname, Vorname, gdatum, Lfd-Nr. Histo, Befund-Nr, Jahr, SS-Befund-Nr, Tumor nachweisbar, Tumorlokalisation, Pathol Tumorlokalisation, Tumorgröße ab 1998 in cm, Resektionsrand oral in cm, Resektionsrand aboral in cr, Makroskop. Tumortyp, Wandinfiltration bis, Resektionsränder u. Ringe, Begleitende Läsionen, and Lymphangiosis carcinomatosa. The second column contains lymph node and histology data: Lymphknotenbefall, 85LK-Befall2, 86Befallene LK-Stationen, Befallene / entnommene LK, Zahl befallene / entnommen LK, 95LK Mitzhilus, 93Histologischer Tumortyp, Histologische Differenzierung, Grading, and Lauren-Klassifikation. The third column contains TNM classification and other tumor characteristics: pT, pN, pM, R, UICC 87, UICC97, Leberlelexizidat, Sonstiges Exizidat, Helicobacter Nachweis, Des cranialer TUrand cm ab ZR, Des caudaler TUrand cm ab ZR, Des Umfang TUwachst, and Des Höhe Drittel. The status bar at the bottom indicates "Datensatz: 2810 von 2810" and "Formularansicht".

Abbildung 3: Abfrage Histologie

Die Nachsorgeabfrage bezieht sich auf folgende Parameter: Patientendaten (Alter, Geschlecht), Operationstag, letzter Kontakt, allgemeine bzw. chirurgische Komplikationen oder ob der Patient verstorben war (Abbildung 4).

The screenshot shows a Microsoft Access database form titled 'Nachsorge'. The form is organized into several sections with various input fields and dropdown menus. The fields include:

- Patientendaten:** Lfd-Nr, OpDatum, Tumorstadium, Residual-Tumor, Radiatio, Operation, Erhebungsdatum, Nachsorge Monat au, Tumorfrei, Progression, Anamnese, Gewicht (postop), Gewicht (diff), Karnofskyindex, LaborDatum, CEA, CA19-9, CA72-4, BB, Patient verstorben (dropdown with 'nein (0)'), and Letzter Kontakt (14.07.1998).
- Progression:** Progression Monate (0), Progression Therapie, Unverändert, Unverändert Monate, Unverändert Therap, Regression, Regression Monate, Regression Therapie, Rezidiv, Rezidiv Monate (pos), Rezidiv Therapie, NeuMetaSkelett Thx, NeuMetaSkelett Mo, NeuMetaSkelett Thx, NeuMetaSkelett Mo.
- NeuMeta:** NeuMetaLeber, NeuMetaLeber Mon, NeuMetaLeber Ther, NeuMetaLunge, NeuMetaLunge Mon, NeuMetaLunge The, NeuMetaPeritoneum, NeuMetaPeritoneum, NeuMetaSkelett, NeuMetaSkelett Mo, NeuMetaSonstige M, Sonstige Komplika, Ileus, Stenose.
- Komplikationen:** Infekte / Sepsis (dropdown with 'nein', 'ja: Operation', 'ja: konservative Therapie', 'KA'), Sonst allg Komplika (dropdown with 'nein', 'ja: Operation', 'ja: konservative Therapie', 'KA'), Funktionelle Erkrank (dropdown).

The form is displayed in a 'Formularansicht' (Form View) within a Microsoft Access window. The status bar at the bottom indicates 'Datensatz: 1 von 2618' and 'Formularansicht'.

Abbildung 4: Nachsorge Abfrage

2.2 Stadieneinteilung des Magenkarzinoms

Die Einteilung des Magenkarzinoms kann sowohl nach klinischem (cTNM) als auch nach postoperativem pathologischen pTNM- Status gemäß der UICC- Klassifikation (*Union Internationale Contre le Cancer* 2002) erfolgen.

2.2.1. TNM- Klassifikation

Die genaue Beurteilung der Größe des Primärtumors (T), der regionalen Lymphknoten (N) sowie der Metastasierung (M) ist im klinischen Alltag oftmals schwierig und kann meist nur postoperativ akkurat bestimmt werden. In der vorliegenden Studie wurde bei allen Patienten anhand der histopathologischen

Befunde im Resektionsgut bzw. Probenmaterial der TNM- Status postoperativ ermittelt. Tabelle 1 zeigt die erhobenen Parameter und ihre Stadien:

T	Primärtumor
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ: intraepithelialer Tumor ohne Infiltration der Lamina propria
T1	Tumor infiltriert Lamina propria oder Submukosa
T2	Tumor infiltriert Muscularis propria oder Subserosa
T3	Tumor penetriert Serosa (viscerales Peritoneum), infiltriert aber nicht benachbarte Strukturen
T4	Tumor infiltriert benachbarte Strukturen des Magens (Milz, Colon transversum, Leber, Zwerchfell, Pankreas, Bauchwand, Nebennieren, Nieren, Dünndarm und Retroperitoneum)
N	Regionäre Lymphknoten
NX	Regionäre Lymphknoten (LK) können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in 1 bis 6 regionären Lymphknoten
N2	Metastasen in 7 bis 15 regionären Lymphknoten
N3	Metastasen in mehr als 15 regionären Lymphknoten
M	Fernmetastasen
MX	Das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
G	Histopathologisches Grading
GX	Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden
G1	Gut differenziert
G2	Mäßig differenziert
G3	Schlecht differenziert
G4	Undifferenziert
R	Klassifikation (Residualtumor)
RX	Vorhandensein von Residualtumor kann nicht beurteilt werden
R0	Kein Residualtumor
R1	Mikroskopischer Residualtumor
R2	Makroskopischer Residualtumor

Tabelle 1: Klassifikation des Magenkarzinoms nach UICC aus dem Jahr 2002

2.2.2. *Stadieneinteilung nach UICC*

Unter Berücksichtigung der TNM- Klassifikation und des Internationalen Staging Systems (UICC 2002) können Patienten mit der Diagnose eines Magenkarzinoms in Stadien eingeteilt werden. Diese Stadieneinteilung ist zur Abschätzung des Verlaufs der Erkrankung und zur Planung eines optimalen stadiengerechten Therapiekonzepts hilfreich und wird allgemein als notwendig anerkannt.

Stadium	T	N	M
O	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
II	T1	N2	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
IIIB	T3	N2	M0
IV	T1, T2, T3	N1- N3	M0
	T4	N3	M0
	jedes T	jedes N	M1

Tabelle 2: Stadieneinteilung des Magenkarzinoms nach der UICC Klassifikation 2002

2.2.3. Mikroskopische Klassifikation

Mikroskopisch werden entsprechend der WHO- Klassifikation von 2000 verschiedene Typen von Magenkarzinomen unterschieden wie in Tabelle 3 dargestellt.

<p><i>Adenokarzinom</i></p> <ul style="list-style-type: none">• tubuläres A.• papilläres A.• muzinöses A. <p>Siegelringzellkarzinom</p> <p>Adenosquamöses Karzinom</p> <p>Plattenepithelkarzinom</p> <p>kleinzelliges Karzinom</p> <p>Undifferenziertes Karzinom</p>
--

Tabelle 3: Mikroskopische Klassifikation des Magenkarzinoms nach WHO

2.2.4. Lauren-Klassifikation

Die Klassifikation des Magenkarzinoms nach Lauren dient als Grundlage für die histopathologische Beurteilung (vgl. Tabelle 4).

<p><i>Intestinaler Typ:</i></p> <ul style="list-style-type: none">• bildet überwiegend Drüsen• Tumorzellen ähneln atypischen intestinalen Zylinder-epithelien mit meist nur geringer Schleimbildung• expansives Wachstum mit meist guter Begrenzung
<p><i>Diffuser Typ:</i></p> <ul style="list-style-type: none">• dissoziiert vorliegende Tumorzellen mit reichlicher Schleimbildung• ausgedehnte Infiltration der Magenwand• unscharfe Tumorbegrenzung
<p><i>Gemischter Typ:</i></p> <ul style="list-style-type: none">• keinem der oben aufgeführten Gruppen zuzuordnen

Tabelle 4: Klassifikation der Magenkarzinome nach Lauren

2.3 Residual-Tumorklassifikation

Postoperativ wurde das Resektionsgut aller Patienten histopathologisch untersucht. Folgende Definition der Stadien wurde dabei angewandt:

- (1) bei einem RX-Status ist der Residualtumor nicht beurteilbar,
- (2) bei einer R0- Resektion ist kein Tumor nachweisbar,
- (3) bei einer R1- Resektion ist der Tumor nur mikroskopisch sichtbar,
- (4) bei einer R2- Resektion ist der Tumor makroskopisch sichtbar und der Tumorrest im Resektionsrand nachweisbar bzw. im Operationssitus zurück belassen worden.

2.4 Postoperatives Überleben

Das postoperative Überleben der Patienten wurde ab dem Tag der Operation bis zum Todestag berechnet. Bei 243 Patienten konnte ein vollständiges Follow-up durchgeführt werden, diese wurden in die nachfolgenden Analysen mit einbezogen. Bei 35 Patienten war dagegen kein vollständiges Follow-up möglich, so dass diese von der Untersuchung ausgeschlossen werden mussten.

2.5 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung wurde mit Hilfe der SPSS Software Version 13.0 durchgeführt. Unterschiede zwischen Gruppen wurden mit dem Chi²-Quadrat-Test berechnet. Die statistische Signifikanz einzelner Prognosefaktoren bezüglich der Überlebenswahrscheinlichkeit wurde univariat mit Hilfe des Kaplan-Meier-Schätzverfahrens [Kaplan and Meier, 1958] und des Log-Rank Tests [Peto et al., 1976;Peto et al., 1977] berechnet. Die Berechnung der Odds Ratios der Prognosefaktoren erfolgte simultan anhand multivariater Cox-Regressionsanalysen. Das Niveau der Vertrauenswahrscheinlichkeit wurde auf 95% gesetzt, das entspricht einem konventionellen Ansatz.

3 Ergebnisse

3.1 Altersverteilung und Geschlechtsverteilung

Das Patientengut umfasste insgesamt 151 (62%) Männer und 92 (38%) Frauen. Das Alter der Patienten lag zum Zeitpunkt der Operation zwischen 19 und 90 Jahren. Das Durchschnittsalter lag bei $63,3 \pm 12,1$ Jahren. 50% aller Patienten waren älter als 65 Jahre. Bei den Männern lag das Durchschnittsalter bei $62,8 \pm 11,2$ Jahren und der Median bei 64 Jahren. Bei den weiblichen Patienten lag das Durchschnittsalter bei $64,2 \pm 13,6$ Jahren und der Median bei 68,5 Jahren.

Die Analyse der Patientendaten nach Altersklassen zeigte, dass die Altersklasse von 50 bis 70 Jahren am häufigsten betroffen war (vgl. Abbildung 5).

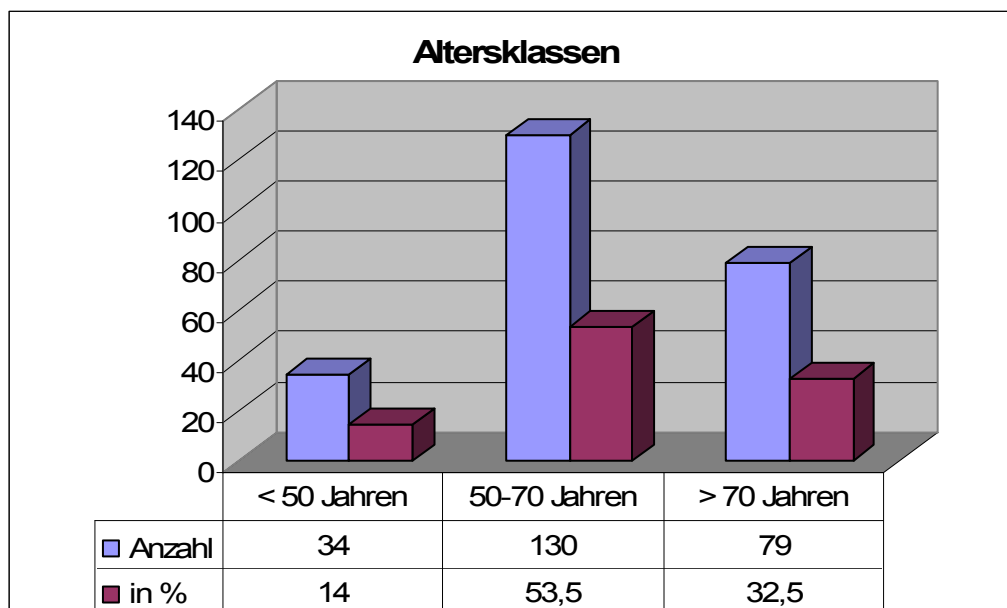


Abbildung 5: Altersverteilung

Bei den Erstdiagnosen wurde der Zeitraum von 1980 bis 2000 ausgewählt. Abbildung 6 zeigt die Verteilung der Erstdiagnose eines T4 Magenkarzinoms in den Intervallen von 1980 bis 1985, 1985 bis 1990, 1990 bis 1995 und 1995 bis 2000. Insgesamt zeigt sich innerhalb der letzten 20 Jahre ein leicht rückläufiger Trend der operierten Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom.

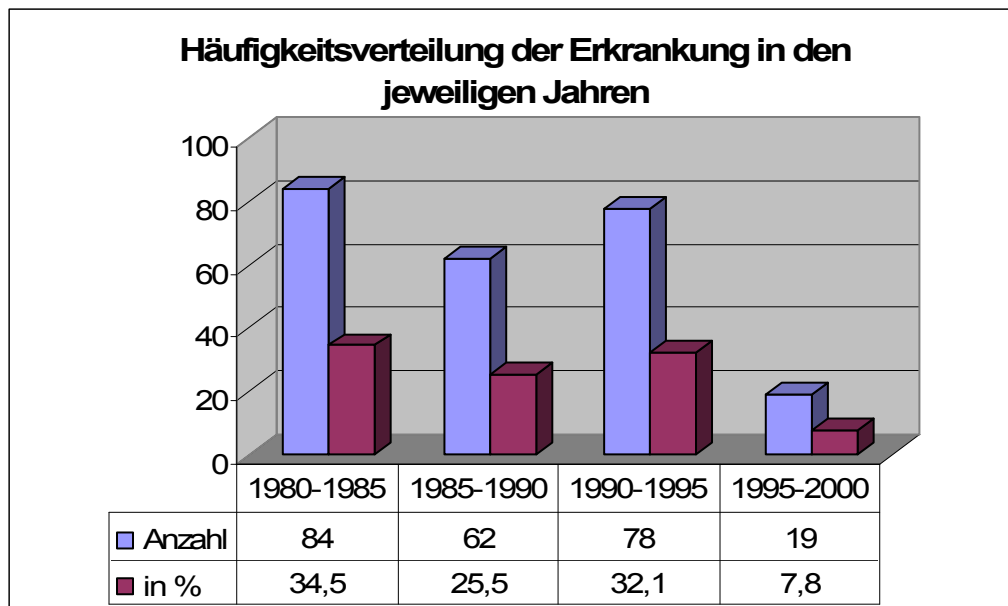


Abbildung 6: Häufigkeitsverteilung des Magenkarzinoms im Stadium T 4

3.2 Tumorlokalisation

Bei allen Patienten wurde zum Zeitpunkt der Diagnose auch die Tumorlokalisation bestimmt. Bei 33% der Patienten wurde das Magenkarzinom im Korpus festgestellt, bei 24% der Patienten im Kardiabereich (AEG Typ III). Im Antrum wurde das Magenkarzinom bei 16% der Patienten festgestellt. Im Fundus wurde das Magenkarzinom bei 4% der Patienten diagnostiziert (vgl. Abbildung 7). Im ganzen Magen wurde das Magenkarzinom bei 24% der Patienten diagnostiziert. Bei 3,3% der Patienten war die genaue Tumorlokalisation aus den Patientendaten nicht nachvollziehbar.

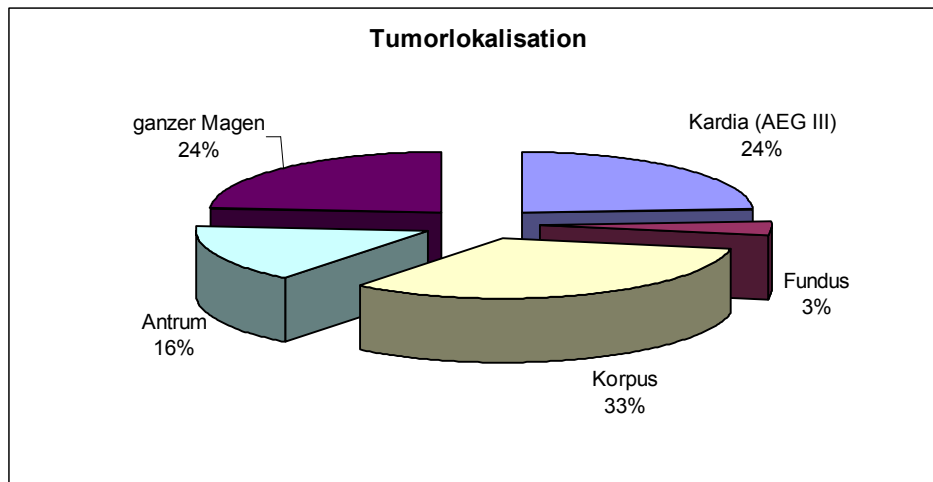


Abbildung 7: Tumorlokalisation des Magenkarzinoms im Stadium T 4

3.3 Histologische Tumorklassifikation

Die postoperative histologische Untersuchung nach der Lauren- Klassifikation zeigte, dass bei 33,7% der Patienten ein diffuser Typ zu diagnostizieren war. Bei 22% der Patienten wurde ein intestinaler Typ und bei knapp einem Prozent der Patienten ein Mischtyp diagnostiziert.

Bei acht Prozent der Patienten war das Karzinom bei der postoperativen histologischen Untersuchung nach der Lauren-Klassifikation nicht klassifizierbar. Bei einem weiteren Drittel der Patienten konnte durch die Pathologie keine eindeutige Zuordnung getroffen werden. Hierbei handelte es sich vorwiegend um Patienten, bei denen keine Tumorsektion durchgeführt wurde, sondern lediglich eine explorative Laparotomie durchgeführt oder eine Umgehungsanastomose angelegt wurde.

Die weitere Analyse der eindeutigen Fälle nach dem histologischen Tumortyp zeigte bei 45% der Patienten ein Adenokarzinom. Bei 18% der Patienten wurde ein Siegelringzellkarzinom festgestellt. Ein Adenokarzinom vom muzinösen Typ lag bei 12% der Patienten und die Adenokarzinome vom tubulären bzw. papillären Typ wurden jeweils bei 6% Prozent der Patienten diagnostiziert. Bei fast 13% der Patienten wurde das Magenkarzinom als undifferenziert beurteilt und bei nur 0,4% der Patienten wurde ein Adenosquamöses Karzinom festgestellt (vgl. Abbildung 8).

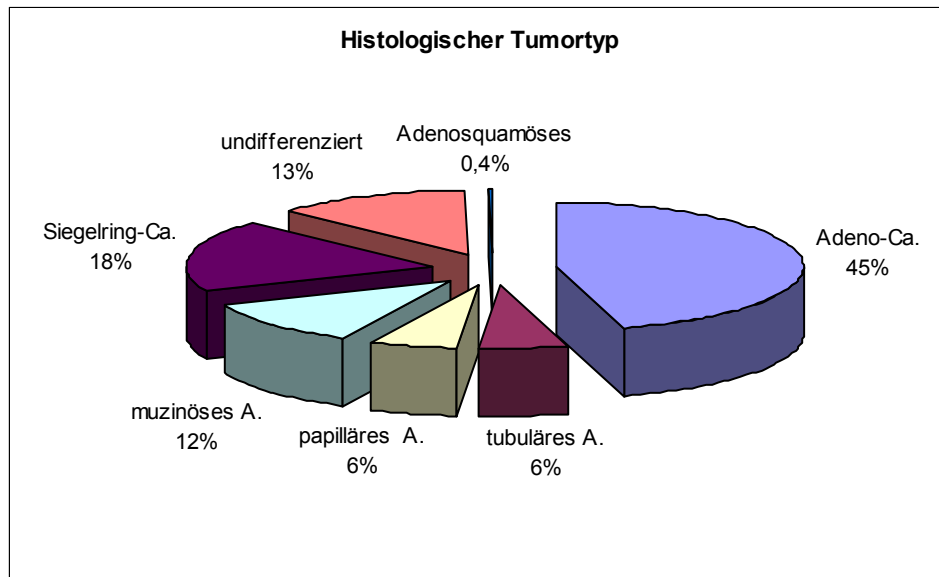


Abbildung 8: Histologischer Tumortyp

3.4 Lymphknotenstatus, Infiltration der benachbarten Organe und Fernmetastasen

Die Ergebnisse zeigten hinsichtlich des Lymphknotenstatus, dass bei 8,2% der Patienten ein N0-Status vorlag. Ein N1-Status wurde bei 13,5% der Patienten und bei 37,5% der Patienten wurde ein N2-Status diagnostiziert. Ein N3-Status war bei rund 10% der Patienten festzustellen (vgl. Abbildung 9).

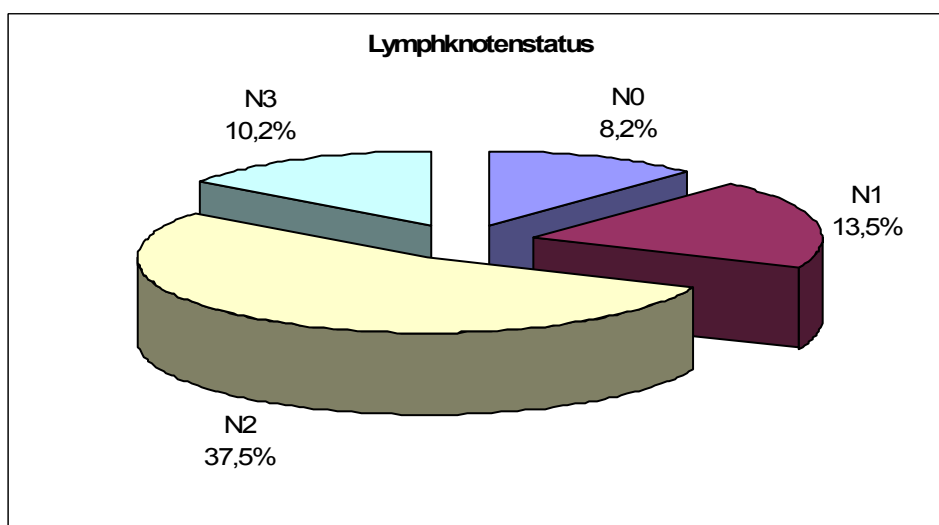


Abbildung 9: Lymphknotenstatus

Bei fast einem Drittel der Patienten (30,5%) konnte der pN -Status nicht klassifiziert werden. Dies begründet sich mit den durchgeführten Operationsverfahren, da bei der Probelaparatomie oder palliativen Verfahren keine Lymphknotendisektion durchgeführt wird. Damit war durch die pathologischen Befunde keine genaue Angabe zum Lymphknotenstatus möglich.

Ergebnisse der Studie in Bezug auf die Infiltration der benachbarten Organe zeigten, dass das Pankreas bei fast der Hälfte (46%) aller Patienten infiltriert und somit am meisten betroffen war, gefolgt von Colon- und Milzinfiltration. Eine Coloninfiltration wurde bei 26% und die Milzinfiltration bei 8,2% der Patienten festgestellt. Das am wenigsten infiltrierte Organ war die Leber mit 1,6% (n=4).

Bezüglich der vorhandenen Metastasen zeigte sich zum Zeitpunkt der Diagnose ein M0- Status bei 36,6% der Patienten und bei 63,4% der Patienten wurde zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ein pM1- Status erhoben (Abbildung 10).

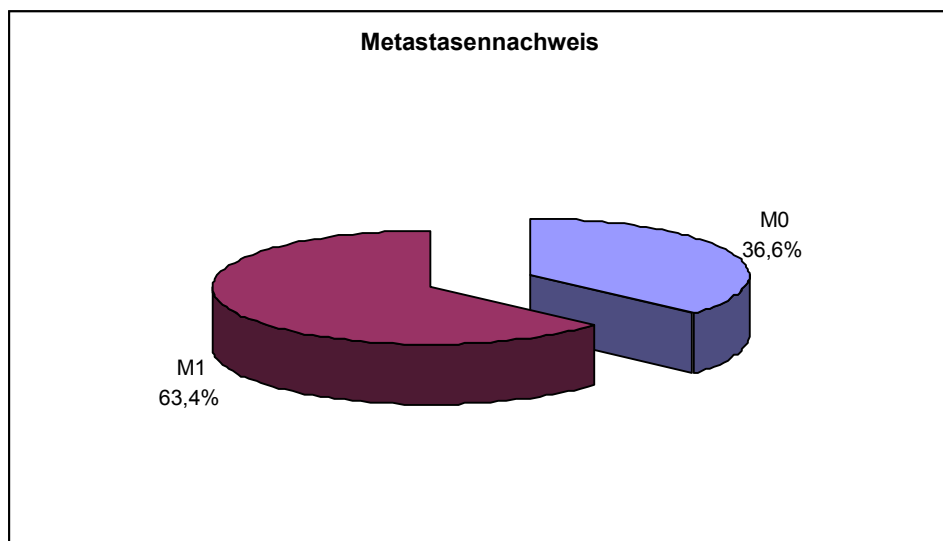


Abbildung 10: Metastasennachweis bei Patienten mit Magenkarzinom im Stadium T4

Folgende Organe waren in dem untersuchten Patientenkollektiv betroffen: Peritoneum, Leber, Milz und Omentum. In der Gruppe der Patienten, bei denen eine Metastasierung zum Zeitpunkt der Diagnose festgestellt wurde, zeigten sich das Omentum und das Peritoneum als am häufigsten betroffen. Bei 28,3% der Patienten lagen Omentum und bei 27,5% der Patienten lagen Peritoneummetastasen vor. Es folgte die Lebermetastasierung bei 20% der Patienten. Milzmetastasen lagen bei nur zwei Prozent der Patienten vor (Abbildung 11).

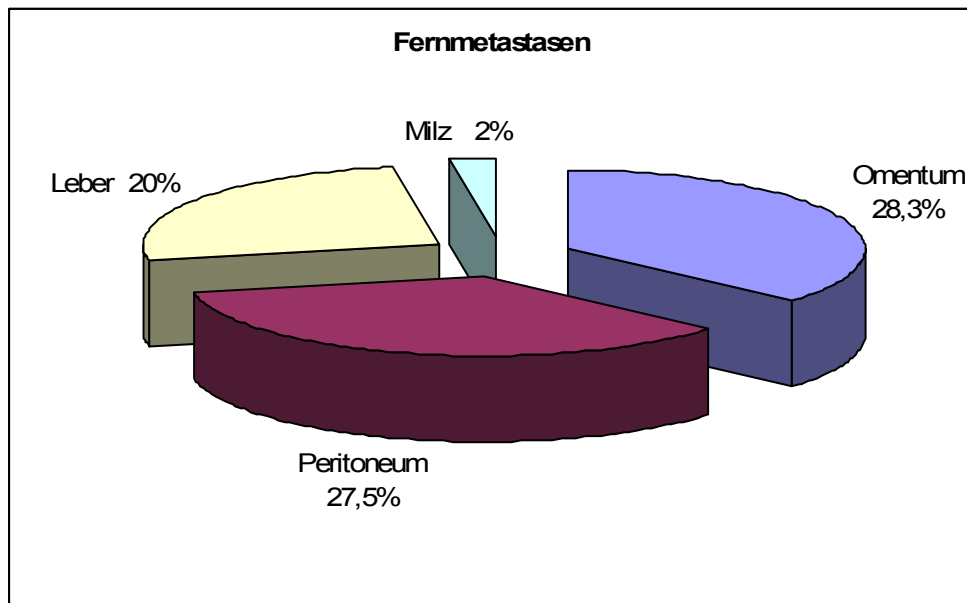


Abbildung 11: Fernmetastasierung

3.5 Operationsverfahren und Radikalität

Es wurden verschiedene Operationsverfahren durchgeführt: Die Gastrektomie und erweiterte Gastrektomie als potentiell kurative Operationsverfahren; die explorative Laparatomie sowie Operationen mit palliativer Zielsetzung. Ergebnisse unserer Studie zeigten, dass bei fast der Hälfte (48%) aller Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, eine Gastrektomie oder die erweiterte Gastrektomie als Operationsverfahren durchgeführt wurde. Davon wurden die alleinige Gastrektomie bei 17% der Patienten und die erweiterte Gastrektomie (mit Splenektomie, Leber-, Kolon- und/oder Pankreasteilresektion) bei 31% der operierten Patienten durchgeführt. Die explorative Laparatomie als Operationsverfahren wurde bei knapp einem Drittel (33%) der Patienten mit Magenkarzinom im Stadium T4 durchgeführt. Operationen mit palliativem Hintergrund (palliative Gastroenterostomie, palliativer Tubus, palliative Jejunostomie) wurden bei 19% der operierten Patienten durchgeführt (Abbildung 12).

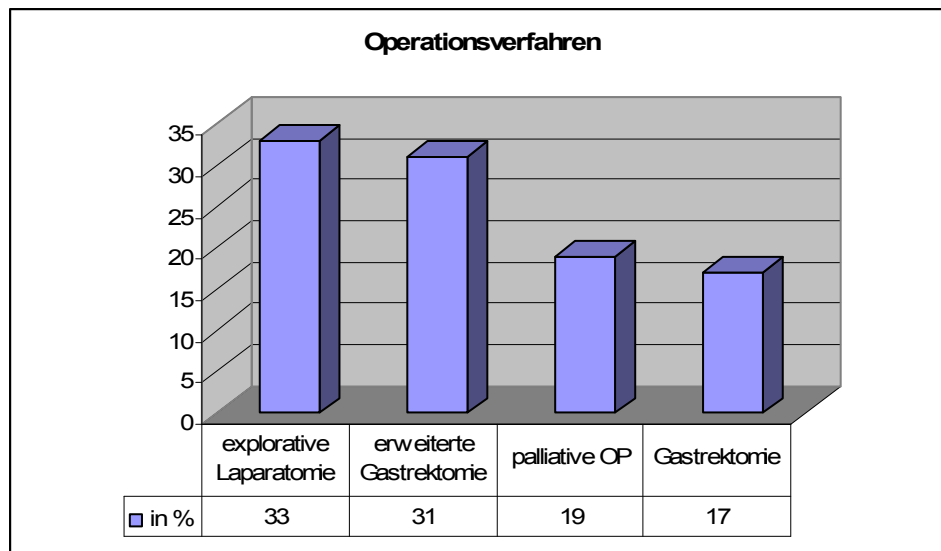


Abbildung 12: Operationsverfahren

Bezüglich des Resektionsausmaßes bzw. Residualtumors lag eine R0- Resektion bei 12% der Patienten mit T4 Magenkarzinom vor. Eine R1- Resektion wurde bei vier Prozent der Patienten durchgeführt. Bei rund 84% konnte lediglich eine R2- Resektion durchgeführt werden (Abbildung 13).

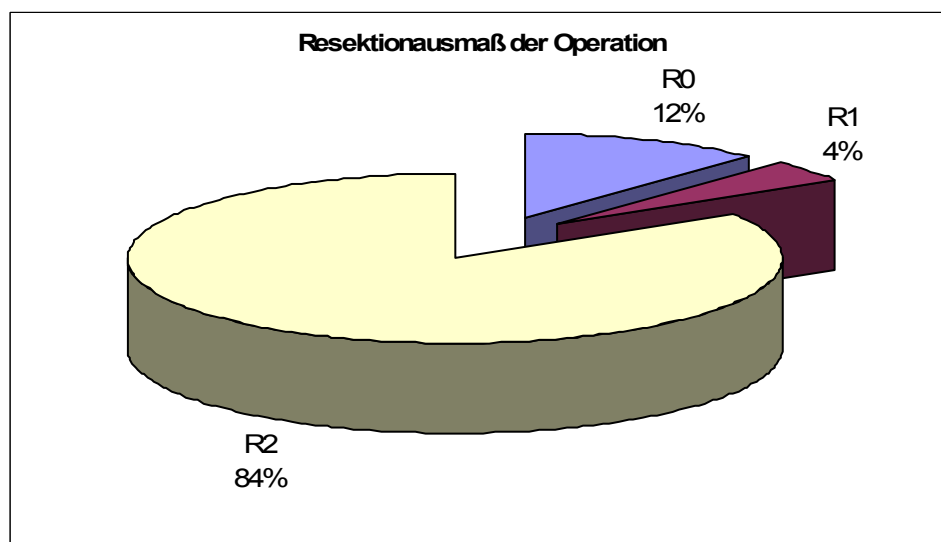


Abbildung 13: Resektionsausmaß der Operation

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass bei Patienten mit einer Gastrektomie R0 / R1-Resektionen zu 28,9% bzw. 9,3% durchgeführt wurden. Bei 59,8% der Patienten mit Gastrektomie wurde hingegen eine postoperative R2-Situation erzielt.

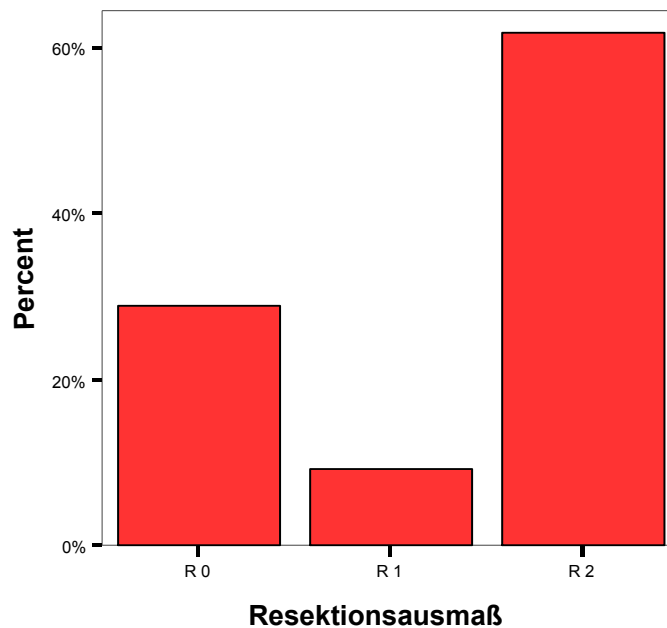


Abbildung 14: Resektionsausmaß bei Gastrektomie

Die Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass bei ca. jedem dritten Patienten mit erweiterter Gastrektomie (Splenektomie, Leber-, Kolon- und Pankreasteilresektion) eine R0-Situation 29,5% (10,5% aller Patienten) erzielt werden konnte. Eine R1-situation wurde bei 9,5% dieser Patienten (3,3% aller Patienten) erreicht. Bei 61,1% der Patienten (17% aller Patienten) mit erweiterter Gastrektomie wurde eine postoperative R2-Situation erzielt (Abbildung 15).

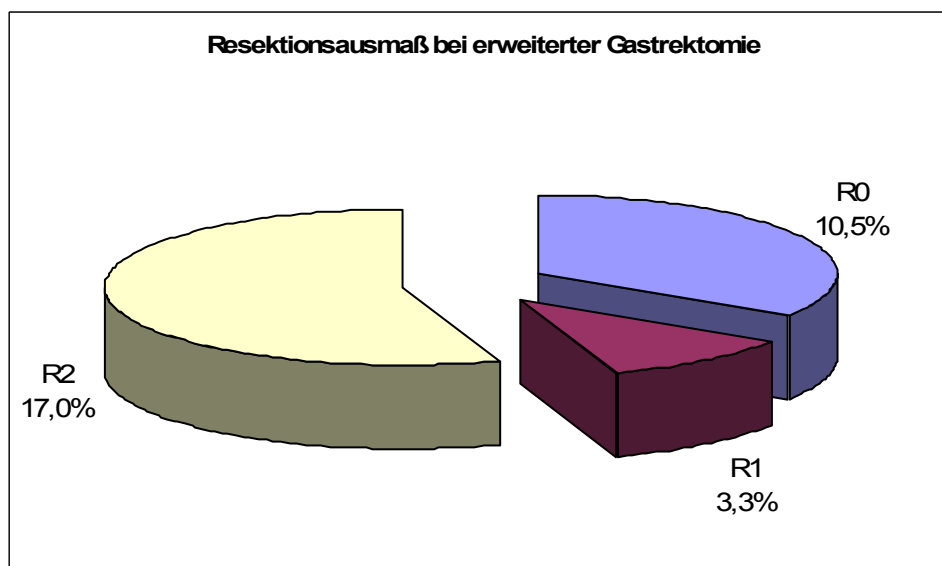


Abbildung 15: Resektionsausmaß bei erweiterter Gastrektomie

Eine erweiterte Gastrektomie wurde bei insgesamt 31% der Patienten vorgenommen. Es wurde bei 64,2% dieser Patienten eine Splenektomie durchgeführt. Eine Pankreasteilresektion wurde bei 20% dieser Patienten durchgeführt. Bei 6,3% dieser Patienten wurde eine Leber-Resektion und bei 3,2% der Patienten eine Kolonresektion vorgenommen. Bei insgesamt 98% dieser Patienten lag eine multiviscerale Resektion vor (Abbildung 16).

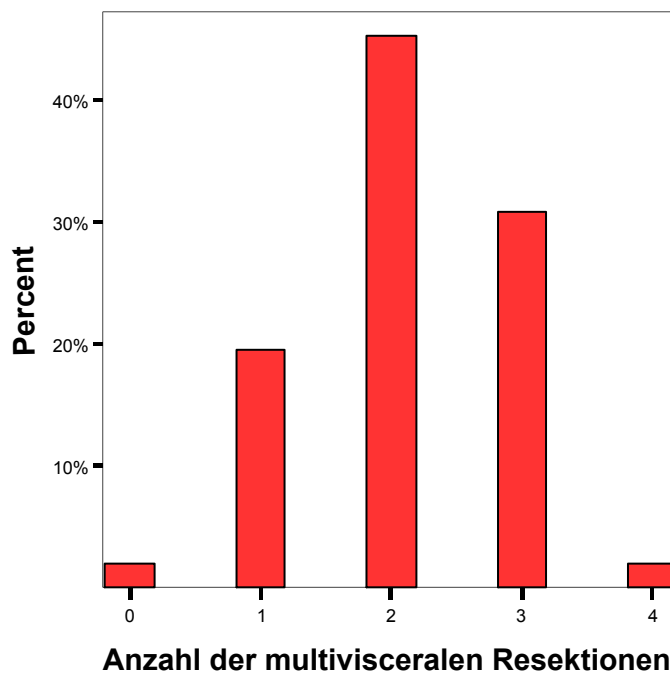


Abbildung 16: Erweiterte Gastrektomie und Anzahl der multivisceralen Resektionen

3.6 Verweildauer und Komplikationen

Der postoperative Krankenhausaufenthalt der Patienten mit T4 Magenkarzinom lag bei einem Mittelwert von 17 Tagen. Der postoperative Krankenhausaufenthalt bei Patienten mit Probelaparatomie betrug durchschnittlich 12 ± 9 Tage.

Bei Patienten, bei denen lediglich eine palliative Operation durchgeführt wurde, lag der postoperative Krankenhausaufenthalt bei einem Mittelwert von 13 ± 7 Tagen und damit etwas niedriger als im Gesamtmittel.

Der mittlere postoperative Krankenhausaufenthalt mit einer Gastrektomie betrug dagegen 20 ± 19 Tage. Mit durchschnittlich 25 ± 19 Tagen dauerte der postoperative

Krankenhausaufenthalt bei Patienten mit einer erweiterten Gastrektomie am längsten (Abbildung 17).

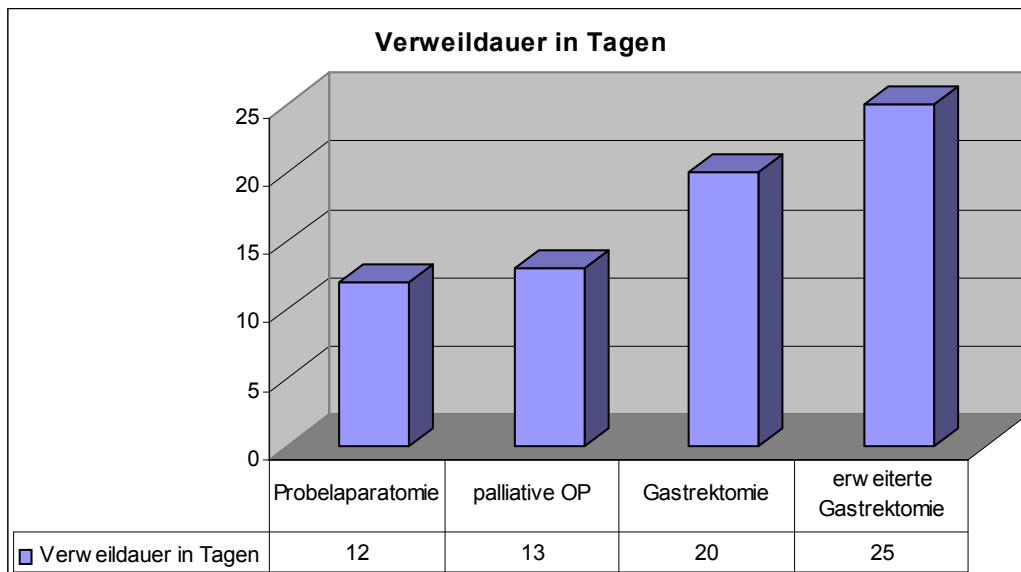


Abbildung 17: Postoperative Verweildauer in Tagen

Die perioperative Morbidität lag bei 31,3%. Chirurgische Komplikationen traten bei 30 Patienten (12,3%) auf. Allgemeine Komplikationen waren bei 46 Patienten (19%) zu beobachten (vgl. Abbildung 18).

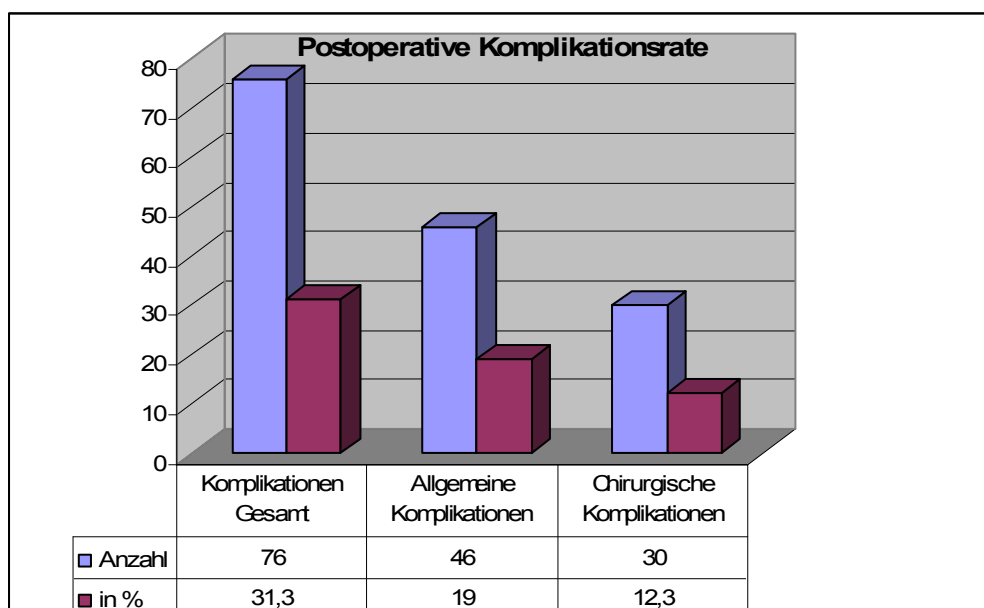


Abbildung 18: Postoperative Komplikationen

Ergebnisse

Unter den chirurgischen Komplikationen waren am häufigsten eine Anastomoseninsuffizienz mit 4,1% und eine Sepsis mit 3,3% vertreten. Bei 2,9% kam ein subphrenischer Abszess und bei 2,5% der Patienten eine Pankreasfistel als Komplikation vor. Eine Peritonitis und ein postoperativer Ileus wurden bei jeweils zwei Prozent der Patienten diagnostiziert. Anastomosennachblutungen waren mit 0,8% der Patienten selten und bei lediglich 0,4% der Patienten wurde ein Wundinfekt diagnostiziert (Abbildung 19).

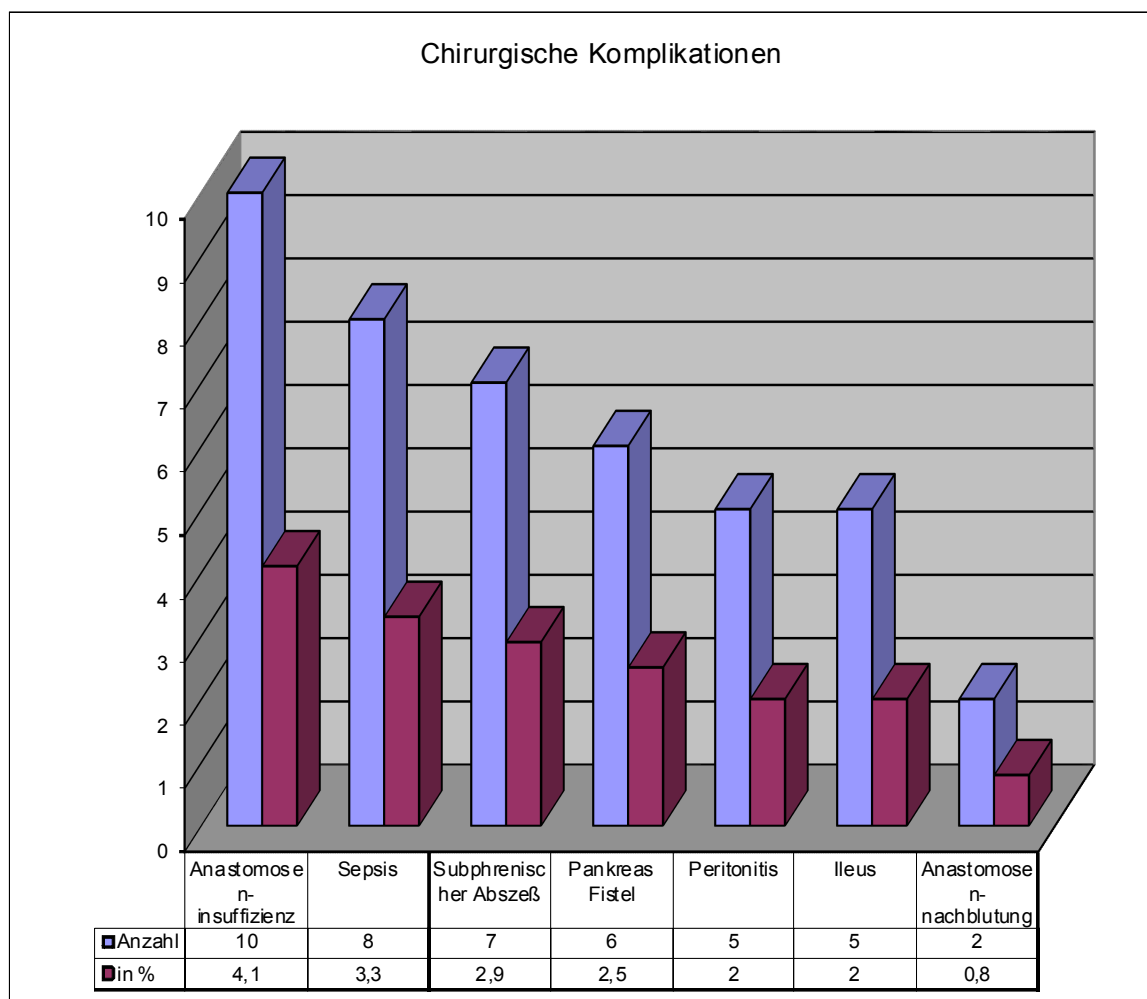


Abbildung 19: Chirurgische Komplikationen

Häufigste allgemeine Komplikation bei Patienten mit T4 Magenkarzinom stellte die Pneumonie dar (13,9%). Bei sieben Prozent der Patienten wurde Herzversagen und bei 2,9% der Patienten Nierenversagen diagnostiziert. Ein Leberversagen wurde bei 2,5% der Patienten und eine tiefe Venenthrombose bei 1,6% der Patienten festgestellt. (Abbildung 20).

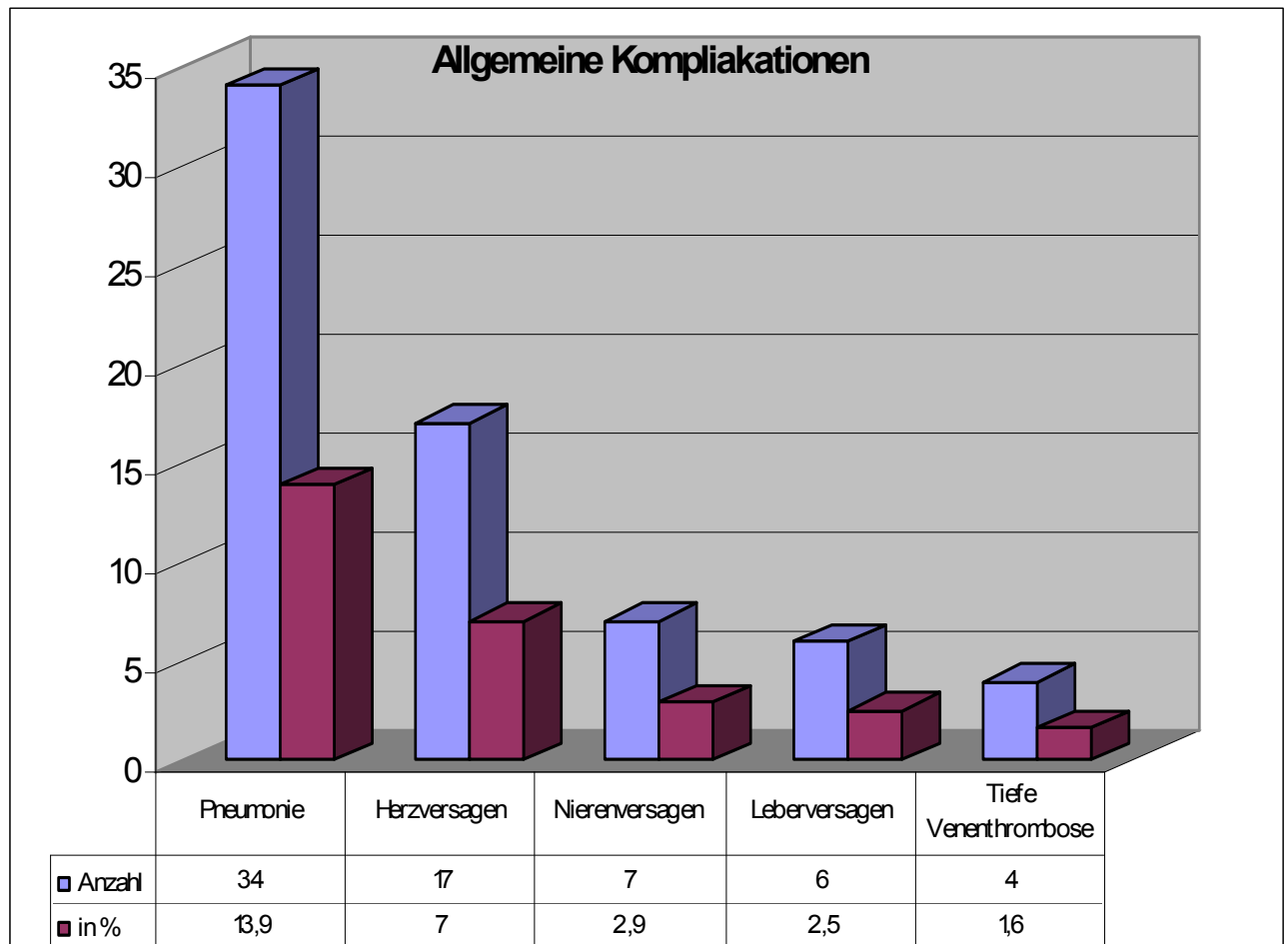


Abbildung 20: Allgemeine Komplikationen

Unterschiedliche Operationsverfahren (Probelaparatomie, palliative OP, Gastrektomie und erweiterte Gastrektomie) zogen auch unterschiedliche Komplikationsraten sowohl bei chirurgischen als auch bei allgemeinen Komplikationen nach sich.

Eine Probelaparatomie wurde insgesamt bei 80 Patienten durchgeführt. In der Patientengruppe kam es bei insgesamt 4,9% der Patienten zu Komplikationen. Chirurgische Komplikationen kamen bei 0,8% der Patienten vor. Der Anteil an allgemeinen Komplikationen lag mit 4,1% dagegen höher.

Bei palliativ operierten Patienten entwickelten sich bei 3,7% der Patienten chirurgische Komplikationen.

Patienten, bei denen eine Gastrektomie als Operationsverfahren durchgeführt wurde, entwickelten zu 2,8% Komplikationen. Chirurgische Komplikationen und allgemeine Komplikationen waren dabei jeweils gleich häufig.

Bei Patienten mit einer erweiterter Gastrektomie (Splenektomie, Leber-, Kolon- und Pankreasteilresektion) als Operationsverfahren liegen bei 16,8% der Patienten Komplikationen vor. 8,2% der Patienten entwickelten chirurgische Komplikationen und 9,9% der Patienten entwickelten allgemeine Komplikationen.

Der Vergleich der Patienten mit verschiedenen Operationsverfahren zeigte, dass Patienten mit erweiterter Gastrektomie eine mehrfach höhere Komplikationsrate aufwiesen (Abbildung 21).

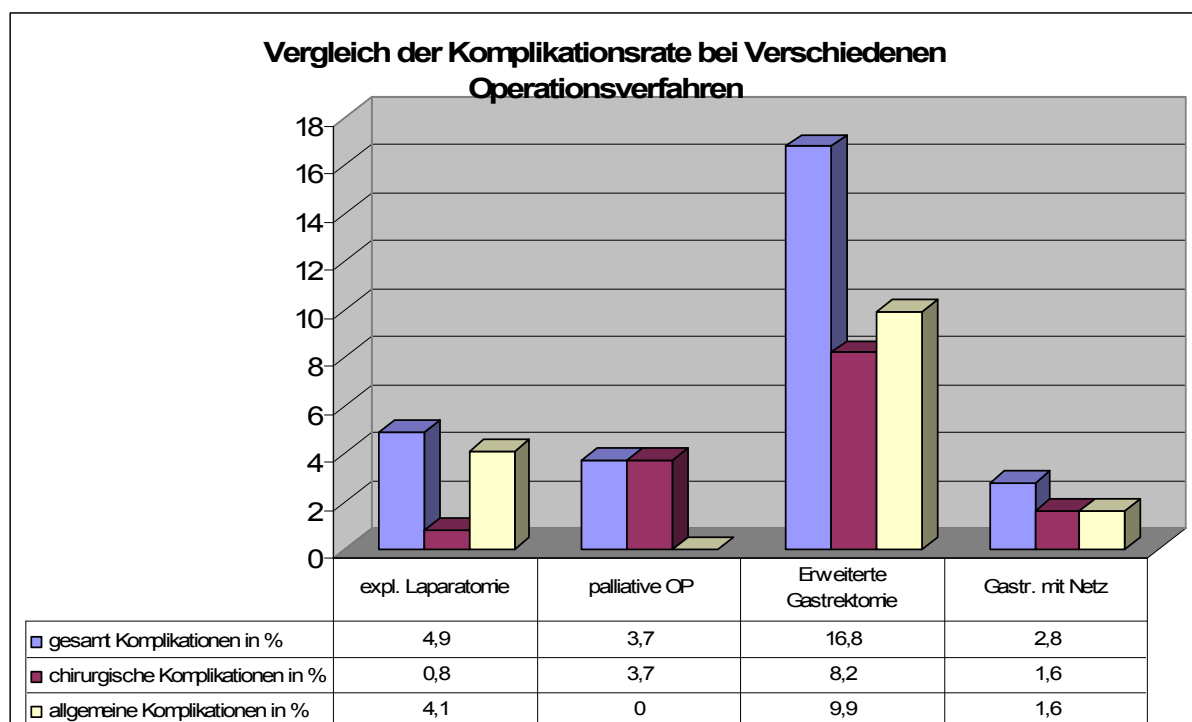


Abbildung 21: Vergleich der Komplikationsraten bei verschiedenen Operationsverfahren

3.7 Perioperative Letalität

Abschließend soll die perioperative Letalität bei Patienten mit T4 Magenkarzinom betrachtet werden. Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass 37 Patienten bzw. 15% des Patientenkollektivs innerhalb von 30 Tagen ab dem Tag der Operation noch im Krankenhaus verstarben.

Die Ergebnisse dieser Studie deuten zudem darauf hin, dass bei verschiedenen Operationsverfahren Unterschiede in der perioperativen Letalitätsrate festgestellt wurden. Bei Patienten mit explorativer Laparatomie lag die perioperative Letalitätsrate bei 4,1%. Bei palliativ operierten Patienten lag die perioperative Letalitätsrate mit 4,5% der Patienten etwas höher. Die perioperative Letalität bei

Patienten mit erweiterter Gastrektomie lag bei 3,7%, während nur 2,9% Patienten mit Gastrektomie perioperativ verstarben.

Der Vergleich der Ergebnisse zeigte, dass die perioperative Letalität am häufigsten bei palliativ operierten Patienten war (vgl. Abbildung 22).

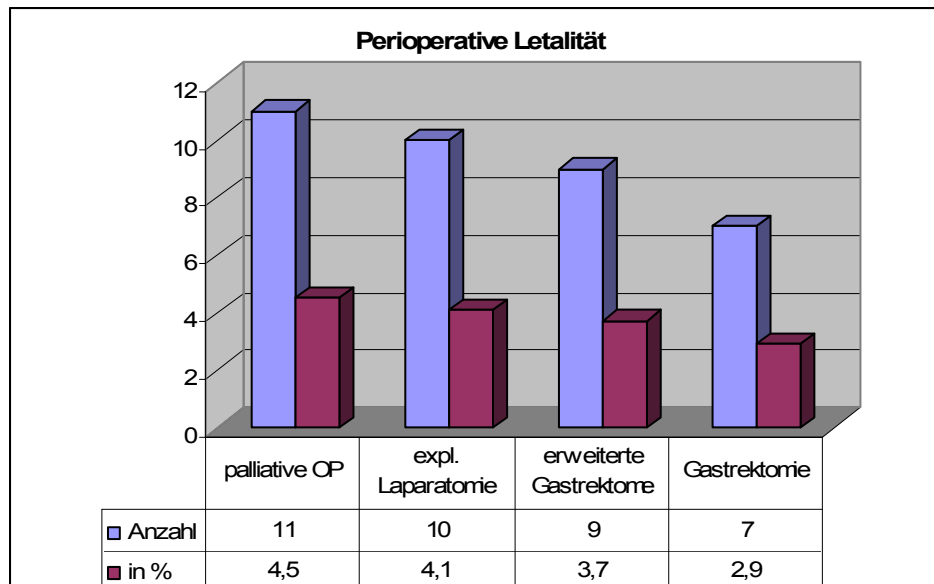


Abbildung 22: Perioperative Letalität in Abhängigkeit des Operationsverfahrens

3.8 Gesamtüberleben der Patienten mit Magenkarzinom

Das Gesamtüberleben der Patienten mit T4 Magenkarzinom lag im Mittel bei $9,7 \pm 15,3$ Monaten.

Die Ein-Jahres-Überlebensrate der Patienten mit T4 Magenkarzinom lag bei 22,6%. Die Überlebenskurve zeigt ein schnelles Versterben innerhalb der ersten 12 Monate. Lediglich 8,2% der Patienten erreichten ein postoperatives Überleben von mehr als 2 Jahren. Dennoch zeigte die anfänglich steil abfallende Überlebenskurve etwa ab dem 2. postoperativen Jahr einen deutlich flacheren Verlauf. Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug nur 2,5%. Zum Zeitpunkt der Auswertung der Daten vom Dezember 2006 bis Mai 2007 war keiner der Patienten mehr am Leben.

In Abbildung 23 ist die Gesamtüberlebenskurve der Patienten mit T4 Magenkarzinom dargestellt.

Gesamtüberleben

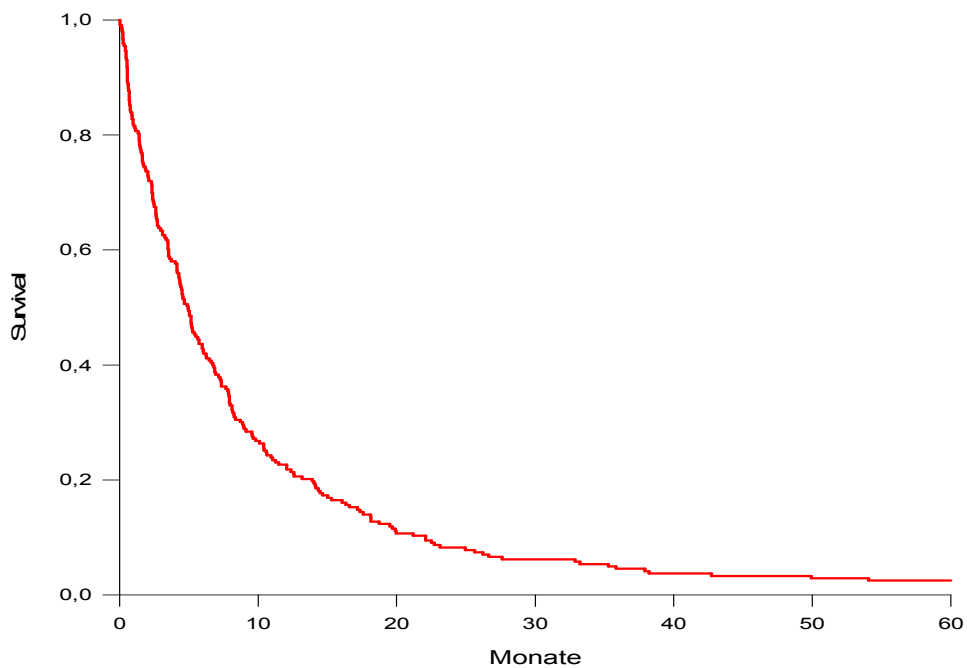


Abbildung 23: Gesamtüberlebenszeit der Patienten mit Magenkarzinom im Stadium T 4

3.8.1. Einfluss des Geschlechts auf das Überleben

Beim Vergleich der Überlebenskurven nach Geschlecht wurde eine relativ ähnliche Verteilung beobachtet (vgl. Abbildung 23). Rund 23% der männlichen Patienten überlebten mindestens ein Jahr, der entsprechende Wert bei den Frauen lag bei rund 18%. Auch statistisch konnte nachgewiesen werden, dass sich Männer und Frauen in dem Gesamtüberleben in Monaten nach der OP nicht unterschieden (Log Rank-Test= .40, df=1, p= .529).

Survival nach Geschlecht

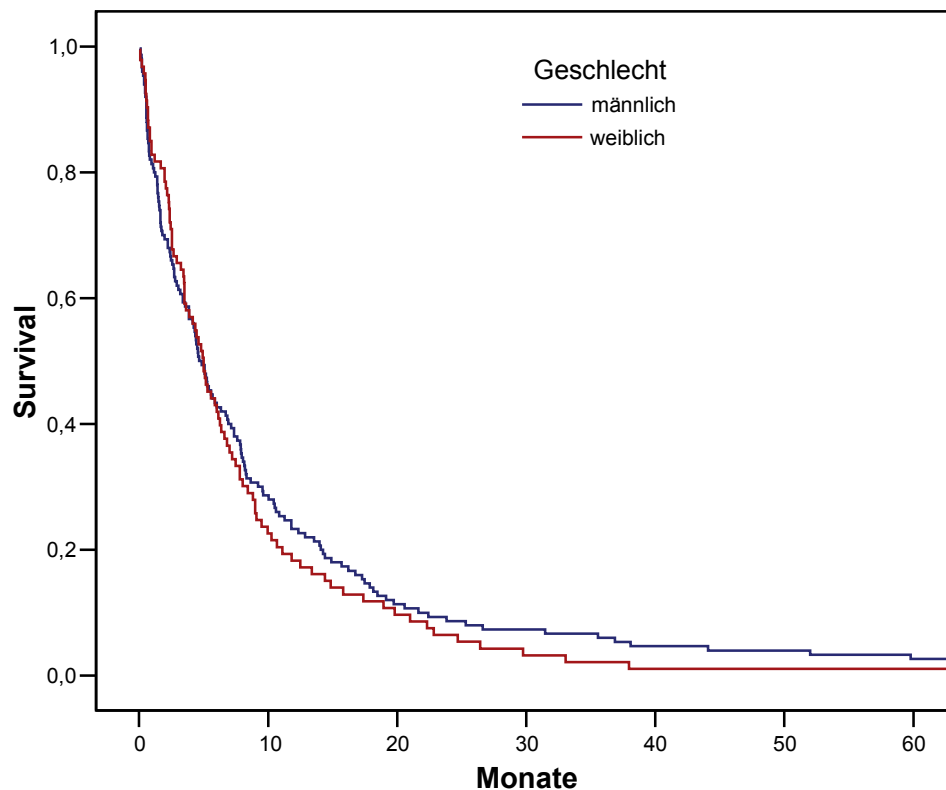


Abbildung 24: Geschlechtsspezifische Überlebenszeit der Patienten mit T4 Magenkarzinom

3.8.2. Einfluss des Lymphknotenstatus auf das Überleben

Im Folgenden wird dem Einfluss des Lymphknotenstatus bei fortgeschrittener Tumorgöße auf das Überleben nachgegangen. Dazu wurden T4-Tumore jeweils mit dem Lymphknotenstatus N0, N1, N2 und N3 in Bezug auf die mittlere Überlebenszeit der betreffenden Patienten analysiert. Diese Kombinationen werden gemäß der UICC -Klassifikation (vgl. Tabelle 2) den verschiedenen Stadien mit jeweils unterschiedlicher Prognose zugeordnet. Von der Auswertung wurden insgesamt 74 Patienten (49 Patienten mit Probelaparatomie, 23 Patienten mit palliativer OP und zwei Patienten mit Gastrektomie) aufgrund fehlender Angaben ausgeschlossen.

Beim Vergleich der mittleren postoperativen Überlebenszeit konnte ein besseres Abschneiden der Lymphknoten-negativen Patienten (Mittelwert 27,2 Monate) gegenüber den T4-Patienten mit N1 (Mittelwert: 12,3 Monate), N2 (Mittelwert 8,6: Monate) und N3 (Mittelwert: 6,9 Monate) beobachtet werden. Die

Lymphknoten-positiven Patienten mit Magenkarzinom im Stadium T4/N1, T4/N2 und T4/N3 zeigten ein rascheres Versterben innerhalb der ersten 12 Monate im Gegensatz zu den lymphknotennegativen Patienten im Stadium T4/N0 (vgl. Abbildung 25). Dieser Unterschied war statistisch signifikant (Log Rank-Test= 13.84, df= 3, $p = .003$).

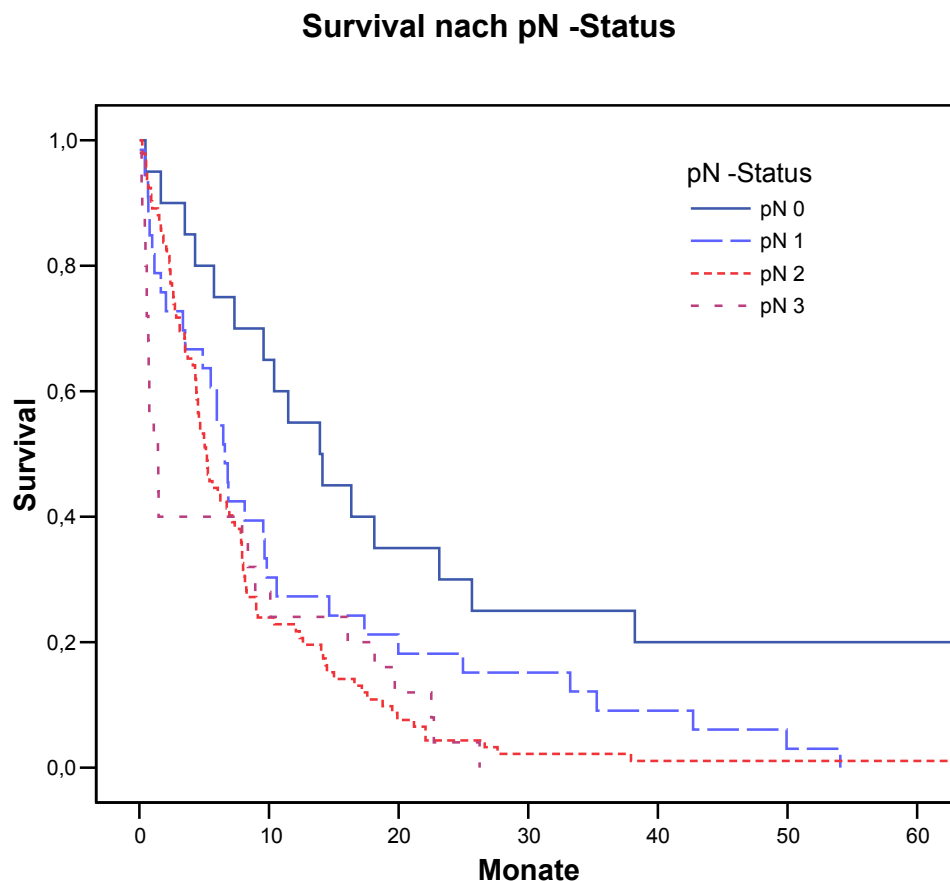


Abbildung 25: Überlebenszeit bei Patienten mit T4 Magenkarzinom nach Lymphknotenstatus

3.8.3. Einfluss der Fernmetastasierung auf das Überleben

Um den Einfluss einer Fernmetastasenbildung - bei entsprechender TumorgroÙe - auf das Überleben zu überprüfen, wurden bei allen Patienten mit Magenkarzinom im Stadium T4 jeweils nach dem Status M0 und M1 differenziert. Der Vergleich der mittleren postoperativen Überlebenszeit ergab ein deutlich besseres Abschneiden der Patienten ohne Metastasen (15,6 Monate) zum Zeitpunkt der Diagnose gegenüber Patienten, bei denen Metastasen zum Zeitpunkt der Diagnosefeststellung schon vorhanden waren (6,2 Monate).

Beim Vergleich der Überlebenskurven zeigte sich in beiden Gruppen ein rasches Versterben innerhalb der ersten 24 Monate. Die entsprechenden Kurven sind in Abbildung 25 aufgetragen. Patienten mit einem T4/M0- Status hatten jedoch eine etwas längere Überlebenszeit innerhalb von 24 Monaten gegenüber Patienten mit einem T4/M1- Status. Der Vergleich der Fünf-Jahres- Überlebensraten zeigte ebenfalls einen Überlebensvorteil bei Patienten ohne Metastasen (6,7%) gegenüber Patienten mit schon vorhandenen Fernmetastasen (1,2%). Dieser Unterschied war statistisch hochsignifikant (Log Rank-Test: 25,92, df= 2, p= .000).

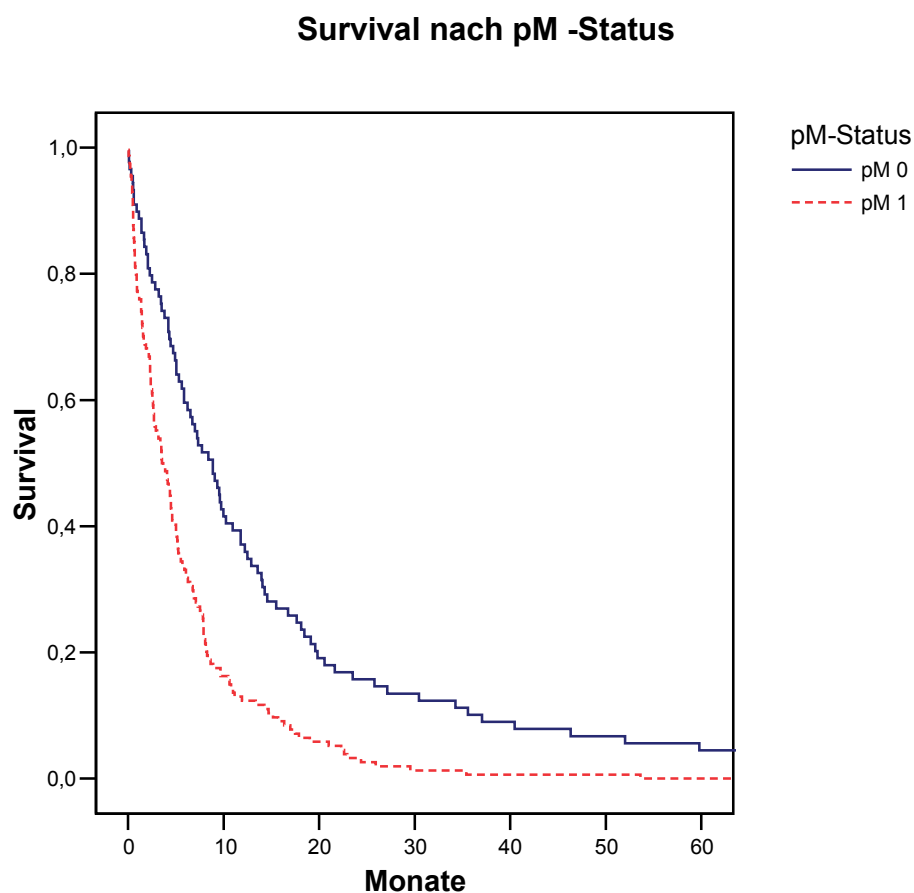


Abbildung 26: Überlebenszeit bei Patienten mit Magenkarzinom im Stadium T4 nach Fernmetastasen-Status

3.8.4. Einfluss der Operationsradikalität auf das Überleben

Bei der Analyse der Patientendaten nach Radikalität der Operation konnte eine mittlere postoperative Überlebenszeit von 21 Monaten bei den 30 Patienten mit R0-

Resektion beobachtet werden, das waren 12% des gesamten Patientenkollektivs. Eine R1- Resektion wurde bei 10 Patienten bzw. 4% erzielt, dabei lag die mittlere postoperative Überlebenszeit bei 13,8 Monaten. Am häufigsten wurde eine R2- Resektion durchgeführt (203 bzw. 84% der Patienten), wobei deren mittlere postoperative Überlebenszeit dann lediglich 7,8 Monate betrug. Hinsichtlich des mittleren postoperativen Überlebens war die R0- Resektion der R1- und R2- Resektion überlegen. Dies ergab sich aus dem Log-Rank-Test, der statistisch hochsignifikant war (Log Rank-Statistik= 13.31, df= 2, p= .001).

Im Hinblick auf das Zwei-Jahres-Überleben ergab sich vor allem für R0- resezierten Patienten ein günstigerer postoperativer Verlauf. 26,7% der Patienten lebten mindestens noch zwei Jahre nach OP. Die Prognose der R1- und der R2- resezierten Patienten war gemessen an der 2-Jahres-Überlebensrate von nur 10% (R1-Resektion) und 5,4% bei R2- resezierten Patienten vergleichsweise schlecht.

Im Hinblick auf das Langzeitüberleben, das heißt die 5-Jahres-Überlebensrate, erwies sich allein eine R0- Resektion als vorteilhaft (Abbildung 27).

Survival nach Resektionsausmaß

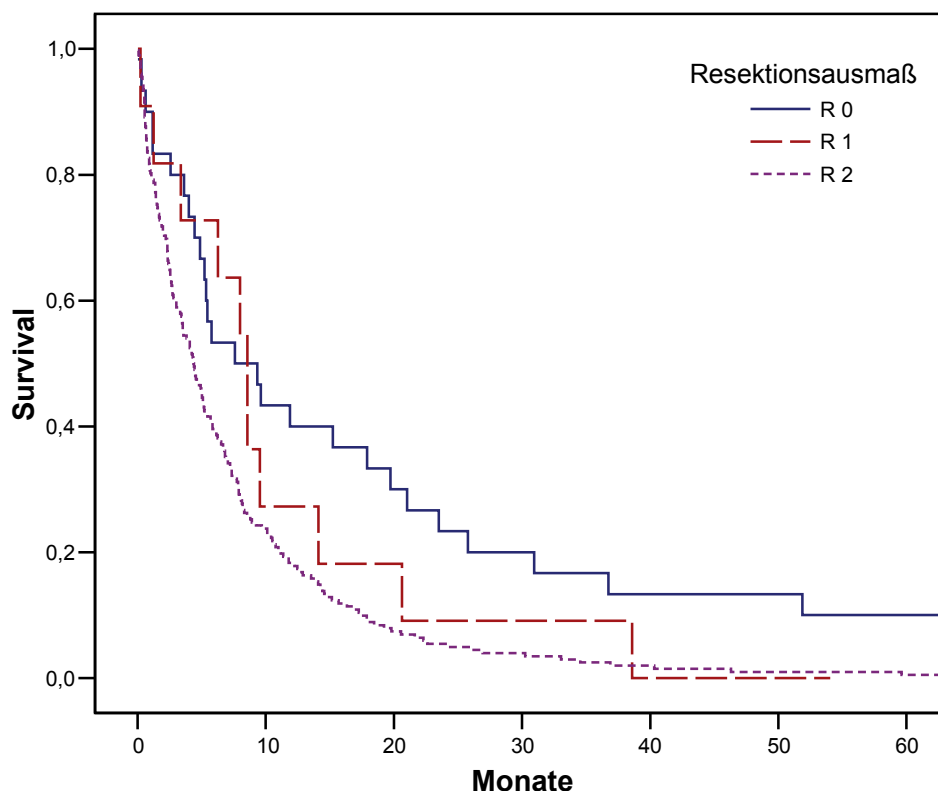


Abbildung 27: Überlebenszeit bei Patienten mit Magenkarzinom im Stadium T4 nach Resektionsausmaß der Operation

3.8.5. Einfluss des Operationsverfahrens auf das Überleben

Die Erhebung der 243 Patientendaten mit T4 Magenkarzinom nach primär durchgeführten Operationsverfahren ergab, dass Probelaaparatomien die am häufigsten angewandten Operationsverfahren waren, gefolgt von der erweiterten Gastrektomie.

Dabei konnte beim Vergleich des postoperativen Überlebens ein deutlicher Überlebensvorteil der primär gastrektomierten Patienten mit einer mittleren Überlebenszeit von 14,5 Monaten und bei Patienten mit einer erweiterten Gastrektomie (mittlere postoperative Überlebenszeit: 14,4 Monate) gegenüber der Patienten, die mit palliativer Zielsetzung operiert wurden (mittlere postoperative Überlebenszeit: 5,5 Monate), beobachtet werden. Bei Patienten mit explorativer Laparatomie betrug die mittlere postoperative Überlebenszeit nur 5,3 Monate. Der Test auf Unterschiede der Verteilung der Überlebenszeiten ergab ein statistisch hochsignifikantes Ergebnis (Log-Rank-Test: 33,26, df= 3, p= .000). Der Vergleich der mittleren postoperativen Überlebenszeiten nur bei Patienten, bei denen eine Gastrektomie oder eine Gastrektomie mit Erweiterung (Splenektomie, Leber-, Kolon- und Pankreasteilresektion) durchgeführt wurde, zeigte dagegen keinen signifikanten Unterschied (Log Rank-Test: .00, df= 1, p= .969).

Die Zwei-Jahres-Überlebensrate lag bei 12,2% der gastrektomierten Patienten und bei 12% der Patienten mit erweiterter Gastrektomie. Dagegen lag die entsprechende Überlebensrate bei nur noch 2,5% der Patienten mit explorativer Laparatomie und bei 2,2% der Patienten, die palliativ operiert wurden.

Die Fünf-Jahres-Überlebensrate erreichte 4,9% der Patienten mit Gastrektomie und 2,7% der Patienten, bei denen eine erweiterte Gastrektomie angewandt wurde. Keiner der palliativ operierten Patienten oder der Patienten mit explorativer Laparatomie überlebte das 5. postoperative Jahr (Abbildung 28).

Survival nach Operationsverfahren

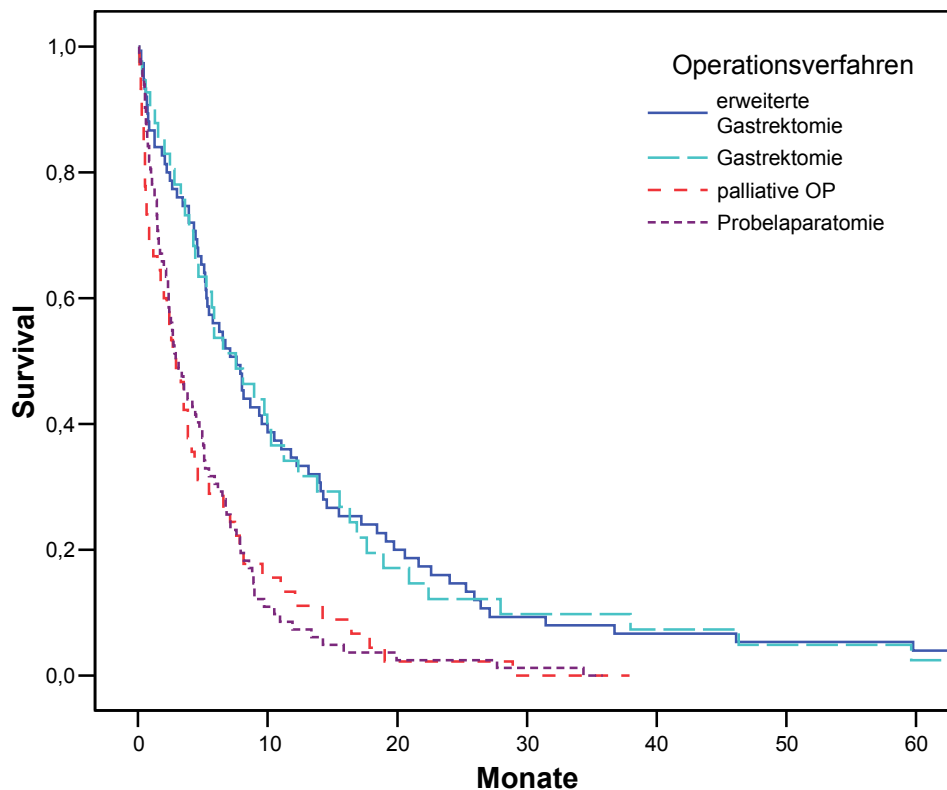


Abbildung 28: Überlebenszeit bei Patienten mit Magenkarzinom im Stadium T4 nach Operationsverfahren

3.8.6. Einfluss des Behandlungszeitraums auf das postoperative Überleben

Um feststellen zu können, ob sich das postoperative Überleben bei Patienten mit operiertem T4 Magenkarzinom im Laufe der letzten Jahrzehnte verändert hatte, wurden alle Patienten entsprechend ihrem Operationsdatum in zwei Gruppen nach Dekaden eingeteilt. Dies ergab 146 Patienten für die Jahre 1980 bis 1989 (Gruppe A) und 97 Patienten für die Jahre 1990 bis 2000 (Gruppe B), vgl. Abbildung 29.

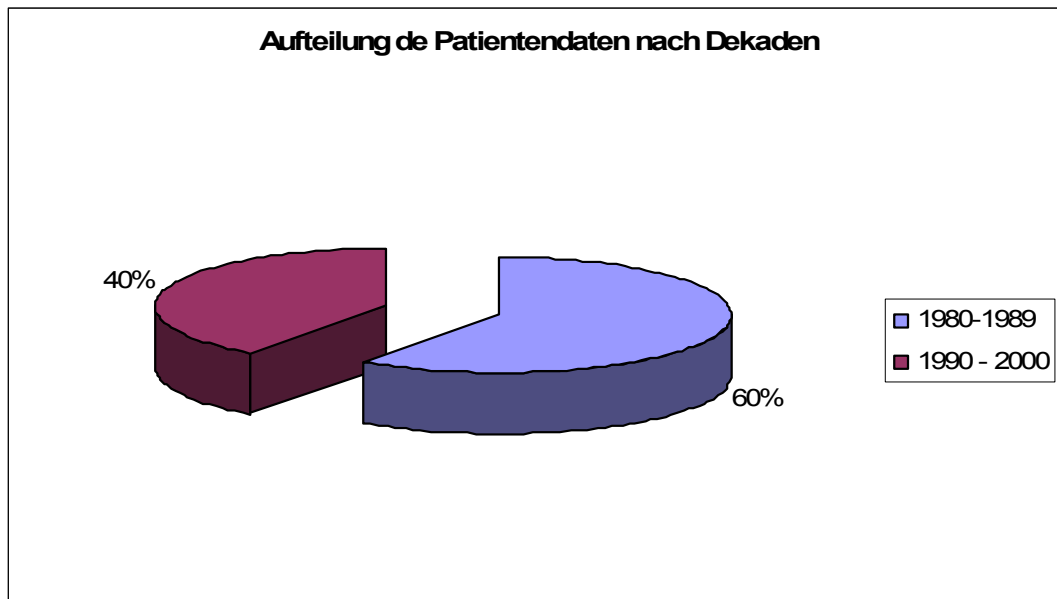


Abbildung 29: Aufteilung der Patientenzahl nach Dekaden

Der Anteil männlicher Patienten in Gruppe A betrug 63% (n=92) - der entsprechende Anteil der Frauen 37% (n=54) - und war damit prozentual in der Gruppe A fast genauso wie in Gruppe B verteilt. Dort lag der Anteil der Männer bei 60% (n= 58) und der Anteil an Frauen bei 40% (n= 39). Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Operation in Gruppe A betrug 62,2 Jahre und das mittlere Alter in der Gruppe B zum Zeitpunkt der Operation 65 Jahre.

Der Vergleich des mittleren postoperativen Überlebens erbrachte für die Gruppe A (10,34 Monate) und die Gruppe B (8,67 Monate) ähnliche Ergebnisse (Log Rank-Test: .48, df= 1, p= 488).

Auf Basis sowohl der Zwei- Jahres-Überlebensrate als auch der Fünf-Jahres-Überlebensrate war für Gruppe A mit 13% bzw. 2,7% der Patienten gegenüber Gruppe B mit 16% bzw. 2% des Patientenkollektivs dieser Studie kein Überlebensvorteil festzustellen (Abbildung 30).

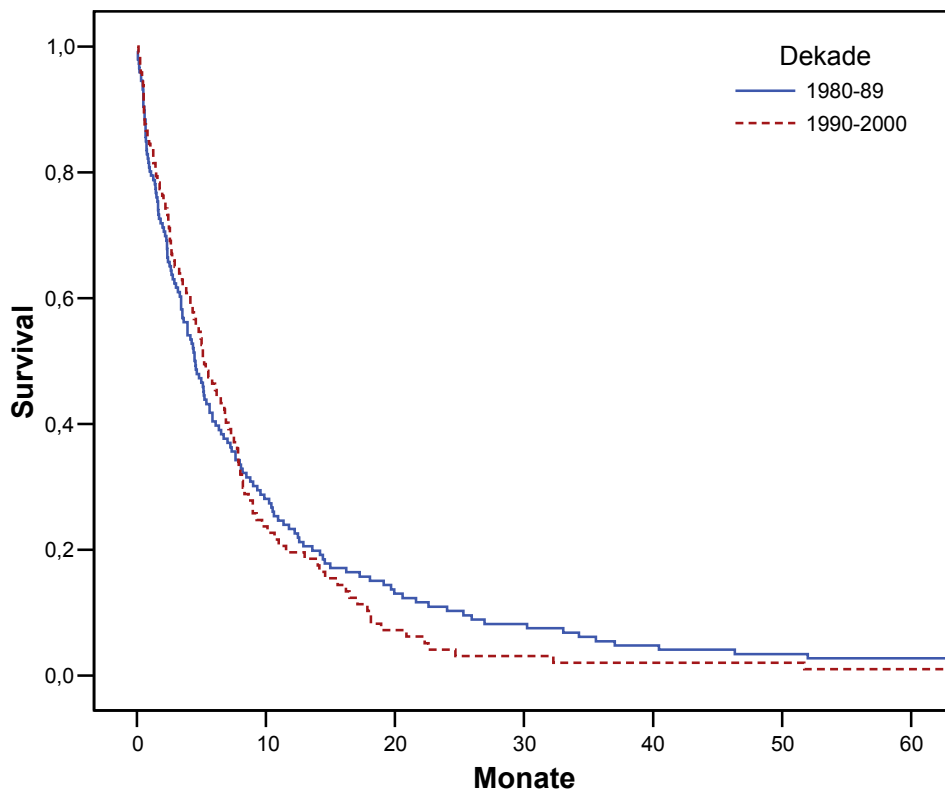
Survival nach Dekade (OP)

Abbildung 30: Überlebenszeit bei Patienten mit T4 Magenkarzinom nach Dekaden

3.8.7. Risikofaktoren des Versterbens

In diesem abschließenden Schritt soll geprüft werden, ob und gegebenenfalls welche Einflussfaktoren das Risiko des Versterbens bei Patienten mit T4 Magenkarzinom beeinflussen. Dazu wurden Cox-Regressionsmodelle berechnet und folgenden Variablen einbezogen: das Geschlecht, das Alter, das Intervall der OP (Zeitraum von 1980-1989 bzw. 1990-2000), der pN- Status, der Fernmetastasenstatus (pM), der R-Status und schließlich das Operationsverfahren. Damit kann unter anderem die Frage geklärt werden, ob eher perioperative Parameter wie die Tumorausdehnung oder die Operationsspezifität entscheidend für das Versterben sind. Diese Variablen gehen dabei simultan in die Modelle ein; somit werden um die anderen Einflussgrößen bereinigte Effekte angegeben. Berechnet werden die (exponenzierten) odds-ratios und die entsprechenden Konfidenzintervalle; die

Ergebnisse

Signifikanzen werden auf dem konventionellen Niveau der Vertrauenswahrscheinlichkeit von 95% ausgegeben:

Tabelle 5: Cox-Regression auf das Risiko des Versterbens bei Patienten mit T4 Magenkarzinom

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
Geschlecht (Referenz: weiblich)	-,141	,171	,687	1	,407	,868	,621	1,213
Alter	,016	,007	5,674	1	,017	1,017	1,003	1,030
Dekade (Referenz: 1980-1989)	-,139	,184	,567	1	,451	,871	,607	1,248
pN- Status (Referenz: pN 0)			5,286	3	,152			
pN 1	,567	,309	3,371	1	,066	1,763	,962	3,231
pN 2	,604	,290	4,342	1	,037	1,829	1,036	3,228
pN 3	,783	,369	4,503	1	,034	2,187	1,062	4,507
pM- Status (Referenz: pM 0)	,484	,214	5,114	1	,024	1,623	1,067	2,468
R- Status (Referenz: R 0)			,461	2	,794			
R1	-,003	,361	,000	1	,993	,997	,491	2,022
R 2	,154	,254	,365	1	,546	1,166	,708	1,920
OP-Verfahren (Referenz: erweiterte Gastrektomie)			3,549	3	,314			
Probelaparatomie	,279	,258	1,169	1	,280	1,322	,797	2,193
palliative OP	,303	,293	1,072	1	,301	1,354	,763	2,404
Gastrektomie	-,165	,227	,532	1	,466	,848	,544	1,322

Wie Tabelle 5 zeigt, sind es die diagnostischen Parameter des pN- Status, des pM- Status sowie des R- Status, die das Risiko des Versterbens bei fortgeschrittenem T4 Magenkarzinom maßgeblich beeinflussen, nicht jedoch das gewählte Operationsverfahren. Insbesondere das Vorhandensein von regionären Metastasen in mehr als 15 Lymphknoten (pN 3) erhöht das Risiko des Versterbens um mehr als das Doppelte ($\exp[B] = 2,187$). Aber auch der Status pN 2 und pN 1 erhöhten die odds um das 1,8- bzw. 1,7fache im Vergleich zu Patienten ohne regionäre Lymphknotenmetastasen. Fernmetastasen erhöhen ebenfalls das Risiko des Versterbens statistisch signifikant um das 1,6fache im Vergleich zu Patienten ohne Fernmetastasen.

Das Alter als solches erhöht dieses Risiko dann nochmals geringfügig um zwei Prozent, die anderen Faktoren werden konstant gehalten. Das Geschlecht des Patienten und der Zeitpunkt der Operation - getrennt nach Dekaden - haben keinen

signifikanten Einfluss auf das Versterben bei Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom.

Das berechnete Modell erweist sich im Übrigen als den Daten gut angemessen; die -2-log-likelihood im Vergleich zum Null-Modell ohne den Einbezug der dargestellten Parameter reduzierte sich statistisch signifikant auf 1377,81 (Chi²:- 35,09, df= 10, p= 000).

Interpretieren lassen sich die Befunde dahingehen, dass bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eine ungünstige Prognose mit geringen Überlebenschancen für T4-Patienten bestand, die durch die verschiedenen Operationsverfahren dann nicht mehr kompensiert oder verbessert werden konnte.

4 Diskussion

Im Folgenden werden die Qualität der verwendeten Patientendaten und die Ergebnisse dieser Studie diskutiert und soweit möglich mit den Resultaten anderer Studien verglichen.

Das Magenkarzinom gehört zu den häufigsten tumorbedingten Todesursachen, auch wenn die Inzidenz- und Mortalitätsraten in den letzten 50 Jahren stetig rückläufig gewesen sind. Betrachtet man dabei die Geschlechterverteilung, so zeigt sich, dass Männer etwa 1,5-2,5 so häufig erkranken wie Frauen [Alberts et al., 2003]. Der Altersgipfel liegt in westlichen Ländern bei 69 Jahren. Während bei der Unterteilung nach dem Schema der WHO etwa 80% der Karzinome auf die Adenokarzinome fallen, weisen gemäß der Einteilung nach Lauren 36,5% ein diffuses Wachstumsmuster auf, wohingegen 46% in den intestinalen Typ fallen [Lauren, 1965].

Das Magenkarzinom gehört zu den wenigen Karzinomen, deren Häufigkeit in westlichen Ländern in den letzten 50 Jahren abgenommen hat. Der Rückgang der Inzidenz ist wahrscheinlich Ergebnis besserer Ernährungsgewohnheiten, besserer diagnostischer Maßnahmen bzw. verbesserter Frühdiagnostik durch Radiologie und Endoskopie, wodurch Veränderungen schneller erkannt und behandelt werden können. Erkenntnis von Risikofaktoren führt zusätzlich zu erfolgreicher Vorbeugung bei der Entstehung von Magenkarzinomen. Da die Dokumentation und Untersuchung von epidemiologischen Risikofaktoren nicht Gegenstand dieser Studie war, lässt sich die Ursache der rückläufigen Inzidenz des Magenkarzinoms anhand der vorliegenden Daten nicht nachzeichnen.

Gegenstand dieser Studie war es vielmehr, einen Teil des Patientenkollektivs mit fortgeschrittenem Krankheitsverlauf - Patienten mit T4 Karzinomen - gesondert nach Einflüssen des Alters, des Geschlechtes, der Operationsradikalität, des Operationszeitraumes und anderer möglicher Faktoren auf die perioperative Morbidität und das Überleben zu untersuchen.

4.1 Diskussion des Materials

Die retrospektive Analyse der Patientendaten ergab insgesamt 1788 Patienten, die zwischen 01.01.1980 und 01.01. 2000 an einem Magenkarzinom erkrankten und in der Chirurgischen Klinik des Klinikums Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität München operiert wurden. Aufgrund des langen Beobachtungszeitraumes von 20 Jahren waren einige der Patientenakten nicht mehr auffindbar bzw. einige der Daten waren unvollständig. Es gelang jedoch teilweise, die Daten nachträglich aus dem Archiv des Tumorregisters München zu ergänzen. So ergab sich ein Patientenkollektiv von insgesamt 243 Patienten mit T4 Magenkarzinom, das als vollständig nachverfolgt werden konnte.

Ein weiteres Problem bei der Auswertung der Patienten stellte die insgesamt geringe Fallzahl von operierten Patienten mit Magenkarzinom dar. Trotz des langen Beobachtungszeitraumes betrug die Anzahl der am Magenkarzinom operierter Patienten im Stadium T4 in der Chirurgischen Klinik des Klinikums Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität München im Mittel lediglich 12 Patienten pro Jahr. Diese geringe Gesamtzahl machte eine weitere Differenzierung oftmals nicht möglich und erschwerte statistisch absicherbare Ergebnisse. Vergleichbare Probleme wurden auch bei anderen Studien beobachtet. Unsere Ergebnisse korrelieren mit Ergebnissen der Studie von Dong Y. Kim et al. [Kim et al., 2006]. In der Studie wurde in einem fast gleichen Zeitraum wie der vorliegenden Studie - von 1986 bis 2000 - ebenfalls eine geringe Patientenzahl aufgenommen. In der Studie von Dong Y. Kim et al. wurden insgesamt 288 Patienten untersucht, im Mittel also lediglich 20 Patienten pro Jahr. Andere Studien, z. B. in der Studie von Saito et al. [Saito et al., 2001], wiesen noch geringere Patientenzahlen auf. In letztgenannter Studie wurden lediglich 156 Patienten in einem Zeitraum von 1979 bis 2004 untersucht, was im Mittel 6,3 Patienten pro Jahr betrug. Die Studie von Piso et al. [Piso et al., 2002] beschreibt ein Patientenkollektiv von nur 33 Patienten in einem Zeitraum von 1986 bis 1997; das entsprach lediglich 3,3 Patienten pro Jahr.

Trotz langer Beobachtungszeiträume und den gemeinsamen Auswertungen klinischer Studien verschiedener Tumorzentren war die jährliche Anzahl der am Magenkarzinom operierten Patienten insgesamt relativ gering.

Insgesamt war der Vergleich der Daten der vorliegenden Studie mit den Ergebnissen anderer Publikationen zumeist gut möglich, da ähnliche Therapieansätze bzw.

Operationsverfahren und auch häufig gleiche Definitionen des postoperativen Überlebens verwendet wurden.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1. *Faktoren des Überlebens bei fortgeschrittenem Magenkarzinom*

Das Magenkarzinom stellt eine der häufigeren Todesursachen in westlichen Ländern dar, auch wenn die Inzidenz in den letzten Jahren stetig rückläufig gewesen ist. Die Diagnose des Magenkarzinoms erfolgt sehr spät bzw. meist schon im fortgeschrittenen Stadium. Die Symptome und Beschwerden sind sehr uncharakteristisch und werden dementsprechend häufig von den Patienten ignoriert und nicht rechtzeitig wahr genommen. Da der Tumor sehr spät diagnostiziert wird, ergibt sich eine schlechte Prognose. Mehr als die Hälfte dieser Patienten (53%) müssen dann doch innerhalb der nächsten sechs Monate nach Diagnose eines Magentumors chirurgisch behandelt werden [Sendler et al., 2006]. Ist bei einem lokal fortgeschrittenem Tumor keine komplette Resektion möglich oder liegen Fernmetastasen vor, so beträgt die mediane Überlebenszeit ohne Chemotherapie 4-6 Monate.

4.2.2. *Einfluss des Lebensalters auf das postoperative Überleben*

In der vorliegenden Studie wurde - ähnlich den Überlebenskurven des Tumorregisters München - innerhalb der ersten 24 Monate ein steiler Abfall der Überlebenskurve mit anschließendem Übergang in einen flacheren Verlauf beobachtet. Beim Vergleich der Überlebensraten der Patienten in der vorliegenden Studie mit T4 Magenkarzinom (2- bzw. 5-Jahres-Überlebensrate: 14,4% bzw. 8,2%) mit Überlebensraten der Patienten des Tumorregisters München (2- bzw. 5-Jahres-Überlebensrate: 42,2%, bzw. 27,1%) jedoch zeigte sich ein klarer Unterschied.

Das lässt sich vordergründig dadurch erklären, dass fast die Hälfte der Patienten sich in einem nur noch palliativ zu behandelndem Stadium befanden und entsprechend therapiert bzw. operiert wurden oder sich einer Probelaparatomie aus diagnostischen Zwecken unterzogen. In der vorliegenden Studie waren dies 126 Patienten (52%), also über die Hälfte des untersuchen Patientenkollektivs. Von insgesamt 243 operierten Patienten wurde somit bei 48% eine Gastrektomie und

erweiterte Gastrektomie (Splenektomie, Pankreasteilresektion, Leberteilresektion, Kolon-/Dünndarmresektion) als kuratives Verfahren durchgeführt. Die vorliegende Studie zeigt prozentual gesehen eine fast gleichmäßige Verteilung sowohl der kurativen als auch der palliativen Operation. Ergebnisse anderer Autoren zeigten kontroverse Ergebnisse, was den Anteil der kurativen und palliativen Resektionen betrifft. In der Studie von Cenitagoya et al. [Cenitagoya et al., 1998] konnte gezeigt werden, dass bei zwei Drittel der Patienten eine kurative und bei einem Drittel der Patienten eine palliative Resektion durchgeführt wurde. Eine andere Studie ergab wiederum, dass bei nur einem Drittel der Patienten kurativ operiert und bei zwei Dritteln der Patienten mit palliativer Zielsetzung operiert wurde [Adachi et al., 1992].

Das mediane Alter der 243 Patienten unserer Studie betrug 65 Jahre. Diese Ergebnisse korrelieren mit Ergebnissen der Studie von Martin et al. [Martin et al., 2002] und Fabio Carboni et al. [Carboni et al., 2005]. Das mittlere Erkrankungsalter lag dort für Männer bei 62,8 Jahren und für Frauen bei 64,2 Jahren. Die Ergebnisse anderer Autoren weichen von diesen Ergebnissen ab. Einige Autoren wie A. Sandler et al. [Sandler et al., 2006] beschreiben ein Patientenkollektiv mit einem medianen Erkrankungsalter über 70 Jahre, andere wiederum ein Patientenkollektiv mit einem medianen Erkrankungsalter unter 60 Jahre [Kim et al., 2006].

53,5% der in unserer Studie aufgenommenen Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Operation in der 5. bis 7. Lebensdekade und 32,5% der Patienten waren über 70 Jahre, wobei nur ein geringer Teil von 14% der Patienten jünger als 50 Jahre alt war. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass der Vergleich des medianen postoperativen Überlebens in allen drei Patientengruppen (Patientengruppe <50 Jahre, Patientengruppe 50-70 Jahre und Patientengruppe >70 Jahre) keine statistisch signifikanten Unterschiede ergab.

Hinsichtlich der primär angewandten Therapien wurde die Gastrektomie sowohl bei den Patienten, die jünger als 50 Jahre waren, als auch bei Patienten in der Altersgruppe zwischen 50 und 70 Jahren am häufigsten durchgeführt. Gleichzeitig wurde in der Patientengruppe über 70 Jahre am häufigsten eine Probelaparatomie bzw. eine palliative Operation durchgeführt. Unsere Studie zeigte, dass 1/3 der

Patienten, bei denen eine Palliativoperation durchgeführt wurde, älter als 70 Jahre war. Das korreliert mit den Ergebnissen von Meijer et al. [Meijer et al., 1983].

Vergleichbar mit anderen Ergebnissen deutet die vorliegende Studie im Übrigen darauf hin, dass Patienten, bei denen eine Resektion durchgeführt wurde, eine etwas höhere Überlebensrate aufwiesen als Patienten, bei denen nicht reseziert wurde [Kobayashi et al., 2004;Carboni et al., 2005;Kim et al., 2006;Piso et al., 2002].

4.2.3. *Einfluss des Geschlechts auf das postoperative Überleben*

Entsprechend den Ergebnissen aus der Literatur konnte in der eigenen Studie gezeigt werden, dass Männer bis zu doppelt so häufig erkranken wie Frauen [Kim et al., 2006;Martin et al., 2002;Kim et al., 2008;Carboni et al., 2005]. Das mittlere Erkrankungsalter liegt im Übrigen für Männer niedriger als für Frauen (68 bzw. 74 Jahre) [RKI Berlin, 2010].

Über den Einfluss des Geschlechts auf das postoperative Überleben von Patienten mit Magenkarzinom wurde bisher in der Literatur selten berichtet. Der Vergleich des medianen postoperativen Überlebens nach Geschlecht scheint jedoch keinen signifikanten Unterschied zu erbringen, wie auch andere Arbeiten zeigen [Kim et al., 2006]. In der vorliegenden Arbeit ergab der Vergleich des medianen postoperativen Überlebens nach Altersgruppen ebenfalls keinen günstigeren Verlauf für Frauen als für Männer. Das galt sowohl in der Gruppe der unter 50-jährigen als auch in der Gruppe der 50 bis 70-jährigen bzw. der über 70-jährigen Patienten. Es wurde kontrovers diskutiert, dass geschlechtsspezifische endogene und exogene Faktoren der Frauen für das spätere Auftreten der Erkrankung verantwortlich sein könnten. So wurde eine spezifische Hormonprotektion bei Frauen vermutet, die das bessere Überleben bis etwa zum 55. Lebensjahr erklären würde. Gegebenenfalls sollten regionale Faktoren oder Umwelteinflüsse als weitere prognostische Faktoren bei der Erklärung von Geschlechtsunterschieden berücksichtigt werden.

4.2.4. *Einfluss der Tumorlokalisation*

Bezüglich der Tumorlokalisation bei Magenkarzinom wird der Magen in drei Drittel eingeteilt. Das obere Drittel (Fundus, Kardie), das mittlere Drittel (Korpus) und das untere Drittel mit Antrum und Pylorus. Die Daten aus der Literatur bezüglich der Verteilung der Tumorlokalisation ergeben, dass das untere Drittel des Magens am häufigsten von Tumoren befallen wurde.

Bei der vorliegenden Arbeit wurde das mittlere Drittel des Magens (Korpus) am häufigsten bei 75 der Patienten des gesamten Kollektivs - das entspricht knapp einem Drittel (33%) - befallen. Der obere Drittel des Magens (Kardia, Fundus) und der ganze Magen wurden bei einer etwas geringeren Anzahl von Patienten (n= 65 bzw. n= 56), entsprechend 27% bzw. 24%, befallen. Das untere Drittel des Magens (Antrum) war mit 15,2% (n= 37) weniger häufig von einem Tumor befallen.

Demgegenüber geben P. Piso et al. an, dass bei 55% der untersuchten Patienten der Tumor am häufigsten im oberen Drittel des Magens diagnostiziert wurde [Piso et al., 2002]. Kim et al. berichten dagegen, dass der Tumor mit 52,6% bzw. 59% am häufigsten im unteren Drittel des Magens der untersuchten Patienten festgestellt wurde [Kim et al., 2008; Kim et al., 2006]. Ähnliche Ergebnisse berichteten Di Leo et al. [Di Leo et al., 2007]. Hier können regionale Unterschiede möglicherweise eine bedeutende Rolle spielen.

4.2.5. *Einfluss des Lymphknotenstatus auf das Überleben*

Für Patienten mit T4/N0 ergab sich vergleichsweise ein signifikant besserer postoperativer Verlauf im Hinblick auf das kurzzeitige Überleben, also bis zu 12 Monaten nach Operation. Im Hinblick auf das Langzeitüberleben konnte dagegen kein wesentlicher Überlebensvorteil für Patienten im Stadium T4/N0 gegenüber Patienten mit T4/N1 bzw. T4/N2 beobachtet werden, so dass unabhängig vom Lymphknotenbefall eine ähnliche postoperative Überlebenswahrscheinlichkeit im Langzeitvergleich vorlag. Nur 2,5% der Patienten aus der vorliegenden Studie mit Magenkarzinom im Stadium T4 und N0-N3- Status lebten noch fünf Jahre nach Operation.

Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die lymphogene Ausdehnung des Primärtumors zum Zeitpunkt der Diagnosestellung hinsichtlich des postoperativen Überlebens eine wichtige prognostische Bedeutung besitzt. Diese Ergebnisse stimmen mit den anderen Arbeitsgruppen [Saito et al., 2001; Martin et al., 2002; Kitamura et al., 2000; Maekawa et al., 1996] überein.

Isozaki et al. berichten dagegen, dass der N-Status eigentlich der aussagekräftigste Parameter in Bezug auf die Prognose der Patienten mit T4 Magenkarzinom ist [Isozaki et al., 2000]. Ähnliche Ergebnisse sind aus der Studie von Kim et al. [Kim et al., 2006] bekannt. Diese zeigte, dass der N-Status bei Patienten mit Magenkarzinom im Stadium T4 einen starken Einfluss auf die

Prognose des Krankheitsverlaufes hat. Dabei überlebten 76% der Patienten mit einem negativen Nodalstatus mindestens mit einer 3-Jahres Überlebensrate von 21,9%. Cenitagoya et al. berichtete mit 94,1% eine bessere Überlebensrate bei kurativ operierten Patienten mit negativem Nodalstatus gegenüber Patienten, die gleichermaßen kurativ operiert wurden aber zum Zeitpunkt der Operation einen positiven Lymphknotenstatus aufwiesen [Cenitagoya et al., 1998]. Eine weitere Studie von Siewert et al. macht den Lymphknotenstatus ebenfalls als wichtigen prognostischen Faktor bei Patienten mit Magenkarzinom aus [Siewert et al., 1998].

4.2.6. *Einfluss der Fernmetastasierung auf das postoperative Überleben*

Bei knapp über einem Drittel (36,6%) bzw. 89 der in unsere Studie aufgenommenen Patienten zeigten sich zum Zeitpunkt der Operation keine Metastasen. Gleichzeitig waren bei fast 2/3 (63,4%) bzw. 154 der Patienten Metastasen bereits nachweisbar vorhanden. In dieser Studie wurde innerhalb der ersten 12 Monate ein steiler Abfall der Überlebenskurve mit anschließendem Übergang in einen flacheren Verlauf beobachtet. Im Hinblick auf das Kurzzeitüberleben - also gemessen an der Ein-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit - konnte ein wesentlicher Überlebensvorteil für Patienten mit M0-Status gegenüber der Patientengruppe mit M1- Status nachgewiesen werden. Beim Vergleich der Langzeitüberlebensrate (5-Jahres-Überlebensrate) bei metastasenfremen Patienten gegenüber den Patienten mit nachgewiesenen Metastasen ergab sich in der vorliegenden Studie kein Überlebensvorteil.

Unsere Studie zeigte bezüglich der Metastasierung, dass das Netz am meisten befallen war, gefolgt von Peritoneum und Leber. Das am wenigsten befallene Organ war die Milz mit zwei Prozent (n= 5).

Bezüglich der lokalen Infiltration war das Pankreas am meisten betroffen, gefolgt vom Colon. Die Leber und die Milz waren deutlich seltener infiltriert. In einer Studie von Saito et al. wird ebenfalls vom der Bauspeicheldrüse als dem am meisten betroffenen Organ, gefolgt vom Colon transversum berichtet [Saito et al., 2001]. Maekawa et al. und Mönig et al. beschrieben ebenfalls geringe Patientenzahlen mit Milzinfiltration [Maekawa et al., 1996; Monig et al., 2001]. Sehr ähnliche Ergebnisse zeigte die Studie von Kunisaki et al. [Kunisaki et al., 2006] und auch anderen Autoren [Piso et al., 2002; Kobayashi et al., 2004; Yonemura et al., 1991].

Peritoneale Tumordissemination wurde überwiegend bei Patienten mit nicht kurativer Resektion beobachtet. Bei 50% der Patienten mit Lebermetastasen wurde gleichzeitig auch eine Peritonealdissemination festgestellt. Peritoneale Tumordisseminationen bereiten große Probleme bei der Therapie des Magenkarzinoms. Die Meinungen bezüglich des Operationsverfahrens bei Peritonealdissemination sind kontrovers. Ouchi et al. berichtet, dass die Art der Operation bei Peritonealdissemination ein signifikanter prognostischer Faktor für das weitere Überleben war, bei Lebermetastasen dagegen nicht [Ouchi et al., 1998].

Kikuchi et al. berichtet über einen günstigeren postoperativen Verlauf nach einer Gastrektomie, allerdings nur bei einer metastasenfremen Leber [Kikuchi et al., 1998]. Andere Studien, z.B. die von Koga et al. berichten, dass eine nicht kurative Resektion das Überleben bei Patienten mit Magenkarzinom und einer Lebermetastase, aber ohne Peritonealdissemination, verbesserte [Koga et al., 1980].

In der Literatur wurde der Zusammenhang zwischen Überlebenswahrscheinlichkeit und der Anzahl der befallenen Organe bislang kontrovers diskutiert. Einige Autoren [Isozaki et al., 2000;Korenaga et al., 1988;Kodama et al., 1997] berichten, dass Patienten, bei denen zwei oder mehrere Organe befallen sind, eine sehr schlechte Prognose aufweisen. Studien anderer Autoren, wie die von Dhar et al. [Dhar et al., 2001;Dhar et al., 2000] fanden keinen Zusammenhang zwischen der Überlebenszeit und der Anzahl der infiltrierten Organe. Einige andere Autoren berichten aufgrund der Ergebnisse ihrer Studien, dass die T- und M- Klassifikation einen deutlich größeren prognostischen Wert für die Überlebenszeit hat als die Anzahl der befallenen Organe selbst [Saito et al., 2001;Kitamura et al., 2000].

4.2.7. Einfluss der Operationsradikalität auf das Überleben

Nach der Operation des Magenkarzinoms stellen tumorfreie Resektionsränder die wichtigste Voraussetzung für einen rezidivfreien Verlauf dar. Neben dem Tumorstadium bzw. Lymphknotenstatus gilt die Radikalität der Resektion als weiterer wichtiger Prognosefaktor.

In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass eine R0/R1-Resektion bei 12% bzw. 4% der aufgenommenen Patienten durchgeführt wurde. Die R2-Resektion wurde am häufigsten - bei 84% der Patienten - durchgeführt. Das lässt

sich dadurch erklären, dass Magenkarzinome zum Teil lange Zeit ohne besondere Symptome verlaufen. Wenn Symptome auftreten, dann befindet sich das Magenkarzinom schon in einem fortgeschrittenen Stadium. Eine R0-Resektion wurde vorwiegend kurativ und R1/R2- Resektionen nur mit palliativem Hintergrund durchgeführt. Die R0-Resektion zeigte eine bessere mediane postoperative Überlebenszeit gegenüber Patienten mit R1- oder R2- Resektion. Diese Ergebnisse korrelieren mit Ergebnissen verschiedener anderer Autoren [Carboni et al., 2005; Isozaki et al., 2000; Kasakura et al., 2000; Korenaga et al., 1988; Dhar et al., 2001; Martin et al., 2002; Kitamura et al., 2000; Otsuji et al., 1999].

4.2.8. *Einfluss des Operationsverfahrens auf das Überleben*

Die durchgeführten Operationsverfahren waren eine Probelaparatomie, die erweiterte Gastrektomie (Splenektomie, Leber-, Kolon- und Pankreasteilresektion), die Gastrektomie mit Netzresektion und palliative OP-Verfahren. Die Gastrektomie und erweiterte Gastrektomien wurden als Verfahren mit kurativer Intention bezeichnet. Die Probelaparatomie diente diagnostischen Zwecken und wurde zusammen mit palliativen Verfahren als nicht-kurative Resektion bezeichnet.

Beim Vergleich des medianen postoperativen Überlebens konnte ein eindeutiger Überlebensvorteil der Patienten mit einfacher Gastrektomie und erweiterter Resektion (Splenektomie, Leber-, Kolon- und Pankreasteilresektion) gegenüber den Patienten, bei denen eine diagnostische Probelaparatomie bzw. lediglich mit palliativer Zielsetzung operiert wurde, beobachtet werden. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen innerhalb der ersten 12 Monate einen steileren Abfall der Überlebenskurve mit anschließendem Übergang in einen flacheren Verlauf bei allen Patienten, unabhängig vom durchgeführten Operationsverfahren. Beim Vergleich der Langzeitüberlebensrate innerhalb von fünf Jahren konnte ein Überlebensvorteil für Patienten mit kurativer Resektion (Gastrektomie/erweiterte Gastrektomie) gegenüber der Patientengruppe mit nicht kurativer Resektion (Probelaparatomie bzw. palliative OP) nachgewiesen werden. Bei kurativ operierten Patienten betrug die 5-Jahres Überlebensrate jeweils 5% und bei nicht kurativ operierten Patienten war die 5-Jahres Überlebensrate gleich Null.

Ergebnisse anderer Autoren [Kunisaki et al., 2006; Kim et al., 2006; Cenitagoya et al., 1998; Saito et al., 2001; Dhar et al., 2001; Gastrointestinal Tumor Study Group, 1982; Lo et al., 2002] zeigten ebenfalls eine bessere mittlere Überlebensrate bei den

Patienten mit kurativer Resektion gegenüber Patienten, bei denen nicht kurativ operiert wurde.

In der Literatur wird die Art des Operationsverfahrens in Bezug auf Tumorlokalisierung bzw. Tumorausdehnung kontrovers diskutiert. Yong et al. schlagen eine erweiterte Resektion bei Magenkarzinom im Stadium T4 nur bei einer selektierten Gruppe der Patienten vor, weil die Prognose insgesamt ungünstig ist [Yong et al., 2000]. Im Gegensatz dazu berichtet Maehara et al., dass die Überlebenszeit bei Patienten im Stadium T4 mit einer Resektion des Primärtumors verlängert werden konnte, auch wenn die Operation als nicht kurativ bezeichnet wurde [Maehara et al., 1992]. Andere Studien wiederum deuten darauf hin, dass die Resektion zu einem besseren Überleben der Patienten mit Magenkarzinom beitrug [Samarasam et al., 2006]. Allerdings wird auch beschrieben, dass die Resektion beim Vorhandensein von Metastasen zu keiner Verlängerung der Lebenserwartung der Patienten führte [Hanazaki et al., 2001]. Ouchi et al. berichten dagegen von Patientengruppen, bei denen nach einer nicht kurativen Resektion nur bei einer lokalisierten und nicht bei einer disseminierten Peritonealmetastase ein längeres Überleben erreicht wurde [Ouchi et al., 1998].

Bei der erweiterten Resektion wurde am häufigsten die Splenektomie durchgeführt, gefolgt von Kolon - und Pankreasresektion. Unsere Studie zeigte keinen Effekt der Splenektomie oder Pankreasresektion auf die Überlebensrate der Patienten mit Magenkarzinom. In der Literatur wurden kontroverse Meinungen über Splenektomie bei Patienten mit Magenkarzinom beschrieben. Einige Autoren [Dhar et al., 2001;Toge et al., 1983;Iriyama et al., 1994;Dhar et al., 2000] beschrieben, dass nach einer Splenektomie die 5-Jahres Überlebensrate bei Patienten mit T4 Magenkarzinom gegenüber der Patientengruppe ohne Splenektomie höher lag. Andere Autoren [76-78] berichten, dass die Splenektomie, wie in unserer Studie, keinen Einfluss auf das Überleben hatte [Griffith et al., 1995;Otsuji et al., 1999;Siewert et al., 1998]. Die Splenektomie steigerte eher die perioperative Morbidität durch Komplikationen [Koga et al., 1981;Suehiro et al., 1984;Otsuji et al., 1996].

Andere Autoren berichten wiederum, dass bei einer Pankreasinfiltration eine erweiterte Gastrektomie in Kombination mit Pankreasteilresektion oder sogar Pankreatektomie durchgeführt werden sollte [Kodama et al., 1997].

4.2.9. Einfluss des Operationsverfahrens auf Komplikationen

Die Untersuchung des durchgeführten Operationsverfahrens ergab, dass bei verschiedenen Operationsverfahren auch unterschiedliche Komplikationsraten vorlagen. In Bezug auf die Komplikationsrate haben wir die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt. Eine Gruppe bildeten Patienten mit potentiell kurativer Operationsintention (Gastrektomie und erweiterte Gastrektomie); die andere Gruppe wurde gebildet aus Patienten mit Probelaparatomie und palliativen Operationsverfahren.

Bei der Gruppe der kurativ operierten Patienten wurden bei der Splenektomie zusätzlich die meisten Komplikationen beobachtet. Komplikationen wurden bei n=24 bzw. bei 9,8% der Patienten des gesamten Kollektivs festgestellt. Als häufigste Komplikationen zeigten sich Sepsis und Pneumonie. Eine etwas niedrigere Komplikationsrate wurde bei Patienten mit Pankreasresektion festgestellt. Bei 2,9% der in der Studie aufgenommenen Patienten wurden Pankreasfistel, Sepsis und Pneumonie als häufigste Komplikation festgestellt. Bei Patienten mit Gastrektomie ergaben sich Komplikationen, wie Pneumonien und Sepsis. Die Gruppe der palliativ operierten Patienten zeigte dagegen eine deutlich geringere Komplikationsrate gegenüber der kurativ operierten Patientengruppe.

Studien anderer Autoren erbrachten ähnliche Ergebnisse [Monig et al., 2001;Koga et al., 1981;Suehiro et al., 1984;Otsuji et al., 1996]. Die Splenektomie scheint zu einer höheren postoperativen Mortalitäts- und Morbiditätsrate zu führen. Es wurde auf eine hohe Inzidenz postoperativer Sepsis und dem möglichen Risiko einer okkulten Metastasierung hingewiesen [Kasakura et al., 2000;Monig et al., 2001;Lo et al., 2002;Schwarz, 2002]. Kobayashi et al. [29] und andere Autoren [2, 36] berichten über sehr hohe Komplikationsraten, vor allem Pankreasfisteln, bei Patienten nach Pankreasresektion oder Pankreatektomie [Kobayashi et al., 2004;Kunisaki et al., 2006;Piso et al., 2002]. In der Literatur wurde beschrieben, dass eine Pankreasresektion durchgeführt werden sollte bei einer eindeutigen oder verdächtigen Tumordinfiltration der Bauchspeicheldrüse [Kasakura et al., 2000;Kitamura et al., 1999]. Dabei ist es unter Umständen schwierig, eine Tumordinfiltration von einem inflammatorischen Prozess zu unterscheiden.

4.2.10. Einfluss des Operationsdatums auf Überleben und Komplikationen

Da ständiger Wandel und Fortschritt die heutige Medizin prägen, ist es oftmals schwierig, ein beständiges und effektives Therapieschema für eine bestimmte Erkrankung zu entwickeln. Der Vergleich der Patientenzahl getrennt nach Patienten mit dem OP-Datum zwischen 1980 bis 1989 bzw. im Intervall von 1990 bis 2000 zeigte, dass in der Dekade 1980 bis 1989 um 20% mehr Patienten operiert wurden. Die Erklärung dafür könnte darin liegen, dass die Inzidenz der Erkrankung insgesamt etwas gesunken ist aber auch die Patientenzuweisung sich in einer Großstadt über einen Zeitraum von 20 Jahren verändert hat.

Die Evaluation der Patientendaten nach dem durchgeführten Operationsverfahren ergab, dass in den Jahren 1980 bis 1989 (Gruppe A) die Anzahl der Patienten, bei denen lediglich eine Gastrektomie durchgeführt wurde, etwa 10% höher war als die entsprechende Anzahl der Patienten in den Jahren 1990 bis 2000 (Gruppe B). Die mittlere postoperative Überlebenszeit der Patienten in beiden Gruppen zeigte keine Unterschiede.

Die Anzahl der Patienten, bei denen eine erweiterte Gastrektomie durchgeführt wurde, lag in den Jahren von 1980 bis 1989 ebenfalls um etwa 10% höher als im Zeitraum von 1990 bis 2000. Die mittlere postoperative Überlebenszeit beider Gruppen war ähnlich, so dass kein Überlebensvorteil in einer bestimmten Dekade festgestellt werden konnte.

In Bezug auf die Probelaparatomie als Operationsverfahren wurde in der Gruppe B (1990 bis 2000) die Probelaparatomie bei 10% der Patienten häufiger gegenüber der Patientengruppe A (1980 bis 1989) durchgeführt. Die mittlere postoperative Überlebenszeit beider Gruppen war jedoch ähnlich.

Die Gruppe der palliativ operierten Patienten ergab, dass in den Jahren von 1990 bis 2000 (Gruppe B) die Anzahl der primär palliativ operierten Patienten etwa um 10% höher war als die Anzahl der Patienten in den Jahren von 1980 bis 1989 (Gruppe A). Wiederum zeigte der Vergleich der Überlebenszeiten keinen Überlebensvorteil in einer bestimmten Dekade. Dies deutet darauf hin, dass auch trotz der Weiterentwicklung zahlreicher systemischer medikamentöser palliativer Therapieverfahren keine wesentliche Verbesserung des Überlebens über einen Zeitraum von 20 Jahren erzielt werden konnte.

Im Bezug auf die Komplikationsraten haben wir die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt. Eine Gruppe bildeten Patienten mit kurativer Operation (Gastrektomie und

erweiterte Gastrektomie) und die andere Gruppe bestand aus Patienten mit Probelaparatomie und palliativer Operation. Wiederum wurde nach Dekaden getrennt die Komplikationsraten erhoben. Die Komplikationsraten bei kurativ operierten Patienten ergab, dass in den Jahren von 1980 bis 1989 (Gruppe A) der Anteil der Patienten mit manifesten Komplikationen fast doppelt so hoch war als in Gruppe B (1990 bis 2000).

Am häufigsten waren bei der erweiterten Gastrektomie mit Splenektomie Komplikationen anzutreffen. Das betraf vor allem Pneumonien mit knapp über einem Viertel aller Komplikationen, und zwar in beiden Dekaden gleichermaßen.

5. Zusammenfassung

Mehrere Studien haben bereits belegt, dass das T4 Magenkarzinom eine sehr ungünstige Prognose aufweist. Dabei konnte gezeigt werden, dass es gehäuft bei Männern von durchschnittlich 68 Jahren vorkommt und in immer mehr proximal gelegenen Abschnitten des Magens sowie mit über 80% in der Mehrzahl der Fälle als Adenokarzinom aufzufinden ist.

Betrachtet man die Prognose dieser Erkrankung, so gelten zum einen ein positiver Lymphknotenmetastasen-Status und nachgewiesene Fernmetastasen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung als negative Faktoren.

Die Untersuchung eines Patientenkollektivs mit fortgeschrittenem T4 Magenkarzinom war Gegenstand der vorliegenden Studie. Dazu wurden 243 Patienten mit T4 Magenkarzinom aus den Jahren 1980 bis 2000 aus der Datenbank der Chirurgischen Klinik des Klinikum Großhaderns der Ludwig-Maximilians-Universität erfasst und statistisch ausgewertet. Ziel dieser Studie war es, wichtige prognostische Faktoren für das Überleben zu ermitteln sowie der Frage nach adäquater chirurgischer Therapie nachzugehen.

Die in der Literatur beschriebenen epidemiologischen und histologischen Daten konnten im eigenen Krankengut weitgehend bestätigt werden.

Der Anteil der erkrankten Männer betrug 62% des gesamten Kollektivs. Das Durchschnittsalter aller Patienten lag bei 63,3 Jahren. Die häufigste Tumorlokalisation lag im Bereich des medialen Magens (Korpus), gefolgt vom proximalen Magenabschnitt (Kardia und Fundus). Hinsichtlich des Tumortyps, machte das Adenokarzinom mit Abstand den größten Anteil aller Magenkarzinome in der Studie aus.

Auch in der vorliegenden Studie konnte kein Zusammenhang zwischen Alter oder Geschlecht im Bezug sowohl auf das Kurzzeitüberleben (1-Jahr Überlebensrate) als auch auf das Langzeitüberleben (5-Jahres Überlebensrate) ermittelt werden. Lediglich in den multivariaten Verfahren der Cox-Regression konnte unter Einbezug einer Vielzahl anderer Variablen ein leichter Effekt des Alters auf das

Risiko des Versterbens nachgewiesen werden. Pro Lebensjahr erhöht sich dabei die Wahrscheinlichkeit des Versterbens um etwa zwei Prozent.

Als statistisch signifikant und prognostisch ungünstig erwiesen sich in dieser Studie insbesondere ein positiver Lymphknotenstatus (N1 bis N3), das Ausmaß des Residualtumors nach der Operation (R1 und R2), und das Auftreten von Fernmetastasen (M1).

In Bezug auf das Operationsverfahren wurde bei jeweils einem Drittel des gesamten Patientenkollektivs eine Probelaparotomie und erweiterte Gastrektomie mit Splenektomie, Leber-, Kolon- und -oder Pankreasteilresektion durchgeführt. Bei einem weiteren Drittel der Patienten wurde eine Gastrektomie oder eine palliative Operation z.B. die Anlage einer Umgehungsanastomose durchgeführt. Dabei stellte sich in der univariaten Analyse eine höhere Überlebensrate bei Patienten mit Gastrektomie oder erweiterter Gastrektomie als bei Patienten mit palliativer Operation oder Probelaparotomie heraus. Beim Vergleich zwischen Patienten mit Gastrektomie bzw. erweiterter Gastrektomie wurde eine geringfügig bessere Überlebensrate bei Patienten mit erweiterter Gastrektomie ermittelt. Dabei war gleichzeitig die Anzahl an Komplikationen bei Patienten mit erweiterter Gastrektomie 5-6 Mal höher als bei Patienten, bei denen nur eine Gastrektomie durchgeführt wurde. Des Weiteren war der postoperative Krankenhausaufenthalt bei Patienten mit erweiterter Gastrektomie deutlich länger als bei Patienten mit einer Gastrektomie.

In der multivariaten Analyse hatte das gewählte Operationsverfahren dagegen keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben der Patienten.

In Verbindung mit dem Ergebnis der multivariaten statistischen Analyse, dass das Risiko an einem Magenkarzinom zu versterben, unabhängig von der Art des gewählten Operationsverfahren war, lässt sich unter Berücksichtigung der beobachteten postoperativen Morbidität folgende Schlussfolgerung ziehen:

Für die Klinik kann als Leitsatz gelten, dass bei der Wahl des adäquaten Operationsverfahrens bei Patienten mit T4 Magenkarzinom eine erweiterte Gastrektomie und multiviscerale Resektion nach Möglichkeit nur durchgeführt werden sollte, sofern mit hoher Wahrscheinlichkeit dadurch eine R0-Situation erzielt werden kann.

Literaturverzeichnis

1. Adachi Y, Ogawa Y, Sasaki Y, Yukaya H, Mori M, Sugimachi K (1992) Surgical results in patients with gastric carcinoma involving the mesocolon. *Am J Surg* 163: 437-439
2. Alberts SR, Cervantes A, van d, V (2003) Gastric cancer: epidemiology, pathology and treatment. *Ann Oncol* 14 Suppl 2: ii31-ii36
3. Bang YJ, Van CE, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, Lordick F, Ohtsu A, Omuro Y, Satoh T, Aprile G, Kulikov E, Hill J, Lehle M, Ruschoff J, Kang YK (2010) Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 376: 687-697
4. Blackshaw GR, Barry JD, Edwards P, Allison MC, Thomas GV, Lewis WG (2003) Laparoscopy significantly improves the perceived preoperative stage of gastric cancer. *Gastric Cancer* 6: 225-229
5. Bonenkamp JJ, Songun I, Hermans J, Sasako M, Welvaart K, Plukker JT, van EP, Obertop H, Gouma DJ, Taat CW, . (1995) Randomised comparison of morbidity after D1 and D2 dissection for gastric cancer in 996 Dutch patients. *Lancet* 345: 745-748
6. Carboni F, Lepiane P, Santoro R, Lorusso R, Mancini P, Sperduti I, Carlini M, Santoro E (2005) Extended multiorgan resection for T4 gastric carcinoma: 25-year experience. *J Surg Oncol* 90: 95-100
7. Cenitagoya GF, Bergh CK, Klinger-Roitman J (1998) A prospective study of gastric cancer. 'Real' 5-year survival rates and mortality rates in a country with high incidence. *Dig Surg* 15: 317-322

8. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, van d, V, Nicolson M, Scarffe JH, Lofts FJ, Falk SJ, Iveson TJ, Smith DB, Langley RE, Verma M, Weeden S, Chua YJ, MAGIC TP (2006) Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 355: 11-20
9. Cunningham D, Chua YJ (2007) East meets west in the treatment of gastric cancer. *N Engl J Med* 357: 1863-1865
10. D'Ugo DM, Pende V, Persiani R, Rausei S, Picciocchi A (2003) Laparoscopic staging of gastric cancer: an overview. *J Am Coll Surg* 196: 965-974
11. Dhar DK, Kubota H, Tachibana M, Kinugasa S, Masunaga R, Shibakita M, Kohno H, Nagasue N (2001) Prognosis of T4 gastric carcinoma patients: an appraisal of aggressive surgical treatment. *J Surg Oncol* 76: 278-282
12. Dhar DK, Kubota H, Tachibana M, Kotoh T, Tabara H, Watanabe R, Kohno H, Nagasue N (2000) Long-term survival of transmural advanced gastric carcinoma following curative resection: multivariate analysis of prognostic factors. *World J Surg* 24: 588-593
13. Di Leo A, Marrelli D, Roviello F, Bernini M, Minicozzi A, Giacomuzzi S, Pedrazzani C, Baiocchi LG, de MG (2007) Lymph node involvement in gastric cancer for different tumor sites and T stage: Italian Research Group for Gastric Cancer (IRGGC) experience. *J Gastrointest Surg* 11: 1146-1153
14. Doglietto GB, Pacelli F, Caprino P, Sgadari A, Crucitti F (2000) Surgery: independent prognostic factor in curable and far advanced gastric cancer. *World J Surg* 24: 459-463
15. Forman D, Newell DG, Fullerton F, Yarnell JW, Stacey AR, Wald N, Sitas F (1991) Association between infection with *Helicobacter pylori* and risk of gastric cancer: evidence from a prospective investigation. *BMJ* 302: 1302-1305
16. Gastrointestinal Tumor Study Group (1982) A comparison of combination chemotherapy and combined modality therapy for locally advanced gastric carcinoma. Gastrointestinal Tumor Study Group. *Cancer* 49: 1771-1777

17. Griffith JP, Sue-Ling HM, Martin I, Dixon MF, McMahon MJ, Axon AT, Johnston D (1995) Preservation of the spleen improves survival after radical surgery for gastric cancer. *Gut* 36: 684-690
18. Hanazaki K, Sodeyama H, Mochizuki Y, Igarashi J, Yokoyama S, Sode Y, Wakabayashi M, Kawamura N, Miyazaki T (2001) Palliative gastrectomy for advanced gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 48: 285-289
19. Inberg MV, Heinonen R, Rantakokko V, Viikari SJ (1975) Surgical treatment of gastric carcinoma: a regional study of 2,590 patients over a 27-year period. *Arch Surg* 110: 703-707
20. Iriyama K, Ohsawa T, Tsuchibashi T, Noji M, Miki C, Ilunga K, Suzuki H (1994) Results of combined resection of invaded organs in patients with potentially curable, advanced gastric cancer. *Eur J Surg* 160: 27-30
21. Isozaki H, Tanaka N, Tanigawa N, Okajima K (2000) Prognostic factors in patients with advanced gastric cancer with macroscopic invasion to adjacent organs treated with radical surgery. *Gastric Cancer* 3: 202-210
22. Japanese Gastric Cancer Association (1998) Japanese Classification of Gastric Carcinoma - 2nd English Edition -. *Gastric Cancer* 1: 10-24
23. Kaplan, EL and Meier, P. Non-parametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 53, 457-481. 1958.
Ref Type: Journal (Full)
24. Kasakura Y, Fujii M, Mochizuki F, Kochi M, Kaiga T (2000) Is there a benefit of pancreaticosplenectomy with gastrectomy for advanced gastric cancer? *Am J Surg* 179: 237-242
25. Kikuchi S, Arai Y, Morise M, Kobayashi N, Tsukamoto H, Shima H, Sakakibara Y, Hiki Y, Kakita A (1998) Gastric cancer with metastases to the distant peritoneum: a 20-year surgical experience. *Hepatogastroenterology* 45: 1183-1188

26. Kim DY, Joo JK, Park YK, Ryu SY, Kim YJ, Kim SK, Lee JH (2008) Is palliative resection necessary for gastric carcinoma patients? *Langenbecks Arch Surg* 393: 31-35
27. Kim DY, Joo JK, Seo KW, Park YK, Ryu SY, Kim HR, Kim YJ, Kim SK (2006) T4 gastric carcinoma: the benefit of non-curative resection. *ANZ J Surg* 76: 453-457
28. Kitamura K, Nishida S, Ichikawa D, Taniguchi H, Hagiwara A, Yamaguchi T, Sawai K (1999) No survival benefit from combined pancreaticosplenectomy and total gastrectomy for gastric cancer. *Br J Surg* 86: 119-122
29. Kitamura K, Tani N, Koike H, Nishida S, Ichikawa D, Taniguchi H, Hagiwara A, Yamagishi H (2000) Combined resection of the involved organs in T4 gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 47: 1769-1772
30. Kobayashi A, Nakagohri T, Konishi M, Inoue K, Takahashi S, Itou M, Sugitou M, Ono M, Saito N, Kinoshita T (2004) Aggressive surgical treatment for T4 gastric cancer. *J Gastrointest Surg* 8: 464-470
31. Kodama I, Takamiya H, Mizutani K, Ohta J, Aoyagi K, Kofuji K, Takeda J, Shirouzu K (1997) Gastrectomy with combined resection of other organs for carcinoma of the stomach with invasion to adjacent organs: clinical efficacy in a retrospective study. *J Am Coll Surg* 184: 16-22
32. Koga S, Kaibara N, Kimura O, Nishidoi H, Kishimoto H (1981) Prognostic significance of combined splenectomy or pancreaticosplenectomy in total and proximal gastrectomy for gastric cancer. *Am J Surg* 142: 546-550
33. Koga S, Kawaguchi H, Kishimoto H, Tanaka K, Miyano Y, Kimura O, Takeda R, Nishidoi H (1980) Therapeutic significance of noncurative gastrectomy for gastric cancer with liver metastasis. *Am J Surg* 140: 356-359
34. Korenaga D, Okamura T, Baba H, Saito A, Sugimachi K (1988) Results of resection of gastric cancer extending to adjacent organs. *Br J Surg* 75: 12-15

35. Kunisaki C, Akiyama H, Nomura M, Matsuda G, Otsuka Y, Ono HA, Nagahori Y, Takahashi M, Kito F, Shimada H (2006) Surgical outcomes in patients with T4 gastric carcinoma. *J Am Coll Surg* 202: 223-230
36. Lauren P (1965) The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand* 64: 31-49
37. Lehnert T, Rudek B, Kienle P, Buhl K, Herfarth C (2002) Impact of diagnostic laparoscopy on the management of gastric cancer: prospective study of 120 consecutive patients with primary gastric adenocarcinoma. *Br J Surg* 89: 471-475
38. Lo SS, Wu CW, Shen KH, Hsieh MC, Lui WY (2002) Higher morbidity and mortality after combined total gastrectomy and pancreaticosplenectomy for gastric cancer. *World J Surg* 26: 678-682
39. Lordick F, Grenacher L, Rocken C, Ebert M, Moehler M, Schumacher G (2010) Diagnosis and treatment of gastric cancer. *Dtsch Med Wochenschr* 135: 1671-1682
40. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, Haller DG, Ajani JA, Gunderson LL, Jessup JM, Martenson JA (2001) Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 345: 725-730
41. Maehara Y, Kakeji Y, Takahashi I, Okuyama T, Baba H, Anai H, Sugimachi K (1992) Noncurative resection for advanced gastric cancer. *J Surg Oncol* 51: 221-225
42. Maekawa S, Saku M, Maehara Y, Sadanaga N, Ikejiri K, Anai H, Kuwano H, Sugimachi K (1996) Surgical treatment for advanced gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 43: 178-186
43. Mancino G, Bozzetti F, Schicchi A, Schiavo M, Spinelli P, Andreola S (2000) Preoperative endoscopic ultrasonography in patients with gastric cancer. *Tumori* 86: 139-141

44. Martin RC, Jaques DP, Brennan MF, Karpeh M (2002) Extended local resection for advanced gastric cancer: increased survival versus increased morbidity. *Ann Surg* 236: 159-165
45. Massari M, Cioffi U, De SM, Bonavina L, D'elia A, Rosso L, Ferro C, Montorsi M (1996) Endoscopic ultrasonography for preoperative staging of gastric carcinoma. *Hepatogastroenterology* 43: 542-546
46. Meijer S, De Bakker OJ, Hoitsma HF (1983) Palliative resection in gastric cancer. *J Surg Oncol* 23: 77-80
47. Messmann H, Schlottmann K (2001) Role of endoscopy in the staging of esophageal and gastric cancer. *Semin Surg Oncol* 20: 78-81
48. Meyer HJ, Wilke H (2011) Treatment strategies in gastric cancer. *Dtsch Arztebl Int* 108: 698-705
49. Moehler M, Al-Batran SE, Andus T, Anthuber M, et.al. (2011) German S3-guideline "Diagnosis and treatment of esophagogastric cancer". *Z Gastroenterol* 49: 461-531
50. Monig SP, Collet PH, Baldus SE, Schmackpfeffer K, Schroder W, Thiele J, Dienes HP, Holscher AH (2001) Splenectomy in proximal gastric cancer: frequency of lymph node metastasis to the splenic hilus. *J Surg Oncol* 76: 89-92
51. Nekarda H, Gess C, Stark M, Mueller JD, Fink U, Schenck U, Siewert JR (1999) Immunocytochemically detected free peritoneal tumour cells (FPTC) are a strong prognostic factor in gastric carcinoma. *Br J Cancer* 79: 611-619
52. Otsuji E, Yamaguchi T, Sawai K, Ohara M, Takahashi T (1996) End results of simultaneous splenectomy in patients undergoing total gastrectomy for gastric carcinoma. *Surgery* 120: 40-44
53. Otsuji E, Yamaguchi T, Sawai K, Okamoto K, Takahashi T (1999) Total gastrectomy with simultaneous pancreaticosplenectomy or splenectomy in patients with advanced gastric carcinoma. *Br J Cancer* 79: 1789-1793

54. Ott K, Lordick F, Blank S, Buchler M (2011) Gastric cancer: surgery in 2011. *Langenbecks Arch Surg* 396: 743-758
55. Ouchi K, Sugawara T, Ono H, Fujiya T, Kamiyama Y, Kakugawa Y, Mikuni J, Yamanami H (1998) Therapeutic significance of palliative operations for gastric cancer for survival and quality of life. *J Surg Oncol* 69: 41-44
56. Peto R, Pike MC, Armitage P, Breslow NE, Cox DR, Howard SV, Mantel N, McPherson K, Peto J, Smith PG (1976) Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. I. Introduction and design. *Br J Cancer* 34: 585-612
57. Peto R, Pike MC, Armitage P, Breslow NE, Cox DR, Howard SV, Mantel N, McPherson K, Peto J, Smith PG (1977) Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. II. analysis and examples. *Br J Cancer* 35: 1-39
58. Piso P, Bellin T, Aselmann H, Bektas H, Schlitt HJ, Klempnauer J (2002) Results of combined gastrectomy and pancreatic resection in patients with advanced primary gastric carcinoma. *Dig Surg* 19: 281-285
59. RKI Berlin (2010). Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland. Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. RKI, Berlin. 29-37. 2010.
60. Romijn MG, van OH, Spillenaar Bilgen EJ, Ijzermans JN, Tilanus HW, Lameris JS (1998) Laparoscopy and laparoscopic ultrasonography in staging of oesophageal and cardiac carcinoma. *Br J Surg* 85: 1010-1012
61. Saito H, Tsujitani S, Maeda Y, Fukuda K, Yamaguchi K, Ikeguchi M, Maeta M, Kaibara N (2001) Combined resection of invaded organs in patients with T4 gastric carcinoma. *Gastric Cancer* 4: 206-211
62. Samarasam I, Chandran BS, Sitaram V, Perakath B, Nair A, Mathew G (2006) Palliative gastrectomy in advanced gastric cancer: is it worthwhile? *ANZ J Surg* 76: 60-63

63. Sarbia M, Becker KF, Hofler H (2004) Pathology of upper gastrointestinal malignancies. *Semin Oncol* 31: 465-475
64. Schmid A, Kremer B (2000) Surgical principles in stomach carcinoma. *Chirurg* 71: 974-986
65. Schwarz RE (2002) Spleen-preserving splenic hilar lymphadenectomy at the time of gastrectomy for cancer: technical feasibility and early results. *J Surg Oncol* 79: 73-76
66. Sendler A, Prinz C, Janetschek P, Becker K, Grützner U, Lordick F, Schuhmacher C, Zimmermann F (2006) Magenkarzinom. In *Manual Gastrointestinale Tumore Tumorzentrum München*, Sendler A (ed) pp 26-54. W. Zuckerschwerdt Verlag: München Wien New York
67. Siewert JR, Bottcher K, Stein HJ, Roder JD (1998) Relevant prognostic factors in gastric cancer: ten-year results of the German Gastric Cancer Study. *Ann Surg* 228: 449-461
68. Suehiro S, Nagasue N, Ogawa Y, Sasaki Y, Hirose S, Yukaya H (1984) The negative effect of splenectomy on the prognosis of gastric cancer. *Am J Surg* 148: 645-648
69. Toge T, Hamamoto S, Itagaki E, Nakane H, Yajima K, Hattori T (1983) [Analysis of suppressor cell activities in spleen cells from gastric cancer patients and the effect of splenectomy on prognosis of gastric cancer]. *Nihon Geka Gakkai Zasshi* 84: 961-964
70. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, Taniyama K, Sasaki N, Schlemper RJ (2001) Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 345: 784-789
71. Wilke H, Preusser P, Fink U, Gunzer U, Meyer HJ, Meyer J, Siewert JR, Achterrath W, Lenaz L, Knipp H, . (1989) Preoperative chemotherapy in locally advanced and nonresectable gastric cancer: a phase II study with etoposide, doxorubicin, and cisplatin. *J Clin Oncol* 7: 1318-1326

72. Wilke, H., Stahl, M., Meyer, H. J., Achterrath, W., Preusser, P., and Vanhoefer, U. Chemotherapie des Magenkarzinoms. *Onkologie* 7, 632-648. 2001.
Ref Type: Journal (Full)
73. Willis S, Truong S, Gribnitz S, Fass J, Schumpelick V (2000) Endoscopic ultrasonography in the preoperative staging of gastric cancer: accuracy and impact on surgical therapy. *Surg Endosc* 14: 951-954
74. Yano M, Tsujinaka T, Shiozaki H, Inoue M, Sekimoto M, Doki Y, Takiguchi S, Imamura H, Taniguchi M, Monden M (2000) Appraisal of treatment strategy by staging laparoscopy for locally advanced gastric cancer. *World J Surg* 24: 1130-1135
75. Yonemura Y, Ooyama S, Matumoto H, Kamata T, Kimura H, Takegawa S, Kosaka T, Yamaguchi A, Miwa K, Miyazaki I (1991) Pancreaticoduodenectomy in combination with right hemicolectomy for surgical treatment of advanced gastric carcinoma located in the lower half of the stomach. *Int Surg* 76: 226-229
76. Yong WS, Wong WK, Chan HS, Soo KC (2000) Extended resection of locally advanced (T4) stomach cancer. *Ann Acad Med Singapore* 29: 723-726

Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. K.-W. Jauch, dem Direktor der Chirurgischen Klinik und Poliklinik des Klinikums Großhadern der Ludwigs-Maximilians-Universität München, an dessen Klinik ich die Möglichkeit erhielt, diese Promotionsarbeit zu erstellen.

Einen besonderen Dank möchte ich meinem Betreuer Herrn Dr. med. Martin Eichhorn aussprechen, der mich neben alltäglichen Themen zu dieser Arbeit besonders bei der statistischen Analyse und Auswertung der Daten tatkräftig unterstützt hat. Für Fragen war er stets offen und stand mir immer sehr hilfsbereit zur Seite.

Weiterhin danke ich meinem Ehemann und meinen Kindern.

Nicht zuletzt danke ich auch meinen Eltern für Ihre Motivation, Zuversicht, Interesse, großartige und nimmermüde Unterstützung wähen all meinen Bestrebungen

|

