

**Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik - Großhadern
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. K.-W. Jauch**

**Onkologische Ergebnisse der operativen Therapie des
Magenfrühkarzinoms**

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

vorgelegt von
Monika Gratzke
Friedrichshafen
2008

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. F. Löhe

Mitberichterstatter: Prof. Dr. M. Linder

**Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter:** Dr. med. Uwe Grützner

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 21. Februar 2008

I.	Einleitung und theoretische Grundlagen	1
	1. Definition und Geschichte	1
	2. Ätiologie	1
	3. Epidemiologie	2
	4. Pathologie, Metastasierung und Klassifikation	3
	5. Diagnose und Therapie	6
	6. Prognose	10
II.	Fragestellung	12
III.	Material und Methoden	13
	1. Patientengut	13
	2. Tumoreinteilung und Operationsverfahren	13
	3. Datenerfassung	16
	4. Statistische Auswertung	16
IV.	Ergebnisse	18
	1. Einteilung und Histologie	18
	1.1. Alters- und Geschlechtsverteilung	18
	1.1.1. Alter	18
	1.1.2. Geschlecht	20
	1.2. Histologische Unterteilung und Lokalisation	21
	1.2.1. Wandinfiltration	21
	1.2.2. Lymphknotenstatus	22
	1.2.3. Histologischer Tumortyp nach WHO	24
	1.2.4. Histologische Einteilung nach Laurén	26
	1.2.5. Lokalisation	27
	1.2.6. Zelldifferenzierung (Grading)	29
	2. Operationen	30
	2.1. Vorkommen	30
	2.1.1. Operationsarten	30
	2.1.2. Resektionen	31
	2.1.3. Lymphknotendisektionen	31
	2.1.4. Erweiterungen der Operationen	32
	2.2. Komplikationen	33
	2.3. Zusammenhänge zwischen den Operationstechniken und Komplikationen	34
	2.3.1. Untersuchung der Operationstechnik auf ihre Anwendung	34
	2.3.2. Untersuchung der Operationstechnik in Hinblick auf Komplikationen und Erweiterungen	35
	2.3.3. Todesursachen	36
	2.3.4. Untersuchung der Lymphknotendisektion in Hinblick auf deren Anwendung, Komplikationen und Rezidive	37
	2.3.5. Komplikationen der operativen Erweiterungen	38
	2.3.6. Hospitalitätsletalität	39
	2.3.7. Rezidive	40
	3. Überleben der Patienten	41
	3.1. Allgemein	41
	3.2. Histologische Parameter	43
	3.2.1. Tiefe der Wandinfiltration (pT)	43
	3.2.2. Lymphknotenbefall (pN)	44
	3.2.3. WHO-Einteilung	45
	3.2.4. Zelldifferenzierung (Grading)	46

3.2.5.	Laurén	48
3.2.6.	Lokalisation im Magen	50
3.2.7.	Überleben im Zeitvergleich vor und nach 1990	51
3.3.	Operationsverfahren	52
3.3.1.	Operationstechnik	52
3.3.2.	Lymphknotendissektion	53
3.3.3.	Operationserweiterungen	55
4.	Multivarianzanalyse	56
5.	Zeitlicher Verlauf	56
V.	Diskussion	61
1.	Epidemiologie und Histologie	61
2.	Metastasierung	63
3.	Prognosefaktoren	64
4.	Operationsmethoden	68
5.	Lymphknotendissektion	70
6.	Operationserweiterungen	72
VI.	Zusammenfassung	74
VII.	Literaturverzeichnis	77
VIII.	Anhang	86
IX.	Danksagung	91
X.	Lebenslauf	92

I. Einleitung und theoretische Grundlagen

1. Definition und Geschichte

Das immer häufiger entdeckte Magenfrühkarzinom [28] findet seine Abgrenzung zum Magenkarzinom in der 1962 durch die Japanese Society for Gastroenterological Endoscopy festgelegten Definition [122], welche zum ersten Mal das Magenfrühkarzinom als eine eigene Entität beschrieb. Es bildet eine spezifische Einheit von Magenkarzinomen, welche auf die Mucosa- oder Submucosaschicht der Magenwand beschränkt ist. Diese Definition ist unabhängig vom Lymphknotenstatus und ist äquivalent zur T1-Kategorie im pTNM-System der UICC-Klassifikation. Sie entspricht der kurativen Phase der Krankheit und zeichnet sich durch eine sowohl in der westlichen wie auch der östlichen Literatur als gut beschriebenen Prognose aus [114,14].

Das Magenkarzinom nimmt trotz seiner stetig abnehmenden Prävalenz eine bedeutende Stellung unter den malignen Erkrankungen ein und hat eine enorme klinische Relevanz [6,38]. Der erste erwähnte Fall eines Magenfrühkarzinoms wird Saeki in Tokyo im Jahre 1938 zugeschrieben, anderen Studien zufolge wurde es bereits 1908 von Verse in Leipzig bzw. 1883 von Hauser in Leipzig entdeckt [28]. 1942 beschrieb Scout "15 Fälle eines sich oberflächlich ausbreitenden Typs des Magenkarzinoms als eine umschriebene pathologische Einheit" [107]. Eine einheitliche und allgemein anerkannte Definition wurde jedoch wie oben beschrieben erst 1962 durch japanische Wissenschaftler etabliert.

2. Ätiologie

Die Ursachen für eine Erkrankung am Magenkarzinom sind vielfältig, vor allem genetische Faktoren stehen derzeit im Mittelpunkt der Diskussionen. Als allgemein anerkannte exogene Risikofaktoren finden sich in der Literatur vor allem die Aufnahme stark gesalzener, gepökelter und chemisch behandelter bzw. schlecht konservierter Nahrung (Nitrosamine, Aflatoxine), fehlende Obst- und Gemüsezufuhr, Tabakrauch sowie eine Epstein-Barr-Virus-Infektion und erhöhte Strahlenexposition [7]. Ebenfalls stark diskutiert wird die genaue Bedeutung von Helicobacter-pylori-Infektionen [21,68,86]. Studien belegen in diesem Zusammenhang ein deutlich erhöhtes Risiko für Erkrankungen des distalen Magens, nicht jedoch für die Kardiaregion. Darüber hinaus ist das relative Risiko für die Entwicklung eines

Magenkarzinoms nach Helicobakter-Infektion für junge Erwachsene neunmal höher als für Patienten, die älter als 70 Jahre sind [43].

Präkanzeröse Läsionen am Magen wie chronisch-atrophische Gastritiden, adenomatöse Magenpolypen, Dysplasien und intestinale Metaplasien sowie der Morbus Ménétrier spielen bei der Entstehung des Magenkarzinoms ebenso eine Rolle wie genetische Risikofaktoren (Blutgruppe A, perniziöse Anämie, Li-Fraumeni-Syndrom, Lynch-Syndrom, positive Familienanamnese). Häufig erwähnt werden darüber hinaus vorausgegangene Magenoperationen aufgrund von Ulcera [7,96].

Die große Gruppe der genetischen Aberrationen wurde von Sarbia et al. genauer zusammengefasst [96]. So fanden sich in Abhängigkeit vom mikroskopischen Typ des Karzinoms diverse Auffälligkeiten: bei Magenkarzinomen des intestinalen Typs ergaben sich häufig Mikrosatelliten-Instabilitäten, hTERT mRNA (humane Telomerase Reverse Transkriptase mRNA, gefunden in 86% der untersuchten intestinalen Magenkarzinomen), Hypermethylierungen des E-cadherin Promotors sowie dessen Transkriptionsrepression durch den Transkriptionsfaktor sip1 [90]. Dagegen konnte beim diffusen Typ in über 90% der Fälle eine erhöhte Expression bzw. Aktivität des hTERT gefunden werden sowie funktionell relevante E-cadherin-Genmutationen und CpG-Hypermethylierungen bzw. direkte transkriptionelle Repression durch Transkriptionsfaktoren oder unbekannte Mechanismen mit daraus resultierender Down-Regulierung des E-cadherins [110]. Schließlich wurde von Fenoglio-Preiser et al. [27] kürzlich die Bedeutung des p53-Gens zusammengefasst: diese ist bereits sehr früh in der Entwicklung des Magenkarzinoms zu finden, vor allem beim intestinalen Typ und von im proximalen Bereich gelegenen Tumoren. Der prädiktive Wert von p53-Abnormalitäten bleibt jedoch unsicher.

Die Frühsymptome des Magenkarzinoms sind häufig unspezifisch, als Spätsymptome zeigen sich Abneigung gegen Speisen, Gewichtsabnahme, epigastrisches Druckgefühl und chronische Oberbauchschmerzen, Erbrechen, B-Symptomatik, Hämatemesis und ein rasches Sättigungsgefühl [104].

3. Epidemiologie

Die Inzidenz des Magenkarzinoms zeigt allgemein eine rückläufige Tendenz, trotzdem nimmt es nach wie vor eine bedeutende Stellung ein und ist die zweithäufigste

malignombedingte Todesursache weltweit [121]. Betrachtet man die geographischen Unterschiede im Vorkommen dieser Krankheit, so zeigen sich hier deutliche Unterschiede. Besonders häufig tritt das Magenkarzinom im asiatischen Raum, vor allem in Japan, auf; man beobachtet insgesamt eine geringere Inzidenz in ökonomisch entwickelten Ländern [7]. Nordamerika weist ein niedriges, Europa ein mittleres Vorkommen auf. So fällt das Risiko, diese Krankheit zu erleiden, wenn Menschen aus Hochrisikoländern wie Korea, Japan und Mittelamerika in Niedriginzidenzländer wie die USA einreisen. Vergleicht man das gegensätzliche Auftreten dieser Länder, so zeigt sich in Japan eine Inzidenz von 60 - 100 / 100.000 Einwohner, in Deutschland liegt sie bei 10 - 30 / 100.000 Einwohner, in den USA sogar nur bei 8 / 100.000 [12], wobei die Anzahl der Todesfälle in den westlichen Ländern zweimal höher ist als in Japan.

Im Gegensatz dazu ist die Inzidenz des Magenfrühkarzinoms dank fortgeschrittener diagnostischer Möglichkeiten progressiv gestiegen [53]. Studien zufolge beträgt der Anteil der Magenfrühkarzinome in westlichen Ländern 2- 15% bzw. 10- 20% der resezierten Fälle, in Japan dagegen 25-60% [28]. Betrug 1950 der Anteil der im frühen Stadium entdeckten Magenkarzinome in Japan noch 2%, so waren es infolge der Screening-Untersuchungen in den 80er-Jahren bereits mehr als 30% [12,82,76]. Obwohl dies deutlich über dem in den USA und Europa aufgewiesenen Anteil liegt, so ist diese ansteigende Tendenz doch auch mittlerweile in den USA zu beobachten [33].

Auffällig ist auch die Geschlechts- und Altersverteilung dieses Tumors: durchschnittlich erkranken 1,5 bis 2,5-mal so viele Männer wie Frauen daran, bei Männern ist es die dritthäufigste, bei Frauen die zweithäufigste malignombedingte Todesursache [7,10]. Das Durchschnittsalter in Japan liegt dabei 10 Jahre unter dem westlicher Länder (J=59J., W=69J.) [9].

4. Pathologie, Metastasierung und Klassifikation

Die pathologische Unterteilung des Tumors erfolgt in verschiedenen Untergruppen: der Lokalisation, des makroskopischen und des mikroskopischen Erscheinungsbildes. Die Lokalisation folgt dabei Studien zufolge einem deutlichen Trend der Wanderung von distal nach proximal [80]: so übersteigt die Rate, um die die Inzidenz des proximalen Magenkarzinoms gestiegen ist, diejenige jeder anderen Krebsart [11]. Die Zunahme proximaler und der an der Kardia gelegenen Anteile sowie die Abnahme distal gelegener

Tumore in den letzten Jahrzehnten wird begleitet durch die Zunahme von aus Barrettkarzinomen des distalen Oesophagus entstandenen Magenkarzinomen [47,123]. 30% aller Magenkarzinome sind derzeit im oberen Drittel des Magens zu finden, 39% in der Mitte, weitere 26% im distalen Ende und 5% erstrecken sich über das gesamte Organ [104]. Darüber hinaus ist die proximale Lage des Tumors verbunden mit einem jüngeren Lebensalter der betroffenen Personen, männlichem Geschlecht, der Zugehörigkeit zur weißen und höheren sozioökonomischen Bevölkerungsschicht und einem vorwiegend intestinale Wachstumsmuster des Karzinoms- somit ähnelt das proximale Magenkarzinom in vielerlei Hinsicht eher dem Barrettkarzinom [123,88].

Die makroskopische Unterscheidung erfolgt für Magenfrühkarzinome anders als für fortgeschrittene Tumore und richtet sich in beiden Fällen nach der Infiltrationstiefe und dem oberflächlichen Aussehen. Die Japanese Research Society for Gastric Cancer [siehe Anhang II] legte eine Klassifikation fest, welche das Frühkarzinom in einen "vorgewölbten", einen "oberflächlichen" (welcher wiederum unterteilt werden kann in "erhabene", "ebene" und "eingesenkte" Formen) und einen "exkavierten" Typ einteilt. Das fortgeschrittene Karzinom dagegen wird nach Borrmann [siehe Anhang I] in vier Subtypen eingeteilt: "Polypoid", "ulzeriert", "ulzerös-infiltrierend" und "infiltrierend" [16].

Im Unterschied dazu bietet die histologische Unterteilung vielerlei Möglichkeiten, von denen jedoch zwei in ihrer internationalen Bedeutung am meisten anerkannt sind. Bei der Klassifikation nach Laurén wird entsprechend des Wachstumsmusters des Tumors (hier zeigen sich folglich auch Unterschiede in dessen Epidemiologie, Ätiologie, Pathogenese und Verhalten) eingeteilt in "intestinale", "diffuse" und "gemischte" Tumore [60]. Der "intestinale" Typ (ca. 46% aller Magentumore) zeigt hierbei ein geschlossenes Wachstumsmuster mit Drüsenformationen und findet sich besonders bei T1-Karzinomen (Frühkarzinomen) während sich der "diffuse" Typ (ca. 36.5%) durch wenig oder fehlende Drüsenformation auszeichnet [96,114]. Darüber hinaus korreliert der "intestinale" Typ laut Studien mit High-risk-Populationen und einer besseren Prognose [5]. Die WHO dagegen orientiert sich an der konventionellen Unterscheidung in "tubuläre", "papilläre" und "muzinöse" Adenokarzinome sowie "Siegelringkarzinome" und selteneren Arten ("adenosquamöse" Karzinome, "Chorionkarzinome", "embryonale" Karzinome, "hepatoide" Karzinome, "Spindelzell-Karzinome" u.a.). Adenokarzinome machen ungefähr 90% aller Magenkarzinome aus und weisen eine ausgeprägte histomorphologische Heterogenität auf. Die restlichen 10% verteilen sich auf MALT-Lymphome und Sarkome [97].

Das Stagingssystem des Magenkarzinoms basiert auf der seit nunmehr fast 20 Jahren etablierten und international angewandten TNM-Klassifikation: es ist das Ergebnis einer Übereinkunft von UICC (Union International Contra Cancer), AJCC (American Joint Committee on Cancer) und des JCC (Japanese Cancer Committee) im Mai 1985, veröffentlicht im Jahre 1987 [51]. Die zweite, überarbeitete Fassung erschien 1997. "T", eingeteilt in Stadien eins bis vier, beschreibt dabei das Ausmaß des Primärtumors, "N" den Lymphknotenbefall und "M" eventuell vorhandene Fernmetastasen. Wurde in der ersten Version von 1987 das "N" noch nach der anatomischen Lage und dem Abstand vom Primärtumor der betroffenen Lymphknoten unterteilt, so ist es in der 1997 erneuerten Fassung untergliedert durch die Anzahl der befallenen Lymphknoten. Aufgrund der enormen Bedeutung des Lymphknotenstatus hat sich die Empfehlung durchgesetzt, mindestens 15 Lymphknoten zu entfernen und pathologisch zu untersuchen, um eine korrekte Stadieneinteilung vornehmen zu können und ein adäquates Staging zu gewährleisten [36]. Das für die Prognose extrem wichtige [104] "R" steht für den Residualtumor und sollte immer mit angegeben werden, da es die nötigen therapeutischen Konsequenzen nach sich zieht. Der Nutzen in der Behandlungsplanung und in der Vorhersage der Prognose dieses Systems ist etabliert [50,40] [siehe Anhang III, IV, V].

Der histologische Grad des Tumors wird entsprechend seiner Aggressivität in vier Stadien unterteilt: in Abhängigkeit seiner Zellbeschaffenheit, seiner Differenzierung, seines Zellkernpolymorphismus, der mitotischen Aktivität und der Anzahl an Nekrosen bezeichnen hier die Stadien "G1/G2" niedrigmaligne, die Stadien "G3/G4" hochmaligne Tumoren. Diese Einteilung ist subjektiv und stark abhängig vom Pathologen, semiquantitative Einheiten werden daher empfohlen [98].

Die Metastasierung des Magenkarzinoms geht häufig vom diffusen Typ aus [96]. Auf direktem Weg breitet es sich sowohl in der Magenwand als auch in den anliegenden Organen (Duodenum, Oesophagus, Leberhilus, Diaphragma, Colon transversum, Pankreas) aus, hämatogen vor allem in Leber, Lunge und Knochen und in Form des sogenannten Krukenbergtumors als Abtropfmetastasen in den Ovarien. Fernmetastasen eines Magenfrühkarzinoms sind allerdings extrem selten und Peritonealmetastasen aufgrund der Begrenzung des Tumors auf die oberen zwei Wandschichten (Mucosa und Submucosa) sehr unwahrscheinlich [49]. Eine besonders wichtige Stellung nimmt hierbei die Metastasierung über die Lymphbahnen auch in Hinblick auf die Prognose [76] ein und beträgt

durchschnittlich ca. 15% bei allen Magenfrühkarzinomen [73]. Zahlreichen Studien zufolge steht das Auftreten von Lymphknotenmetastasen in direktem Zusammenhang zur Invasionstiefe des Primärtumors in die Magenwand und dessen Größe [99,42,75]: je tiefer die bereits befallenen Schichten liegen und je größer der Tumor, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit des Lymphknotenbefalls. Keine Beziehung hat diese Art der Ausbreitung dagegen zu Alter, Geschlecht, histologischem Typ und Familienanamnese des Patienten [99]. Besonders beim Magenfrühkarzinom wird diese Tatsache deutlich: die Inzidenz von Lymphknotenmetastasen beträgt hier 1-3% bei reinem Mucosabefall, dagegen jedoch 11-20% bei bereits befallener Submucosa [78,32,117,59]. Diese Tatsache ist leicht durch die anatomische Verteilung der Lymphabflussbahnen in der Magenwand zu erklären, welche erst in der tiefen Lamina propria zu finden sind [22]. Gewöhnlich werden zunächst die unmittelbar angrenzenden perigastrischen Lymphknoten befallen, dann diejenigen entlang der Arteria gastrica und des Milzhilus [66]. Desweiteren besteht ein direkter Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Lymphknotenbefall zur Tumorgröße [53], zum histologischen Tumortyp [118] und zu zunehmend schlechter Differenzierung [116].

5. Diagnose und Therapie

Das diagnostische und davon abhängende therapeutische Vorgehen folgt einem allgemein anerkannten Algorithmus. Neben der körperlichen Untersuchung und einer genauen Anamneseerhebung stehen heute weitere moderne Mittel zur genauen Diagnosenstellung und zum exakten Staging zur Verfügung. Häufig finden sich im Blutbild Zeichen einer Anämie, bei einem Drittel der Patienten ist der Tumormarker CEA (carcinoembryonales Antigen), CA 19-9 und CA 72-4 erhöht [48], was jedoch keinesfalls beweisend, spezifisch oder gar diagnostisch ausreichend ist. Röntgen-Thorax und Abdomen-Sonographie dienen zur Abklärung möglicher Metastasen und begleitender Aszites. Der Nachweis von Epstein-Barr-Virus, Helicobacter pylori oder einer Gastritis erhärten ein weiteres diagnostisches Vorgehen. Bei 94% der Patienten erfolgt die endgültige Diagnosenstellung dann mittels Endoskopie (Oesophagogastroduodenoskopie) und damit verbundener Biopsie [104]. Dies sollte genaue Auskunft über den histologischen Typ (darunter vor allem auch den Ausschluss von MALT-Lymphomen) und die Lokalisation des Tumors geben, da diese die notwendigen therapeutischen Maßnahmen bestimmen. Die Sicherheit dieser Methode liegt bei einem Ausschluss der Erkrankung bei 99%, bei der Bestätigung eines tatsächlich vorhandenen Karzinoms allerdings nur bei 96%. Somit ist sie anderen bildgebenden Verfahren zur

Beurteilung des lokalen Tumorstadiums überlegen und gilt als Methode der Wahl bei der Diagnosenstellung [97]. Zum weiterführenden Staging wird unter Berücksichtigung entstehender Kosten und daraus folgender Behandlungskonsequenzen noch weitere Zusatzdiagnostik angewendet. Hierzu zählen CT, in einzelnen Fällen MRT (Hinweise auf mögliche Metastasen und Organinfiltrationen) und die Laparoskopie.

Mit den verbesserten Möglichkeiten vor allem in Radiologie und Endoskopie, der erhöhten Früherkennung und der Etablierung des Massenscreenings stieg in Japan der Prozentsatz des Magenfrühkarzinoms an diagnostizierten Magenkarzinomen und betrug dort 1995 ca. 50%, während sich zum Zeitpunkt der Diagnosenstellung im Jahre 2003 zwei Drittel aller Magenkarzinompatienten in den USA bereits in Stadium III oder IV befanden [7]. Die damit verbundenen schlechteren Überlebensraten machen die Wichtigkeit einer rechtzeitigen Diagnosenstellung deutlich.

Das präoperative Staging erfolgt ebenfalls mittels Endosonographie für die Bestimmung des Primärtumors. Die Lymphknotenbeurteilung und das Vorliegen von Fernmetastasen kann mit ausreichender Sicherheit nur durch Laparoskopie in Kombination mit dem CT (und unter eventueller Zuhilfenahme von MRT) erfolgen [104]. Auch hier liegt großes Verbesserungspotential in neuen Untersuchungstechniken, wie zum Beispiel der laparoskopischen Ultrasonographie, der abdominalen Lavage zur Zytologiegewinnung, der Anwendung monoklonaler antiepithelialer Antikörper im Knochenmark, der Positronenemissionstomographie oder der Nachweis von Mikrometastasen mittels Fluoreszenzmethoden [48,19]. So kann das moderne Staging das Tumorstadium mit einer Genauigkeit von 80- 85% voraussagen [119]. Der Vorteil der Staging-Laparoskopie besteht dabei in einer höheren Präzision und der Vermeidung möglicher frustraner explorativer Laparotomien [19].

Eine Methode des computergestützten Stagings zur Voraussage der Inzidenz von Lymphknotenmetastasen und der individuellen Prognose der Patienten wurde von Maruyama erstellt [66]. Dieses Programm analysiert Variablen wie den Tumortyp, die Infiltrationstiefe, die Lokalisierung, den Tumordurchmesser und den histologischen Typ und erstellt Wahrscheinlichkeiten für den Befall jeder der von der JRCGC (Japanese Research Committee for Gastric Cancer) [46] festgelegten 16 Lymphknotenstationen. Basierend auf der Untersuchung von 4302 primären Magenkarzinomen zwischen 1969 und 1989 [34] liegt die Validität dieses Verfahrens bei nur 2% falsch negativer Werte [104]; es schlägt jedoch auch

eine aggressive Art der Therapie vor, das angemessene Ausmass der Resektion bleibt in der Literatur dabei jedoch umstritten [7].

Das Ziel jedes chirurgischen Eingriffs beim Magenkarzinom sollte dann die komplette Resektion ohne verbleibenden Residualtumor bei beendeter OP sein, was der Klassifikation nach UICC gemäß "R0" entspricht. In Abhängigkeit von der Lokalisation, des Wachstumsmusters, des Tumorstadiums, der Möglichkeit der R0-Resektion und der patientenbezogenen Risikofaktoren ist ein chirurgischer Eingriff indiziert bzw. wird dadurch sein Ausmaß bestimmt. Ausgehend von den allgemeinen Regeln der Tumorprogression (mit der Invasionstiefe steigt auch der Lymphknotenbefall, Fernmetastasen sind abhängig von der Invasion der Gefäße, die Lymphdrainage erfolgt entlang der großen Gefäße) wird die Operation hierbei stadienadaptiert durchgeführt [104]. Dabei gibt es keinen Beweis eines Langzeitüberlebensvorteiles einer der dabei angewendeten Magenresektionstechniken oder Rekonstruktionen [9]. Vor allem beim Magenfrühkarzinom gehen die Meinungen über die am besten geeignete Operationsmethode auseinander: westliche und japanische Studien stimmen überein, dass eine subtotale Resektion, kombiniert mit lokaler Lymphknotendissektion die onkologisch korrekte Operation ist (mit einer Fünfjahresüberlebensrate von 85% in westlichen Ländern bzw. über 90% in Japan). Ob jedoch- wie meist in japanischen Studien vorgeschlagen [9,3,87]- sowohl beim Magenfrühkarzinom wie auch bei fortgeschrittener Erkrankung eine radikale Gastrektomie mit erweiterter Lymphadenektomie die Überlebensraten verbessert und standardmäßig durchgeführt werden sollte, oder aber, wie meist westliche Studien vertreten, dabei kein Überlebensvorteil besteht und der Eingriff möglichst klein gehalten werden sollte [9,105,29,55,30], bleibt kontrovers. Grundsätzlich gelten jedoch bei der Entscheidungsfindung einige Empfehlungen, basierend weitgehend auf Daten der JRSGC (diese umfasst mehr als 20.000 Magenkarzinompatienten prospektiv), der Japanese Gastric Cancer Association mit ihren Gastric Cancer Treatment Guidelines in der zweiten Auflage 2004 sowie Erfahrungen der GGCSG (German Gastric Cancer Study Group) [97]. Anhand dieser Empfehlungen wird entschieden, ob totale oder erweiterte Gastrektomien, subtotale 4/5-Resektionen, limitierte Resektionen oder sogar nur laparoskopische Chirurgie zum Einsatz kommen sollen. Hinzu kommen in Stadium III und IV angewendete (neoadjuvante) Chemotherapien. Die Rekonstruktion erfolgt dabei weltweit als Standardmethode durch eine retrokolische terminolaterale Oesophagojejunostomie nach Roux-Y. Diese unterstützt eine möglichst reibungslose Nahrungspassage, eine regelrechte Enterohormonabgabe, eine koordinierte Insulinsekretion und eine verbesserte Eisenresorption. Der allgemeine Trend bei operativen Eingriffen geht grundsätzlich weg vom

„Goldstandard“ der totalen Gastrektomie (einschließlich Netzresektion) mit D2-Lymphknotendissektion [67] in die Richtung minimalinvasiver Methoden (vor allem bei reinem Mucosabefall), um die Komplikationen und Folgen der OP möglichst klein zu halten. Dazu gehört auch die mittlerweile weitgehend akzeptierte Meinung über die limitierte Lymphadenektomie bei ausgewählten Patienten mit geringem Risiko eines Lymphknotenbefalls [111,75,32]. Zu diesen Komplikationen der Gastrektomie gehören vor allem Insuffizienzen im Bereich der Anastomosen, die Entwicklung intraabdomineller Abszesse, Nachblutungen und kardiopulmonale Probleme; die Vorteile der mikroinvasiven Chirurgie werden dagegen in der beschleunigten Rekonvaleszenz, verkürzten Liegezeiten, Reduktion von Analgetikaverbrauch, geringerer Immunsuppression und einem selteneren Vorkommen von Adhäsions- und Narbenbildung gesehen. Um die Grenzen der laparoskopischen Chirurgie beim Magenkarzinom festzulegen, muss überprüft werden, ob diese Methode zu einer Qualitätsverbesserung in der Behandlung der Tumorentität führt. Im Staging und bei Palliativmaßnahmen unumstritten, so ist die laparoskopische onkologische Magenresektion (durch eine sog. "wedge resection") eine vielversprechende neue Methode vor allem in Japan und kann unter Einhaltung der strengen Indikationsstellungen ohne onkologische Bedenken durchgeführt werden. Beachtet werden sollte dabei aber auch, dass noch keine Langzeitergebnisse für diese Art der Therapie vorliegen [19] und ihre Anwendbarkeit deshalb noch in Rahmen von Studien gehalten werden sollte. Besonders das Magenfrühkarzinom bietet jedoch für die mikroinvasive Chirurgie eine große Anwendungsbreite: die Therapie der Wahl ist bei reinem Mucosabefall bzw. bei nur oberflächlich betroffener Submucosa und einer Tumorgröße unter zwei Zentimetern im Durchschnitt bereits heute die EMR (Endoskopische Mukosaresektion [1,118]. Weitere Behandlungsmöglichkeiten des Frühkarzinoms liegen- empfohlen von japanischen Richtlinien aus dem März 2001 und basierend auf der Invasionstiefe des Tumors- in der konventionellen distalen Gastrektomie nach Bilroth I mit einer sicheren Entfernung der perigastrischen Lymphknoten, in der limitierten, meist pyloruserhaltenden proximalen Magenresektion oder aber auch in der laparoskopisch-assistierten distalen Gastrektomie bzw. der reinen laparoskopischen, sog. "Wedge-Resektion" [32].

In Zusammenhang damit steht die momentan weit reichende Diskussion um die angemessene Lymphknotendissektion beim Magenfrühkarzinom, vor allem, ob eine D2- oder gar D3-Dissektion von Nutzen ist und als Standardmethode etabliert werden sollte.

6. Prognose

Die Prognose des Magenkarzinoms hängt im Wesentlichen von drei Faktoren ab: von der Tumorausdehnung, der eingeschlagenen Therapie und der Verfassung des Patienten. Welcher dieser drei Komponenten nun den wichtigsten Einfluss auf die Überlebensraten nimmt und für die mit dem Magenkarzinom assoziierte, in den meisten Ländern stark gesunkene, Mortalität verantwortlich ist, bleibt in der Literatur heftig umstritten. Tatsache ist jedoch, dass ein großer Unterschied einerseits im Überleben zwischen den verschiedenen Ländern und andererseits zwischen dem Magenfrühkarzinom und dem fortgeschrittenen Stadium besteht. Den Patienten betreffende Faktoren sind vor allem seine körperliche Grundverfassung und bestehende Begleiterkrankungen. Eine Abhängigkeit vom Geschlecht oder des Alters des Patienten bleibt umstritten [17,20,64,56].

Der Einfluss des Tumors dagegen ist gesichert. Zahlreiche Studien belegen, dass folgende Faktoren unabhängige Prognosefaktoren sind: zum einen das anatomische Ausmaß des Tumors (prognostisch schlecht ist ein Submucosabefall im Vergleich zum Mucosabefall [41,63,65,69] und die Größe des Tumors, im Besonderen der Befall von Lymphknoten [92, 29,2,65] bzw. deren Anzahl oder anatomische Lokalisation und das Vorhandensein von Fernmetastasen [89,4,95], die Tumorlokalisierung (distale Tumoren haben eine bessere Langzeitprognose [40,47]) und das mikroskopische Erscheinungsbild (Tumore vom diffusen Typ nach Laurén und vor allem Siegelringzellkarzinome haben eine generell schlechtere Prognose [40]). Über die Rolle des Grading herrscht noch Uneinigkeit [17,31]. Die Kernploidie, erhöhte Serumspiegel an CEA und CA 19-9, das Vorhandensein des p53-Suppressorgens, proliferationsassoziiierter Antigene (z.B. Ki-67) oder proteolytischer Faktoren vom Urokinase-Typ [93,62,79] sind weiter Gegenstand der wissenschaftlichen Diskussion, reichen jedoch in ihrer Bedeutung in der Prognosebestimmung nicht an die Hauptfaktoren wie Lymphknotenbefall, Infiltrationstiefe oder Tumorstadium heran. In Bezug auf Diagnose und Therapie gehen die Meinungen ebenso auseinander und sollen in der Diskussion dieser Arbeit noch eingehender untersucht werden. Sicher ist, dass im prätherapeutischen Staging sowie in einer rechtzeitigen und exakten Diagnosenstellung in Verbindung mit einer angemessenen chirurgischen R0-Resektion und genügend großem Sicherheitsabstand eines der größten Verbesserungspotentiale in der Behandlung des Magenkarzinoms besteht [104].

Betrachtet man im Speziellen das Magenfrühkarzinom, so ist weitgehend akzeptiert, dass das früh diagnostizierte (und komplett resezierte) Magenkarzinom nach Behandlung eine hervorragende Überlebenschance hat. Diese liegt in Japan bei über 90%, in westlichen

Ländern etwas darunter (Mucosa-Typen haben eine 5JÜR von 94,5%, Submucosa-Typen eine von 91,3%). Die Todesursachen nach dieser Art der Erkrankung liegen hier in anderen Krankheiten, dem Wiederauftreten der Erkrankung oder postoperativer Komplikationen [45,80]. Besonders wird neben den eben genannten Unterschieden in Bezug auf die Tiefe der Wandinfiltration auch die Abhängigkeit vom Lymphknotenbefall betont: die Überlebensraten korrelieren hier ebenso mit der Anzahl und Lage der betroffenen Lymphknoten und liegen im Falle bereits befallener Lymphknoten (72,8% bzw. 83,8%) deutlich unter dem Überleben eines Tumors ohne Lymphknotenbefall (95,6% bzw. 96,2%) [89,35,37,103].

Zuletzt sei an dieser Stelle noch auf die auffallend großen Unterschiede in den Überlebensraten zwischen Japan und den westlichen Ländern hingewiesen. Die Heilungsraten für Magenkarzinome liegen in Japan bei über 50% (manche Autoren sprechen sogar von mehr als 70%), in Deutschland bei 25% und in den USA sogar nur bei 15% [81,18]. Dies wird unter anderem dem unterschiedlichen Operationsausmaß zwischen den Ländern zugeschrieben. Ob dies allerdings eine Rechtfertigung ist für eine auch beim Magenfrühkarzinom standardmäßig durchgeführte D2- oder gar D3-Dissektion [8] oder vielleicht die immer häufiger geforderte Neubewertung des Begriffes "Magenfrühkarzinom" entsprechend des Lymphknotenbefalls eher als der Wandinfiltration zur Folge haben sollte, bleibt ebenfalls Gegenstand der Diskussion.

II. Fragestellung

1. Welchen Einfluss haben tumorbiologische Parameter wie Histologie, Tumorausbreitung, Differenzierung und Lokalisation auf die Prognose und das Langzeitüberleben bei Patienten mit Magenfrühkarzinomen?
2. Sollten bestimmte Operationsverfahren aufgrund besserer Ergebnisse hinsichtlich des Langzeitüberlebens bevorzugt angewandt werden?
3. Stellt die Durchführung einer Lymphknotendissektion einen Prognosefaktor dar?
4. Können Erweiterungen im Operationsgebiet das Überleben positiv beeinflussen?

III. Material und Methoden

1. Patientengut

Zwischen Januar 1979 und April 2003 wurden 333 Patienten in der Chirurgischen Klinik Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität München aufgrund eines Magenfrühkarzinoms operiert. Als Magenfrühkarzinome wurden alle Karzinome des Magens definiert, die unabhängig vom Lymphknotenstatus auf die Mucosa- oder Submucosaschicht begrenzt waren und somit äquivalent zum T1-Stadium der TNM-Klassifikation der UICC-Unterteilung sind [112].

Das Durchschnittsalter der Patienten lag dabei bei 61,7 Jahren, die Altersverteilung reichte von 23 bis 89 Jahre. 59,2% (197) der Patienten waren männlichen und 40,8% (136) der Patienten weiblichen Geschlechts.

Um eine exakte statistische Auswertung zu ermöglichen, wurde in den folgenden Berechnungen und Darstellungen eine Einschränkung des Patientenguts vorgenommen. Da im Mittelpunkt der Arbeit die Bedeutung des Lymphknotenstatus steht, wurden 92 Patienten ohne Angaben zum Lymphknotenbefall sowie alle Patienten ohne Information über deren histologische Zugehörigkeit in Laurén-Stadien aus der Studie herausgenommen. Ebenso gilt dies für sieben Patienten, die laut Dokumentation Fernmetastasen aufwiesen, drei endoskopisch operierte Patienten und zwei Patienten mit R2-Resektion. Somit erfolgte die retrospektive Untersuchung und deskriptive Statistik an einem Patientenkollektiv bestehend aus 169 Patienten. Für die statistische Berechnung der Prognosefaktoren des Langzeitüberlebens (univariate und multivariate Analyse) wurden weitere neun Patienten, die im Rahmen des postoperativen Aufenthaltes verstarben (Hospitalitätsletalität) herausgenommen. Entsprechend wurden für die Auswertung der Prognosefaktoren die Parameter von 160 Patienten herangezogen.

2. Tumoreinteilung und Operationsverfahren

Die Einteilung der Karzinome basiert auf dem TNM-System der UICC-Klassifikation von 1987 (UICC 1987) für Magenkarzinome. Alle Patientendaten, die seit 1987 erhoben wurden, wurden entsprechend der überarbeiteten Fassung der UICC-Klassifikation (UICC 1997) nach dem alten und neuen System eingeteilt [siehe Anhang III, IV, V]. Da die seit 1997

erschienenen UICC-Klassifikationen (UICC 1999, UICC 2002) keine Änderungen in der Stadieneinteilung für die hier relevanten Magenfrühkarzinome mit sich bringen, werden sie hier nicht weiter aufgeführt. Bei 80 Patienten (47,3%) fand sich ein Stadium T1a (d.h. ausschließlicher Mucosabefall), bei 89 Patienten (52,7%) war bereits die Submucosa betroffen (Stadium T1b). Alle anderen Stadien waren für die hier vorliegende Arbeit irrelevant. Die Auswertung nach dem Stadium des Lymphknotenbefalls pN erfolgte für alle verwendeten Fälle anhand der alten UICC-Klassifikation von 1987 (d.h. Einteilung nach der anatomischen Lokalisation der Lymphknoten).

Bei der Unterteilung in der Lokalisation der Tumore werden Karzinome der Kardia, des Korpus und des Antrums eingeteilt, wobei eine Angabe mit "ganzer Magen" und fünf "Restmägen" zu den Korpuskarzinomen gezählt wurden (Tabelle siehe unten).

Die histologische Unterteilung erfolgt zum einen entsprechend dem Grading der Tumore in Grad 1 bis 4 (hoch- bis undifferenziert). Um eine aussagekräftige Berechnung erstellen zu können, wurden die G-1-Tumore den G-2/3-Tumoren als Einheit gegenübergestellt. Zum anderen erfolgte die Untersuchung gemäß der Einteilung nach Laurén in "intestinale" und "diffuse" Typen. Außerdem soll der histologische Tumortyp nach WHO-Stadien in Adeno- und Siegelringkarzinome genauer untersucht werden (Tabelle siehe unten).

Die Analyse der durchgeführten operativen Verfahren erfolgte durch Auswertung der Operationsberichte. Bei der Art der Operationsmethode werden komplette Gastrektomien von subtotalen Resektionen unterschieden, unabhängig von der Zugangstechnik oder der Art der Rekonstruktionsverfahren. 60,4% der Patienten erhielten in diesem Kollektiv eine komplette Gastrektomie (n=102), 39,6% (n=67) unterzogen sich einer subtotalen Resektion.

Bei den Angaben zur D2-Lymphknotendissektion ergaben sich in vielen Fällen Schwierigkeiten, da die Anzahl der entnommenen und die der pathologisch untersuchten Lymphknoten oft unzureichend in den Unterlagen dokumentiert war bzw. bis ca. 1990 noch keine standardisierte Lymphknotendissectionen und -untersuchung durchgeführt wurden. Das Ausmaß der Lymphadenektomie wird international gültig mit dem Buchstaben "D" beschrieben. Grundlage der Nomenklatur der Lymphknotendissektion ist die von der JGCA vorgeschlagene anatomiegerechte Definition und Nummerierung der Lymphknoten des Magens, welche entsprechend in Stationen bzw. Gruppen unterteilt werden [siehe Anhang VI].

Kompartiment I	Lymphknotenstationen 1-6 (perigastrisch), d.h. Lymphknoten links/rechts der Kardia, entlang der kleinen und großen Kurvatur, supra- und infrapylorische Lymphknoten
Kompartiment II	Lymphknotenstationen 7-12, d.h. Lymphknoten entlang der Arteria gastrica sinistra, der Arteria hepatica communis, des Truncus coeliacus, der Arteria lienalis und des Ligamentum hepatoduodenale
Kompartiment III	Lymphknotenstationen 13-16, d.h. retroduodenale, retropankreatische, paraaortocavale sowie im Bereich der Mesenterialwurzel lokalisierte Lymphknoten

Dementsprechend werden international folgende Arten der Lymphknotendisektion unterteilt:

D1-Lymphadenektomie	= einfache Lymphadenektomie mit ausschließlicher Dissektion des I. Kompartiments
D2-Lymphadenektomie	= systematische Lymphadenektomie mit Dissektion des I. und II. Kompartiments
D3-Lymphadenektomie	= Dissektion des I. bis III. Kompartiments

Die dieser Arbeit zurunde liegende Form der Lymphknotendisektion ist die D2-Dissektion.

Bei sämtlichen nachfolgenden Überlebenskurven sind die Patienten mit positiver Hospitalitätsletalität (neun Patienten) sowie jegliche Patienten ohne Angaben zu den jeweils untersuchten Parametern aus den Berechnungen ausgenommen. Wie bereits oben erwähnt, wurde das gesamte Patientenkollektiv bereits für die vorhergehenden Untersuchungen aus 333 Patienten auf nun 160 Patienten gekürzt um eine statistisch korrekte und vergleichbare Auswertung ermöglichen und unbekannte Confounder eliminieren zu können.

3. Datenerfassung

Sämtliche Daten wurden retrospektiv aus den vorliegenden Akten der LMU München erhoben.

Die Follow-Up Dauer betrug im Durchschnitt 96,22 Monate. Bei Patienten, bei denen die Nachfolgeuntersuchungen nicht im Klinikum Großhadern durchgeführt worden sind, wurden die Daten durch Befragung der Tumorzentren oder Hausärzte erhoben.

Die Überlebenskurven wurden im Juni 2004 berechnet.

Hierbei wurden alle Todesfälle, unabhängig von der Todesursache, berücksichtigt.

Die Nachfolgeuntersuchungen sind innerhalb des gesamten Patientenkollektivs vollständig.

4. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mit Hilfe der SPSS Software Version 8,0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) durchgeführt. Die Signifikanz einzelner Prognosefaktoren bezüglich der Überlebenswahrscheinlichkeiten wurde univariat mit Hilfe der Kaplan-Meier Kurven und des Log-Rank-Tests berechnet. Die Bewertung des relativen Risikos erfolgte anhand einer multivariaten Cox-Regressionsanalyse. Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mit dem Chi-Quadrat-Test berechnet. Eine Unterschiedswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ wurde als signifikant angesehen.

Gesamtzahl		n = 333	
Zeit		Januar 1979 - April 2003	
Alter		23 - 89 Jahre	
		Mittelwert = 61,7 Jahre	
Geschlechtsverteilung	männlich	n = 197	59,2 %
	weiblich	n = 136	40,8 %
Wandinfiltration (n=333)	T1a	n = 141	42,3 %
	T1b	n = 192	57,7 %
Zugrundeliegendes, eingeschränktes Kollektiv (n = 169):			
Wandinfiltration	T1a	n = 80	47,3 %
	T1b	n = 89	52,7 %
Lymphknotenstatus	Positiv	n = 21	12,4 %
	Negativ	n = 148	87,6 %
Histologie nach WHO	Adenokarzinom	n = 120	71,0 %
	Siegelringkarzinom	n = 49	29,0 %
Histologie nach Laurén	Intestinal	n = 102	60,4 %
	Diffus	n = 67	39,6 %
Lokalisation	Kardia	n = 19	11,2 %
	Korpus	n = 68	40,2 %
	Antrum	n = 80	47,3 %
Grading	G1	n = 14	8,3 %
	G2	n = 57	33,7 %
	G3	n = 96	56,8 %
Operationsart	Gastrektomie	n = 102	60,4 %
	Subtotale Resektion	n = 67	39,6 %
D2-LK-Dissektion	Durchgeführt	n = 118	69,8%
	Nicht durchgeführt	n = 44	26,0 %
	KA	n = 7	4,2 %
Operationserweiterung	Durchgeführt	n = 52	30,8 %
	Nicht durchgeführt	n = 117	69,2 %
Komplikationen	Ja	n = 54	32,0 %
	Nein	n = 115	68,0 %

Tab. 1: Deskriptive Statistik des Patientenkollektivs

Als Beleg für die ausgewertete Stichprobe (n = 169) im Verhältnis zum Gesamtkollektiv (n = 333) sind hier zum Vergleich die Stadien T1a und T1b beider Gruppen angegeben.

IV. Ergebnisse

1. Einteilung und Histologie

1.1. Alters- und Geschlechtsverteilung

1.1.1. Alter

Das Patientenkollektiv bestand aus 333 Patienten, die im Zeitraum vom 1. Januar 1979 bis 9. April 2003 operiert wurden. Der Mittelwert beträgt 61,7 Jahre, die Spannweite reicht von 23 Jahren bis 89 Jahren.

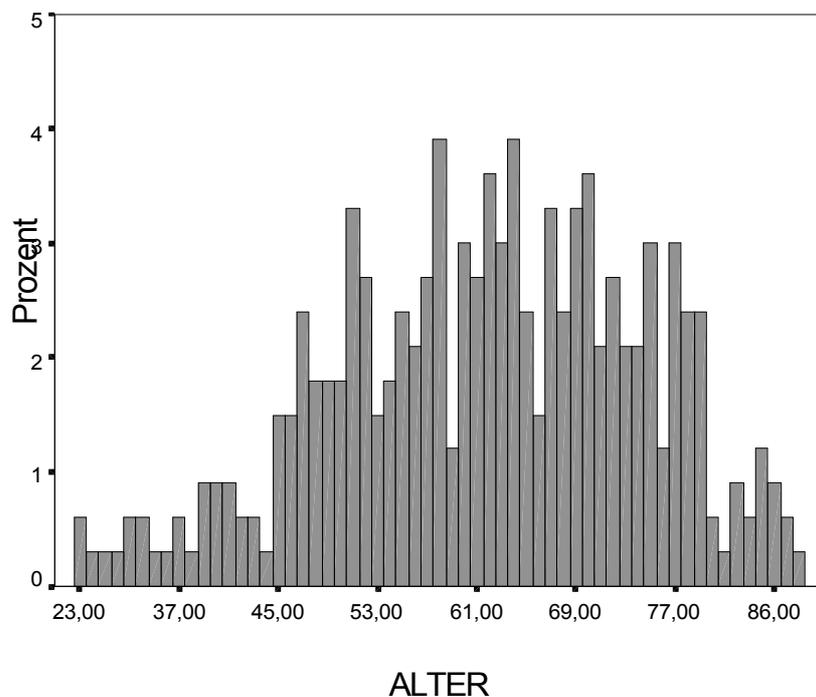


Abb. 1: Altersverteilung des gesamten Patientenkollektivs mit n=333

Die Unterteilung der T1-Karzinome gemäß ihrer Tiefe des Wandbefalls zeigte folgendes Ergebnis: Der Altersgipfel der Frühkarzinome, welche nur in die Mucosa (Abb. 2) reichen, liegt mit 60 Jahren früher als derjenigen, die bereits die Submucosa (Abb. 3) penetriert haben (der Mittelwert liegt hier bei 63 Jahren).

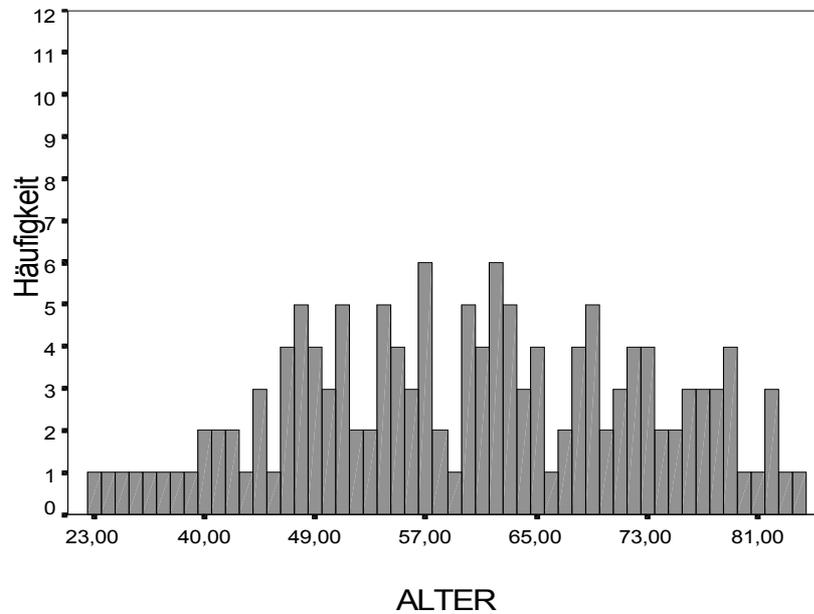


Abb. 2: Altersverteilung der Patienten mit reinem Mucosabefall (T1a-Karzinome); n= 141

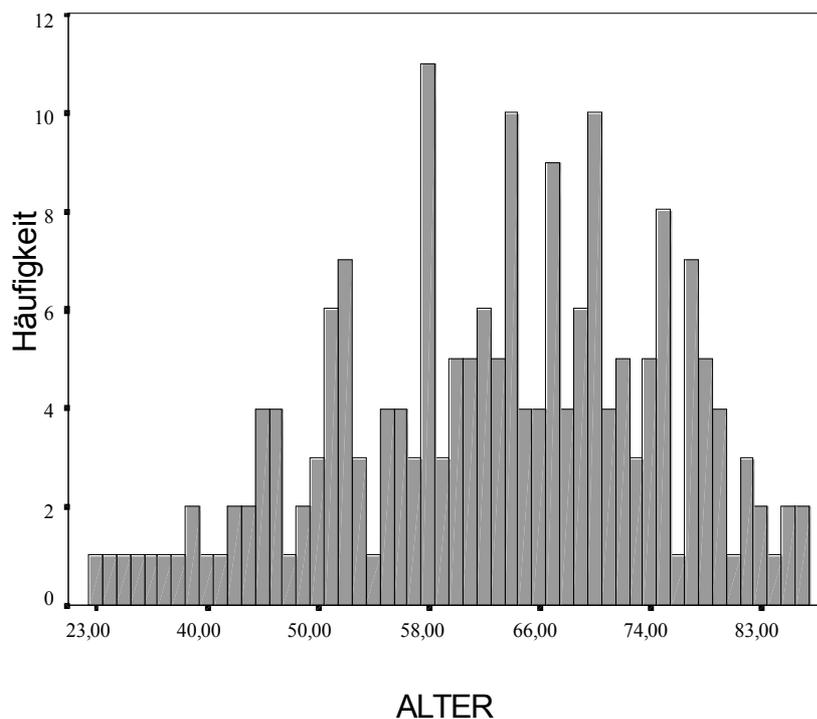


Abb. 3: Altersverteilung der Patienten mit Befall des Tumors bis in die Submucosa (T1b-Karzinome); n= 192

1.1.2. Geschlecht

197 Patienten (59,2%) waren männlichen, 136 Patienten (40,8%) weiblichen Geschlechts.

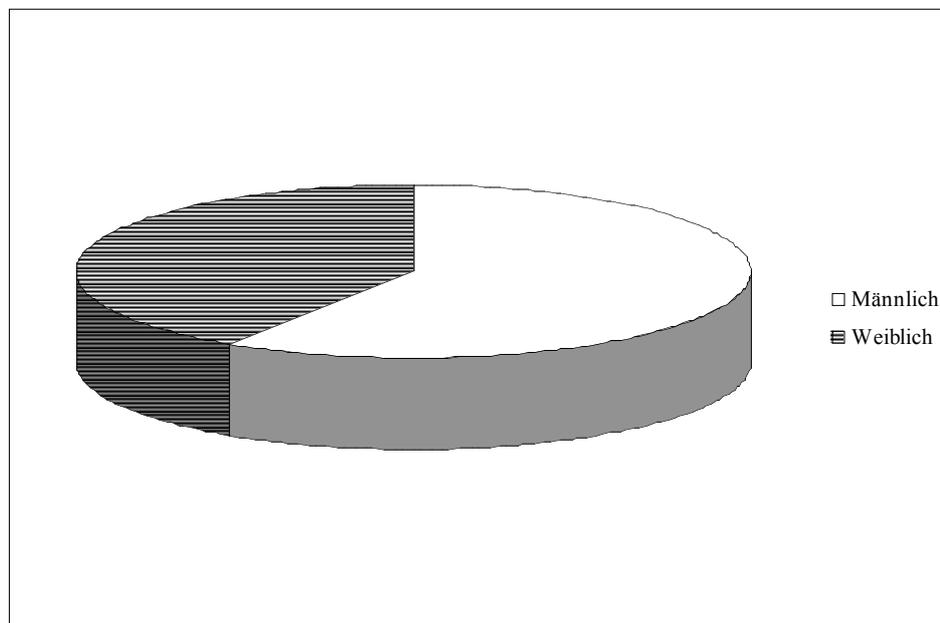


Abb. 4: Geschlechtsverteilung des Patientenkollektivs (n= 333)

In Betracht der Geschlechtsverteilung hinsichtlich des Wandbefalls ließ sich kein signifikanter Unterschied feststellen:

	Mucosabefall	Submucosabefall	
Männlich	77	120	197
Weiblich	64	72	136
	141	192	n = 333

Tab. 2: Geschlechtsverteilung der Patienten in T1a- und T1b-Karzinome (p> 0,05)

1.2. Histologische Unterteilung und Lokalisation

Um eine exakte statistische Auswertung zu ermöglichen, wurde in den folgenden Berechnungen und Darstellungen eine Einschränkung des Patientenguts vorgenommen. Da im Mittelpunkt der Arbeit die Bedeutung des Lymphknotenstatus steht, wurden 92 Patienten ohne Angaben zum Lymphknotenbefall sowie alle Patienten ohne Information über deren histologische Zugehörigkeit in Laurén-Stadien aus der Studie herausgenommen. Ebenso gilt dies für sieben Patienten, die laut Dokumentation Fernmetastasen aufwiesen, drei endoskopisch operierte Patienten und zwei Patienten mit R2-Resektion. Somit liegt der Auswertung dieser Arbeit ein Kollektiv bestehend aus 169 Patienten zugrunde.

1.2.1. Wandinfiltration

Bei 80 Patienten (47,3%) fand sich ein T1a-Karzinom des Magens mit Befall ausschließlich in die Mucosa, bei 89 Patienten (52,7%) war die Magenwand bis zur Submucosa infiltriert (T1b-Karzinom).

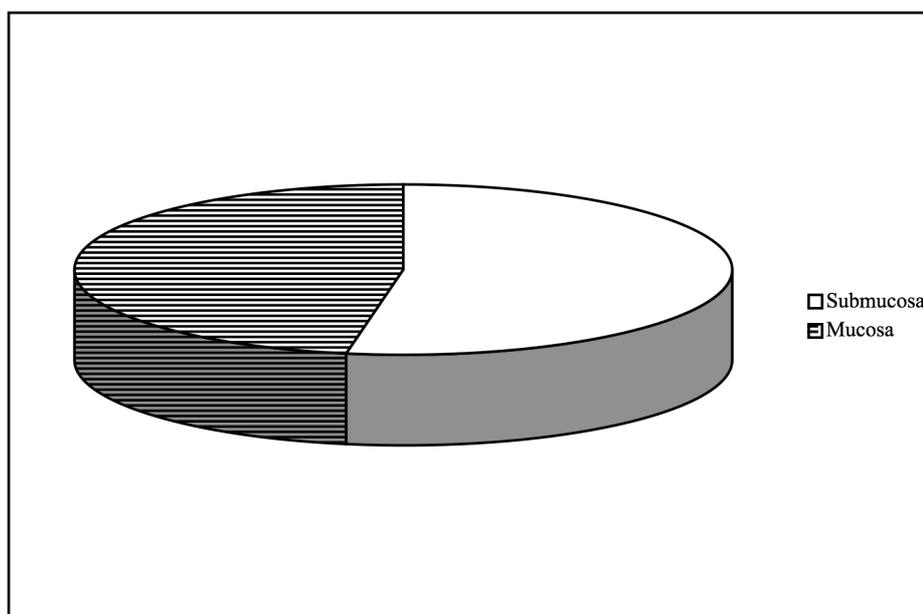


Abb. 5: Verteilung der Patienten hinsichtlich des Wandbefalls in Mucosa und Submucosa (n= 169)

1.2.2. Lymphknotenstatus

In dem Patientenkollektiv fand sich bei 148 Patienten (87,6%) kein Lymphknotenbefall. 21 Patienten (12,4%) hatten ein nodal-positives Ergebnis. Wie bereits oben beschrieben, wurden die nicht dokumentierten Fälle nicht mehr in die Berechnungen mit einbezogen. 91% der nicht dokumentierten Fälle befanden sich dabei in der Gruppe der vor dem 1.1.1990 operierten Patienten, nur 9% wurden in dem Zeitraum danach operiert. Dies lässt sich durch die Tatsache erklären, dass vor 1990 der Lymphknotenentnahme und dem Lymphknotenstatus nicht die Bedeutung beigemessen wurde, die sie dann später erfuhr. Belegt wird diese Tatsache durch folgende Zahlen: während vor dem 1.1.1990 nur 54% aller Patienten mit einer Lymphknotendissektion behandelt wurden, waren es nach 1990 86% aller Patienten aus diesem Kollektiv.

Unter den Lymphknoten-positiven Patienten befanden sich 19 (90,5%) im Stadium N1, 2 (9,5%) befanden sich im Stadium N2 (gemäß der UICC-Klassifikation von 1987).

	Häufigkeit	Prozent
Kein Lymphknotenbefall	148	87,6
Lymphknotenbefall vorhanden	21	12,4
	n= 169	100

Tab. 3: Lymphknotenstatus des Patientenkollektivs (n= 169)

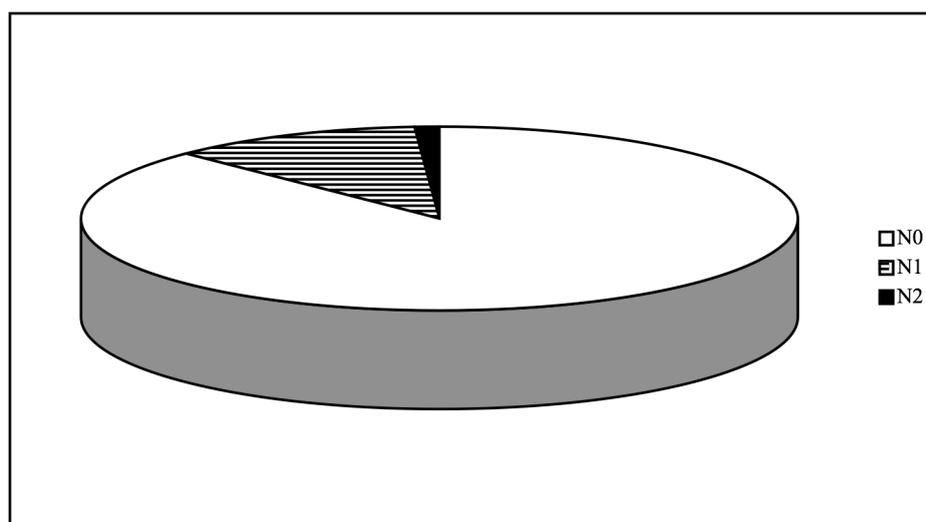


Abb. 6: Detaillierte Darstellung des Lymphknotenbefalls in Stadien N0 bis N2 (n=169)

Betrachtet man den Lymphknotenstatus (pN1, pN2) in Abhängigkeit von der Tiefe der Wandinfiltration des Tumors zeigt sich eine Tendenz zu einem häufigeren Lymphknotenbefall bei T1b-Tumoren, obwohl sich für diesen Unterschied kein signifikanter Zusammenhang ergibt ($p > 0,05$ (Chi-Quadrat)).

	Mucosa	Submucosa	
N0 (UICC 87)	74	74	148
N1 (UICC 87)	6	13	19
N2 (UICC 87)	0	2	2
	80	89	n= 169

Tab. 4: Nicht-signifikantes Ergebnis zwischen den verschiedenen Stadien des Lymphknotenbefalls und der Tiefe der Wandinfiltration ($p > 0,05$)

Ein signifikanter Zusammenhang fand sich dagegen bei der Untersuchung zwischen der Wandinfiltrationstiefe und dem Lymphknotenbefall ($p = 0,049$ (Chi-Quadrat)): hier zeigt sich in der univariaten Analyse, dass das Auftreten eines Lymphknotenbefalls mit zunehmender Infiltrationstiefe signifikant ist.

	Mucosa	Submucosa	
Lymphknotenbefall positiv	6	15	21
Lymphknotenbefall negativ	74	74	148
	80	89	n = 169

Tab. 5: Zusammenhang zwischen dem Lymphknotenbefall und der Tiefe der Wandinfiltration ($p = 0,049$)

Darüber hinaus zeigte die Gegenüberstellung des Lymphknotenbefalls zu Alter und Geschlecht der Patienten keine signifikanten Unterschiede.

1.2.3. Histologischer Tumortyp nach WHO

Auch bei Magenfrühkarzinomen findet sich ein breites Spektrum an histologischen Tumortypen. So ergab die histologische Untersuchung bei 120 Patienten (71,0%) ein Adenokarzinom und bei 49 Patienten ein Siegelringkarzinom (29,0%). Zu den Adenokarzinomen wurden außerdem die vier "muzinösen", drei "tubulären", sechs "papillären" und ein "undifferenziertes" Karzinom gezählt.

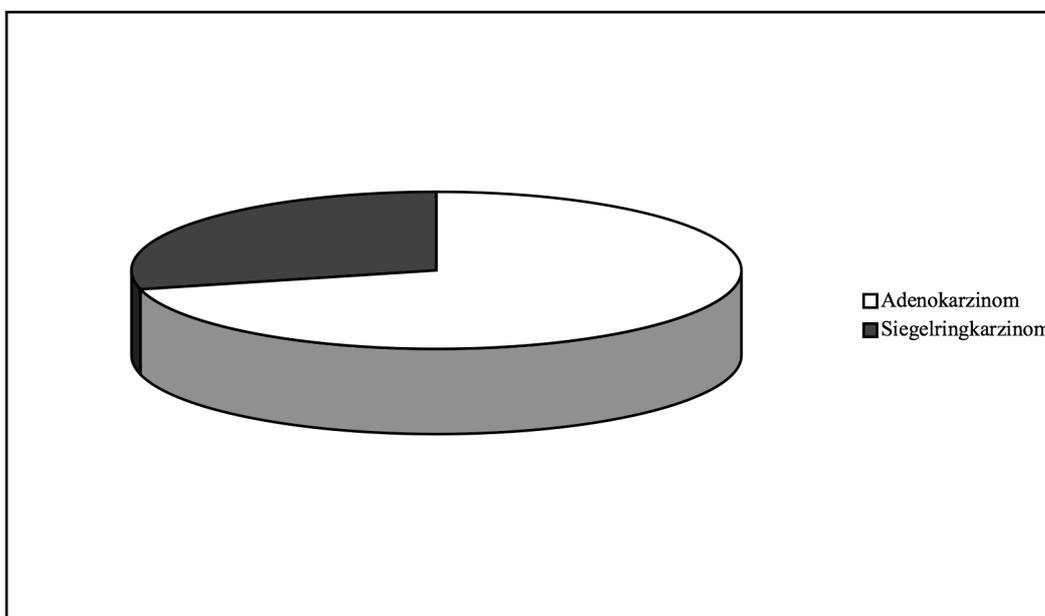


Abb. 7: Darstellung der unterschiedlichen histologischen Tumortypen gemäß der WHO-Einteilung in Adeno- und Siegelringkarzinome

Eine detaillierte Aufteilung des histologischen Verteilungsmusters zeigt folgende Darstellung:

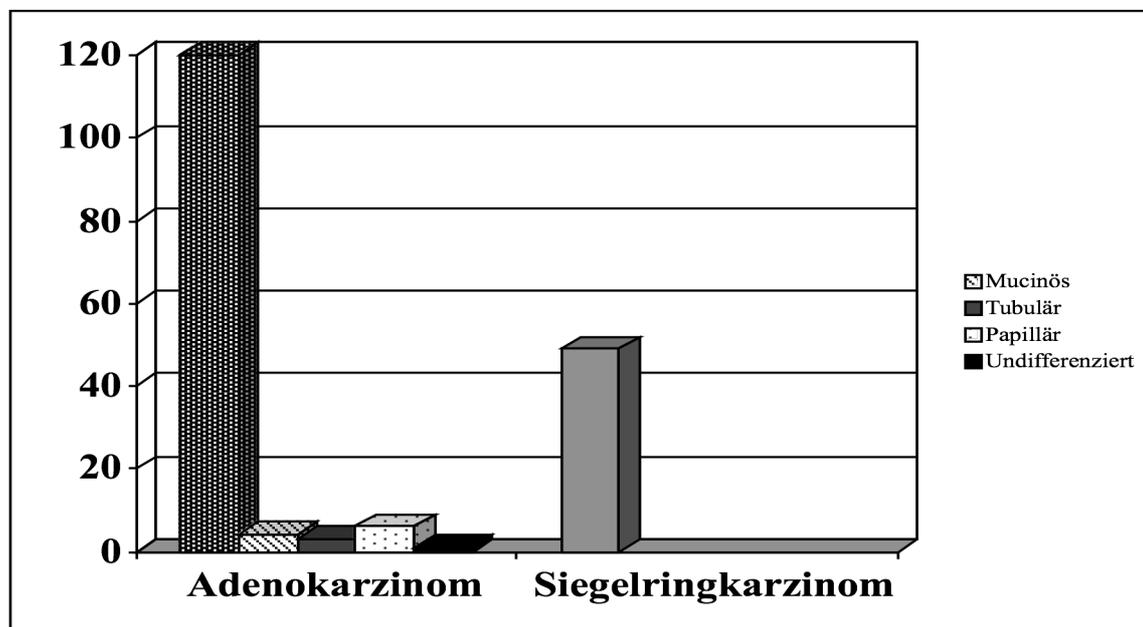


Abb. 8: Detaillierte Darstellung des histologischen Tumortyps nach WHO-Einteilung unter Einbezug der einzelnen Formen des Adenokarzinoms

Das Verhältnis des histologischen Tumortyps zum Lymphknotenstatus ergab folgende Verteilung:

	LK-Befall positiv	LK-Befall negativ	
Adenokarzinom	15	105	120
Siegelringkarzinom	6	43	49
	21	148	n = 169

Tab. 6: Verteilung des Lymphknotenstadiums und des histologischen Tumortyps nach WHO-Einteilung ($p > 0,05$)

Zwischen dem histologischen Tumortyp und Art des Wandbefalls zeigte ebenfalls kein signifikanter Unterschied.

	Mucosa	Submucosa	
Adenokarzinom	55	65	120
Siegelringkarzinom	25	24	49
	80	89	N = 169

Tab. 7: Zusammenhang zwischen der Wandinfiltrationstiefe und dem histologischen Tumortyp nach WHO-Einteilung

Es konnte aber ein signifikanter Unterschied zwischen dem histologischen Tumortyp und dem Alter gefunden werden. Dabei stieg der Anteil der Adenokarzinome proportional zu den höheren Altersstufen, während bei den Patienten unter 62 Jahren der Anteil der Siegelringkarzinome deutlich überwog ($p=0,001$ (Chi-Quadrat)).

1.2.4. Histologische Einteilung nach Laurén

Bei der Einteilung nach Laurén fand sich bei 102 Patienten (60,4%) der "intestinale" Typ und bei 67 Patienten der "diffuse" Typ (39,6%). Zu den "diffusen" Typen wurden auch die 6 gefundenen Mischtypen gerechnet.

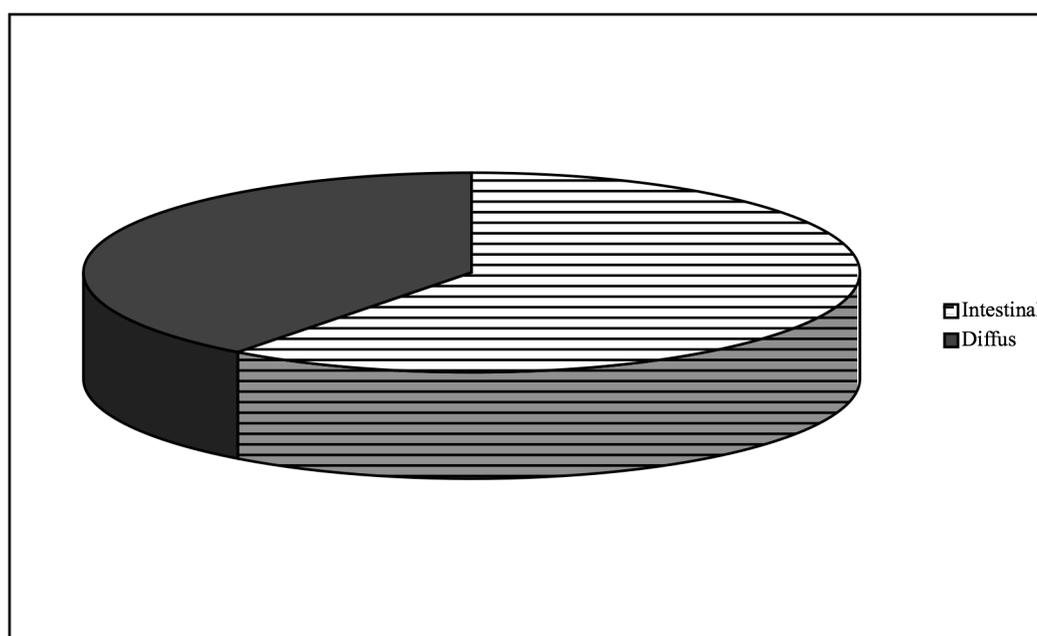


Abb. 9: Darstellung des histologischen Tumortyps nach Laurén in intestinale und diffuse Typen

Bei der histologischen Einteilung nach Laurén konnte weder ein statistisches Ergebnis zwischen dem Tumortyp und dem Lymphknotenstatus ($n = 169$) noch zwischen dem Tumortyp und der Tiefe der Wandinfiltration ($n = 169$) noch zwischen den histologischen Einteilungen gefunden werden ($n = 169$):

	LK-Befall positiv	LK-Befall negativ	
Intestinal	11	91	102
Diffus	10	57	67
	21	148	n = 169

Tab. 8: Zusammenhang zwischen dem Lymphknotenstatus und dem histologischen Typ nach Laurén ($p > 0,05$)

	Mucosa	Submucosa	
Intestinal	46	56	102
Diffus	34	33	67
	80	89	n = 169

Tab. 9: Zusammenhang zwischen der Wandinfiltrationstiefe und dem histologischen Typ nach Laurén ($p > 0,05$)

	Adenokarzinom	Siegelringkarzinom	
Intestinal	97	5	102
Diffus	23	44	67
	120	49	n = 169

Tab. 10: Zusammenhang zwischen den histologischen Tumortypen nach WHO-Einteilung und Laurén ($p > 0,05$)

Auch in der histologischen Einteilung nach Laurén ließ sich hier mit $p = 0,016$ (Chi-Quadrat) ein signifikanter Unterschied in der Verteilung der Altersgruppen aufweisen. Mit zunehmendem Alter stieg in diesem Patientenkollektiv der Anteil an intestinalen Tumoren, während in jüngeren Altersklassen der diffuse Typ überwog.

1.2.5. Lokalisation

Die Lokalisation der Tumore wurde in drei Gruppen aufgeteilt: 19 (11,2%), waren in der Kardia lokalisiert, 68 (40,2%) im Bereich des Korpus, 80 (47,3%) im Antrum und bei 2 (1,2%) ließen sich keine Angaben finden. Hierbei wurde ein Fall mit "ganzer Magen"

beschrieben, der in dieser Statistik zu den Korpuskarzinomen gerechnet wurde, ebenfalls 5 Fälle im Bereich des "Restmagens". Auch hier wurden bei sämtlichen Berechnungen die Fälle ohne Angaben außer Acht gelassen.

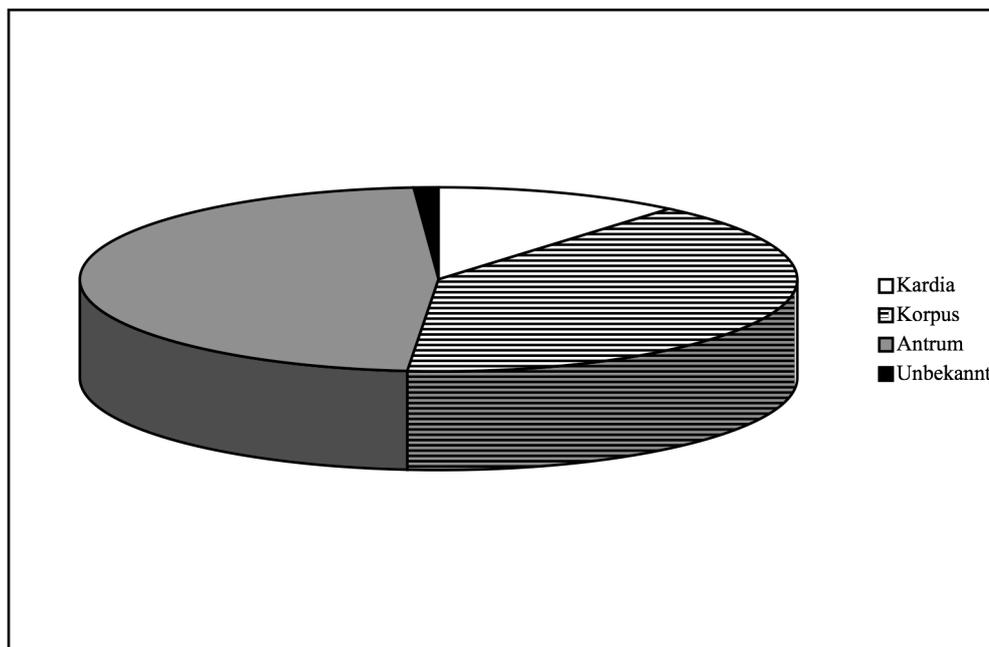


Abb. 10: Darstellung nach der Lokalisation des Tumors in Kardia-, Korpus- und Antrumtumore

Wie bei den histologischen Auswertungen war auch der Unterschied zwischen der Tumorlokalisation und dem Lymphknotenstatus sowie zwischen der Tumorlokalisation und der Tiefe der Wandinfiltration nicht signifikant ($n = 167$).

	LK-Befall positiv	LK-Befall negativ	
Kardia	3	16	19
Korpus	9	59	68
Antrum	9	71	80
	21	146	n = 167

Tab. 11: Zusammenhang zwischen dem Lymphknotenstadium und der Tumorlokalisation ohne signifikantes Ergebnis ($p > 0,05$)

	Mucosa	Submucosa	
Kardia	8	11	19
Korpus	34	34	68
Antrum	37	43	80
	79	88	n=167

Tab. 12: Zusammenhang zwischen der Wandinfiltrationstiefe und der Tumorlokalisation ohne signifikantes Ergebnis ($p > 0,05$)

1.2.6. Zelldifferenzierung (Grading)

Bei den im Folgenden aufgeführten Stadien der Zelldifferenzierung fanden sich 14 (8,3%) G1-Tumore, 57 (33,7%) G2-Tumore und 96 G3-Tumore (56,8%). Wie bereits oben erwähnt wurden auch hier die 2 nicht bekannten Fälle (1,2%) bei den Berechnungen nicht mit einbezogen.

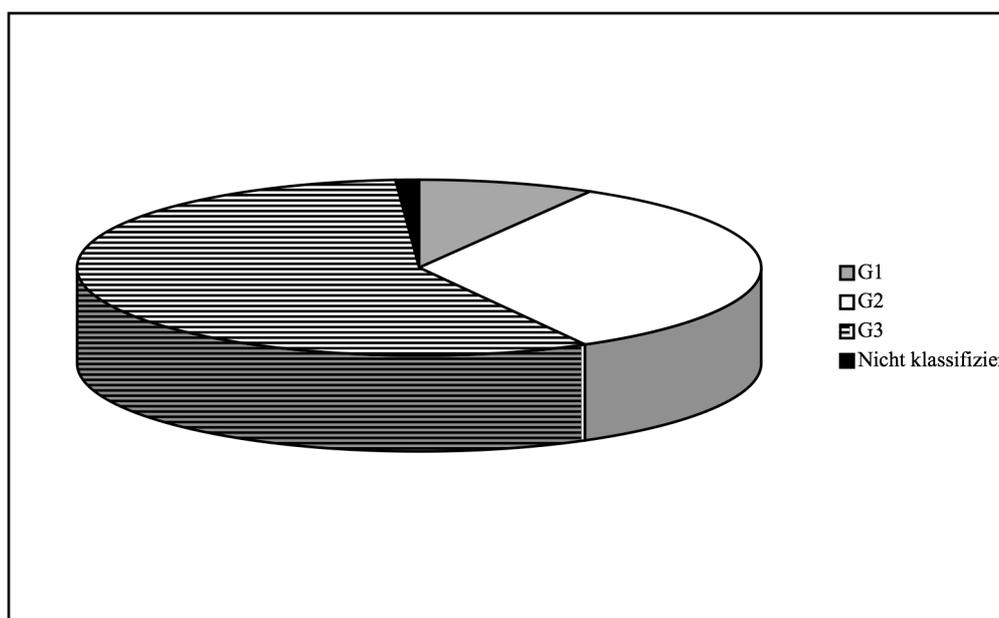


Abb. 11: Verteilungsmuster des Tumors in Differenzierungsgrade G1 bis G3

Während keine Zusammenhänge zwischen dem Grading und dem Lymphknotenstatus gefunden werden konnten, war der Unterschied zwischen Grading und Infiltrationstiefe signifikant (n= 167):

	PN0	PN1	PN2	
G1	14	0	0	14
G2	52	5	0	57
G3	80	14	2	96
	146	19	2	n= 167

Tab. 13: Zusammenhang zwischen dem Lymphknotenstatus und dem Differenzierungsgrad des Tumors ohne signifikantes Ergebnis ($p > 0,05$)

	G1	G2/3	
Mucosa	10	68	78
Submucosa	4	85	89
	14	153	n= 167

Tab.14: Zusammenhang zwischen der Wandinfiltrationstiefe und dem Differenzierungsgrad des Tumors ($p= 0,048$)

Ein Vergleich mit dem Alter ergab, dass der Anteil an G2- und G3-Tumoren in höheren Altersklassen signifikant stärker vertreten war im Verhältnis zu den in jüngeren Lebensjahren vorherrschenden G1-Tumoren ($n = 167$; $p = 0,05$).

2. Operationen

2.1. Vorkommen

2.1.1. Operationsarten

Bei den verschiedenen Operationstechniken wurde an 102 Patienten (60,4%) eine Gastrektomie durchgeführt und bei 67 Patienten eine subtotale Resektion (39,6%).

Des Weiteren wurden hier auch zwei distale Oesophagusresektionen und eine Oesophagusresektion zusammen mit einer Gastrektomie einbezogen.

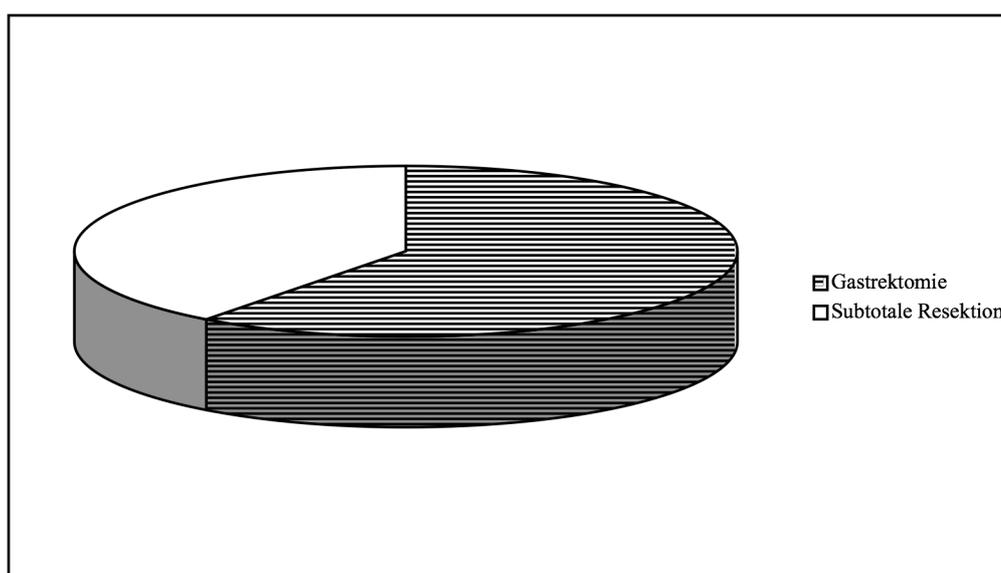


Abb. 12: Darstellung der verschiedenen Operationstechniken in Gastrektomien, subtotale Resektionen und endoskopische Verfahren

2.1.2. Resektionen

Sämtliche Patienten dieser Studie wurden R0-reseziert, das heißt ohne makroskopisches oder mikroskopisches Tumorrestgewebes am Präparat.

2.1.3. Lymphknotendissektionen

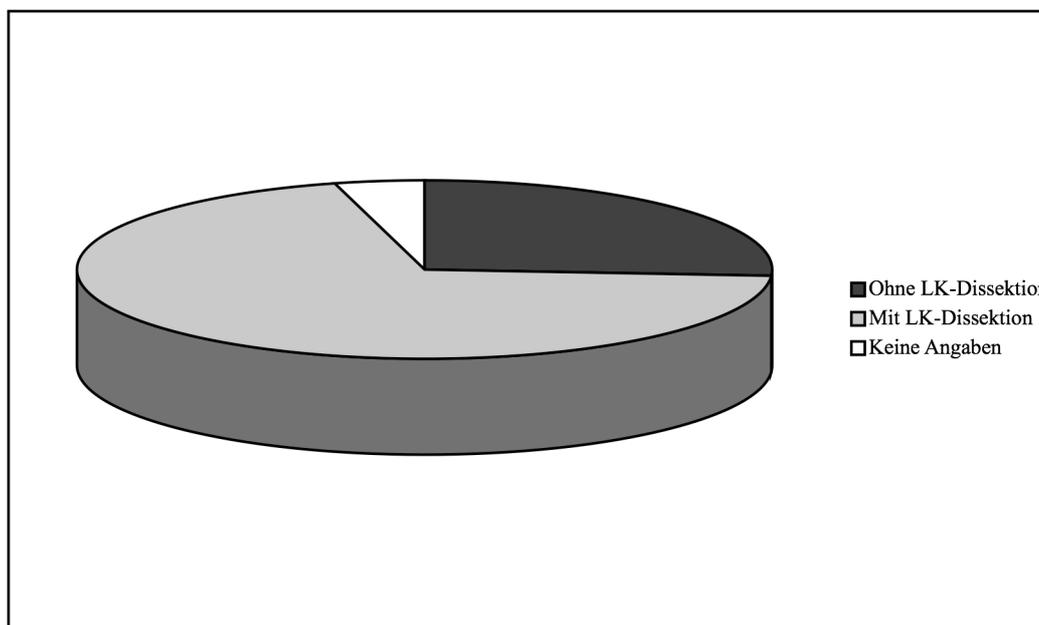


Abb. 13: Durchführung einer D2-Lymphknotendissektion bei Operation

Bei 118 der Patienten (69,8%) wurde eine Lymphknotendissektion durchgeführt, 44 Patienten erhielten keine Lymphknotendissektion (26,0%) und bei 7 Patienten (4,2%) konnten keine Angaben gefunden werden.

Die hohe Anzahl der Patienten ohne Lymphknotendissektion kann erklärt werden durch die bereits oben erwähnte Tatsache, dass vor 1990 dem Lymphknotenbefall und damit auch der Lymphknotendissektion noch keine so große Bedeutung beigemessen wurde, dass sie standardmäßig durchgeführt wurde. Dies wird auch aus folgenden Zahlen ersichtlich, nämlich dass 31 der 44 Patienten, die keine Lymphknotendissektion erhielten, vor 1990 operiert wurden, während es nach 1990 lediglich 12 Patienten ohne diese Operationserweiterung gab.

	Ohne LK-Dissektion	Mit LK-Dissektion	
Op-Datum vor dem 1.1.1990	31	36	67
Op-Datum nach dem 1.1.1990	13	82	95
	44	118	n= 162

Tab. 15: Anzahl der Lymphknotendissektionen vor und nach dem 1.1.1990. Diese Tabelle zeigt, dass der Anteil an LK-Dissektionen vor 1990 deutlich höher als der nach 1990 ist.

2.1.4. Erweiterungen der Operationen

Bei 52 Patienten (30,8%) wurde die Operation über den Magen hinaus erweitert. Dabei wurden zwei Pankreasteilresektionen, eine Operation im Kolon- und Dünndarmbereich, 46 Splenektomien und 5 sonstige Operweiterungen (Leberteilresektionen, Cholezystektomien) durchgeführt. Weitere 147 Netzresektionen sind im Folgenden, da sie dem Standard bei der Operation des Magenkarzinoms entsprechen, nicht separat aufgeführt.

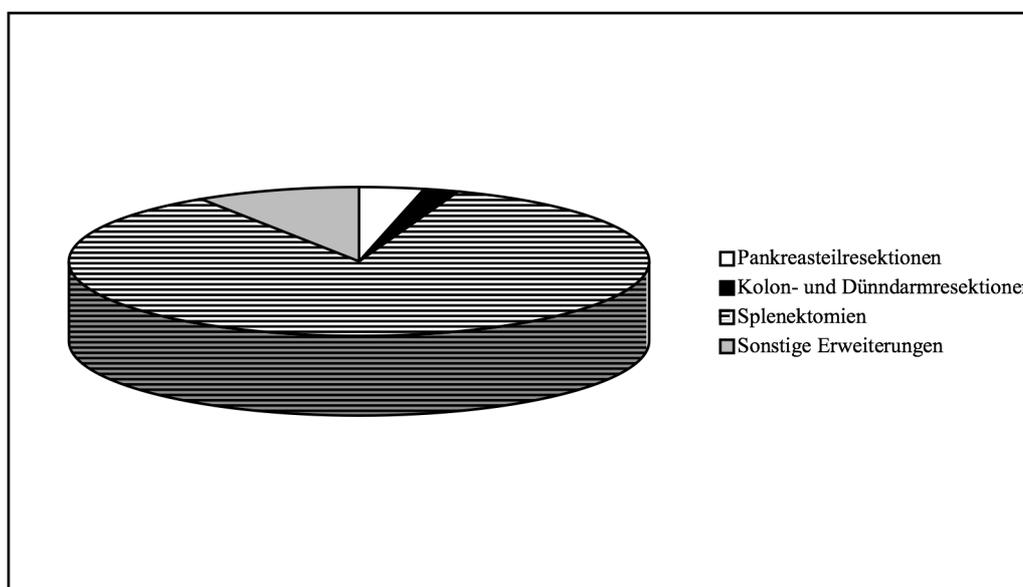


Abb. 14: Erweiterungen der Resektionen während der Operation über den Magen hinaus

Die 46 Splenektomien verteilten sich wie folgt auf die verschiedenen Operationstechniken: 41 wurden bei den Gastrektomien durchgeführt während nur 5 im Rahmen der subtotalen Resektionen durchgeführt wurden (n = 169).

	Keine Splenektomie	Splenektomie	
Gastrektomie	61	41	102
Subtotale Resektionen	62	5	67
	123	46	n= 169

Tab. 16: Durchführung von Splenektomien unter den verschiedenen Operationsverfahren ohne Berücksichtigung der endoskopischen Resektionen

2.2. Komplikationen

Bei 54 Personen (32,0%) zeigten sich postoperativ chirurgische Komplikationen. Darunter fanden sich 5 Anastomoseninsuffizienzen, 5 Patienten erlitten eine Sepsis, 4 bekamen eine Peritonitis, 6 eine Pankreasfistel und 37 hatten andere Komplikationen. Ein Zusammenhang zum Alter der Patienten bestand dabei nicht.

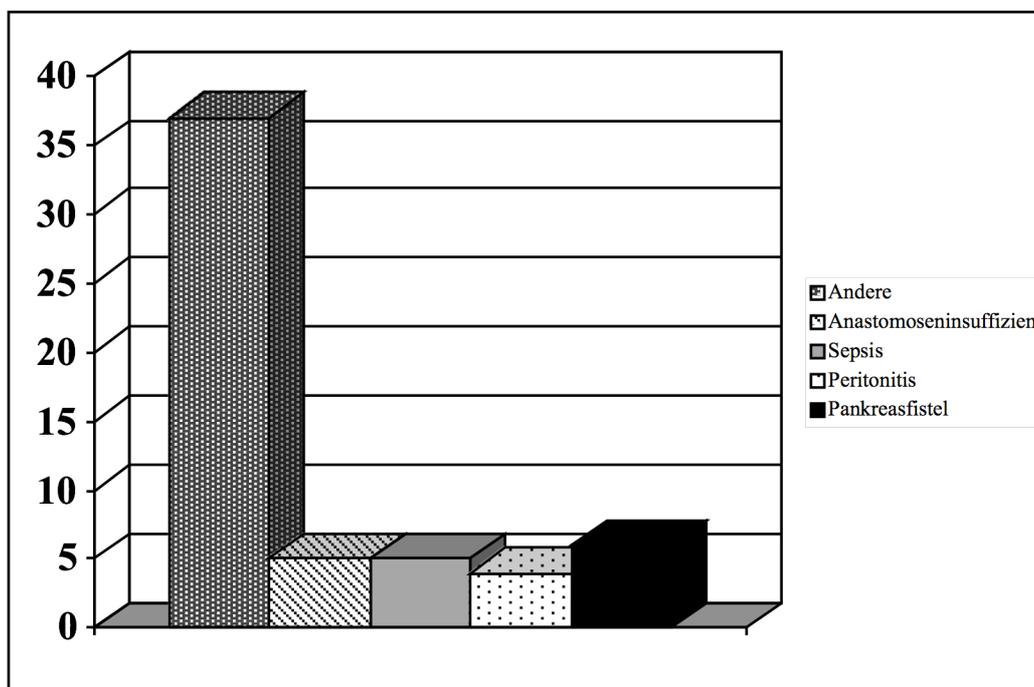


Abb. 15: Darstellung der Komplikationen infolge der Operationen

2.3. Zusammenhänge zwischen den Operationstechniken und Komplikationen

2.3.1. Untersuchung der Operationstechnik auf ihre Anwendung

		Gastrektomie	Subtotale Resektion
Wandinfiltration	Mucosa	49 (61%)	31 (39%)
	Submucosa	53 (59%)	36 (41%)
Laurén	Intestinal	56 (54%)	46 (46%)
	Diffus	46 (68%)	21 (32%)
Lokalisation	Kardia	19 (100%)	0 (0%)
	Korpus	53 (77%)	15 (23%)
	Antrum	29 (36%)	51 (64%)
Alter	< 52 Jahre	22	14
	Zwischen 52 und 62	26	16
	Zwischen 62 und 71	25	13
	> 71 Jahre	29	24

Tab. 17: Anwendung der verschiedenen operativen Techniken in Abhängigkeit der Wandinfiltrationstiefe ($p > 0,05$), der histologischen Einteilung nach Laurén ($p > 0,05$), der Lokalisation ($p > 0,05$) und des Alters ($p > 0,05$) der Patienten

Signifikante Zusammenhänge konnten in diesen Aufstellungen nicht gefunden werden. Bei genauer Betrachtung zeigt sich aber, dass bei tieferer Wandinfiltration und diffusen Tumortypen deutlich mehr totale Gastrektomien durchgeführt wurden.

In Bezug auf die Histologie lässt sich jedoch erkennen, dass im Verhältnis mehr Siegelringkarzinome mit einer Gastrektomie behandelt wurden als die Adenokarzinome, das Ergebnis ist jedoch nicht signifikant ($p = 0,08$ (Chi-Quadrat)).

2.3.2. Untersuchung der Operationstechnik in Hinblick auf Komplikationen und Erweiterungen

		Gastrektomien	Subtotale Resektionen
Postoperative Komplikationen	Ja	39 (36%)	18 (25%)
	Nein	65 (64%)	50 (75%)
		102 (100%)	67 (100%)
Davon (n)	Anastomoseninsuffizienzen	5	0
	Sepsis	3	2
	Peritonitis	2	2
	Pankreasfistel	6	0
	Sonstige	23	14
Operative Erweiterungen (ohne Netzresektion)	Ja	43 (41,2%)	9 (14,9%)
	Nein	59 (58,8%)	58 (85,1%)
		102 (100%)	67 (100%)
Davon (n)	Splenektomien	41	5
	Kolon/ Dünndarm	0	1
	Pankreasteilre-sektion	2	0
	Sonstige	0	3
	Lymphknoten-dissektion	75	43

Tab. 18: Detaillierte Darstellung der operativen Verfahren mit deren Komplikationen, Erweiterungen und ihrem Resektionsausmaß. Hierbei zeigt sich ein höheres Vorkommen an Komplikationen insbesondere der Anastomoseninsuffizienzen sowie ein höherer Anteil an operativen Erweiterungen und Lymphknotendissektionen bei totalen Gastrektomien gegenüber den subtotalen Resektionen.

In obiger Tabelle sind die unterschiedlichen Operationsverfahren gemäß ihrer Komplikationen, chirurgischen Operationserweiterungen beziehungsweise ihrer Radikalität dargestellt (n = 169). Dabei zeigt sich ein höheres Vorkommen an Komplikationen bei totalen Gastrektomien als bei subtotalen Resektionen (36% zu 25%). Im Einzelnen entstanden nach totalen Gastrektomien fünf Anastomoseninsuffizienzen, drei Patienten erlitten eine Sepsis, zwei Patienten bekamen eine Peritonitis und sechs eine Pankreasfistel. Demgegenüber erlitt bei den subtotalen Resektionen kein Patient eine Anastomoseninsuffizienz, zwei eine Sepsis, zwei eine Peritonitis und keiner eine Pankreasfistel. Alle anderen Komplikationen sind nicht einzeln aufgeführt. Damit liegt ein deutlich höheres Vorkommen an

Anastomosensuffizienzen bei den totalen Gastrektomien im Verhältnis zu den subtotalen Resektionen vor.

Bei der Darstellung der operativen Erweiterungen sind die Netzresektionen, die aufgrund ihrer anatomischen Gegebenheiten in den meisten Fällen durchgeführt worden sind, nicht mit aufgeführt. Bei den totalen Gastrektomien wurden hier in 42% operative Erweiterungen durchgeführt, bei den subtotalen Resektionen dagegen nur in 10% der Fälle. 98% der operativen Erweiterungen bei den totalen Gastrektomien waren die Splenektomien (41 mal), nur zwei Patienten erhielten eine Pankreasteilresektion (die damit ausschließlich bei den totalen, nicht aber bei den subtotalen Resektionen durchgeführt wurden). Die Erweiterungen unter den subtotalen Resektionsverfahren verteilen sich auf Splenektomien (hier nur 5 Patienten), Kolon- bzw. Dünndarmerweiterungen (ein Patient) und sonstige Erweiterungen (ein Patient). Pankreasteilresektionen wurden bei der subtotalen Resektion nicht durchgeführt.

Eine Lymphknotendissektion, der in dieser Arbeit besonderes Interesse gilt, wurde bei 75 Patienten während einer totalen Gastrektomie durchgeführt, das sind 64% aller durchgeführten Lymphknotendissektionen. Lediglich 36% der Lymphknotendissektionen wurden zusammen mit einer subtotalen Resektion durchgeführt.

2.3.3. Todesursachen

Unter den Todesursachen fanden sich 13 Patienten (8,0%), deren Todesursache die Folge des Tumors selbst war. Bei 24 Patienten war die Todesursache unabhängig vom Tumor (13,0%), bei den restlichen 24 Patienten (13%) war die Todesursache nicht feststellbar; 108 Patienten (66%) lebten zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch.

Folgende Tabelle stellt die Todesursache unter den 37 Patienten mit dokumentierter und bekannter Todesursache in Abhängigkeit postoperativer Komplikationen und des Rezidivstatus dar. Hierbei zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Todesursache und dem Auftreten von Rezidiven ($p = 0,004$ (Chi-Quadrat)) während die postoperativen Komplikationen zwar deutlich, aber nicht signifikant im Zusammenhang mit der Todesursache stehen ($p = 0,066$ (Chi-Quadrat)). Signifikant verhält sich auch die Todesursache zum Alter der Patienten ($p = 0,04$): die Auswertung hat hier ergeben, dass mit zunehmendem Alter erwartungsgemäß der Anteil der tumorunabhängigen Todesursachen steigt. Kein Zusammenhang findet sich dagegen jedoch zwischen Todesursache und Tiefe der Wandinfiltration des Tumors.

		Todesursache tumorabhängig	Todesursache tumorunabhängig	
Rezidivstatus	Positiv	4	0	
	Negativ	9	24	n = 37
Postoperative Komplikationen	Ja	4	15	
	Nein	9	9	n = 37

Tab. 19: Todesursachen in Abhängigkeit des Rezidivstatus und postoperativer Komplikationen. Dabei zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang ($p = 0,003$ (Chi-Quadrat)) zwischen der Todesursache und dem Auftreten postoperativer Komplikationen, während sich der Rezidivstatus unabhängig von der Todesursache verhält.

2.3.4. Untersuchungen der Lymphknotendisektion in Hinblick auf ihre Anwendung, Komplikationen und Rezidive

Bei folgenden Berechnungen wurden die Fälle ohne Angaben zur Lymphknotendisektion (7 Patienten) sowie die Fälle ohne Angaben zu den restlichen Parametern nicht mit einbezogen (ein zusätzlicher Fall bei den Angaben zur Tumorlokalisierung). Insgesamt entsprechen von den 162 durchgeführten Lymphknotendisektionen 118 einer D2-Dissektion:

		Keine D2- Dissektion	D2- Dissektion	
Histologie	Adenokarzinom	35 (31%)	78 (69%)	
	Siegelringkarzinom	9 (18%)	40 (82%)	n= 162
Laurén	Intestinal	30 (30%)	68 (70%)	
	Diffus	14 (22%)	50 (78%)	n= 162
Lokalisation	Kardia	1 (6%)	17 (94%)	
	Korpus	19 (29%)	47 (71%)	
	Antrum	23 (30%)	54 (70%)	n= 161
Postoperative Komplikationen	Nein	24 (54%)	86 (73%)	
	Ja	20 (46%)	32 (27%)	n= 162
Postoperative Pankreasfistel	Ja	0 (0,0%)	6 (100%)	n= 162
Rezidivstatus	Nein	43 (27%)	115 (7%)	
	Ja	1(25%)	3 (75%)	n= 162

Tab. 20: Zusammenhang zwischen der Durchführung an D2-Lymphknotendisektionen und Den histologischen Tumortypen nach WHO und Laurén, der Lokalisation des Tumors, postoperativen Komplikationen insbesondere der Pankreasfistel sowie dem Rezidivstatus

Im Gegensatz zum Operationsverfahren ergab sich bei der Auswertung der Lymphknotendissektion, dass diese nicht nur im Verhältnis wesentlich öfter beim diffusen Typ vorgenommen wurde (78% der ausgewerteten Fälle mit diffusen Karzinomtypen und Angaben zur Lymphknotendissektion im Gegensatz zu 70% bei den intestinalen Typen, $p = 0,04$ (Chi-Quadrat)), sondern dass ihre Anwendung auch vom histologischen Tumortyp abhängig war. So wurde beim Siegelringkarzinom im Verhältnis häufiger eine Lymphknotendissektion vorgenommen (in 82% aller ausgewerteten Fälle mit Siegelringkarzinom) als beim Adenokarzinom (hier in 69% aller ausgewerteten Adenokarzinom-Fälle); das Ergebnis ist mit $p = 0,04$ (Chi-Quadrat) ebenfalls als aussagekräftig zu sehen.

Im Verhältnis der Lymphknotendissektionen zur Lokalität fällt auf, dass bei mehr als zwei Dritteln (94%) der Kardiatumore eine zusätzlichen Lymphknotendissektion durchgeführt wurde, während der Anteil bei den Korpus- bzw. Antrumtumoren nur 65% und 75% betrug. Ein Zusammenhang zur Infiltrationstiefe konnte nicht eruiert werden.

Auffallend ist das Ergebnis bei dem Vergleich der Komplikationsrate bei Patienten mit und ohne Lymphknotendissektion. Mit $p = 0,02$ (Chi-Quadrat) zeigte sich hier, dass bei 32 (27%) der 118 Patienten mit Lymphknotendissektion Komplikationen auftraten, während es bei den Patienten ohne Lymphknotendissektion 46% waren. Somit verhält sich die Komplikationshäufigkeit offensichtlich nicht proportional zur Lymphknotendissektion.

2.3.5. Komplikationen der operativen Erweiterungen

Der folgende Punkt erläutert im Einzelnen die relevanten Op-Erweiterungen im Hinblick auf deren Komplikationen. Es wurden die 54 operativen Erweiterungen an 52 Patienten (30,8% aller Patienten) durchgeführt, zwei Patienten erhielten Erweiterungen in mehr als einem Gebiet:

	Keine OP-Erweiterung	Op-Erweiterungen	
Keine postoperativen Komplikationen	87 (72%)	28 (53%)	115
Postoperative Komplikationen vorhanden	30 (28%)	24 (47%)	54
	117	52	n= 169

Tab. 21: Verhältnis der Operationen mit Erweiterungen zum Auftreten von Komplikationen mit einem signifikantem Zusammenhang ($p < 0,05$)

Die Zahl der postoperativen Komplikationen stieg signifikant ($p = 0,007$) mit den operativen Erweiterungen an. So lag die Komplikationsrate bei den Patienten mit operativer Erweiterung gleich welcher Art (abgesehen von Lymphknotendissektionen, siehe oben) bei 47% während sie bei den Patienten ohne Erweiterungen bei 28% lag.

Im Besonderen soll hier auf die im Verlauf der Operation durchgeführten Splenektomien eingegangen werden: 21 der 46 splenektomierten Patienten (das entspricht 46% dieser Patientengruppe) erlitten postoperativ eine chirurgische Komplikation, während unter den 123 nicht-splenektomierten Patienten nur 33 (d.h. 27% dieser Patientengruppe) postoperative Komplikationen erlitten. Somit steigt das Komplikationsrisiko eindeutig bei Durchführung einer Splenektomie ($p = 0,0017$).

Ein signifikanter Zusammenhang war des Weiteren mit $p = 0,06$ zwischen den D2-Lymphknotendissektionen und dem Auftreten von Pankreasfisteln festzustellen. Alle aufgetretenen Pankreasfisteln traten innerhalb der 118 durchgeführten Lymphknotendissektionen auf während diese nur zweimal unter den 44 Patienten ohne Lymphknotendissektion zu finden waren (siehe auch Tabelle 19).

2.3.6. Hospitalitätsletalität

Als letzter Punkt in diesem Abschnitt soll nun die Hospitalitätsletalität noch einmal genauer betrachtet werden. 9 der Patienten in dieser Studie (5,3%) verstarben noch im Krankenhaus beziehungsweise als Folge des Krankenhausaufenthaltes innerhalb von 30 Tagen. Diese Gruppe an Patienten ist bei den Kurven zum Langzeitüberleben, die im folgenden Abschnitt dargestellt werden, ausgenommen. Zwei Drittel der Patienten (sechs Patienten) waren dabei älter als 52 Jahre, nur drei Patienten waren unter dieser Altersgrenze.

In Bezug auf die verschiedenen Operationsmethoden lag die Hospitalitätsletalität bei den 102 totalen Gastrektomien bei 5,9% (6 Patienten) während sie bei den 67 subtotalen Gastrektomien bei 4,5% (3 Patienten) lag.

Eindeutig häufiger trat die Hospitalitätsletalität mit 11,2% unter den nicht D2-lymphknotendissizierten Patienten als bei Patienten mit Lymphknotendissektion auf (2,6%) ($p = 0,035$).

Kein signifikantes Ergebnis zeigte sich dagegen beim Vergleich mit den operativen Erweiterungen. 3,9% der 52 erweiterten Operationen (hier wieder mit Ausnahme der Netzresektionen) fielen unter die Hospitalitätsletalität während es unter den nicht-erweiterten Patienten 5,6% waren.

2.3.7. Rezidive

		Negativer Rezidivstatus	Positiver Rezidivstatus	
LK-Dissektion	Positiv	115	3	
	Negativ	43	1	
				n= 162
Wandinfiltration	Mucosa	74	2	
	Submucosa	83	3	
				n= 162
LK-Befall	Positiv	17	0	
	Negativ	140	5	
				n= 162
Histologie	Adenokarzinom	111	3	
	Siegelringkarzinom	46	2	
				n= 162
Grading	G1	13	0	
	G2	52	2	
	G3	92	3	
				n= 162
Histologie nach Laurén	Intestinal	93	3	
	Diffus	64	2	
				n= 162
Lokalisation	Kardia	17	1	
	Korpus	64	2	
	Antrum	76	2	
				n= 162
Operationsverfahren	Gastrektomie	94	3	
	Subtotale Resektion	61	2	
				n= 162

Tab. 22: Vorkommen an Rezidiven in Abhängigkeit verschiedener Parameter, wobei keine signifikanten Unterschiede bestehen

Betrachtet man das Auftreten von dokumentierten Rezidiven bei diesem Patientenkollektiv, so ließen sich keine signifikanten Zusammenhänge zu verschiedenen untersuchten Parametern aufweisen (Tabelle 22). Demnach ist in dieser Studie das Auftreten von Rezidiven sowohl unabhängig vom Operationsverfahren und der Durchführung von Lymphknotendissektionen als auch von den Eigenschaften des Tumors selbst wie dem histologischen Tumortyp nach WHO-Einteilung oder Laurén, dem Differenzierungsgrad oder der Lokalisation. Auch bei dieser Darstellung wurden die Fälle ohne Angaben nicht beachtet (Tabelle 22).

3. Überleben der Patienten

Bei sämtlichen nachfolgenden Überlebenskurven sind die Patienten mit positiver Hospitalitätsletalität (9 Patienten) sowie jegliche Patienten ohne Angaben zu den jeweils untersuchten Parametern aus den Berechnungen ausgenommen. Wie bereits oben erwähnt, wurde das gesamte Patientenkollektiv bereits für die vorhergehenden Untersuchungen aus 333 Patienten auf nun 160 Patienten gekürzt um eine statistisch korrekte und vergleichbare Auswertung ermöglichen und unbekannte Confounder eliminieren zu können.

3.1. Allgemein

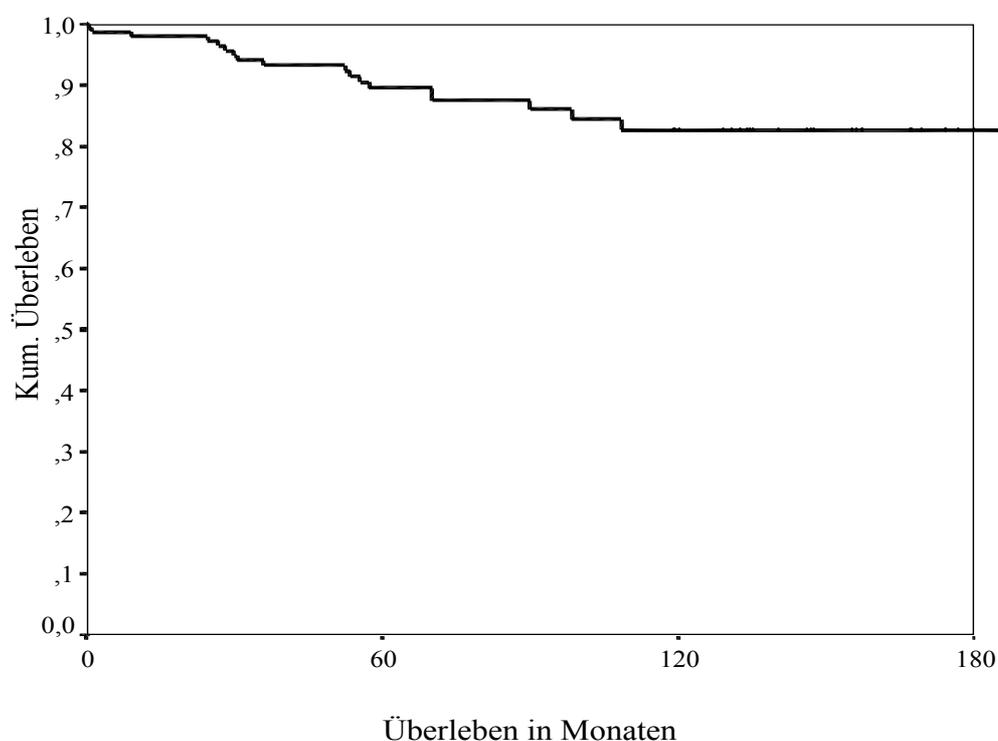


Abb. 16: Überlebenskurve des gesamten Patientenkollektivs in Monaten mit einer 5-Jahresüberlebensrate von ca. 89%

Betrachtet man das Gesamtüberleben des Patientenkollektivs, so zeigt sich eine mittlere Überlebenszeit von 223,41 Monaten (das bedeutet 18,6 Jahre) mit einer 5-Jahresüberlebensrate (60 Monate) von ca. 89%. Der Überlebenskurve in Abbildung 16 ist zu entnehmen, welche hohe Überlebenswahrscheinlichkeit bei dieser Patientengruppe vorzufinden ist.

In den folgenden Graphiken soll die Überlebenswahrscheinlichkeit unterteilt nach verschiedenen Parametern dargestellt und untersucht werden.

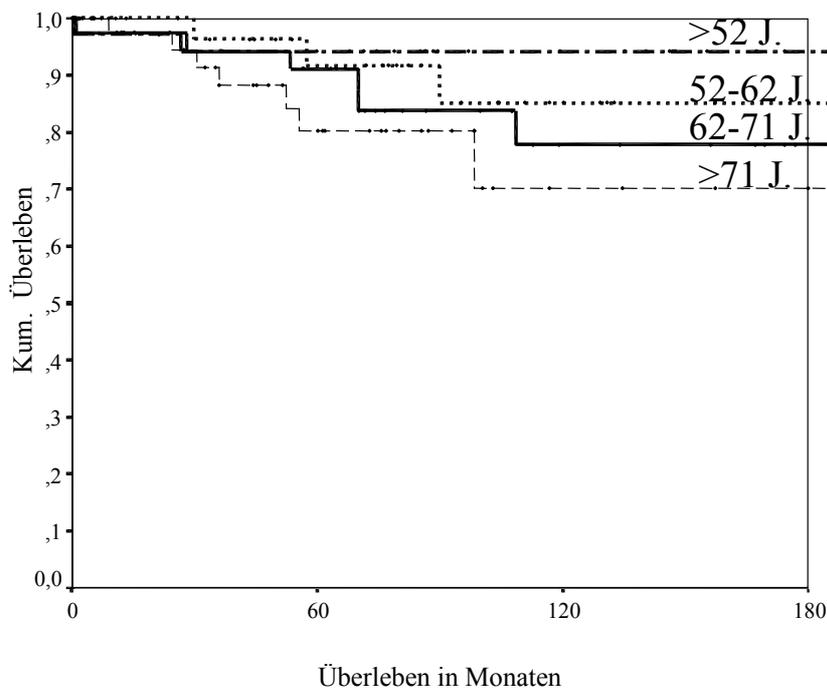


Abb. 17: Überlebenskurven in Abhängigkeit von Altersstufen

Untersucht man das Überleben der Patienten in Abhängigkeit ihres Alters, so zeigt ergibt sich obige Abbildung 17. Dazu wurde das gesamte Patientenkollektiv in vier Altersgruppen zusammengefasst und miteinander verglichen. Das Ergebnis zeigt mit $p = 0,012$ (Log-Rank) einen signifikanten Unterschied im Überleben in Abhängigkeit von Alter des Patienten und dessen Überlebenswahrscheinlichkeit. Während die Gruppe der unter 52-Jährigen eine 5-Jahresüberlebensrate von ca. 92% aufweist, liegt diese bei den zwischen 52- und 62-Jährigen bei ca. 90%, bei den 62- bis 71-Jährigen bei ca. 87% und die der über 71-Jährigen bei ca. 84%.

Dagegen ließ sich bei der Berechnung der Überlebenswahrscheinlichkeit kein signifikanter Unterschied im Überleben in Abhängigkeit vom Geschlecht darstellen ($p = 0,9$ (Log-Rank)).

3.2. Histologische Parameter

3.2.1. Tiefe der Wandinfiltration (pT)

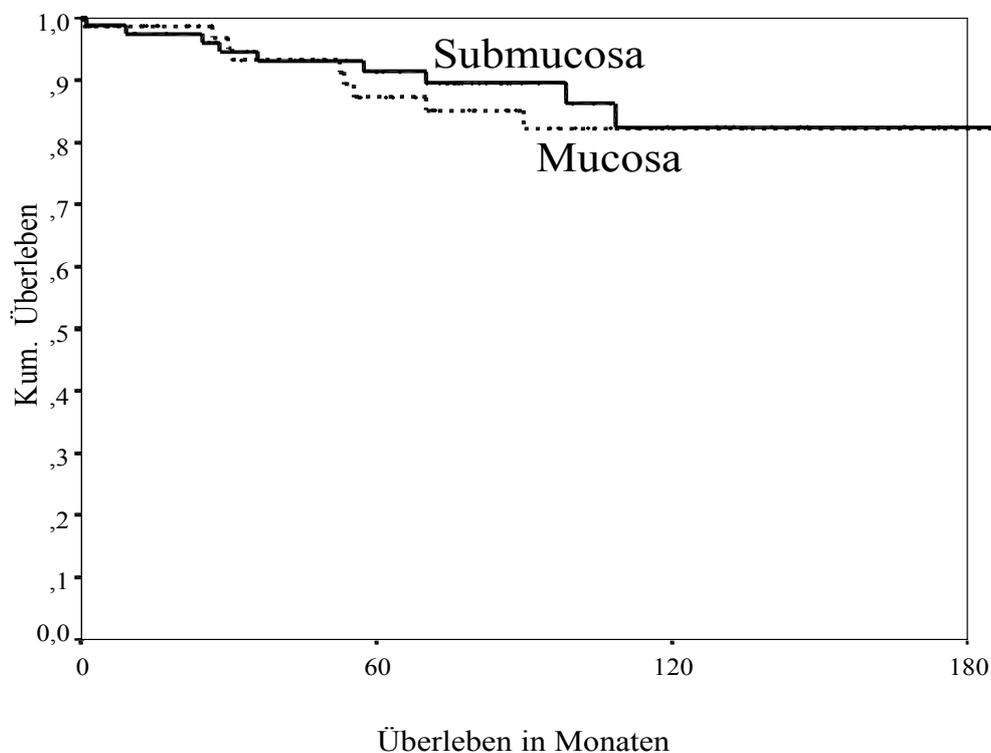


Abb. 18: Überlebenskurve in Abhängigkeit der Wandinfiltration in Monaten. Die mittlere Überlebenszeit der Patienten mit T1a-Karzinomen liegt mit 208,53 Monaten höher als die der T1b-Karzinomemitt 224,3 Monaten.

Als Nächstes soll hier das unterschiedliche Überleben in Abhängigkeit der Tiefe der Wandinfiltration des Tumors näher untersucht werden. Der Unterschied im Überleben ist nicht signifikant ($p = 0,73$ (Log-Rank)). Das mittlere Überleben in der Gruppe der Patienten mit reinem Mucosabefall lag dabei bei 208,53 Monaten während es bei Patienten mit einem Tumor bis zur Submucosa 224,3 Monate war.

3.2.2. Lymphknotenbefall (pN)

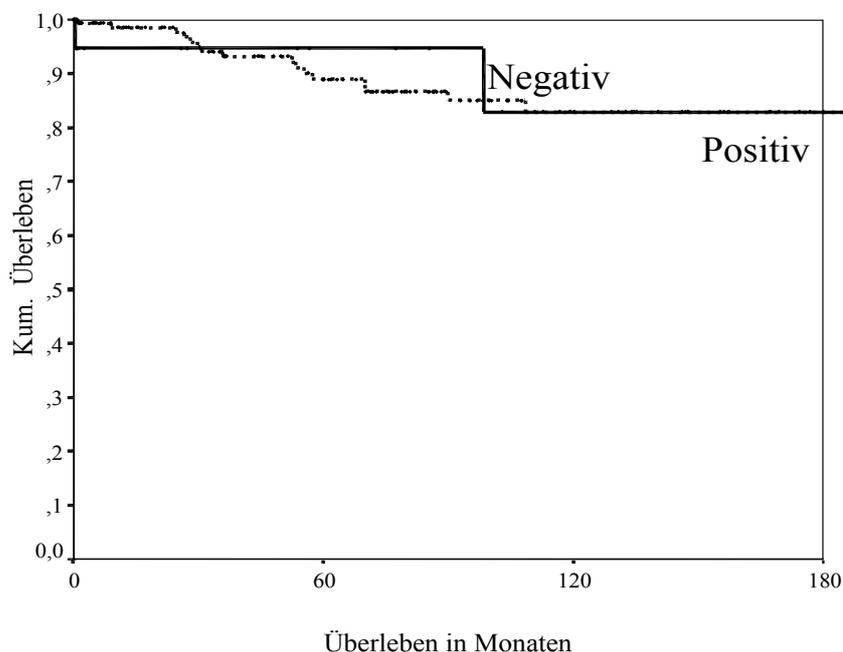


Abb. 19: Überlebenskurve in Abhängigkeit vom Lymphknotenbefall gerechnet in Monaten. Trotz einem Unterschied von 18,8 Monaten in der mittleren Überlebenszeit ist das Ergebnis als nicht signifikant anzusehen ($p = 0,97$).

Die nächste Darstellung zeigt die verschiedenen Verläufe von Patienten mit und ohne Lymphknotenbefall. Während die mittlere Überlebenszeit derjenigen Patienten, die einen positiven Lymphknotenbefall aufwiesen 204,88 Monate betrug, lag die der Patienten ohne Lymphknotenbefall bei 223,7 Monaten und war damit im Mittel um 18,8 Monate länger. Es konnte jedoch auch hier kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden ($p = 0,97$ (Log-Rank)). Nach 5 Jahren lebten von der Gruppe der Patienten ohne Lymphknotenbefall noch ca. 95% während der Anteil der Patienten mit Lymphknotenbefall ca. 88% betrug (Abbildung 19).

3.2.3. WHO-Einteilung

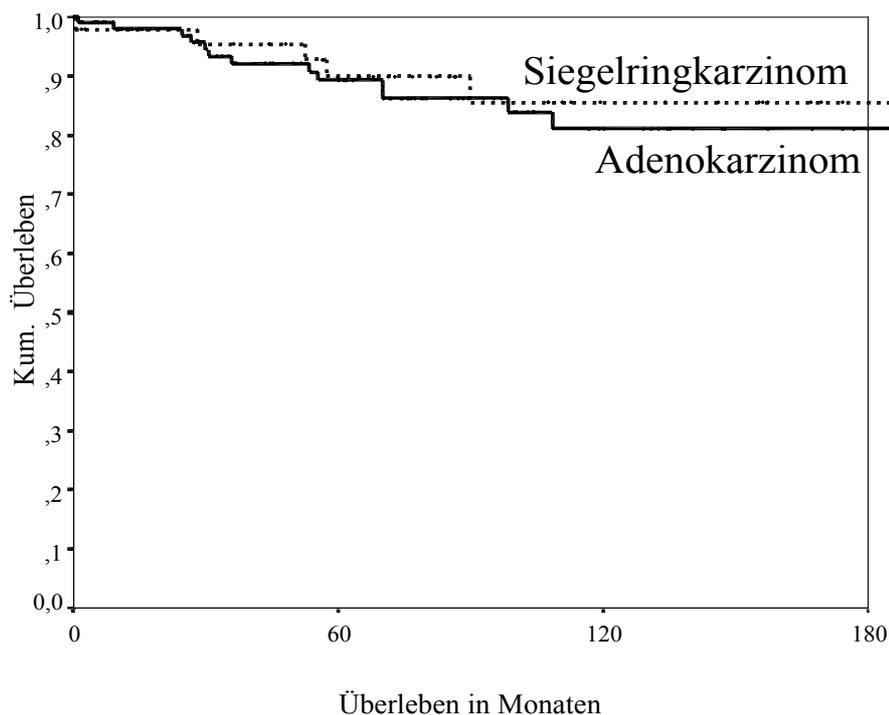


Abb. 20: Überlebenskurven in Abhängigkeit des histologischen Typs gerechnet in Monaten. Trotz deutlich längerer 5JÜR der Patienten mit Adenokarzinomen ist das Ergebnis nicht signifikant.

Wie oben bereits erwähnt wurde, lässt sich das gesamte Patientenkollektiv in die beiden histologischen Untergruppen Adeno- und Siegelringkarzinome einteilen. Anhand dieser Kurven ist an dieser Stelle deren Überlebensverlauf dargestellt ($p = 0,63$ (Log-Rank)). Im Mittel überlebten die Patienten mit Siegelringkarzinomen mit 228,8 Monaten die Patienten mit Adenokarzinomen um 17,2 Monate ($t = 211,6$ Monate). Leicht verdeutlicht wird dies außerdem durch die 5-Jahresüberlebensrate: diese liegt bei den Adenokarzinomen bei ca. 89% während sie bei den Siegelringkarzinomen ca. 90% beträgt (Abbildung 20).

3.2.4. Zelldifferenzierung (Grading)

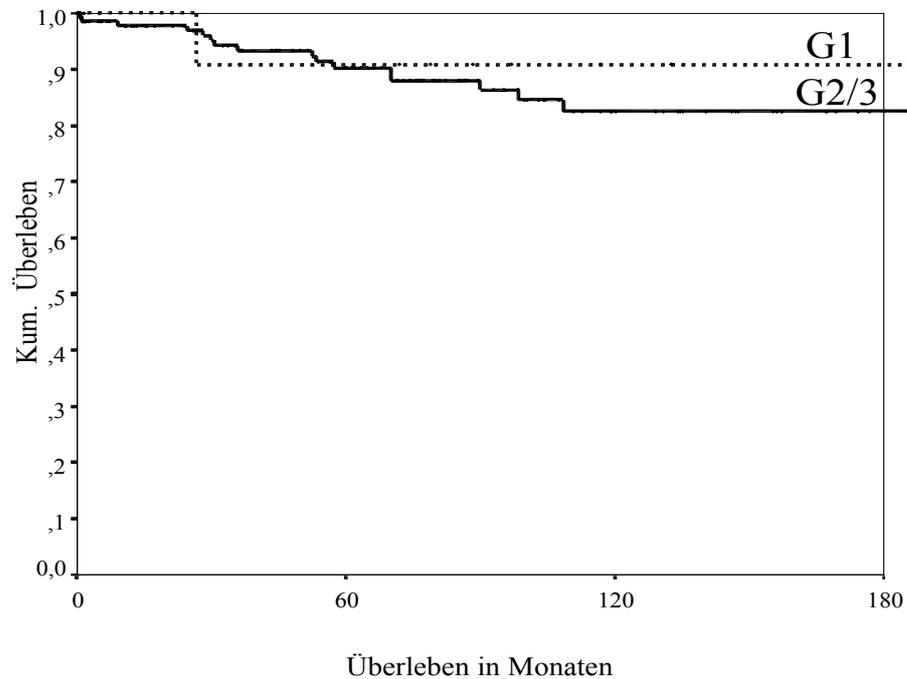


Abb. 21: Überlebenskurven in Abhängigkeit des Differenzierungsgrades gerechnet in Monaten. Auch hier ist der Unterschied nicht signifikant.

Die mittlere Überlebenszeit der Patienten mit G1- Tumoren lag mit 227,39 Monaten um 3,78 Monate über derjenigen der Patienten mit G2/3-Tumoren (mittlere Überlebenszeit = 223,61 Monate). Mit $p = 0,64$ ist hier kein signifikanter Unterschied zu erkennen (Log-Rank). Ebenso verhält sich die 5-Jahresüberlebensrate: diese liegt bei den G1- wie bei den G2/3-Tumoren bei ca. 90% (Abbildung 21).

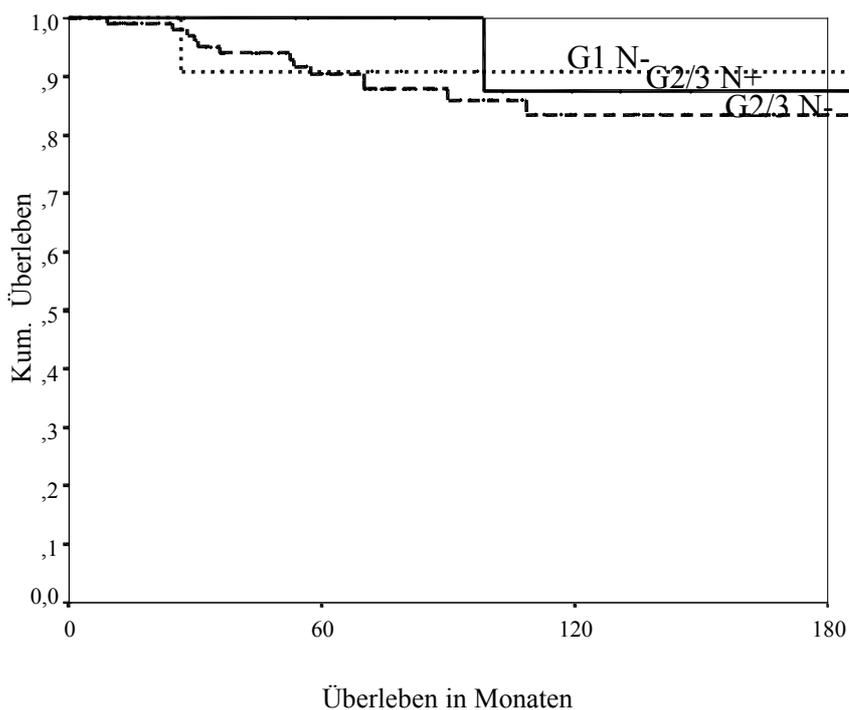


Abb. 22: Überleben unter Einbeziehung von Gradstufe und Lymphknotenbefall

Abbildung 22 stellt noch einmal den Unterschied im Überleben zwischen Gradstufen und Lymphknotenbefall dar. Anhand dieser wird deutlich, dass das Grad der Differenzierung des Tumors einen größeren Einfluss auf die Prognose des Patienten hat als der Befall von Lymphknoten.

3.2.5. Laurén

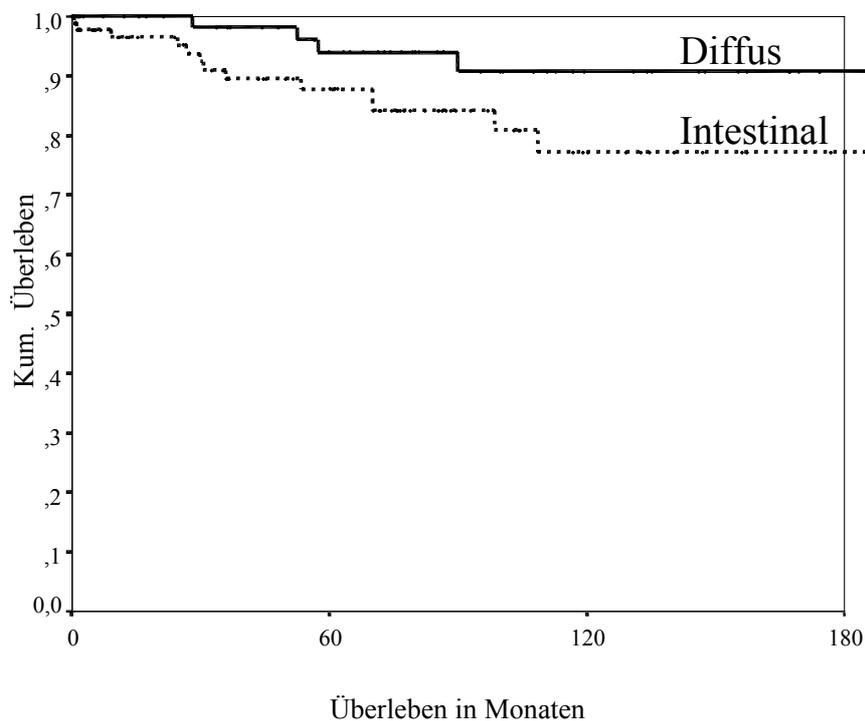


Abb. 23: Überlebenskurven nach histologischem Tumortyp nach Laurén gerechnet in Monaten ohne signifikanten Unterschied.

Bei obiger Untersuchung zeigte sich ein mittleres Überleben bei den Patienten mit Tumoren vom intestinalen Typ von 204,02 Monaten und ein um 36,47 Monate längeres Mittel bei den Patienten mit diffusen Karzinomen von 240,49 Monaten. Dieses Ergebnis ist mit $p = 0,06$ nur knapp nicht signifikant (Log-Rank). Die 5-Jahresüberlebensrate liegt hier bei den diffusen Tumoren bei 94% während sie sich bei den intestinalen Tumoren bei ca. 87% bewegt (Abbildung 23).

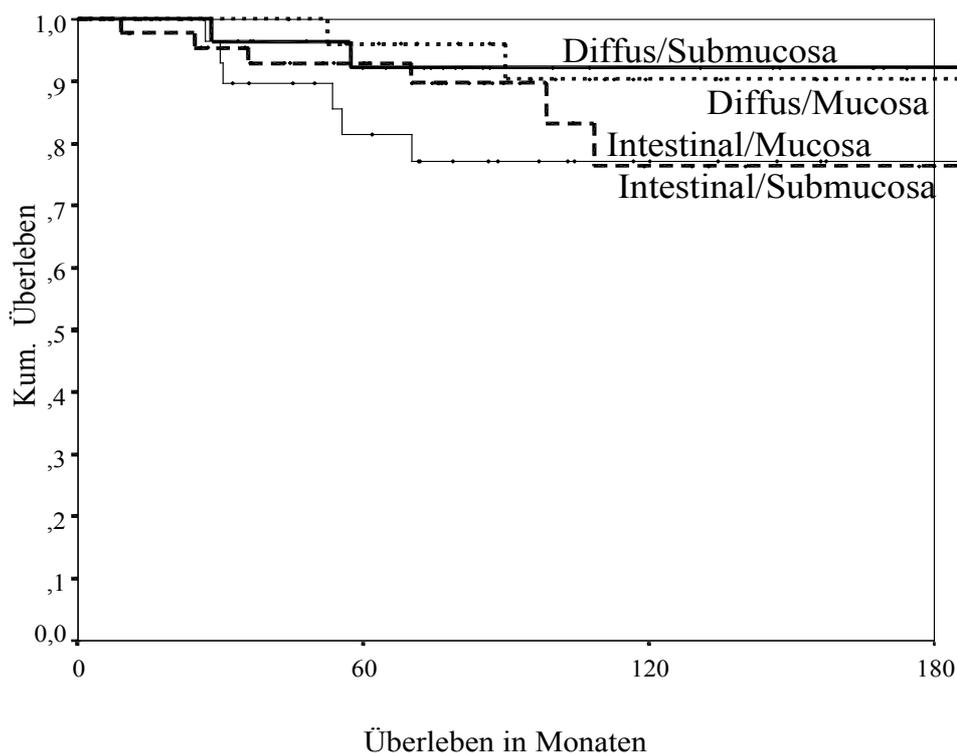


Abb. 24: Überleben hinsichtlich des Wandbefalls und des histologischen Typs nach Laurén

Abbildung 24 stellt die Zusammenhänge im Überleben unter Berücksichtigung der Faktoren Laurén-Typ und Wandbefall dar. Anhand dieser Graphik wird der oben genannte Unterschied im Überleben der zwei histologischen Gruppen nach Laurén deutlich ($p = 0,12$ (Log-Rank)), wohingegen die Gruppen nach Wandbefall (siehe auch Abbildung 18) nicht wesentlich voneinander abweichen.

3.2.6. Lokalisation im Magen

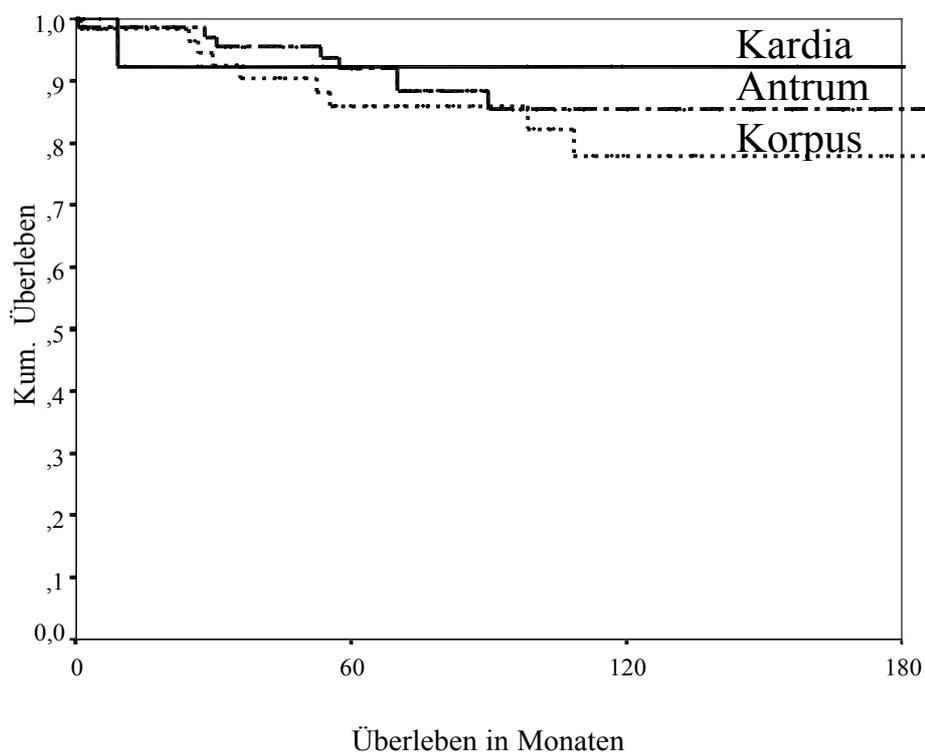


Abb. 25: Überleben in Abhängigkeit der Lokalisation des Tumors

Die Patienten mit Lokalisation des Tumors im Antrum überlebten die Patienten mit Tumorlokalisierung im Korpus im Mittel um 23,05 Monate (mittlere Überlebenszeit 229,0 bzw. 205,95 Monate) während die Gruppe der Patienten mit dem Tumor in der Kardia mit einem Mittel von 167,6 Monaten am wenigsten lange überlebte. Nach 5 Jahren lebten unter den Patienten mit Kardia- und Antrumkarzinomen noch ca. 92% und von den Patienten mit Korpuskarzinomen noch ca. 86% (Abbildung 25). Das Ergebnis ist mit $p = 0,67$ nicht signifikant (Log-Rank).

3.2.7. Überleben im Zeitvergleich vor und nach 1990

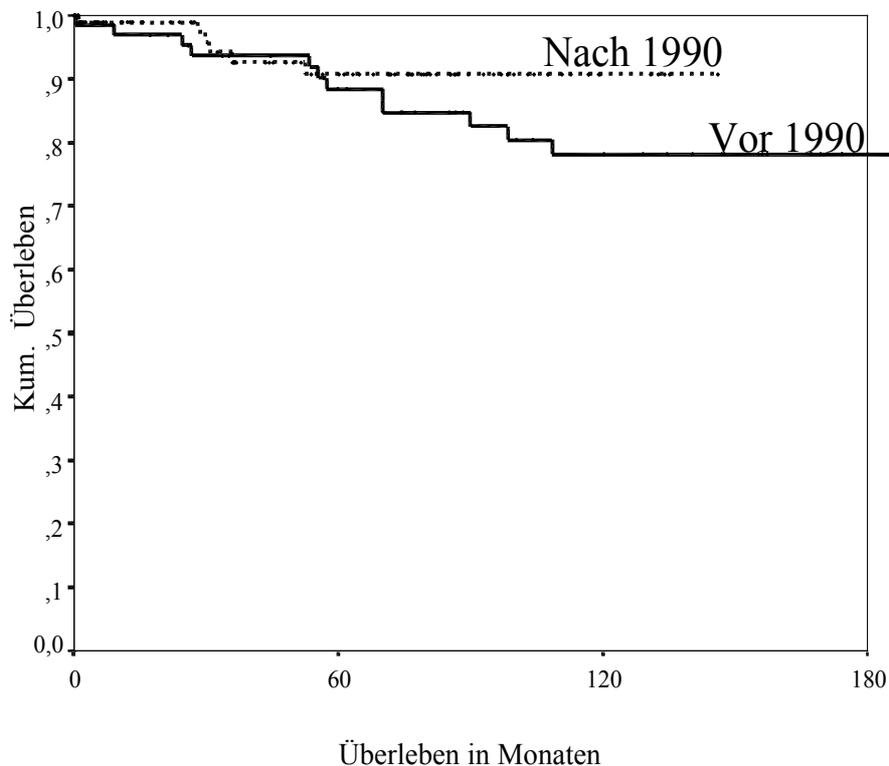


Abb. 26: Gesamtüberleben in Monaten vor und nach dem 1.1.1990

Einen nicht signifikanten Unterschied zeigte die Untersuchung des Überlebens vor und nach 1990 ($p = 0,22$, Log-Rank). Die 5-Jahresüberlebensrate der Patienten von vor 1990 liegt bei ca. 90% während die der Patienten nach 1990 ca. 91% beträgt (Abbildung 26). Insgesamt zeigt sich daher ein Trend zu einem verlängerten Langzeitüberleben der Patienten, die nach 1990 operiert wurden.

3.3. Operationsverfahren

3.3.1. Operationstechnik

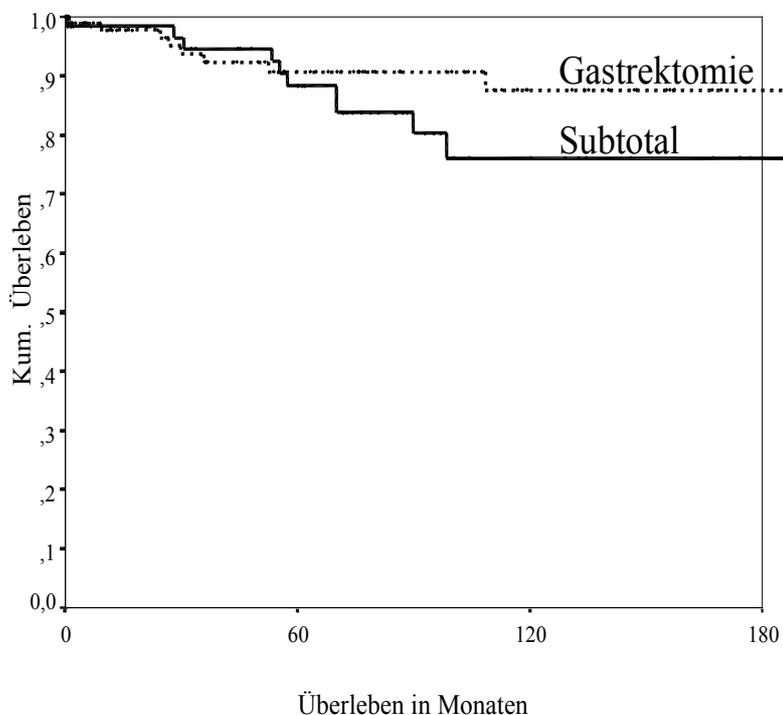


Abb. 27: Überleben in Abhängigkeit von der Operationsmethode

Bei der Untersuchung der unterschiedlichen Überlebenszeiten der verschiedenen Operationstechniken wurden 160 Patienten herangezogen. Patienten nach Durchführung einer Gastrektomie lebten im Mittel 222,73 Monate, d. h. 11,02 Monate länger als die Patienten, die mit einer subtotalen Resektion des Magens behandelt wurden (mittlere Überlebenszeit = 211,71 Monate) ($p = 0,23$, Log-Rank). Während die 5-Jahresüberlebensrate bei den Patienten mit totaler Gastrektomie bei 92% liegt, bewegt sie sich bei den subtotal resezierten Patienten um die 87% (Abbildung 27).

3.3.2. Lymphknotendisektion

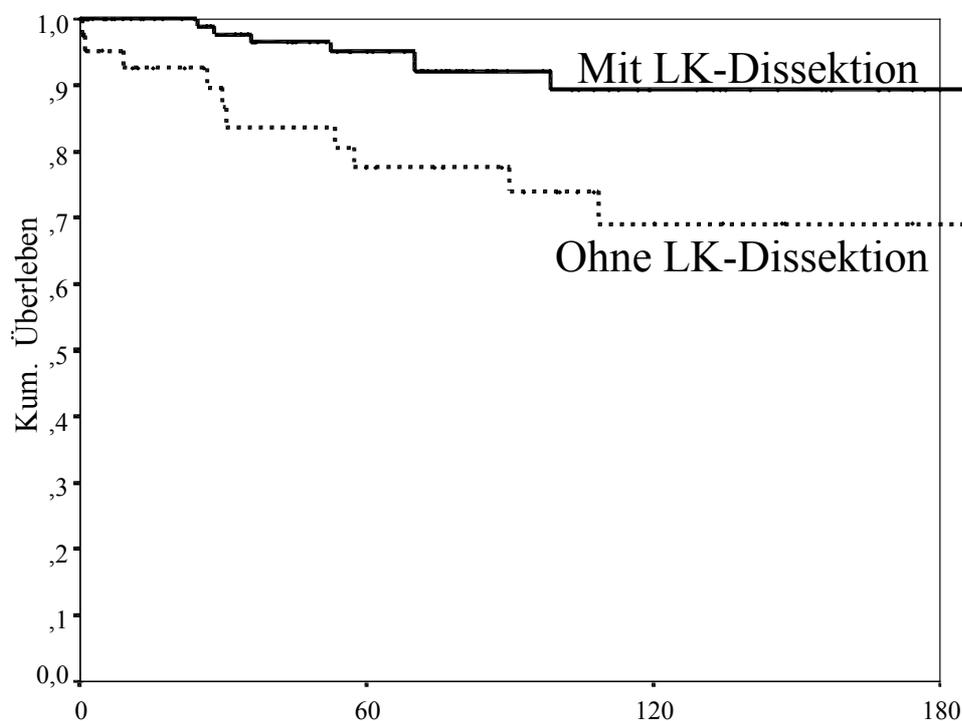


Abb. 28: Überleben in Abhängigkeit einer D2-Lymphknotendisektion gerechnet in Monaten

Anhand der Abbildung 28 wird der Unterschied im Überleben zwischen den Patienten ohne Lymphknotendisektion und denen, die einer Lymphknotendisektion unterzogen wurden, dargestellt. Demnach unterschied sich die mittlere Überlebenszeit der erstgenannten Gruppe hoch signifikant ($p = 0,005$ (Log-Rank)) mit 166,35 Monaten von den Patienten mit Lymphknotendisektion mit 194,58 Monaten. Die 5-Jahresüberlebensrate lag bei Patienten ohne Lymphknotendisektion bei ca. 77% während die mit Lymphknotendisektion bei ca. 96% lag.

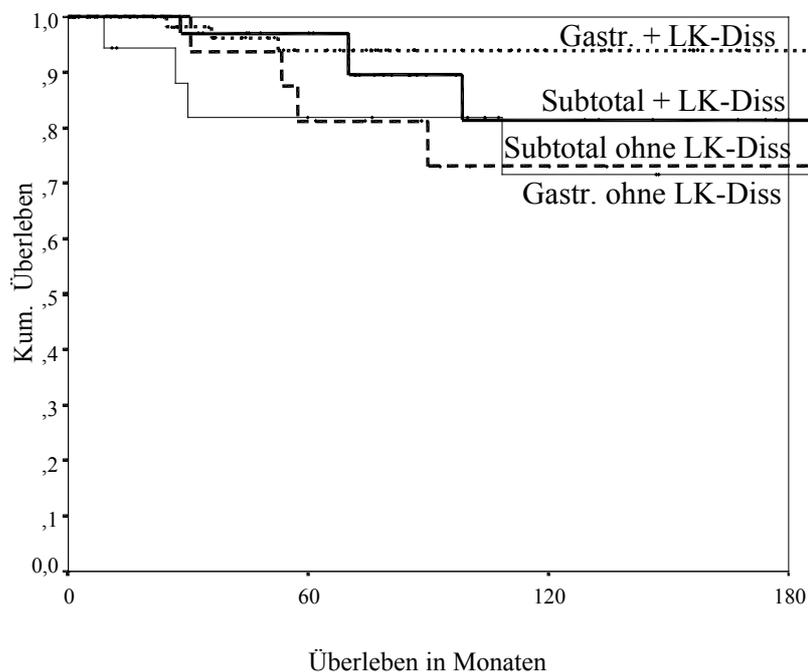


Abb. 29: Darstellung des Überlebens unter Einbezug von Operationsmethode und der Lymphknotendisektion

Vergleicht man nun, wie in der Abbildung 29 dargestellt, sowohl die Operationsart als auch die Lymphknotendisektionen in einer Graphik zusammen, so wird noch einmal der große Einfluss der Durchführung einer Lymphknotenentfernung auch im Verhältnis zur Operationsmethode deutlich.

3.3.3. Überleben nach Op-Erweiterung

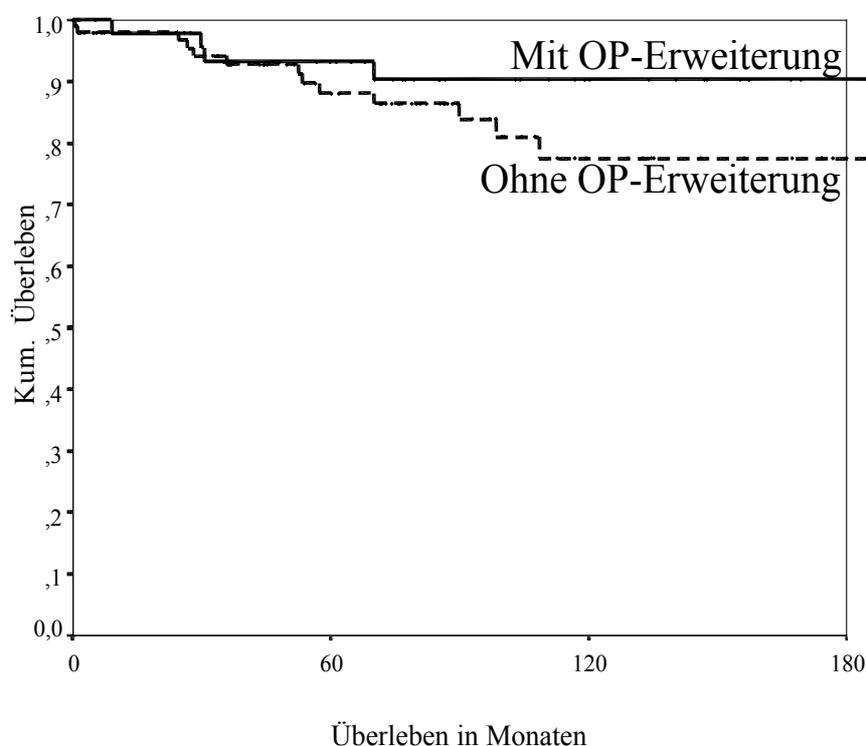


Abb. 30: Überleben in Abhängigkeit der operativen Erweiterungen gerechnet in Monaten

Wie bereits oben erwähnt, wurde bei der Darstellung der Patienten mit operativer Erweiterung die Netzresektion nicht zu den positiven Erweiterungen gezählt. Die mittlere Überlebenszeit der Gruppe mit operativen Erweiterungen (Pankreasteilresektionen, Kolon- und Dünndarmbereich, Splenektomien) lag mit 222,95 Monaten höher als die der Patienten ohne Erweiterungen ($t = 214,63$). Dieser Unterschied zeigt sich auch in der 5-Jahresüberlebensrate: ohne operativ erweiterte Eingriffe überlebten ca. 87% Patienten während diese Zahl bei der Gruppe mit Erweiterungen ca. 94% betrug (Abbildung 30). Dieser Unterschied erwies sich jedoch als nicht signifikant ($p = 0,21$ (Log-Rank)).

4. Multivarianzanalyse

Variable	p-Wert
Alter	0,436
Lymphknotendisektion	0,003
Histologie nach Laurén	0,523
Wandinfiltration	0,752
Lokalisation	0,344
Lymphknotenbefall	0,578
Operationsart	0,516
Histologischer Typ nach WHO	0,089
Gradingstufe	0,534
Operationszeitpunkt vor und nach 1990	0,328

Tab. 23: Ergebnisse der mehrfaktoriellen Untersuchung und deren Einfluss auf die Überlebensdauer ($p < 0,05$ entspricht einem signifikanten Ergebnis)

Die Grundlage für die korrekte Durchführung der mehrfaktoriellen Berechnungen mit dem Cox-Regression-Modell stellt das Patientenkollektiv aus $n=160$ Patienten dar, welches auch für die Berechnung der Überlebenskurven gebildet wurde. Sämtliche Patienten mit positiver Hospitalitätsletalität und ohne Angaben zu den untersuchten Faktoren wurden dabei nicht mit einbezogen. Auch hier liegt der Signifikanzwert bei $p < 0,05$.

Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurden an dieser Stelle nur die Ergebnisse, welche von speziellem Interesse sind, angegeben. Tabelle 23 zeigt, dass nur die Variable Lymphknotendisektion mit $p = 0,003$ einen unabhängigen Faktor für das Überleben darstellt.

5. Zeitlicher Verlauf

Dieser letzte Punkt in der Auswertung der Ergebnisse soll nun den zeitlichen Verlauf einiger Gesichtspunkte näher erläutern. Dabei wird in die vier Untergruppen nach Jahrzehnten eingeteilt, in denen die Daten erfasst und die Patienten mit Magenfrühkarzinom operiert wurden. Die folgenden Darstellungen unterstreichen die zeitlichen Entwicklungen.

Zunächst zu der Verteilung der Datenerhebungen des Patientenkollektivs: 30% der insgesamt 333 in der Studie untersuchten Patienten wurden in den 70-er Jahren operiert (d.h. 100 Patienten), während 113 Patientendaten aus den 80-er Jahren stammen (33,9%), 96 (28,8%) aus den 90-er Jahren und 24 (7,2%) aus dem Jahr 2000 bis April 2003.

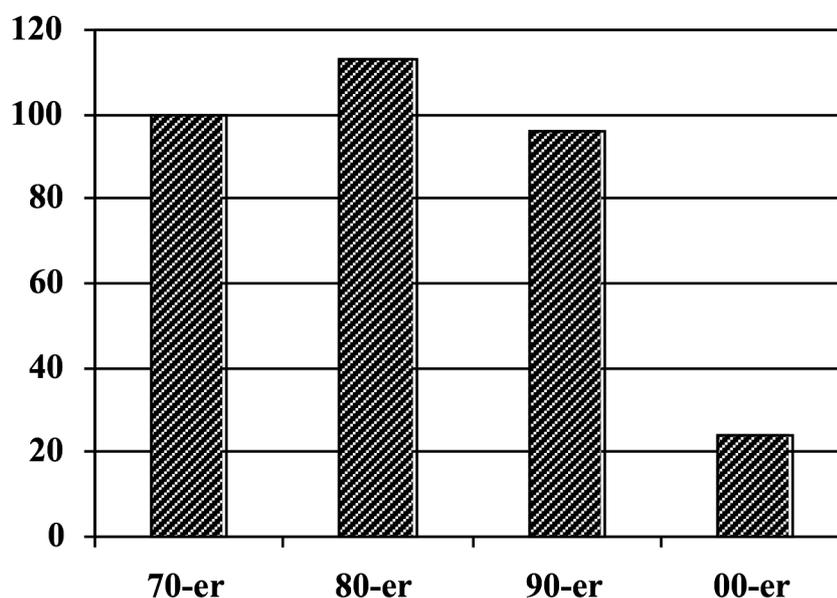


Abb. 31: Zeitlicher Verlauf der Datenerhebung

Wie im Folgenden dargestellt, sind in der Entwicklung der Operationstechnik klare Trends auszumachen. Während die Gastrektomien bei der Behandlung der Magenfrühkarzinome immer häufiger durchgeführt wurden, gingen die subtotalen Resektionen immer mehr zurück. Die endoskopischen Methoden erlebten in den 90-er Jahren ihren Höhepunkt wohingegen sie danach wieder zurückgedrängt wurden. Lag der Anteil der Gastrektomien in den 70-er Jahren noch bei einem Drittel und der der Subtotalen Operationen bei zwei Dritteln, hielten sich die beiden Methoden in den 80-er Jahren die Waage bevor sich das Bild in den 90-er Jahren umdrehte und doppelt so viele Gastrektomien wie subtotale Resektionen durchgeführt wurden. Anfang der 90-er Jahre scheinen sich die beiden Operationen wieder anzunähern, das Verhältnis der Gastrektomien zu den subtotalen Resektionen ist hier nur noch 2:1. Sämtliche in dieser Studie vorkommenden endoskopischen Fälle traten ausschließlich in den 90-er Jahren auf.

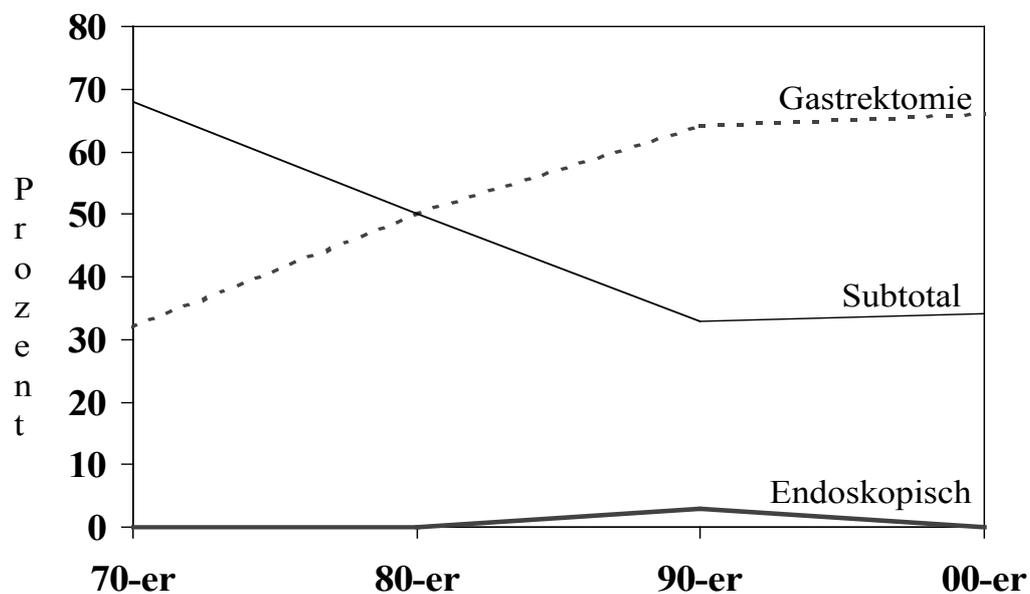


Abb. 32: Entwicklung der Operationsmethode innerhalb des Zeitraumes der Datenerhebung

Ebenfalls einer klaren Linie folgt die Durchführung der Lymphknotendissektionen. Während in den 70-er Jahren nur 26% der Patienten mit Magenfrühkarzinom einer Lymphknotendissektion unterzogen wurden, betrug deren Anteil in den 80-er Jahren 35%. In der zweiten Hälfte der 80-er Jahre wendete sich das Verhältnis komplett und so nahm der Anteil der Patienten mit Lymphknotendissektion in den 90-er Jahren 67% und in den 00-er Jahren sogar 74% an.

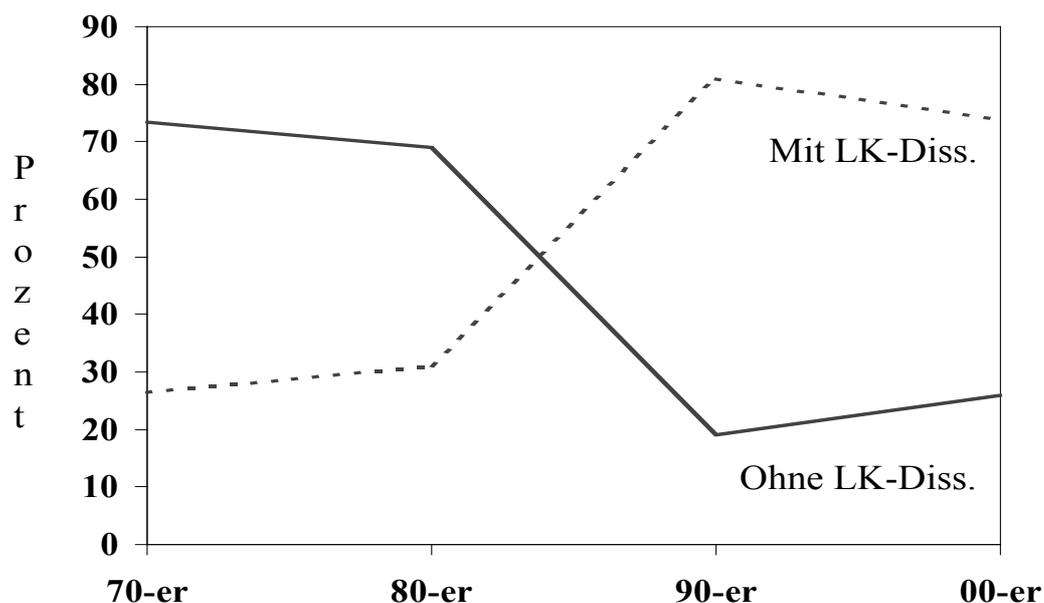


Abb. 33: Zeitliche Entwicklung der durchgeführten Lymphknotendisektionen

Ob eine ebenso deutliche Entwicklung in der Lokalisation der Tumore festzustellen ist, soll die nächste Darstellung zeigen. Hier wurde wiederum in die drei Untergruppen Kardial-, Korpus- und Antrumkarzinome eingeteilt.

Vor 1980 gab es in diesem Patientenkollektiv einen Anteil von 13,4% an Kardialkarzinomen, 44,4% Korpuskarzinomen und 42,2% an Antrumkarzinomen. In den 80-er Jahren lagen die Kardialkarzinome dann bei 3,6%, die Korpuskarzinome bei 43,7% und die Antrumkarzinome bei 52,7%, bevor in den 90-er Jahren der Anteil an Korpuskarzinomen 20,8% und sowohl der der Korpus- als auch der der Antrumkarzinome bei 39,6% lag. Zwischen 2000 und 2003 gab es dann 18,2% Kardialkarzinome und je 40,1% Korpus- und Antrumkarzinome.

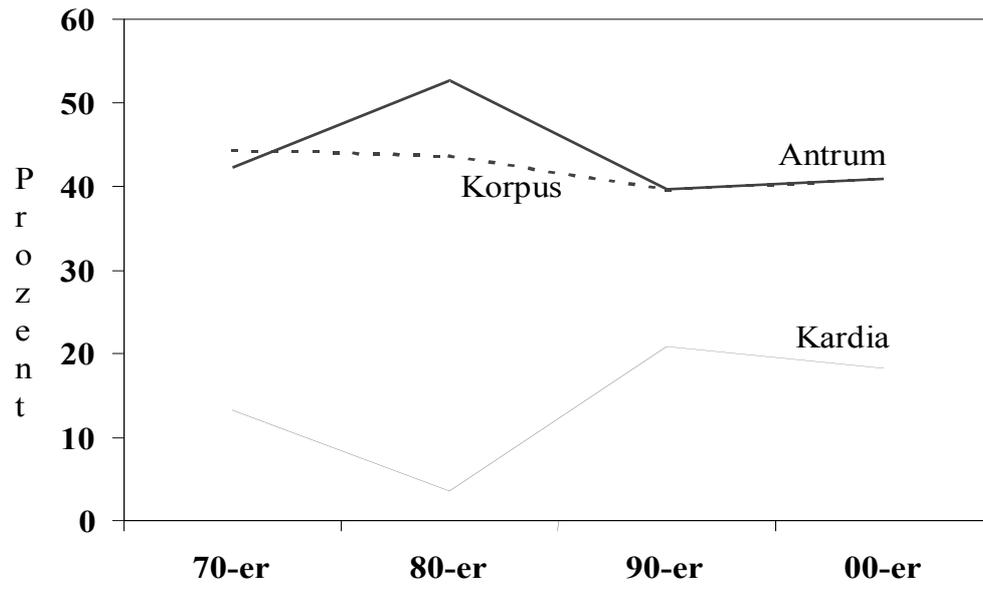


Abb. 34: Zeitliche Entwicklung der Lokalisationen des Tumors

V. Diskussion

1. Epidemiologie und Histologie

Studien zufolge beträgt der Anteil an Magenfrühkarzinomen in westlichen Ländern zwischen 2-15% bzw. 15-20% aller Magenkarzinome [28]. Dabei ist eine steigende Inzidenz zu beobachten [53]. Betrachtet man dabei die Geschlechtsverteilung, so zeigt sich, dass Männer etwa 1,5-2,5-mal so häufig erkranken wie Frauen [7]. Der Altersgipfel liegt in westlichen Ländern bei 69 Jahren [9]. Darüber hinaus sind zunehmend die proximalen Abschnitte des Magens betroffen [11]. So finden sich rund 30% aller Magenkarzinome im oberen Drittel, 39% in der Mitte und 26% am distalen Ende des Organs. Während bei der Unterteilung nach dem Schema der WHO etwa 90% der Karzinome auf die Adenokarzinome fallen, weisen gemäß der Einteilung nach Laurén 36,5% ein diffuses Wachstumsmuster auf wohingegen 46% auf den intestinalen Typ fallen [60].

Diese epidemiologischen und histologischen Daten konnten am eigenen Patientengut weitgehend bestätigt werden. Die Gesamtzahl der sich in der Datenbank der Ludwig-Maximilians-Universität befindlichen Patienten mit Magenkarzinomen beträgt 2504. Darunter befinden sich die in dieser Studie untersuchten und ausgewerteten 333 Fälle an Magenfrühkarzinomen. Somit beträgt deren Anteil 13,3% aller dokumentierten Magenkarzinome. Dieses Verhältnis liegt zwar weit unter dem japanischen Durchschnitt (25-60% [114]), jedoch ist eine stetig wachsende Anzahl an Magenfrühkarzinomen im Verhältnis zur Gesamtzahl aller Magenkarzinome zu beobachten. Diese Tatsache ist an dem hier vorliegenden Kollektiv nur eingeschränkt zu beobachten. So stammen 30% aller in dieser Studie verwendeten Daten aus den 70-er Jahren mit einer Steigerung in den 80-er Jahren auf 33,9%, aber nur 28,8% konnten in den 90-er Jahren erfasst werden. Die insgesamt steigende Anzahl an Frühkarzinomen lässt sich durch die verbesserte Frühdiagnostik auf dem Feld der Radiologie und der Endoskopie erklären, wodurch Veränderungen schneller erkannt und behandelt werden können. Fortschritte in der Genanalyse sowie in der Erkenntnis von Risikofaktoren und präkanzerösen Läsionen tragen zusätzlich zur verbesserten Diagnostik bei. Ob der höhere Anteil an Magenfrühkarzinomen in Asien tatsächlich in der Durchführung des Massenscreenings begründet liegt [114], welches die Früherkennung und somit eine sofortige Therapie ermöglicht, oder ob dieses ebenso durch sorgfältige Vorsorgeuntersuchungen mit dem Bewusstsein für das Risiko dieser Erkrankung ersetzt werden kann, bleibt jedoch weiter umstritten [109].

Der überwiegende Anteil männlicher Patienten am Gesamtkollektiv zeigte sich auch in dieser Studie. Mit einem Prozentsatz von 59,2% waren wie auch in der Literatur beschrieben Männer 1,5-mal so häufig betroffen wie Frauen. Da die Dokumentation und Untersuchung von epidemiologischen Risikofaktoren nicht Gegenstand dieser Studie waren, lässt sich die Ursache dieses Verhältnisses anhand der vorliegenden Daten nicht eruieren. Bestätigt werden konnte jedoch das in Studien ermittelte Durchschnittsalter der Betroffenen: der Mittelwert lag bei 61,7 Jahren und somit zwischen den in Japan ermittelten Daten (59 Jahre) und dem Wert westlicher Länder (69 Jahre). Dieses im Vergleich zu anderen Ländern junge Durchschnittsalter der Betroffenen kann durch die Tatsache erklärt werden, dass das in dieser Studie untersuchte Kollektiv an einem einzigen Zentrum mit Maximalversorgung erhoben wurde und zu jedem Zeitpunkt der Datenerhebung die neuesten diagnostischen Mittel zur Verfügung standen. Somit konnten die Betroffenen in einem früheren Stadium erkannt und damit auch zu einem früheren Zeitpunkt im Krankheitsverlauf behandelt werden.

Der Trend des "Wandern des Tumors nach proximal" zeigte sich auch in dieser Studie. Während sich im Verlauf der 70-er auf die 80-er Jahre noch eine zunehmende Zahl an Antrumtumoren bei abnehmender Tendenz der Kardiaregion zeigte, drehte sich dieses Verhältnis von den 80-er Jahren auf die 90-er Jahre um mit einem nun insgesamt wachsenden Anteil der Kardiatumore im Verhältnis zur Antrumregion. Da proximale Tumore proportional häufig mit jüngerem Lebensalter und männlichem Geschlecht vergesellschaftet sind und im Wachstumsmuster dem zunehmenden Barrettkarzinom ähneln [119,88], kann diese Entwicklung durchaus mit der Zunahme dieser Risikofaktoren in Zusammenhang gebracht werden. Ein zunehmend häufiger diskutierter Risikofaktor für die Entwicklung eines Magenkarzinoms ist die Helicobacter-Pylori-Infektion [86]. Da diese in den letzten Jahren aber eine stetig verbesserten Diagnostik und Therapie erfuhr und nur mit einem erhöhten Risiko für distale, nicht aber für proximale Tumoren einhergeht, kann auch diese Tatsache als Erklärung für die Abnahme distaler Tumoren herangezogen werden. Im Gesamtdurchschnitt betrug der Anteil an Kardiatumoren dabei jedoch noch immer 11,2%, der der Korpuskarzinome 40,2% und derjenige der Antrumtumore 47,3%.

Im Verhältnis zur Literatur seltener [97] fanden sich in dieser Studie Adenokarzinome. Mit 71% übersteigt es jedoch auch hier deutlich die Anzahl der Siegelringkarzinome. Eine Abweichung im Verhältnis von diffusen Karzinomen (36,5%) zu intestinalen Tumoren (46%) liegt in diesem Kollektiv mit einem Anteil von 60,4% intestinaler zu 39,6% diffusen

Typen vor. Dies ist dadurch zu erklären, dass hier aufgrund der geringen Anzahl keine eigene Untergruppe an "Mischtypen" gebildet wurde und deshalb die Gruppe der intestinalen Tumore verhältnismäßig groß erscheint.

Zusammenfassend konnten die in der Literatur beschriebenen Daten zu epidemiologischen und histologischen Verteilungsmustern bestätigt werden.

2. Metastasierung

Die Metastasierung des Magenfrühkarzinoms geht häufiger vom diffusen Typ aus [96]. Fernmetastasen sind dabei extrem selten, ein Befall des Peritoneums oder anliegender Organe ist aufgrund der Begrenzung des Magenfrühkarzinoms auf die inneren Schichten der Magenwand unwahrscheinlich [49]. Besondere Bedeutung kommt hier jedoch dem Auftreten von Lymphknotenmetastasen bei. Insgesamt beträgt die Inzidenz von Lymphknotenmetastasen beim Magenfrühkarzinom 1-3% bei reinem Mucosabefall bzw. 11-20% bei bereits betroffener Submucosa [32,118,59]. Keine Beziehung besteht dagegen zu Alter und Geschlecht des Patienten sowie zum histologischen Tumortyp [99].

Diese Aussagen konnten in der vorliegenden Studie nur teilweise bestätigt werden. Anhand der vorliegenden Daten fand sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einem positiven Lymphknotenbefall und dem diffusen Typ nach Laurén. So wiesen zwar 61% der Patienten ohne Lymphknotenmetastasen einen Tumor vom intestinalen Typ vor (unter den Patienten mit Tumoren vom diffusen Typ waren 89% lymphknotenfrei), die Patienten mit Lymphknotenbefall verteilten sich jedoch annähernd gleich auf die beiden unterschiedlichen Tumortypen. Sieben Patienten, bei denen laut Akten Fernmetastasen festzustellen waren, wurden vor Auswertung der Daten aus der Studie genommen, da deren geringe Anzahl zu keinem statistisch verwertbaren Ergebnis führen kann.

Darüber hinaus führte in diesem Patientenkollektiv eine Zunahme in der Infiltrationstiefe zu einer signifikanten Häufung an Lymphknotenmetastasen. In der Gruppe der mucosa-befallenen Patienten lagen bei 4,6% der Fälle Lymphknotenmetastasen vor, wohingegen 16,8% der Patienten bei befallener Submucosa auch positive Ergebnisse in den Lymphknoten aufwiesen. Dieses Ergebnis stimmt exakt mit den in Studien beschriebenen Daten überein [32,59,75] und kann durch die anatomische Verteilung der Lymphbahnen

erklärt werden. Diese befinden sich in der Lamina muscularis erst in der Lamina propria, somit also in tiefer gelegenen Schichten der Muscularis. Sehr oberflächlich gelegene Tumore erreichen diese Schicht nicht und sind deshalb von einem geringeren Risiko beileitet, in die Lymphknoten zu streuen. Bis in die Submucosa reichende Tumore durchsetzen die von Lymphbahnen durchzogene Schicht in jedem Fall und metastasieren deshalb schneller.

Betreffend Alter und Geschlecht ergaben wie bereits andere Studien auch die hier vorliegenden Berechnungen keine Zusammenhänge zu einer Metastasenneigung.

Ein Trend zu zunehmender Metastasierungsrate wies die Lokalisation des Tumors auf (wie auch in der Literatur beschrieben [77]): in der Kardia- und Korpusregion gelegene Tumore metastasieren in 15% bzw. 13% aller Fälle während in der Antrumregion nur 11% Metastasen setzen. Zu beachten ist an dieser Stelle jedoch, dass kein signifikanter Unterschied in der Tiefe der Wandinfiltration in Abhängigkeit der Lokalisation besteht und damit die Metastasenneigung nicht erklärt werden kann. Da aber die primäre Metastasierung über die perigastrischen Lymphknoten und die Lymphknoten entlang der Arteria gastrica sinistra (diese versorgt die kleine Kurvatur sowie den Magenfundus) verläuft, befindet sich die Antrumregion nicht in dem vorrangig gefährdeten Bereich des Magens und metastasiert deshalb seltener.

3. Prognosefaktoren

Allgemein ist das Magenfrühkarzinom mit einer exzellenten Prognose und einer 5-Jahresüberlebensrate von knapp 90% in westlichen Ländern beschrieben [104]. Neben der Verfassung des Patienten und der eingeschlagenen Therapie ist der Einfluss des Tumors selbst auf die Prognose gesichert. In der Literatur ist zum einen das anatomische Ausmaß des Tumors als unabhängiger Faktor beschrieben. Dabei gehen eine zunehmende Tiefe der Wandinfiltration, Tumorgröße, positiver Lymphknotenbefall [92], das Vorhandensein von Fernmetastasen und proximal gelegene Tumore mit einer schlechteren Prognose einher [2,4,6,63,65,89,100,116,40]. Zum anderen spielt aber auch das mikroskopische Erscheinungsbild eine Rolle: laut Studien haben Patienten mit Tumoren vom diffusen Typ bzw. vom Typ der Siegelringkarzinome eine kürzere Lebenserwartung. Auch schlechter differenzierte Tumore beeinflussen mit abnehmendem Differenzierungsgrad die Prognose negativ. Genetische Faktoren liegen im Feld der Wissenschaft, sind jedoch nicht Gegenstand dieser Arbeit.

Auch anhand der vorliegenden Daten lässt sich die allgemein gute Prognose dieses Tumors belegen: mit einer 5-Jahresüberlebensrate von 89% entspricht dieses Patientenkollektiv dem Gesamtüberleben anderer westlicher Länder. Untersucht man die einzelnen Faktoren, soll nun als erstes der Patient selbst betrachtet werden. Beschrieben wird hier umgekehrt proportional zu steigendem Alter eine abnehmende Prognose. Diese Aussage kann auch an dem hier vorliegenden Kollektiv gemacht werden. Dazu wurden die Patienten in vier Gruppen unterteilt und miteinander verglichen. Das Ergebnis war eine signifikant schlechtere 5-Jahresüberlebensrate in den Gruppen mit Patienten höheren Alters und damit eine Bestätigung vorheriger Studien. Zu beachten ist hierbei das Ergebnis der Multivarianzanalyse, in der das Alter nicht als signifikanter Prognosefaktor für das Überleben der Patienten errechnet werden konnte. Es zeigte sich, dass bei Patienten aus dieser Studie mit steigendem Alter a) häufiger Tumoren gefunden werden konnten, die bis in die Submucosa reichten, b) ein signifikanter Zusammenhang zwischen steigendem Alter und schlecht differenzierten Tumoren bestand und c) sowohl die Hospitalitätsletalität als auch d) signifikant die Anzahl tumorunabhängiger Todesursachen mit dem Alter stieg. Angesichts dieser Faktoren kann die unterschiedliche Überlebensrate der einzelnen Gruppen begründet werden.

Im Folgenden soll nun der Einfluss der Tiefe der Wandinfiltration diskutiert werden. Hier gehen die in der Literatur gefundenen Meinungen auseinander, ob ein Befall der Submucosa wie häufig postuliert [15,69,100]- bereits eine schlechtere Prognose nach sich zieht. Die Auswertung der hier vorliegenden Daten ergab einen relativ geringen Einfluss auf die Überlebenserwartung aufgrund der sich kaum divergierenden Überlebenskurven. Da diese Aussage nicht dem Großteil der gängigen Literatur entspricht, sei jedoch darauf hingewiesen, dass die Auswertung einen signifikanten Zusammenhang zwischen Submucosabefall und positivem Lymphknotenbefall sowie Submucosabefall und undifferenzierten Tumoren neben oben genannter Proportionalität zum Alter ergab, jedoch unabhängig von Einflussfaktoren wie Histologie, Lokalisation, Operationstechniken oder Lymphknotendisektion stand. An dieser Stelle konnte auch die Multivarianzanalyse aufgrund dieser Einflussfaktoren die Wandinfiltration nicht als statistisch unabhängige Variable für das Überleben der Patienten darstellen. Dieser Einfluss der Wandinfiltration ist aufgrund dieser Berechnungen und Graphiken demnach als relativ gering zu betrachten.

Ein ebenso bedeutender Faktor ist die Abhängigkeit vom Lymphknotenbefall. Obwohl die Patienten ohne Lymphknotenmetastasen die Gruppe der Patienten mit Lymphknotenmetastasen um 18,8 Monate in der mittleren Überlebenszeit überlebte, ergaben die Berechnungen keinen statistisch signifikanten Unterschied. Zu diesem Ergebnis ist

allerdings anzumerken, dass die miteinander verglichenen Gruppen extrem ungleich verteilt waren (148 Patienten vs. 21 Patienten mit $n = 169$) und die statistische Aussagekraft dieser Berechnung damit zu relativieren ist. Die in der Literatur [15,61,92,94] häufig herangezogene Abhängigkeit im Überleben vom Lymphknotenstatus (5-Jahresüberlebensrate bei Patienten ohne Lymphknotenbefall 95% im Vergleich zu 88% bei Lymphknoten-negativen Patienten) zeigt auch in dieser Untersuchung einen Trend in diese Richtung, allerdings war das Ergebnis nicht signifikant. Auch die Mehrfaktorenanalyse erbrachte an dieser Stelle kein statistisch signifikantes Ergebnis des Lymphknotenstatus hinsichtlich der Überlebensdauer.

Nach histologischen Gesichtspunkten ist die Prognose des Patienten von einem Tumor vom Typ des Siegelringkarzinoms im Verhältnis zu Tumoren vom Typ der Adenokarzinome negativ beeinflusst. In den hier vorliegenden Berechnungen konnte dieser Faktor nicht belegt werden, sie ergaben keinen Überlebensvorteil der Siegelringkarzinome im Verhältnis zu den Adenokarzinomen (5-Jahresüberlebensrate Siegelringkarzinome = 90%, Adenokarzinome = 89%). Wie im oberen Abschnitt war jedoch auch hier die Verteilung der Patienten in die Vergleichsgruppen sehr ungleich (116 vs. 48 Patienten) und somit einschränkend für die Aussagekraft der statistischen Berechnungen. Des weitern enthielt die Gruppe der Adenokarzinome einen signifikant höheren Anteil älterer Patienten, welche, wie bereits oben erwähnt, mit einer schlechteren Überlebenswahrscheinlichkeit einhergehen. Ein häufigerer Befall von Lymphknoten wurde in dieser Gruppe allerdings nicht beobachtet. Ein in Hinblick auf die Operationsmethode sehr interessanter Aspekt sei hier vorwegnehmend auf spätere Kapitel bereits erwähnt: Patienten mit Siegelringkarzinomen wurden im Verhältnis häufiger total gastrektomiert wohingegen Patienten mit Adenokarzinomen eher subtotal reseziert wurden. Zusätzlich wurden Siegelringkarzinome signifikant häufiger mit Lymphknotendisektion behandelt im Gegensatz zu den Adenokarzinomen. Diese Koinzidenz von Faktoren kann ein klarer Hinweis darauf sein, dass eine radikale Operationstechnik einschließlich Lymphknotendisektion die adäquate Behandlung für Magenfrühkarzinome ist und deren Überlebenswahrscheinlichkeit sogar stärker beeinflusst als histologische Merkmale. So ermittelte auch die Multivarianzanalyse den histologischen Typ aufgrund der hier aufgezeigten Einflüsse anderer Faktoren als statistisch abhängigen Prognosefaktor. Die Ursache der radikaleren Behandlung von Siegelringkarzinomen ist hierbei auch in der präoperativen Probeexzisionsentnahme zu finden, welche die Wahl der Operationsmethode bedingt und das Ergebnis wie eben beschrieben beeinflusst.

Einen in der Literatur wenig umstrittenen Prognosefaktor bildet dagegen das Grad der histologischen Differenzierung: wenig differenzierte Tumore überleben demnach weniger

lange als hoch differenzierte Tumore [17]. In dieser Arbeit ist demonstriert, dass zwar auch in diesem Patientenkollektiv die Patienten mit G1-Tumoren mit einer um 3,78 Monate längeren mittleren Überlebenszeit eine bessere Prognose haben als die Gruppe aus G2/3-Tumoren, dieser Unterschied ist jedoch statistisch nicht signifikant. Die zweit genannte Gruppe enthielt dabei einen signifikant höheren Anteil älterer Patienten sowie signifikant höhere Anteile an Patienten mit Submucosabefall, was sich in der Mehrfaktorenanalyse bestätigte und das Grading als statistisch abhängigen Prognosefaktor darstellte. Wie dagegen oben beschrieben, erhöht ein schlechter differenzierter Tumor dagegen nicht das Risiko für Lymphknotenmetastasen.

Ebenso häufig in Zusammenhang mit Überlebenswahrscheinlichkeit erwähnt wird außerdem die histologische Unterteilung nach Laurén. Unumstritten ist hierbei der Vorteil im Überleben der Patienten mit einem Tumor mit intestinale Wachstumsmuster [70,92]. Die Berechnungen anhand vorliegender Daten widersprechen dagegen dieser Aussage. Patienten dieser Studie überlebten mit einem Wachstumsmuster vom diffusen Typ die Patienten vom intestinalen Typ mit einem Unterschied von 36,5 Monaten in der mittleren Überlebenszeit. Dieser Unterschied erscheint auf den ersten Blick eher ungewöhnlich. Betrachtet man die Untersuchung jedoch etwas genauer, so fallen einige Zusammenhänge auf, die den Verlauf dieser Graphik erklären: so fanden sich in der Gruppe der Patienten mit intestinale Tumor mehr alte Patienten als in derjenigen mit diffusem Wachstum. Wie auch in der Darstellung zum Wandbefall (siehe oben) fallen an dieser Stelle interessante Zusammenhänge zur Operationsmethode und der Durchführung einer Lymphknotendissektion auf. Wieder fanden sich in der Gruppe mit besserer Überlebenswahrscheinlichkeit (in dem Fall also der diffusen Tumore) mehr Patienten mit totaler Gastrektomie (68% im Verhältnis zu 54%) und Lymphknotendissektion als in der schlechter überlebenden Gruppe. Die Tatsache, dass auch in diesem Fall die radikalere Operationsmethode die Überlebenswahrscheinlichkeit so stark beeinflusst, dass allgemein anerkannte histologische Überlebensvorteile in den Hintergrund treten und vom chirurgischen Ausmaß in der Bedeutung für die Prognose verdrängt werden, weist auf die immense Wichtigkeit ausreichender operativer Maßnahmen und damit auch auf die Bedeutung der präoperativen Probeexzisionsentnahme hin. Die Multivarianzuntersuchung errechnete diesen Faktor als nicht signifikant. Wie die weitere Untersuchung beschreibt, hat dabei die histologische Zugehörigkeit der verschiedenen Laurén-Klassen einen bedeutenderen Einfluss als der Grad des Wandbefalls.

Als letzter Punkt soll an dieser Stelle der Einfluss der Tumorlokalisation erörtert werden. Wie oben bereits erwähnt, gehen laut Studien proximale Tumore dabei mit einer schlechteren

Prognose einher als distal gelegene Tumore [15,108]. Auch im vorliegenden Kollektiv weisen die Patienten mit Kardia-Tumoren die beste 5-Jahresüberlebensrate auf, wohingegen Antrum-Tumore an zweiter Stelle stehen und Korpus-Karzinome die schlechteste Prognose haben. Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass auch hier die Untergruppen anzahlmäßig nicht gleich verteilt sind, steht diese Entwicklung einmal mehr in einem Zusammenhang mit der Lymphknotendisektion und der Operationsmethode. Während an der Kardia gelegene Tumoren nämlich zu 94% mit einer zusätzlichen Lymphknotendisektion behandelt wurden, betrug dieser Anteil bei den Antrumtumoren lediglich 75% und bei den am Korpus gelegenen Tumoren 65%. Außerdem wurden Kardia-Tumore zu 100% total gastrektomiert, wohingegen dieser Anteil bei Korpus- und Antrum-Tumoren bei 77% bzw. 36% lag. Die Einflussgrößen wirken sich auf das Überleben durch den Parameter Lokalisation laut Multivarianzanalyse aus und machen ihn zu einem statistisch abhängigen Prognosefaktor. Da zu keinen histologischen Parametern ein Zusammenhang festgestellt werden konnte, deutet diese Untersuchung jedoch darauf hin, dass vor allem die adäquate Lymphknotendisektion aber auch ein ausreichendes Operationsausmaß die Prognose des Magenfrühkarzinoms beeinflussen können.

4. Operationsmethoden

Den Mittelpunkt dieser Arbeit bildet neben der Untersuchung der Prognosefaktoren die Frage nach der adäquaten chirurgischen Operationstechnik. Die beiden angewandten Methoden bestanden dabei in der totale Gastrektomie im Gegensatz zur subtotalen Magenresektion. Die vorübergehend in den 90-er Jahren aufgetretenen Fälle endoskopischer Resektionen wurden aus Gründen der unzureichenden Anzahl aus dieser Studie ausgeschlossen.

Über das angemessene Ausmaß gehen die Meinungen in der Literatur stark auseinander. Während die Befürworter der wieder zunehmend angewandten totalen Gastrektomie [24,35,85,87,3,52] wegen dem präoperativ schlecht einzuschätzenden Ausmaß des Tumors in Bezug auf Wandbefall und Lymphknotenmetastasen sowie fehlender Langzeitergebnisse über limitierte Resektionen diese als Standardverfahren fordern, geht der Trend in Japan eher zu limitierten Verfahren über. Die „Gastric Cancer Treatment Guidelines in Japan“ [74] empfehlen ein limitiertes Operationsverfahren mit < 2/3-Resektionen bei allen Frühkarzinomen im Stadium IA/B. Eine totale Gastrektomie sei demzufolge nur bei N2-Patienten des Frühkarzinoms notwendig. Andere Studien ziehen die Grenze von totaler versus limitierter Resektion zwischen dem unterschiedlichen Wandbefall. Dazu kommt das

Argument der deutlich schlechteren Lebensqualität bei radikal operierten Patienten [54,29,30,42,55,111]. Um den Einfluss dieser chirurgischen Faktoren untersuchen zu können, wurden nun am vorliegenden Patientenkollektiv folgende Berechnungen durchgeführt.

60,4% der Patienten wurden in dieser Studie total gastrektomiert, die restlichen 30,6% unterzogen sich einer subtotalen Resektion. Ein Zusammenhang zu Alter des Patienten, Wandinfiltration, Laurén-Klassifikation oder Lokalisation bestand bei der Auswahl des Operationsverfahrens nicht. Lediglich eine Häufung totaler Gastrektomien bei Tumoren vom Siegelringkarzinom im Verhältnis zu Adenokarzinomen konnte beobachtet werden. Interessant ist an dieser Stelle die Komplikationsrate der verschiedenen Verfahren. Während bei mehr als einem Drittel aller Gastrektomien Komplikationen auftraten, lag dieser Anteil bei allen subtotalen Resektionen nur bei einem Viertel der Fälle. Alle dokumentierten Anastomoseninsuffizienzen kamen außerdem im Verlauf einer totalen Gastrektomie vor. Exakt gleich ist dabei mit 2,9% der Anteil positiver Rezidive beider Gruppen. Hier zeigt sich ein Überlebensvorteil der total gastrektomierten gegenüber den subtotal resezierten Patienten. Mit einer um 11,2 Monaten längeren mittleren Überlebenszeit konnte ein besserer Trend in der Prognose aufgezeigt werden. Demnach mussten die radikal operierten Patienten zwar eine höhere Rate an Komplikationen in Kauf nehmen, auf die Überlebensrate wirkte sich diese Operationsmethode jedoch positiv aus. Besonders sei an dieser Stelle auf die im vorherigen Kapitel bereits hingewiesenen Zusammenhänge zu histologischen Parametern hingewiesen. Hier zeigte sich, dass das Überleben bei dem Vergleich sowohl zwischen den unterschiedlichen Tumortypen in der WHO-Einteilung als auch der Einteilung nach Laurén als auch der Lokalisation offensichtlich stark von der Operationsmethode abhing. Alle genannten Gruppen widersprachen allgemein anerkannten Prognosefaktoren und wiesen jedoch in der jeweils besser verlaufenden Gruppe eine Häufung totaler Gastrektomien im Verhältnis zu subtotalen Gastrektomien auf. Die Multivarianzanalyse errechnete hier einen nicht signifikanten Unterschied im Überleben. Obwohl eine totale Gastrektomie zwar keinen Vorteil für ein geringeres Auftreten an Rezidiven und eine leicht höhere Rate an Hospitalitätsletalität (5,9% im Vergleich zu 4,5%) mit sich bringt, weisen die in dieser Studie gefundenen Ergebnisse deutlich auf einen Vorteil totaler Gastrektomien hin. Dabei war die Erfassung der postoperativen Lebensqualität bzw. deren potentielle Einschränkung nach radikaler Operationsmethode nicht Gegenstand dieser Studie und kann demnach an dieser Stelle nicht mit in die Diskussion eingebracht werden.

Ob nun allein die Tatsache der in Japan häufiger durchgeführten radikalen Operationsmethoden das bessere Überleben im Vergleich zu westlichen Ländern erklären kann, ist ungewiss. Sicher ist dieser Vorteil eine Koinzidenz aus Massenscreening, besserer diagnostischer Maßnahmen und radikaler Operationsmethoden, die allerdings auch die radikale Lymphknotendissektion mit einschließt. Die besseren klinischen Ergebnisse haben jedoch dazu geführt, dass trotz der negativen Beeinflussung der Lebensqualität die radikale Operationsmethode auch bei uns wieder auf dem Vormarsch ist. Dieser Weg kann durch die hier vorliegende Studie bestätigt werden.

5. Lymphknotendissektion

Den zweiten wichtigen Punkt der chirurgischen Intervention bildet die Lymphknotendissektion. Deren adäquates Ausmaß bzw. ob überhaupt eine Dissektion vorgenommen werden sollte, ist ein in der Literatur häufig diskutiertes und umstrittenes Thema. Wie bereits in Kapitel III beschrieben, werden die vom Magenkarzinom betroffenen Lymphbahnen in drei Kompartimente und dementsprechend in drei Abstufungen des Dissektionsausmaßes eingeteilt. Da bei dieser Form des Tumors nur 3-20% der Fälle Lymphknotenmetastasen aufweisen, halten einige Autoren eine generell durchgeführte Lymphknotendissektion für übertrieben und fordern ein an das Risikospektrum des Patienten individuell angepasstes Vorgehen [13,23,38,42,57,84,101]. So wird eine Lymphknotendissektion meist dann für sinnvoll erachtet, wenn der Tumor zum Beispiel bereits die Submucosa befallen hat oder schlecht differenziert ist. Generell führe eine Lymphknotendissektion nicht zu einer verbesserten Prognose. Große europäische Studien konnten belegen, dass bei einer D2-Lymphknotendissektion die postoperative Mortalität und Morbidität signifikant höher ist und dass in deren Studien eine Durchführung dieser Operationsausweitung keine Überlebensvorteile mit sich brachte [25,38,23,13].

Im Gegensatz dazu empfiehlt zum Beispiel die AJCC eine standardmäßig durchgeführte D2-Lymphknotendissektion, unabhängig davon, wie hoch das Risiko des einzelnen Patienten für den Befall von Lymphknoten ist. So argumentieren einige Autoren [8,39,49,53,92,106,108,113,115,102,58], dass die Diagnose Magenfrühkarzinom retrospektiv nicht immer akkurat ist und- wenn auch verhältnismäßig selten- dennoch Lymphknotenmetastasen auftreten und dann die Prognose nachhaltig verschlechtern. Dagegen hätten Patienten nach einer D2-Dissektion ein besseres Langzeitüberleben. Manche Studien

halten die Prognose sogar dann für verbessert, wenn bei dem Patienten noch gar keine Lymphknotenmetastasen zu finden sind, da diese zum Zeitpunkt der Operation zum Teil oft noch gar nicht nachweisbar sind (Mikrometastasen).

Die in vorliegender Studie untersuchte Form der Lymphknotendissektion ist die D2-Dissektion. Diese wurde an 118 Patienten (also 69,8% der Fälle) durchgeführt. Auffallend ist dabei, dass unter den vor 1990 operierten Patienten 53% eine Lymphknotendissektion erhielten während dieser Anteil bei den nach 1990 operierten Patienten 86% betrug. 64% aller Lymphknotendissektionen wurden im Zuge einer totalen Gastrektomie durchgeführt, nur 36% während einer subtotalen Resektion. Betrachtet man nun das Überleben der beiden Vergleichsgruppen, so ergibt sich eine deutlich bessere Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten, an denen eine D2-Dissektion vorgenommen wurde. Verdeutlicht wird diese Aussage auch im Zeitvergleich: ab ca. 1990 wurden regelmäßig Lymphknotendissektionen bei der Behandlung des Magenfrühkarzinoms durchgeführt, der Prozentsatz dieser Patienten nach 1990 lag um 33% höher als zuvor und machte sich im dargestellten besseren Überleben der Patienten des zweiten Zeitabschnitts bemerkbar (96% der 5-Jahresüberlebensrate gegen 77% der nach 1990 operierten Patienten). Dazu kommt die bereits erwähnte Koinzidenz besserer Überlebenswahrscheinlichkeiten in Zusammenhang mit D2-Lymphknotendissektionen bei der Untersuchung histologischer Merkmale: im Einzelnen häufte sich diese operative Maßnahme bei Siegelringkarzinomen im Verhältnis zu Adenokarzinomen, bei diffusem Wachstumsmuster gegenüber intestinale Erscheinungsbild sowie bei Kardiakarzinomen im Verhältnis zu mittleren und distalen Tumoren. Dies führte zu einem Abweichen dieser histologischen Merkmale von deren allgemein anerkannten Überlebenswahrscheinlichkeiten, so dass die Vermutung auf einen überwiegenden positiven Einfluss dieser Maßnahme nahe liegt. Beachtlich ist, dass sich in der Multivarianzanalyse die Durchführung einer Lymphknotendissektion trotz der eben beschriebenen Zusammenhänge als einzig signifikant unabhängiger Faktor auf das Überleben der Patienten erwies.

Weder die Hospitalitätsletalität (mit 11.2% bei nicht-lymphknotendissezierten Patienten im Verhältnis zu 2,6% also sogar weit niedriger) noch das Auftreten von Komplikationen (27% an Komplikationen bei Operationen ohne Lymphknotenentfernung zu 46% mit Lymphknotenentfernung) stand jedoch mit der Durchführung einer Lymphknotendissektion in Zusammenhang.

Unter Einbeziehung aller hier genannten Ergebnisse dieser Studie zeigte sich ein deutlicher Überlebensvorteil nach Durchführung einer D2-Lymphknotendisektion und weist eindeutig auf einen Vorteil dieser chirurgischen Maßnahme hin.

Eine Zusammenfassung der chirurgischen Behandlungen soll an dieser Stelle noch einmal die Wichtigkeit des chirurgischen Ausmaßes unterstreichen. Hier zeigt sich, dass die Durchführung der D2-Lymphknotendisektion noch wichtiger für die Prognose des Patienten ist als die Art der Magenresektion, da es die Überlebenskurven in noch stärkerem Maß beeinflusst und der einzig nachgewiesene unabhängige Prognosefaktor in dieser Studie ist. Ein Grund dafür könnte die sichere Entfernung von okkult befallenen Lymphknoten (Mikrometastasen) sein, welche in der Routine-Histologie als negativ eingestuft werden. Ob diese allerdings tatsächlich einen Einfluss auf das Überleben haben, wird in der Literatur unterschiedlich eingestuft [71,120]. Von diesem Punkt ausgehend stellt sich im Weiteren die Frage nach der Markierung und Entnahme von Sentinel Lymphknoten. Im Laufe der Diskussion um mikroinvasive Eingriffe ist diese Operationsmethode in den letzten Jahren Gegenstand zahlreicher Untersuchungen geworden, fand jedoch bis heute nicht ihren Weg in die Standarduntersuchung der Chirurgie des Magenfrühkarzinoms. Uneinigkeit herrscht hierbei in der Frage, bis zu welchem Stadium bzw. welchem Ausmaß und welcher Lokalisation der befallenen Lymphknotenstationen die Markierung und die daraus folgende Lymphknotendisektion ausreichend ist [44,72,83].

Abschließend lassen sich anhand der vorliegenden Daten die Wichtigkeit einer ausreichenden operativen Magenentfernung und vor allem der D2-Lymphknotendisektion unterstreichen. Wie in hier beschrieben weist darauf auch der allgemein ansteigende Trend in der Durchführung dieser Maßnahme hin. Einschränkend sei jedoch an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass anhand dieser Daten nur die D2-Dissektion untersucht werden und kein Vergleich zu anderen Verfahren gezogen werden konnte. Ebenso lagen bei den als nicht-lymphknotendisziert eingestuften Patienten keine Angaben vor, ob deshalb gar keine Lymphknoten entnommen worden waren oder ob es sich lediglich um keine D2-Dissektion handelte. Diese Tatsache muss in die Diskussion dieser Daten ergänzend eingebracht werden.

6. Operationserweiterungen

Als letzter Punkt soll an dieser Stelle auf die Auswirkungen von Operationserweiterungen eingegangen werden. Diese werden in Studien eher kritisch beurteilt [38,54,57], da sie mit

einer erhöhten Mortalität und Morbidität einhergehen. Auch dieser Frage soll in dieser Studie nachgegangen werden. Sämtliche Netzresektionen wurden bei dieser Berechnung außer Acht gelassen.

47% der weiterführenden operativen Maßnahmen gingen mit postoperativen Komplikationen einher und lagen damit signifikant höher als ohne Erweiterungen. Im Gegensatz dazu konnte keine höhere Rate bei der Hospitalitätsletalität nachgewiesen werden. Im Besonderen soll hier auf die Splenektomie hingewiesen werden. Bei den 46 splenektomierten Patienten lag die postoperative Komplikationsrate signifikant höher als bei nicht-splenektomierten Patienten, wobei keine zeitliche Häufung vor oder nach 1990 festgestellt werden konnte.

Die Untersuchung zeigt den deutlich besseren Verlauf der Überlebenskurve bei Patienten, an denen operative Erweiterungen durchgeführt wurden. Angesichts der signifikant höheren Rate an Komplikationen vor allem der Splenektomien ist diese Graphik allerdings eher kritisch zu betrachten. Da sich das Auftreten postoperativer Komplikationen wiederum negativ auf das Überleben auswirkt, kann in diesem Punkt trotz der besseren 5-Jahresüberlebensrate- wie auch in anderen Studien beschrieben [91]- nicht generell zu einem erweiterten Operationsverfahren geraten werden [26].

VI. Zusammenfassung

Studien haben belegt, dass das Magenfrühkarzinom im Vergleich zu anderen Tumorarten mit einer 5-Jahresüberlebensrate von über 90% eine gute Prognose aufweist und 2-20% aller Magenkarzinome ausmacht. Dabei konnte gezeigt werden, dass es gehäuft bei Männern mit einem Altersgipfel von im Mittel 69 Jahren vorkommt und in immer mehr proximal gelegenen Abschnitten des Magens sowie mit über 90% in der Mehrzahl der Fälle als Adenokarzinom anzufinden ist.

Das Metastasierungsrisiko geht laut Literaturangaben eher vom diffusen Typ nach Laurén aus und steigt bei Befall der Submucosa, Alter und Geschlecht sind davon unabhängige Faktoren. Betrachtet man die Prognose dieser Erkrankung, so gelten zum eine das anatomische Ausmaß wie Wandbefall, positive Lymphknotenmetastasen und eine proximale Lage des Tumors als negative Faktoren. Zum anderen haben ältere Patienten oder Patienten mit histologischen Merkmalen wie schlechte Differenzierung, diffuses Wachstumsmuster nach Laurén und Tumoren vom Typ der Siegelringkarzinome eine kürzere Lebenserwartung.

Bei den Operationsmethoden gehen die Meinungen stark auseinander. Während vor allem in Japan die totale Gastrektomie mit einer generellen Durchführung an D2-Dissektionen als Goldstandart betrachtet wird, kommen in westlichen Ländern immer mehr minimalinvasive Methoden mit eingeschränkten oder gar ohne jegliche Lymphknotenentfernung zum Einsatz. Das Ausmaß der adäquaten Lymphknotendissektion und der Nutzen operativer Erweiterungen sind dabei immer noch Gegenstand der Diskussionen.

Die Untersuchung dieses Patientenkollektivs war Gegenstand vorliegender Studie. Dazu wurden 333 Patientendaten aus den Jahren 1979 bis 2003 aus der Magendatenbank der Ludwig-Maximilians-Universität erfasst und mit Hilfe der SPSS Software ausgewertet. Ziel dieser Studie war es, wichtige prognostische Faktoren zu ermitteln sowie der Frage nach der adäquaten chirurgischen Therapie nachzugehen.

Dabei konnten die in der Literatur beschriebenen epidemiologischen und histologischen Daten weitgehend bestätigt werden. Die 5-Jahresüberlebensrate lag mit 89% im westlichen Durchschnitt, der Anteil an Frühkarzinomen an der gesamten Magendatenbank entsprach mit 13,3% den Angaben vorheriger Studien. Männer waren mit 59,2% 1,5-mal so häufig betroffen wie Frauen, der Altersdurchschnitt betrug 61,7 Jahre. Das „Wandern des Tumors nach proximal“ konnte anhand diese Patientenkollektivs im Zeitverlauf bestätigt werden, obgleich noch immer die Anzahl medial und distal gelegener Tumoren vorherrscht. Mit 71% befindet

sich der Prozentsatz an Adenokarzinomen zwar unter den anderen Angaben im niedrigen Bereich, machte jedoch auch hier mit Abstand den größten Anteil aller Fälle aus.

Auch in diesen Untersuchungen konnte kein Zusammenhang zwischen Alter oder Geschlecht und Metastasierungsrisiko ermittelt werden. Im Gegensatz zur allgemeinen Annahme bestand jedoch auch kein erhöhtes Risiko für Metastasen beim diffusen Typ nach Laurén, anders als beim Wandbefall. Hier bestätigten die vorliegenden Daten die Zunahme der Metastasierungshäufigkeit bei Befall der Submucosa.

Als prognostisch ungünstig erwiesen sich in dieser Studie hohes Alter der Patienten, schlechter Differenzierungsgrad des Tumors und der Befall von Lymphknoten. Gegenätzlich zu den Angaben aus der Literatur wiesen jedoch Patienten mit einer proximalen Lage des Tumors, diffusem Wachstumsmuster nach Laurén und Siegelringkarzinomen eine bessere Überlebensrate auf als deren Vergleichsgruppen. Bei den letzten drei Parametern fanden sich jedoch bei genauer Untersuchung in der Gruppe mit dem besseren Survival eine Häufung an durchgeführten D2-Lymphknotendissektionen sowie bei der Laurén-Klassifikation und der histologischen Einteilung nach WHO zusätzlich auch eine häufiger durchgeführte totale Gastrektomie.

Zwei Drittel des gesamten Patientenkollektivs wurde total gastrektomiert während ein Drittel subtotal reseziert wurde. Dabei stellte sich eine bessere Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten nach einer totalen Gastrektomie heraus wobei auch die Anzahl an Komplikationen bei dieser Operationsmethode höher war als bei den subtotalen Resektionen und der Prozentsatz an Rezidiven bei beiden Gruppen gleich hoch war.

Dagegen unterzogen sich 69,8% der Fälle einer D2-Lymphknotendissektion, die Daten dieser Patienten stammen hauptsächlich aus dem Zeitraum nach 1990 und wurden in 64% der Fälle im Zuge einer totalen Gastrektomie durchgeführt. Diese Patienten zeigten eine signifikant höhere Überlebensrate als die Patienten ohne Lymphknotendissektion. Weder die Anzahl an postoperativen Komplikationen noch die Rate der Hospitalitätsletalität war in diesem Kollektiv erhöht. Die Durchführung einer D2-Lymphknotendissektion erwies sich in dieser Studie als der einzige unabhängige Prognosefaktor.

Bei der Untersuchung der operativen Erweiterungen, die in 30,8% der Fälle durchgeführt wurden, erlitten fast die Hälfte dieser Patienten postoperative Komplikationen. Trotz einer deutlich besseren Überlebenswahrscheinlichkeit ist diese chirurgische Maßnahme aufgrund der signifikant höheren Rate an postoperativen Komplikationen eher kritisch zu sehen.

Schlußfolgernd für die Klinik bestätigen vorliegende Untersuchungen bei der Wahl der adäquaten Operationsmethode die totale Gastrektomie und vor allem die D2-Lymphknotendissektion als die adäquate Behandlungsform des Magenfrühkarzinoms.

VII. Literaturverzeichnis

1. Abe N, Mori T, Takeuchi H, Yoshida T, Ohki A, Ueki H, Yanagida O, Masaki T, Sugiyama M, Atomi Y: Laparoscopic lymph node dissection after endoscopic submucosal dissection: a novel and minimally invasive approach to treating early-stage gastric cancer. *Am J Surg* 2005;190:496-503.
2. Abe N, Watanabe T, Suzuki K, Machida H, Toda H, Nakaya Y, Masaki T, Mori T, Sugiyama M, Atomi Y: Risk factors predictive of lymph node metastasis in depressed early gastric cancer. *Am J Surg* 2002;183:168-172.
3. Abe S, Yoshimura H, Nagaoka S, Monden N, Kinugasa S, Nagasue N, Nakamura T: Long-term results of operation for carcinoma of the stomach in T1/T2 stages: critical evaluation of the concept of early carcinoma of the stomach. *J Am Coll Surg* 1995;181:389-396.
4. Adachi Y, Kamakura T, Mori M, Baba H, Maehara Y, Sugimachi K: Prognostic significance of the number of positive lymph nodes in gastric carcinoma. *Br J Surg* 1994;81:414-416.
5. Adam YG, Efron G: Trends and controversies in the management of carcinoma of the stomach. *Surg Gynecol Obstet* 1989;169:371-385.
6. Akoh JA, Macintyre IM: Improving survival in gastric cancer: review of 5-year survival rates in English language publications from 1970. *Br J Surg* 1992;79:293-299.
7. Alberts SR, Cervantes A, van de Velde CJ: Gastric cancer: epidemiology, pathology and treatment. *Ann Oncol* 2003;14 Suppl 2:ii31-36.
8. Baba H, Maehara Y, Takeuchi H, Inutsuka S, Okuyama T, Adachi Y, Akazawa K, Sugimachi K: Effect of lymph node dissection on the prognosis in patients with node-negative early gastric cancer. *Surgery* 1995;117:165-169.
9. Basili G, Nesi G, Barchielli A, Manetti A, Biliotti G: Pathologic features and long-term results in early gastric cancer: report of 116 cases 8-13 years after surgery. *World J Surg* 2003;27:149-152.
10. Bittorf BR, Gunther F, Merkel S, Horbach T, Hohenberger W, Gunther K: D3 versus D2 dissection in stomach carcinoma. A case-control study of postoperative morbidity, survival and early oncologic outcome. *Chirurg* 2002;73:336-347.
11. Blot WJ, Devesa SS, Kneller RW, Fraumeni JF, Jr.: Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *Jama* 1991;265:1287-1289.
12. Bollschweiler E, Boettcher K, Hoelscher AH, Sasako M, Kinoshita T, Maruyama K, Siewert JR: Is the prognosis for Japanese and German patients with gastric cancer really different? *Cancer* 1993;71:2918-2925.

13. Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, van de Velde CJ, Welvaart K, Songun I, Meyer S, Plukker JT, Van Elk P, Obertop H, Gouma DJ, van Lanschot JJ, Taat CW, de Graaf PW, von Meyenfeldt MF, Tilanus H: Extended lymph-node dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 1999;340:908-914.
14. Borie F, Millat B, Fingerhut A, Hay JM, Fagniez PL, De Saxce B: Lymphatic involvement in early gastric cancer: prevalence and prognosis in France. *Arch Surg* 2000;135:1218-1223.
15. Borie F, Rigau V, Fingerhut A, Millat B: Prognostic factors for early gastric cancer in France: Cox regression analysis of 332 cases. *World J Surg* 2004;28:686-691.
16. Borrmann: Geschwülste des Magens und Duodenums. In: *Handbuch der speziellen Pathologischen Anatomie und Histologie*. Springer Verlag 1926.
17. Bottcher K, Siewert JR, Roder JD, Busch R, Hermanek P, Meyer HJ: Risk of surgical therapy of stomach cancer in Germany. Results of the German 1992 Stomach Cancer Study. German Stomach Cancer Study Group ('92). *Chirurg* 1994;65:298-306.
18. Breaux JR, Bringaze W, Chappuis C, Cohn I, Jr.: Adenocarcinoma of the stomach: a review of 35 years and 1,710 cases. *World J Surg* 1990;14:580-586.
19. Bruch HP, Schwandner O, Keller R: Limitations of laparoscopic visceral surgery in oncology. *Chirurg* 2003;74:290-300.
20. Coleman MP, Esteve J, Damiecki P, Arslan A, Renard H: Trends in cancer incidence and mortality. *IARC Sci Publ* 1993:1-806.
21. Correa P, Houghton J: Carcinogenesis of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 2007;133:659-672.
22. Craanen ME, Dekker W, Ferwerda J, Blok P, Tytgat GN: Early gastric cancer: a clinicopathologic study. *J Clin Gastroenterol* 1991;13:274-283.
23. Cuschieri A, Weeden S, Fielding J, Bancewicz J, Craven J, Joypaul V, Sydes M, Fayers P: Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial. Surgical Co-operative Group. *Br J Cancer* 1999;79:1522-1530.
24. Custureri F, D'Orazi V, Peparini N, Gabatel R, Urciuoli P, Patrizi G, Redler A, Di Matteo G: Choice of the surgical treatment in early gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 2004;51:1210-1214.
25. Degiuli M, Calvo F: Survival of early gastric cancer in a specialized European center. Which lymphadenectomy is necessary? *World J Surg* 2006;30:2193-2203.
26. Fatouros M, Roukos DH, Lorenz M, Arampatzis I, Hottentrott C, Encke A, Kappas AM: Impact of spleen preservation in patients with gastric cancer. *Anticancer Res* 2005;25:3023-3030.
27. Fenoglio-Preiser CM, Wang J, Stemmermann GN, Noffsinger A: TP53 and gastric carcinoma: a review. *Hum Mutat* 2003;21:258-270.

28. Folli S, Dente M, Dell'Amore D, Gaudio M, Nanni O, Saragoni L, Vio A: Early gastric cancer: prognostic factors in 223 patients. *Br J Surg* 1995;82:952-956.
29. Folli S, Morgagni P, Roviello F, De Manzoni G, Marrelli D, Saragoni L, Di Leo A, Gaudio M, Nanni O, Carli A, Cordiano C, Dell'Amore D, Vio A: Risk factors for lymph node metastases and their prognostic significance in early gastric cancer (EGC) for the Italian Research Group for Gastric Cancer (IRGGC). *Jpn J Clin Oncol* 2001;31:495-499.
30. Furukawa H, Hiratsuka M, Imaoka S, Ishikawa O, Kabuto T, Sasaki Y, Kameyama M, Ohigashi H, Nakano H, Yasuda T, Murata K: Phase II study of limited surgery for early gastric cancer: segmental gastric resection. *Ann Surg Oncol* 1999;6:166-170.
31. Gabbert HE, Meier S, Gerharz CD, Hommel G: Tumor-cell dissociation at the invasion front: a new prognostic parameter in gastric cancer patients. *Int J Cancer* 1992;50:202-207.
32. Gotoda T, Yanagisawa A, Sasako M, Ono H, Nakanishi Y, Shimoda T, Kato Y: Incidence of lymph node metastasis from early gastric cancer: estimation with a large number of cases at two large centers. *Gastric Cancer* 2000;3:219-225.
33. Grise K, McFadden D: Gastric cancer: three decades of surgical management. *Am Surg* 1998;64:930-933.
34. Guadagni S, de Manzoni G, Catarci M, Valenti M, Amicucci G, De Bernardinis G, Cordiano C, Carboni M, Maruyama K: Evaluation of the Maruyama computer program accuracy for preoperative estimation of lymph node metastases from gastric cancer. *World J Surg* 2000;24:1550-1558.
35. Guadagni S, Reed PI, Johnston BJ, De Bernardinis G, Catarci M, Valenti M, di Orio F, Carboni M: Early gastric cancer: follow-up after gastrectomy in 159 patients. *Br J Surg* 1993;80:325-328.
36. Gunji Y, Suzuki T, Hori S, Hayashi H, Matsubara H, Shimada H, Ochiai T: Prognostic significance of the number of metastatic lymph nodes in early gastric cancer. *Dig Surg* 2003;20:148-153.
37. Habu H, Takeshita K, Sunagawa M, Endo M: Lymph node metastasis in early gastric cancer. *Int Surg* 1986;71:244-247.
38. Hartgrink HH, van de Velde CJ, Putter H, Bonenkamp JJ, Klein Kranenbarg E, Songun I, Welvaart K, van Krieken JH, Meijer S, Plukker JT, van Elk PJ, Obertop H, Gouma DJ, van Lanschot JJ, Taat CW, de Graaf PW, von Meyenfeldt MF, Tilanus H, Sasako M: Extended lymph node dissection for gastric cancer: who may benefit? Final results of the randomized Dutch gastric cancer group trial. *J Clin Oncol* 2004;22:2069-2077.
39. Hayes N, Karat D, Scott DJ, Raimes SA, Griffin SM: Radical lymphadenectomy in the management of early gastric cancer. *Br J Surg* 1996;83:1421-1423.
40. Hermanek P: Tumors of the gastrointestinal tract and the pancreas: histopathology, staging and prognosis. *Anticancer Res* 1999;19:2393-2396.

41. Hioki K, Nakane Y, Yamamoto M: Surgical strategy for early gastric cancer. *Br J Surg* 1990;77:1330-1334.
42. Hochwald SN, Brennan MF, Klimstra DS, Kim S, Karpeh MS: Is lymphadenectomy necessary for early gastric cancer? *Ann Surg Oncol* 1999;6:664-670.
43. Huang JQ, Sridhar S, Chen Y, Hunt RH: Meta-analysis of the relationship between *Helicobacter pylori* seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology* 1998;114:1169-1179.
44. Ichikura T, Chochi K, Sugasawa H, Yaguchi Y, Sakamoto N, Takahata R, Kosuda S, Mochizuki H: Individualized surgery for early gastric cancer guided by sentinel node biopsy. *Surgery* 2006;139:501-507.
45. Itoh H, Oohata Y, Nakamura K, Nagata T, Mibu R, Nakayama F: Complete ten-year postgastrectomy follow-up of early gastric cancer. *Am J Surg* 1989;158:14-16.
46. JRCGC: General rules for gastric cancer study in surgery and pathology. *Jpn J Surg* 1981;11:127-138.
47. Kampschoer GH, Nakajima T, van de Velde CJ: Changing patterns in gastric adenocarcinoma. *Br J Surg* 1989;76:914-916.
48. Karpeh MS, Jr., Brennan MF: Gastric carcinoma. *Ann Surg Oncol* 1998;5:650-656.
49. Katai H, Sano T, Sasako M, Fukagawa T, Saka M: Update on surgery of gastric cancer: new procedures versus standard technique. *Dig Dis* 2004;22:338-344.
50. Katai H, Yoshimura K, Maruyama K, Sasako M, Sano T: Evaluation of the New International Union Against Cancer TNM staging for gastric carcinoma. *Cancer* 2000;88:1796-1800.
51. Kennedy BJ: The unified international gastric cancer staging classification system. *Scand. J. Gastroenterology* 1987;22:8.
52. Kikuchi S, Katada N, Sakuramoto S, Kobayashi N, Shima H, Watanabe M, Hiki Y: Survival after surgical treatment of early gastric cancer: surgical techniques and long-term survival. *Langenbecks Arch Surg* 2004;389:69-74.
53. Kim DY, Joo JK, Ryu SY, Kim YJ, Kim SK: Factors related to lymph node metastasis and surgical strategy used to treat early gastric carcinoma. *World J Gastroenterol* 2004;10:737-740.
54. Kitamura K: No survival benefit from combined pancreaticosplenectomy and total gastrectomy for gastric cancer. *Br J Surg* 1999;86:119-122.
55. Kitamura K, Yamaguchi T, Taniguchi H, Hagiwara A, Sawai K, Takahashi T: Analysis of lymph node metastasis in early gastric cancer: rationale of limited surgery. *J Surg Oncol* 1997;64:42-47.
56. Klein Kranenbarg E: Gastric cancer in the elderly. *Eur J Surg Oncol* 1998;24:384-390.

57. Kodera: Lack of benefit of combined pancreaticosplenectomy in D2 resection for proximal-third gastric carcinoma. *World J Surg* 1997;21:622-628.
58. Kunisaki C, Akiyama H, Nomura M, Matsuda G, Otsuka Y, Ono H, Nagahori Y, Hosoi H, Takahashi M, Kito F, Shimada H: Significance of long-term follow-up of early gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2006;13:363-369.
59. Kurihara N, Kubota T, Otani Y, Ohgami M, Kumai K, Sugiura H, Kitajima M: Lymph node metastasis of early gastric cancer with submucosal invasion. *Br J Surg* 1998;85:835-839.
60. Lauren P: The Two Histological Main Types of Gastric Carcinoma: Diffuse and So-Called Intestinal-Type Carcinoma. an Attempt at a Histo-Clinical Classification. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1965;64:31-49.
61. Lo SS, Wu CW, Chen JH, Li AF, Hsieh MC, Shen KH, Lin HJ, Lui WY: Surgical results of early gastric cancer and proposing a treatment strategy. *Ann Surg Oncol* 2007;14:340-347.
62. Maehara Y, Kusumoto T, Takahashi I, Kakeji Y, Baba H, Akazawa K, Sugimachi K: Predictive value of preoperative carcinoembryonic antigen levels for the prognosis of patients with well-differentiated gastric cancer. A multivariate analysis. *Oncology* 1994;51:234-237.
63. Maehara Y, Okuyama T, Oshiro T, Baba H, Anai H, Akazawa K, Sugimachi K: Early carcinoma of the stomach. *Surg Gynecol Obstet* 1993;177:593-597.
64. Maehara Y, Orita H, Moriguchi S, Emi Y, Haraguchi M, Sugimachi K: Lower survival rate for patients under 30 years of age and surgically treated for gastric carcinoma. *Br J Cancer* 1991;63:1015-1017.
65. Maehara Y, Orita H, Okuyama T, Moriguchi S, Tsujitani S, Korenaga D, Sugimachi K: Predictors of lymph node metastasis in early gastric cancer. *Br J Surg* 1992;79:245-247.
66. Maruyama K, Gunven P, Okabayashi K, Sasako M, Kinoshita T: Lymph node metastases of gastric cancer. General pattern in 1931 patients. *Ann Surg* 1989;210:596-602.
67. Maruyama K, Okabayashi K, Kinoshita T: Progress in gastric cancer surgery in Japan and its limits of radicality. *World J Surg* 1987;11:418-425.
68. Meimarakis G, Winter H, Assmann I, Kopp R, Lehn N, Kist M, Stolte M, Jauch KW, Hatz RA: *Helicobacter pylori* as a prognostic indicator after curative resection of gastric carcinoma: a prospective study. *Lancet Oncol* 2006;7:211-222.
69. Mita T, Shimoda T: Risk factors for lymph node metastasis of submucosal invasive differentiated type gastric carcinoma: clinical significance of histological heterogeneity. *J Gastroenterol* 2001;36:661-668.
70. Miyahara R, Niwa Y, Matsuura T, Maeda O, Ando T, Ohmiya N, Itoh A, Hirooka Y, Goto H: Prevalence and prognosis of gastric cancer detected by screening in a large

- Japanese population: Data from a single institute over 30 years. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:1435-1442.
71. Morgagni P, Saragoni L, Scarpi E, Zattini PS, Zaccaroni A, Morgagni D, Bazzocchi F: Lymph node micrometastases in early gastric cancer and their impact on prognosis. *World J Surg* 2003;27:558-561.
 72. Morita D, Tsuda H, Ichikura T, Kimura M, Aida S, Kosuda S, Inazawa J, Mochizuki H, Matsubara O: Analysis of Sentinel Node Involvement in Gastric Cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007.
 73. Mura G, Vagliasindi A, Framarini M, Mazza P, Solfrini G, Verdecchia GM: The sentinel node biopsy in early gastric cancer: a preliminary study. *Langenbecks Arch Surg* 2006;391:113-117.
 74. Nakajima T: Gastric cancer treatment guidelines in Japan. *Gastric Cancer* 2002;5:1-5.
 75. Nakamura K, Morisaki T, Sugitani A, Ogawa T, Uchiyama A, Kinukawa N, Tanaka M: An early gastric carcinoma treatment strategy based on analysis of lymph node metastasis. *Cancer* 1999;85:1500-1505.
 76. Nakamura K, Ueyama T, Yao T, Xuan ZX, Ambe K, Adachi Y, Yakeishi Y, Matsukuma A, Enjoji M: Pathology and prognosis of gastric carcinoma. Findings in 10,000 patients who underwent primary gastrectomy. *Cancer* 1992;70:1030-1037.
 77. Nakane Y, Okamura S, Boku T, Okusa T, Tanaka K, Hioki K: Prognostic differences of adenocarcinoma arising from the cardia and the upper third of the stomach. *Am Surg* 1993;59:423-429.
 78. Namieno T, Koito K, Higashi T, Shimamura T, Yamashita K, Sato N, Kondo Y: Assessing the suitability of gastric carcinoma for limited resection: histologic differentiation of endoscopic biopsy. *World J Surg* 1998;22:865-868.
 79. Nekarda H, Schmitt M, Ulm K, Wenninger A, Vogelsang H, Becker K, Roder JD, Fink U, Siewert JR: Prognostic impact of urokinase-type plasminogen activator and its inhibitor PAI-1 in completely resected gastric cancer. *Cancer Res* 1994;54:2900-2907.
 80. Nishi M, Ishihara S, Nakajima T, Ohta K, Ohyama S, Ohta H: Chronological changes of characteristics of early gastric cancer and therapy: experience in the Cancer Institute Hospital of Tokyo, 1950-1994. *J Cancer Res Clin Oncol* 1995;121:535-541.
 81. Noguchi Y, Imada T, Matsumoto A, Coit DG, Brennan MF: Radical surgery for gastric cancer. A review of the Japanese experience. *Cancer* 1989;64:2053-2062.
 82. Oda I, Saito D, Tada M, Iishi H, Tanabe S, Oyama T, Doi T, Otani Y, Fujisaki J, Ajioka Y, Hamada T, Inoue H, Gotoda T, Yoshida S: A multicenter retrospective study of endoscopic resection for early gastric cancer. *Gastric Cancer* 2006;9:262-270.
 83. Ohdaira H, Nimura H, Mitsumori N, Takahashi N, Kashiwagi H, Yanaga K: Validity of modified gastrectomy combined with sentinel node navigation surgery for early gastric cancer. *Gastric Cancer* 2007;10:117-122.

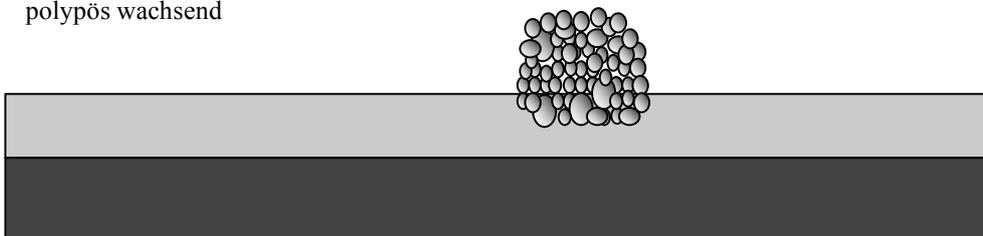
84. Okabayashi T, Kobayashi M, Sugimoto T, Okamoto K, Hokimoto N, Araki K: Clinicopathological investigation of early gastric carcinoma; is less invasive surgery right for early gastric carcinoma? *Hepatogastroenterology* 2007;54:609-612.
85. Otsuji E, Kuriu Y, Ichikawa D, Okamoto K, Hagiwara A, Yamagishi H: Tumor recurrence and its timing following curative resection of early gastric carcinoma. *Anticancer Res* 2003;23:3499-3503.
86. Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, Chang Y, Vogelman JH, Orentreich N, Sibley RK: *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1991;325:1127-1131.
87. Popiela T, Kulig J, Kolodziejczyk P, Sierzega M: Long-term results of surgery for early gastric cancer. *Br J Surg* 2002;89:1035-1042.
88. Powell J, McConkey CC: Increasing incidence of adenocarcinoma of the gastric cardia and adjacent sites. *Br J Cancer* 1990;62:440-443.
89. Ranaldi R, Santinelli A, Verdolini R, Rezai B, Mannello B, Bearzi I: Long-term follow-up in early gastric cancer: evaluation of prognostic factors. *J Pathol* 1995;177:343-351.
90. Rosivatz E, Becker I, Specht K, Fricke E, Luber B, Busch R, Hofler H, Becker KF: Differential expression of the epithelial-mesenchymal transition regulators snail, SIP1, and twist in gastric cancer. *Am J Pathol* 2002;161:1881-1891.
91. Roukos DH: Current advances and changes in treatment strategy may improve survival and quality of life in patients with potentially curable gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 1999;6:46-56.
92. Roviello F, Rossi S, Marrelli D, Pedrazzani C, Corso G, Vindigni C, Morgagni P, Saragoni L, de Manzoni G, Tomezzoli A: Number of lymph node metastases and its prognostic significance in early gastric cancer: a multicenter Italian study. *J Surg Oncol* 2006;94:275-280; discussion 274.
93. Ruge M, Sonogo F, Panozzo M, Baffa R, Rubio J, Jr., Farinati F, Nitti D, Ninfo V, Ming SC: Pathology and ploidy in the prognosis of gastric cancer with no extranodal metastasis. *Cancer* 1994;73:1127-1133.
94. Sano T, Hollowood A: Early gastric cancer: diagnosis and less invasive treatments. *Scand J Surg* 2006;95:249-255.
95. Sano T, Katai H, Sasako M, Maruyama K: One thousand consecutive gastrectomies without operative mortality. *Br J Surg* 2002;89:123.
96. Sarbia M, Becker KF, Hofler H: Pathology of upper gastrointestinal malignancies. *Semin Oncol* 2004;31:465-475.
97. Schmid A, Kremer B: Surgical principles in stomach carcinoma. *Chirurg* 2000;71:974-986.

98. Schmitz-Moormann P, Hermanek P, Himmelmann GW: Morphological predictors of survival in early and advanced gastric carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 1992;118:296-302.
99. Seto Y, Nagawa H, Muto T: Impact of lymph node metastasis on survival with early gastric cancer. *World J Surg* 1997;21:186-189; discussion 190.
100. Shimada S, Yagi Y, Honmyo U, Shiomori K, Yoshida N, Ogawa M: Involvement of three or more lymph nodes predicts poor prognosis in submucosal gastric carcinoma. *Gastric Cancer* 2001;4:54-59.
101. Shimoyama S, Seto Y, Yasuda H, Mafune K, Kaminishi M: Concepts, rationale, and current outcomes of less invasive surgical strategies for early gastric cancer: data from a quarter-century of experience in a single institution. *World J Surg* 2005;29:58-65.
102. Siewert JR: Benefits of D2 Lymph node dissection for patients with gastric cancer and pN0 and pN1 lymph node metastases. *Br J Surg* 1996;83:1144-1147.
103. Siewert JR, Bottcher K, Stein HJ, Roder JD: Relevant prognostic factors in gastric cancer: ten-year results of the German Gastric Cancer Study. *Ann Surg* 1998;228:449-461.
104. Siewert JR, Fink U, Sendler A, Becker K, Bottcher K, Feldmann HJ, Hofler H, Mueller J, Molls M, Nekarda H, Roder JD, Stein HJ: Gastric Cancer. *Curr Probl Surg* 1997;34:835-939.
105. Skoropad V, Berdov B, Zagrebin V: Clinicopathological features and outcome of surgical treatment of 149 patients with early (pT1) gastric cancer. *Onkologie* 2005;28:247-252.
106. Sobin LH, Fleming ID: TNM Classification of Malignant Tumors, fifth edition (1997). Union Internationale Contre le Cancer and the American Joint Committee on Cancer. *Cancer* 1997;80:1803-1804.
107. Stout: A Superficial spreading type of carcinoma of the stomach. *Achieves of Surgery* 1942;44:651-657.
108. Sue-Ling HM, Martin I, Griffith J, Ward DC, Quirke P, Dixon MF, Axon AT, McMahon MJ, Johnston D: Early gastric cancer: 46 cases treated in one surgical department. *Gut* 1992;33:1318-1322.
109. Suzuki H, Gotoda T, Sasako M, Saito D: Detection of early gastric cancer: misunderstanding the role of mass screening. *Gastric Cancer* 2006;9:315-319.
110. Tamura G, Yin J, Wang S, Fleisher AS, Zou T, Abraham JM, Kong D, Smolinski KN, Wilson KT, James SP, Silverberg SG, Nishizuka S, Terashima M, Motoyama T, Meltzer SJ: E-Cadherin gene promoter hypermethylation in primary human gastric carcinomas. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:569-573.
111. Tsujitani S, Oka S, Saito H, Kondo A, Ikeguchi M, Maeta M, Kaibara N: Less invasive surgery for early gastric cancer based on the low probability of lymph node metastasis. *Surgery* 1999;125:148-154.

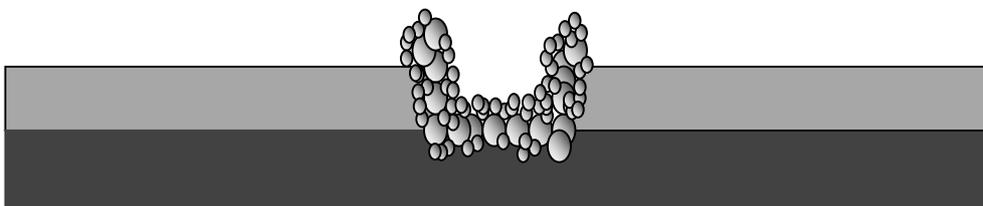
112. UICC: TNM Classification of Malignant Tumors 4th ed. 1987.
113. Viste A, Svanes K, Janssen CW, Jr., Maartmann-Moe H, Soreide O: Prognostic importance of radical lymphadenectomy in curative resections for gastric cancer. *Eur J Surg* 1994;160:497-502.
114. Wang CS, Hsueh S, Chao TC, Jeng LB, Jan YY, Chen SC, Hwang TL, Chen PC, Chen MF: Prognostic study of gastric cancer without serosal invasion: reevaluation of the definition of early gastric cancer. *J Am Coll Surg* 1997;185:476-480.
115. Whiting JL, Fielding JW: Radical surgery for early gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 1998;24:263-266.
116. Wu CY, Chen JT, Chen GH, Yeh HZ: Lymph node metastasis in early gastric cancer: a clinicopathological analysis. *Hepatogastroenterology* 2002;49:1465-1468.
117. Yamada H, Nihei Z, Yamashita T, Shirota Y, Ichikawa W, Sugihara K: Is lymphadenectomy needed for all submucosal gastric cancers? *Eur J Surg* 2001;167:199-203.
118. Yamao T, Shirao K, Ono H, Kondo H, Saito D, Yamaguchi H, Sasako M, Sano T, Ochiai A, Yoshida S: Risk factors for lymph node metastasis from intramucosal gastric carcinoma. *Cancer* 1996;77:602-606.
119. Yang PC, Davis S: Epidemiological characteristics of adenocarcinoma of the gastric cardia and distal stomach in the United States, 1973-1982. *Int J Epidemiol* 1988;17:293-297.
120. Yasuda K, Adachi Y, Shiraishi N, Inomata M, Takeuchi H, Kitano S: Prognostic effect of lymph node micrometastasis in patients with histologically node-negative gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2002;9:771-774.
121. Yeoh KG: How do we improve outcomes for gastric cancer? *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:970-972.
122. Yoshimori M: The natural history of early gastric cancer. *Jpn J Clin Oncol* 1989;19:89-93.
123. Zheng T, Mayne ST, Holford TR, Boyle P, Liu W, Chen Y, Mador M, Flannery J: The time trend and age-period-cohort effects on incidence of adenocarcinoma of the stomach in Connecticut from 1955-1989. *Cancer* 1993;72:330-340.

VIII. Anhang

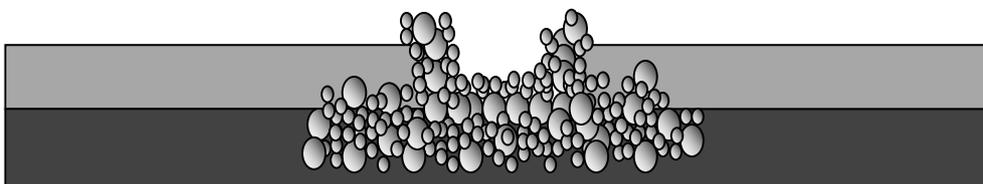
polypös wachsend



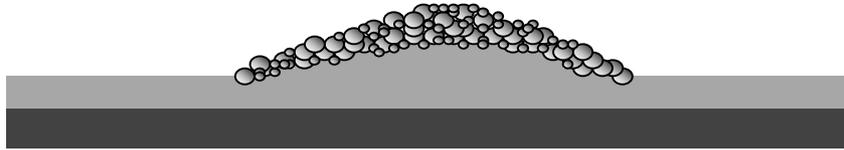
ulzerierend wachsend



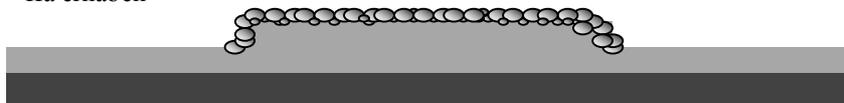
ulzerös-infiltrierend wachsend



Anhang I: Makroskopische Typisierung nach Borrmann

I vorgewölbte Form**II oberflächliche Form**

IIa erhaben



IIb eben



IIc eingesenkt

**III exkavierte Form**

Anhang II: Klassifikation des Magenfrühkarzinoms nach Empfehlungen der JRSGC

Kurzfassung Magen UICC TNM/ pTNM-Klassifikation 1987

T1	Lamina propria, Submucosa
T2	Muscularis propria, Subserosa
T2a	Muscularis propria
T2b	Subserosa
T3	Penetration der Serosa
T4	Nachbarstrukturen
N1	Metastasen in perigastrischen Lymphnoten innerhalb 3 cm vom Rand des Primärtumors
N2	Metastasen perigastrischer Lymphknoten weiter als 3 cm vom Rand des Primärtumors oder in Lymphknoten entlang der Aa. gastrica sinistra, hepatica communis, lienalis oder coeliaca

Anhang III: pTNM-Klassifikation 1987

Kurzfassung Magen UICC TNM/ pTNM-Klassifikation 2002

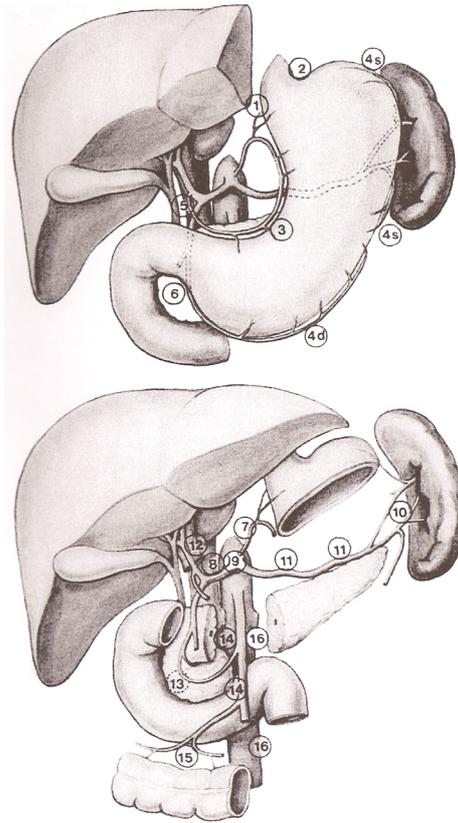
T1	Lamina propria, Submucosa
T2	Muscularis propria, Subserosa
T2a	Muscularis propria
T2b	Subserosa
T3	Penetration der Serosa
T4	Nachbarstrukturen
N1	1-6 Lymphknoten
N2	7-15 Lymphknoten
N3	> 15 Lymphknoten

Anhang IV: pTNM-Klassifikation 2002

Stadiengruppierung Magen UICC

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1	N0	M0
Stadium IB	T1	N1	M0
	T2a/b	N1	M0
Stadium II	T1	N2	M0
	T2a/b	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadium IIIa	T2a/b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
Stadium IIIb	T3	N2	M0
Stadium IV	T4	N1, N2, N3	M0
	T1, T2, T3	N3	M0
	Jedes T	Jedes N	M1

Anhang V: UICC-Klassifikation des Magenkarzinoms



Anhang VI: Die Lymphknotenstationen des Magens
 (aus: Journal of Clinical Oncology, Volume 22, Number 11, June 1,
 2004, p 2069)

IX. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Florian Löhe für die Überlassung des Themas, das Interesse am Fortgang der Arbeit und die hilfreiche und vor allem spontane Betreuung während der Erstellung der Arbeit.

Ebenso danken möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Karl-Walter Jauch, der es mir ermöglichte, meine Forschungstätigkeit in der Klinik für Chirurgie der Ludwig-Maximilians-Universität München durchzuführen.

Für die Hilfe besonders zu Beginn der Arbeit danke ich Herrn Dr. med. Uwe Grützner.

Besonders möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Gustav Schelling für die spontane und hilfsbereite Unterstützung zu sämtliche Fragen der statistischen Auswertung bedanken.

Ebenso gilt dieser Dank Herrn Dr. med. Boris Schlenker für seine allzeit geduldige und kompetente Hilfe bei allen Software-Problemen, die mir in vielen Phasen der Entstehung dieser Arbeit sehr geholfen hat.

Für die Hilfe bei vielen großen und kleinen Fragen während meines gesamten Studiums danke ich meinem Bruder Christian.

Meine besondere Dankbarkeit jedoch gilt meinen Eltern und meiner Familie für jegliche Unterstützung und Hilfe, ohne die mein bisheriger Weg nicht möglich gewesen wäre.

X. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Monika Gratzke
 Geburtsdatum: 28. September 1979
 Geburtsort: Friedrichshafen am Bodensee
 Familienstand: Ledig
 Eltern: Dres med. Eva-Maria und Peter Gratzke

Schulbildung

1986-1989 Grundschole Rosenheim
 1989-1999 Ignaz-Günther-Gymnasium, Rosenheim

Hochschulausbildung

1999-2006 **Ludwig-Maximilians-Universität, München**
 Studium der Humanmedizin
 2002 Ärztliche Vorprüfung
 2003 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
 2005 Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
 2006 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
 Gesamtnote: 1,67

Praktika

08/ 2002 **Universitätsklinikum Charité, Berlin**
 Famulatur in der Klinik für Herzchirurgie
 09/ 2002 **Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Wien**
 Famulatur in der Abteilung für Chirurgie
 08/ 2003 **Praxis Dr. med. Heck, Freiburg**
 Famulatur im Bereich der Allgemeinmedizin
 08/ 2004 **University of California, San Francisco**
 Famulatur im Bereich der Radiologie
 04-05/ 2005 **Mount Sinai Hospital, New York**
 Praktisches Jahr, 1. Tertial: Abteilung für Innere Medizin
 06-07/ 2005 **Singapore General Hospital, Singapur**
 Praktisches Jahr, 1. Tertial: Abteilung für Innere Medizin
 08-09/ 2005 **Städt. Krankenhaus München-Harlaching**
 Praktisches Jahr, 2. Tertial: Abteilung für Chirurgie
 10-11/ 2005 **Spital Lachen am Zürichsee, Schweiz**
 Praktisches Jahr, 2. Tertial: Abteilung für Chirurgie
 12/ 2005- 03/2006 **Klinikum der LMU München**
 Praktisches Jahr, 3. Tertial: Abteilung für Anästhesiologie

Berufliche Tätigkeit

Seit 07/ 2006 Assistenzärztin in der Klinik für Anästhesiologie
Klinikum der LMU München, Großhadern