Universitätsklinikum Ulm Zentrum für Chirurgie
Abteilung für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Christoph Michalski

Untersuchungen zum Wert der Lymphknotendissektion beim Magenkarzinom

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Zahnmedizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

von

Anita Roch
geboren in Ulm

2022

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Marko Kornmann
2. Berichterstatter: Prof. Dr. Benjamin Walter

Tag der Promotion: 25.05.2023

Meinem Vater Rainer Daubner gewidmet

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

1 Einleitung 4

1.1 Epidemiologie des Magenkarzinoms 4

1.2 Risikofaktoren 4

1.3 Diagnostik 5

1.4 Klassifikation und Stadieneinteilung 6

1.5 Therapie 10

1.5.1 Therapie in Abhängigkeit der Tumorlokalisation 11

1.5.2 Therapie in Abhängigkeit des Subtyps nach Laurén 12

1.5.3 Therapie in Abhängigkeit des Stagings 12

1.5.4 Lymphknotendissektion 14

1.6 Fragestellung 16

2 Material und Methoden 17

2.1 Studienform 17

2.2 Ethikantrag 17

2.3 Beobachtungszeitraum 17

2.4 Patientenkollektiv 17

2.5 Untersuchte Parameter 18

2.5.1 Body-Mass-Index und Risikogruppen 19

2.5.2 Histologie und Pathologie 21

2.5.3 Regressionsgrad nach Becker 22

2.5.4 postoperative Komplikationen 23

2.5.5 Metastasen und Rezidive 23

2.5.6 Vitalstatus 24

2.5.7 Befall der untersuchten Lymphknoten 24

2.6 Datenerhebung ... 25
2.7 Statistische Verfahren ... 25
2.7.1 Kaplan-Meier-Methode ... 25
2.7.2 Log-Rank-Test ... 25
3 Ergebnisse ... 26
3.1 Alter bei Operation und Body-Mass-Index ... 26
3.2 Lokalisation der Tumoren ... 28
3.3 UICC-Stadium (Union internationale contre le cancer) ... 29
3.4 Laurén-Typen ... 31
3.5 Grading ... 32
3.6 Neoadjuvante Chemotherapie ... 33
3.7 Operation ... 35
3.8 R-Status ... 36
3.9 adjuvante Chemotherapie ... 36
3.10 Komplikationen ... 37
3.11 Fernmetastasen ... 39
3.12 Lymphknoten ... 40
3.13 Überleben ... 44
4 Diskussion ... 49
4.1 Methodische Diskussion ... 50
4.2 Diskussion der Ergebnisse ... 51
4.3 Klinische Schlussfolgerungen ... 59
5 Zusammenfassung ... 61
6 Literaturverzeichnis ... 63
7 Anhang ... 70
8 Danksagung ... 76
9 Lebenslauf ... 77

Abkürzungsverzeichnis

AJCC	American Joint Committee on Cancer
ASA	American Society of Anesthesiologists
BMI	Body-Mass-Index
bzw.	beziehungsweise
c	klinisch
C16.x	Bösartige Neubildung des Magens (x: Lokalisation)
ca.	zirka
CCCU	Comprehensive Cancer Center Ulm
cm	Zentimeter
CREDOS	Cancer Retrieval Evaluation and Documentation System
FLOT	5-Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin, Taxan
H. pylori	Helicobacter pylori
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
kg	Kilogramm
m	Meter
n	Anzahl
p	pathologisch
p-Wert	Signifikanzwert
TNM	Tumor, Nodes, Metastases
UICC	Union internationale contre le cancer

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie des Magenkarzinoms

Weltweit gehören das Magenkarzinom und Karzinome des ösophagogastralen Übergangs zu den häufigsten tumorbedingten Todesursachen. Zwar ist in Deutschland und in anderen Industrienationen ein stetiger Rückgang der Erkrankungs- und Todesfälle zu verzeichnen, jedoch landet das Magenkarzinom bei den Krebserkrankungen auf Rang fünf bei männlichen Patienten und Rang sechs bei weiblichen Patienten. Am stärksten sind die Tumoren des Magenausgangs mit Lokalisation am Antrum und Pylorus zurückgegangen. Dieser Rückgang ist geschlechterunabhängig und in allen Altersstufen zu verzeichnen. Die Inzidenz des Magenkarzinoms liegt nach dem Stand von 2019 bei Männern bei 27,7/100.000 Einwohner/Jahr und bei Frauen bei 19,6/100.000 Einwohner/Jahr. Das Risiko, an einem Magenkarzinom zu erkranken, nimmt allgemein mit zunehmendem Alter zu und liegt bei Männern im Durchschnitt bei 72 Jahren und bei Frauen bei 75 Jahren [35]. Das Magenkarzinom macht ca. 1% aller Todesfälle in Deutschland aus und hat eine ungünstige Prognose, denn die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt für Männer nur 30-32% und für Frauen 33-34% [35; 42]. Die 5-Jahres-Überlebensrate bei Männern lag im Jahr 2017 bei nur 30%, Frauen überlebten demnach mit einer Wahrscheinlichkeit von 33% [35]. Für das Jahr 2018 ergab sich für Deutschland eine 5-Jahres-Überlebensrate von 34% bei Männern und 37% bei Frauen [42]. Die schlechte Prognose lässt sich unter anderem dadurch begründen, dass mehr als Dreiviertel der Patienten lange Zeit asymptomatisch bleiben [35] und die Diagnose bei einem Drittel der Fälle im bereits metastasiertem Stadium IV nach UICC-Einteilung (Union internationale contre le cancer) gestellt wird [42]. Auch bei kurativen Resektionen in Stadium II-III besteht eine schlechte 5-Jahres-Überlebensrate durch ein hohes Risiko für ein Lokalrezidiv, lymphogene Mikrometastasen oder organische Fernmetastasen. Dies stellt die Mediziner der versorgenden Disziplinen vor große Herausforderungen [34].

1.2 Risikofaktoren

Zu den Risikofaktoren des Magenkarzinoms zählt in erster Linie eine bakterielle Infektion des Magens mit Helicobacter pylori (H. pylori) [35]. Seit 2009 ist H. pylori durch die World Health Organization (WHO) als Klasse I Karzinogen bestätigt,

nachdem es bereits 1994 als solches anerkannt wurde. H. pylori verursacht bei Besiedelung des Magens zunächst eine chronisch-aktive Typ-B-Gastritis, die sich bei einem Teil der Erkrankten zu einer atrophischen Gastritis, später einer intestinalen Metaplasie und letztlich zu einem Magenkarzinom entwickeln kann. Ob es zur Progression dieser Abfolge (Correa-Hypothese [37]) kommt, wird von Wirts-, Umwelt- und bakteriellen Virulenzfaktoren beeinflusst, ebenso von Ernährungsgewohnheiten. Insgesamt entstehen 89% der Magenkarzinome durch eine Infektion mit H. pylori [35]. Bis zu 9% der Magenkarzinome treten nach einer Infektion mit dem Eppstein-Barr-Virus auf [35]. Das Krebsrisiko wird außerdem durch Nikotin- und Alkoholabusus erhöht. Weitere Risikofaktoren sind ein hoher Fleischkonsum und der Verzehr großer Salzmengen, zum Beispiel durch konservierte Produkte, die eingesalzen wurden [42]. Ferner steht chronisches Sodbrennen und die gastroösophageale Refluxkrankheit im Verdacht, das Risiko eines Tumors im Bereich des ösophagogastralen Übergangs zu erhöhen. Oftmals steht auch ein niedriger sozioökonomischer Status mit einem erhöhten Krebsrisiko in Verbindung [42]. Es konnte ebenfalls festgestellt werden, dass eine Verwandtschaft ersten Grades zu einem Patienten mit Magenkarzinom das eigene Erkrankungsrisiko verdoppelt bis verdreifacht. Wenn mehr als ein Verwandter ersten Grades erkrankt ist, verzehnfacht sich das Risiko sogar [42]. Das familiäre Risiko lässt sich allerdings nicht klar aufschlüsseln, denn bei einer Verwandtschaft ersten Grades müssen neben der genetischen Veranlagung auch gemeinsame Umweltbedingungen und ein ähnlicher Lebensstil berücksichtigt werden. Von einem hereditären Magenkarzinom kann man in 1-3% der Fälle sprechen und sie beziehen sich auf 3 Untergruppen: das hereditäre diffuse Magenkarzinom, das familiäre intestinale Magenkarzinom und das gastrale Adenokarzinom mit proximaler Polypose des Magens [35].

1.3 Diagnostik

Ein Standardverfahren, um Neoplasien des Ösophagus und des Magens zu detektieren, ist die endoskopische Untersuchung. Die Ösophago-Gastro-Duodenoskopie wird vor allem dann angewandt, wenn eines der folgenden Symptome oder sogar mehrere bei einem Patienten vorliegen: Dysphagie, häufiges Erbrechen, Appetitmangel oder Appetitverlust, unklarer Gewichtsverlust, unklare Eisenmangelanämie, gastrointestinale Blutung oder Teerstuhl. Die Sensitivität dieser Symptome ist zwar niedrig, trotzdem zählt es weltweit zur Good Clinical Practice, einem Patienten bei

klinischem Verdacht zur endoskopischen Untersuchung zu raten. Sie ist das Mittel der Wahl, weil sie mit großer Sicherheit durchführbar ist und Strahlenexposition vermeidet. Eine hochauflösende Videoendoskopie ermöglicht die Detektion einer Neoplasie, die Bestimmung der Lokalisation und die Möglichkeit einer gleichzeitigen Gewebeentnahme, die in Deutschland bei jeder Durchführung einer Endoskopie empfohlen wird. Je nach Verdacht sind mindestens acht bis fünfzehn Biopsien zu entnehmen, um eine sichere Diagnose stellen zu können. Optimale Sichtverhältnisse bei der Endoskopie ermöglichen außerdem, die Abgrenzbarkeit und die laterale Ausdehnung der Läsion zu untersuchen. Bei frühen Läsionen ist eine erneute Diagnostik mit Entnahme von Biopsien innerhalb von ein bis zwei Wochen empfohlen, da die histologische Sicherung bei makroskopisch veränderten Läsionen immer wieder erschwert ist und zunächst ohne histologischen Tumornachweis bleiben kann [35].

1.4 Klassifikation und Stadieneinteilung

Um medizinische Diagnosen weltweit einheitlich definieren zu können, wird eine Einteilung nach der International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD) verwendet. Bösartige Neubildungen sind unter dem Buchstaben C zu finden. Die Ziffer 16 bezieht sich auf die Lokalisation Magen, wie man aus **Tabelle 1** ablesen kann [11].

Tabelle 1: Bösartige Neubildungen des Magens anhand des ICD-10-Codes (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) [11]

C16	Bösartige Neubildung des Magens
C16.0	Bösartige Neubildung: Kardia
C16.1	Bösartige Neubildung: Fundus ventriculi
C16.2	Bösartige Neubildung: Corpus ventriculi
C16.3	Bösartige Neubildung: Antrum pyloricum
C16.4	Bösartige Neubildung: Pylorus
C16.5	Bösartige Neubildung: kleine Kurvatur des Magens, nicht näher bezeichnet
C16.6	Bösartige Neubildung: große Kurvatur des Magens, nicht näher bezeichnet
C16.8	Bösartige Neubildung: Magen, mehrere Teilbereiche überlappend
C16.9	Bösartige Neubildung: Magen, nicht näher bezeichnet

Diese anatomischen Bezeichnungen und Lagen eines möglichen Tumors werden in **Abbildung 1** veranschaulicht.

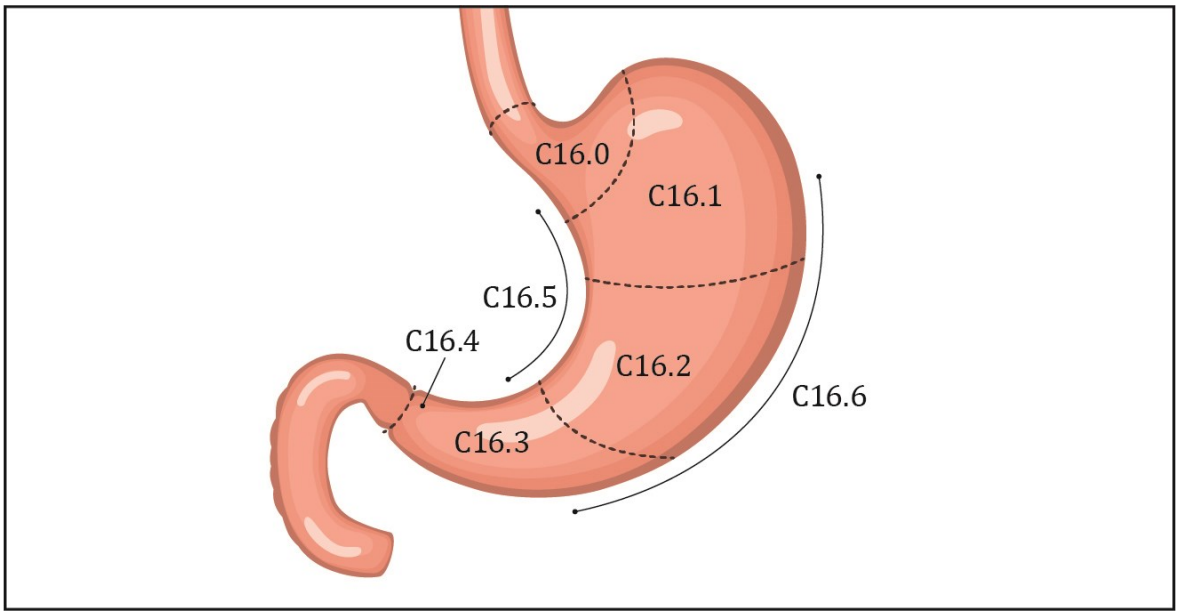


Abbildung 1: Magen mit Bezeichnung C16.0 bis C16.6 nach dem ICD-10-Code (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems). Abkürzungen: C16.0: Bösartige Neubildung: Kardia; C16.1: Bösartige Neubildung: Fundus ventriculi; C16.2: Bösartige Neubildung: Corpus ventriculi; C16.3: Bösartige Neubildung: Antrum pyloricum; C16.4: Bösartige Neubildung: Pylorus; C16.5: Bösartige Neubildung: kleine Kurvatur des Magens, nicht näher bezeichnet; C16.6: Bösartige Neubildung: große Kurvatur des Magens, nicht näher bezeichnet.

In der Onkologie ist außerdem die TNM-Klassifikation zur Einteilung der Karzinome generell üblich, um den Tumor, den Lymphknotenbefall und eventuelle Metastasen zu beschreiben. Die Einteilung 1 bis 4 in der Kategorie T, welches für den Primärtumor steht, liefert Informationen über die Ausdehnung des Primärtumors. Unter N werden die Lymphknotenmetastasen beschrieben. Ob und in welcher Verbreitung sie vorkommen, beschreiben die Ziffern 0 bis 3. Der Buchstabe M steht für Metastasen und gibt durch 0 oder 1 an, ob Fernmetastasen vorliegen oder nicht [35; 51]. Die genaue Einteilung lässt sich aus **Tabelle 2** entnehmen. Sie enthält zusätzlich die Buchstaben, die der TNM-Formel vorangestellt werden können, um sie noch detaillierter zu beschreiben [54].

Tabelle 2: Magenkarzinomklassifikation nach TNM (Tumor, Nodes, Metastases) [54]

T-Kategorie	
Tx	Primärtumor nicht beurteilbar
T0	kein Anhalt für Primärtumor
Tis	In-situ-Karzinom
T1	oberflächlich infiltrierender Tumor
T1a	Tumor infiltriert Lamina propria oder Lamina muscularis mucosae
T1b	Tumor infiltriert Submucosa
T2	Tumor infiltriert Muscularis propria
T3	Tumor infiltriert Subserosa
T4	Tumor perforiert Serosa (viszerales Peritoneum) oder infiltriert benachbarte Strukturen
T4a	Tumor perforiert Serosa (viszerales Peritoneum)
T4b	Tumor infiltriert benachbarte Strukturen
N-Kategorie	
N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in 1 bis 2 regionären Lymphknoten
N2	Metastasen in 3 bis 6 regionären Lymphknoten
N3	Metastasen in 7 oder mehr regionären Lymphknoten
N3a	7 bis 15 Lymphknotenmetastasen
N3b	16 oder mehr Lymphknotenmetastasen
M-Kategorie	
M0	keine Metastasen
M1	Fernmetastasen
vorangestellter Buchstabe	
c	klinisches Stadium
p	pathologisches bzw. histologisches Stadium
y	Stadieneinteilung nach Radiotherapie oder Chemotherapie
r	Stadieneinteilung nach Rezidiv
m	Vorliegen von mehreren Primärtumoren
i	Untersuchung von Lymphknoten mittels immunhistologischer Techniken
sn	Bestimmung des N-Stadiums nach der Sentinel-Methode

Für das Magenkarzinom hat sich das UICC-Stadium etabliert, das sich aus der TNM-Klassifikation erschließen lässt. Für die Einteilung der TNM-Kriterien in Stadien wird seit dem 1. Januar 2017 in Europa die 8. Edition der UICC/AJCC (American Joint Committee on Cancer) verwendet [25]. Daraus ergibt sich eine klinisch-pathologische Einteilung, die zusätzlich die Therapieplanung und Prognose miteinbezieht. **Tabelle 3** enthält die Definition der UICC-Stadien.

Tabelle 3: UICC-Stadien (Union internationale contre le cancer) des Magenkarzinoms der 8. Edition von 2016 [53]

UICC-Stadium	**TNM-Klassifikation**
Stadium 0	Tis N0 M0
Stadium IA	T1 N0 M0
Stadium IB	T1 N1 M0
	T2 N0 M0
Stadium IIA	T1 N2 M0
	T2 N1 M0
	T3 N0 M0
Stadium IIB	T1 N3 M0
	T2 N2 M0
	T3 N1 M0
	T4a N0 M0
Stadium IIIA	T2 N3 M0
	T3 N2 M0
	T4a N1 M0
Stadium IIIB	T3 N3 M0
	T4a N2 M0
	T4b N0 M0
	T4b N1 M0
Stadium IIIC	T4a N3 M0
	T4b N2 M0
	T4b N3 M0
Stadium IV	jedes T jedes N M1

Histologisch werden Magenkarzinome weiter unterteilt gemäß der WHO-Klassifikation (World Health Organization) von 2000 [53] in:

- Adenokarzinom (intestinaler und diffuser Typ) - Papilläres Adenokarzinom - Tubuläres Adenokarzinom - Muzinöses Adenokarzinom - Siegelringzellkarzinom	- Adenosquamöses Karzinom - Squamöses Karzinom - Kleinzelliges Karzinom - Undifferenziertes Karzinom und andere

Die Adenokarzinome machen mit einem Vorkommen von 90% den Großteil der Magenkarzinome aus [39] und werden wiederum in drei Subtypen nach Laurén eingeteilt [31]. Mit ca. 50% kommt der intestinale Typ als häufigste Untergruppe vor. Er ist drüsenförmig, wächst polypös und ist gut differenziert. Seine gute Abgrenzbarkeit erfordert einen geringeren chirurgischen Resektionsabstand [47] und er hat allgemein eine bessere Prognose. Der diffuse Typ betrifft ca. 40% aller Magenkarzinome. Er zeigt keine Drüsenformen, kommt eher bei jungen Patienten vor und hat eine schlechtere Prognose, da er früh metastasieren kann [29]. Hier zeigt sich ein weiterer Unterschied beider Phänotypen. Der intestinale Typ metastasiert vorwiegend in die Leber, wohingegen der diffuse Typ durch seine Metastasierung in Lymphknoten und peritoneale Metastasierung gekennzeichnet ist [29]. Letztlich existiert noch der Mischtyp zu 5-10% aller Magenkarzinome, bei dem keine eindeutige Laurén-Typisierung möglich ist. Sein Wachstum erstreckt sich sowohl in Richtung des Magenlumens als auch seitwärts in der Magenwand entlang [29].

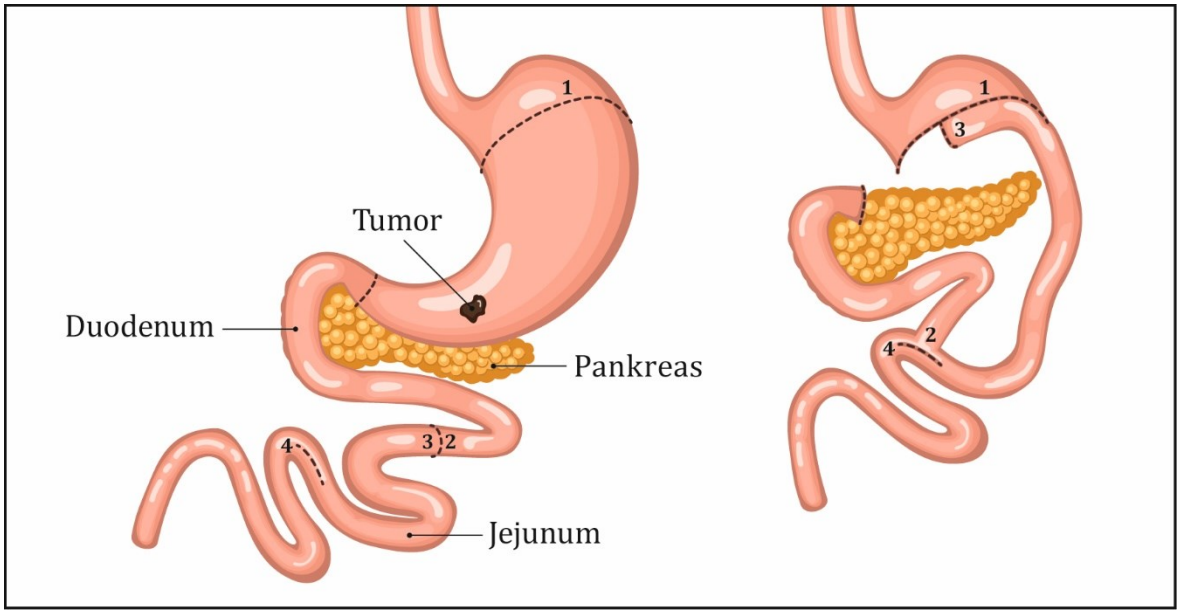
1.5 Therapie

Obwohl multimodale Behandlungsmöglichkeiten beim Magenkarzinom immer mehr Fortschritte zeigen, besteht die onkologische Therapie des Magenkarzinoms in erster Linie aus der radikalen Operation [32]. Ziel ist die vollständige Entfernung des Tumors. Die kurative Intention sieht zusätzlich eine Entfernung der regionären Lymphknoten vor. Außerdem sollen die Resektionsränder histologisch als tumorfrei bestätigt sein, sodass man von einer R0-Resektion sprechen kann, der Entfernung des Tumors im Gesunden [39]. Bei einer R1-Resektion wurde der Tumor makroskopisch entfernt, es sind jedoch Tumoranteile im Resektionsrand nachweisbar. Lässt sich der Tumor

makroskopisch nicht komplett entfernen, weil lebenswichtige Strukturen erhalten werden müssen, spricht man von einer R2-Resektion. Das genaue Ausmaß der Resektion richtet sich nach der Lokalisation, Histologie und dem Staging des Tumors.

1.5.1 Therapie in Abhängigkeit der Tumorlokalisation

Liegt ein Tumor distal, kann der proximale Anteil des Magens oftmals erhalten bleiben, ohne dass sich für den Patienten dabei die Prognose verschlechtert [35]. Dabei handelt es sich meist um eine 4/5-Resektion des Magens (subtotale Magenresektion). Ist die subtotale Magenresektion erfolgt, wird eine Rekonstruktion nach Roux-Y durchgeführt, die weltweit bevorzugt verwendet wird [35]. Die Vorgehensweisen sind in **Abbildung 2** veranschaulicht.

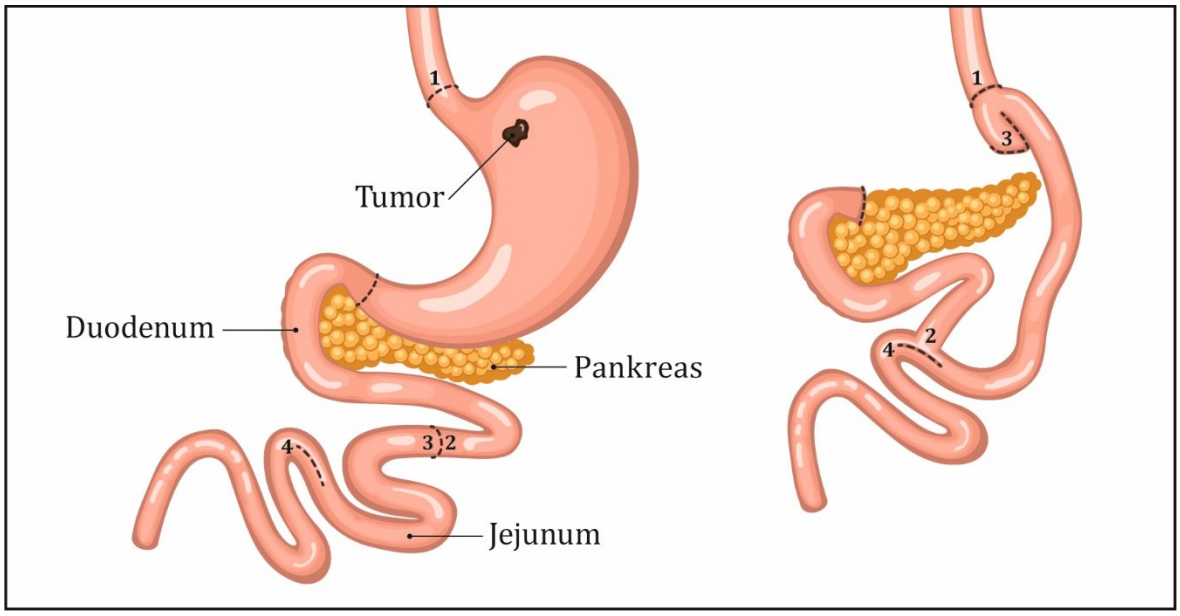


(a) (b)

Abbildung 2: 4/5-Magenresektion bei einem distal gelegenen Tumor (a) und anschließende Rekonstruktion nach Roux-Y (b). 1: Resektionsschnitt proximaler Restmagen bzw. Magenstumpf, 2: distales Duodenum, 3: proximales Jejunum, 4: Jejunumschlinge bzw. Y-Anastomose.

Ein proximal gelegener Tumor hingegen erfordert eine Gastrektomie (totale Magenresektion). Oftmals ist außerdem noch eine distale Ösophagusresektion vonnöten, um eine R0-Resektion zu erreichen. Meistens tritt dieser Fall bei Kardiakarzinomen oder anderen Karzinomen des gastroösophagealen Übergangs auf. Ist der Magen vollständig entnommen, wird weltweit die ausgeschaltete Roux-Schlinge

bzw. Y-Roux-Schlinge bevorzugt angewendet [35]. Die Gastrektomie und deren Rekonstruktion sind in **Abbildung 3** dargestellt.



(a) (b)

Abbildung 3: Gastrektomie bei einem proximal gelegenen Tumor (a) und anschließende Rekonstruktion (b). 1: Resektionsschnitt distaler Ösophagus, 2: distales Duodenum, 3: proximales Jejunum, 4: Jejunumschlinge bzw. Y-Anastomose.

1.5.2 Therapie in Abhängigkeit des Subtyps nach Laurén

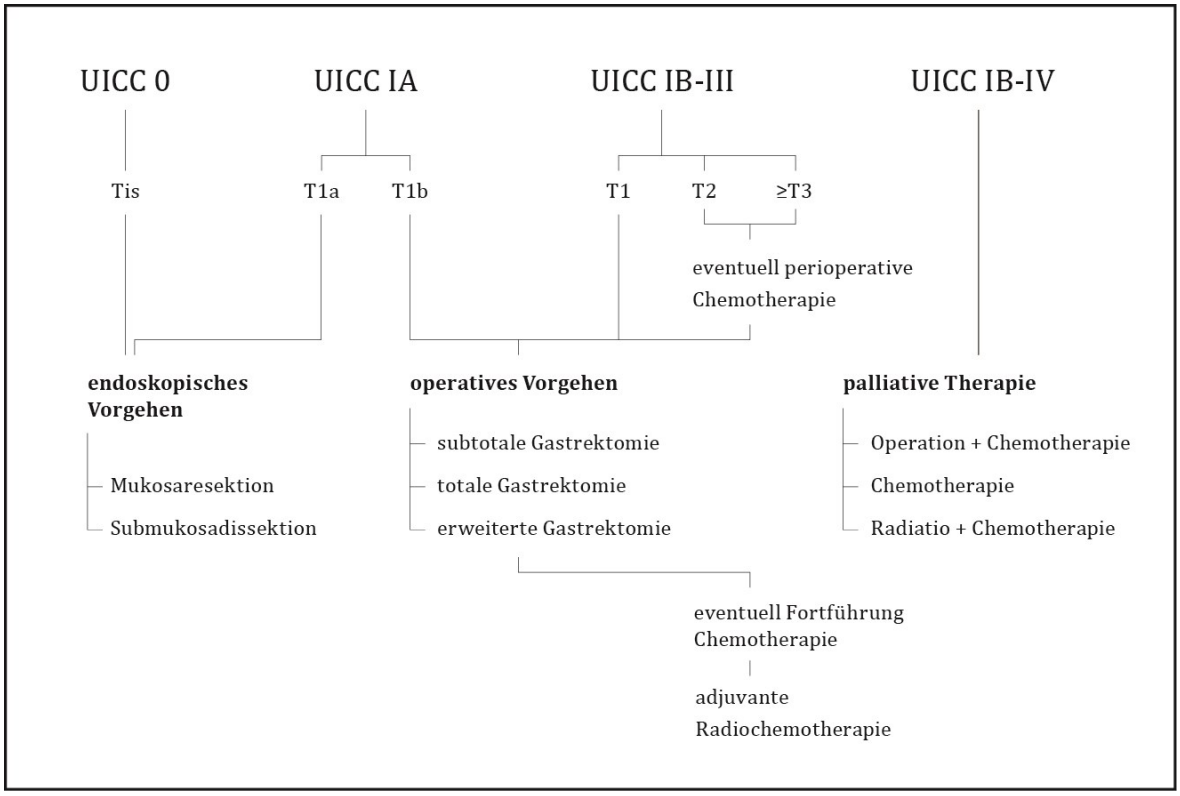
Beachtet werden sollte bei der Resektion der Sicherheitsabstand zwischen Tumor und Resektionsrand. Dieser Abstand wird bei einem intestinalen Typ nach Laurén mit 5 cm und bei einem diffusen Typ nach Laurén mit 8 cm angegeben. Ein Schnellschnitt zur pathologischen Befundung soll erfolgen, wenn der Sicherheitsabstand nach oral unterschritten wird [35]. Grundsätzlich sollten am Tumor adhärente Strukturen en-bloc mit dem Tumor entfernt werden. Das können beispielsweise das Zwerchfell oder die Milz sein [35].

1.5.3 Therapie in Abhängigkeit des Stagings

Als Magenfrühkarzinome werden Tumoren eingestuft, die sich auf die Mukosa und Submukosa beschränken. Handelt es sich um ein Magenkarzinom im UICC-Stadium 0 bzw. einem Tis-Tumor oder im UICC-Stadium IA bzw. T1a, kann eine endoskopische Mukosa- oder Submukosaresektion durchgeführt werden [39]. Ab einem T1b-Tumor ist einer Operation indiziert. Bei T2- und T3-Tumoren wird eine

perioperative Chemotherapie empfohlen. Das Ausmaß der Gastrektomie richtet sich primär nach der Lage des Tumors, s. **Abbildung 2** und **Abbildung 3**, und sekundär nach dem Zelltyp und dem damit verbundenen angestrebten Sicherheitsabstand, um tumorfreie Resektionsränder zu erreichen. Gegebenenfalls wird eine Chemotherapie fortgeführt. Ist ein Tumor nicht resektabel oder nicht vollständig operabel, wird eine Radiochemotherapie angestrebt [39]. Im UICC-Stadium IV kann die palliative Therapie aus unterschiedlichen Kombinationen aus Operation, Chemotherapie und Radiatio bestehen [39; 29], wie in **Abbildung 4** dargestellt.

Abbildung 4: Therapiemöglichkeiten in Abhängigkeit der Tumoreinteilung eines Magenkarzinoms nach der UICC-Klassifikation (Union internationale contre le cancer)



Trotz bestehender Leitlinien und Therapieschemata muss darüber hinaus die individuelle Situation des Patienten berücksichtigt werden. Es gibt Patienten, deren Allgemeinzustand eine neoadjuvante Chemotherapie von vornherein nicht zulässt oder eine Chemotherapie wird nicht vertragen und muss abgebrochen werden. Gastrointestinale Blutungen erfordern eine zeitnahe Therapie und können sich zudem zu einem Notfall entwickeln. Die Berücksichtigung des körperlichen und mentalen Zustandes des Patienten, Alter, soziales Umfeld und letztlich der Wille des Patienten sind ausschlaggebend für die Auswahl und Durchführung der Therapie.

1.5.4 Lymphknotendissektion

Als Standard und Leitlinienempfehlung bei einer Tumorresektion am Magen gilt eine zeitgleiche Entnahme der regionären Lymphknoten. Die Lymphknoten des Magens sind in drei Level aufgeteilt. Das Kompartiment bzw. Level I, auch D1, umfasst die Lymphknoten in direkter Magennähe, folglich perigastrische Lymphknoten der Station 1 im Bereich des Fundus und der Kardia (Station 2: Anulus lymphaticus cardiae), außerdem die Nodii lymphaticii der kleinen Kurvatur (Station 3) und der großen Kurvatur des Magens (Station 4: Nodii lymphaticii gastroomentales sinistri) und die Lymphknoten des Pylorus (Station 5: Nodii lymphaticii suprapylorici und Station 6: Nodii lymphaticii subpylorici) [45]. Die Lagen der einzelnen Stationen werden in **Abbildung 5** veranschaulicht.

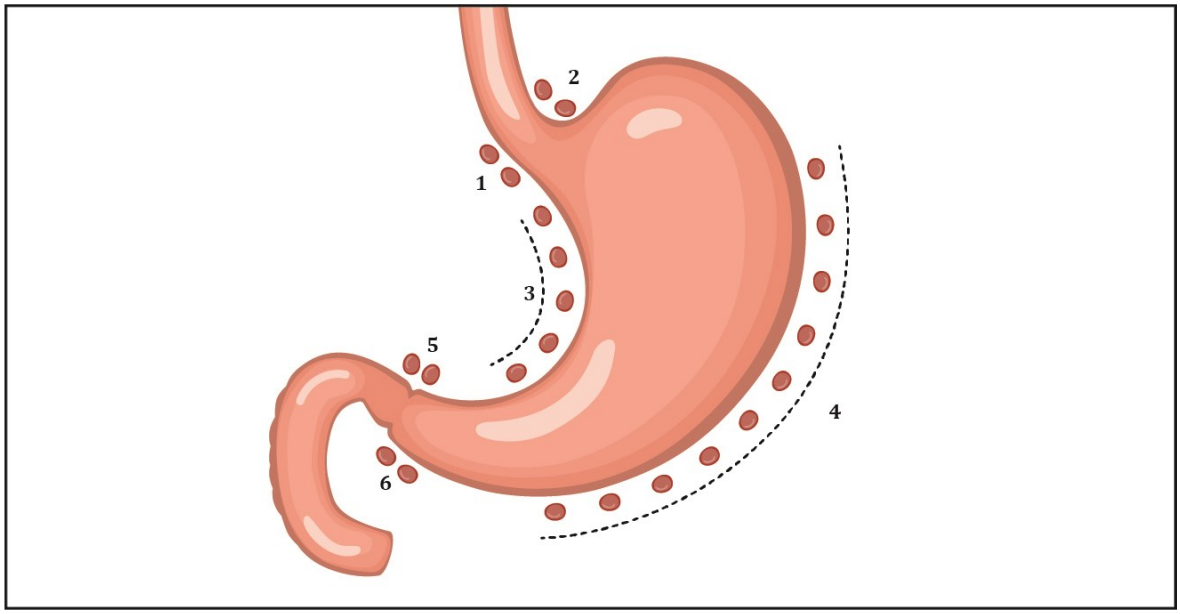


Abbildung 5: Lokalisation der magennahen Lymphknotenstationen im Kompartiment D1. 1 = Station 1: Fundus, 2 = Station 2: Kardia (Anulus lymphaticus cardiae), 3 = Station 3: kleine Kurvatur, 4 = Station 4: große Kurvatur (Nodii lymphaticii gastroomentales sinistri), 5 = Station 5: Pylorus (Nodii lymphaticii suprapylorici), 6 = Station 6: Pylorus (Nodii lymphaticii subpylorici)

Zum Kompartiment bzw. Level II, auch D2, zählen die Lymphknoten der Arteria gastrica sinistra (Station 7), der Arteria hepatica communis und des Oberrandes des Pankreaskorpus (Station 8), die Lymphknoten des Truncus coeliacus (Station 9), des Milzhilus (Station 10) und die Lymphknoten der Arteria und Vena lienalis und des Oberrandes des Pankreasschwanzes (Station 11) [23], die in **Abbildung 6** dargestellt sind.

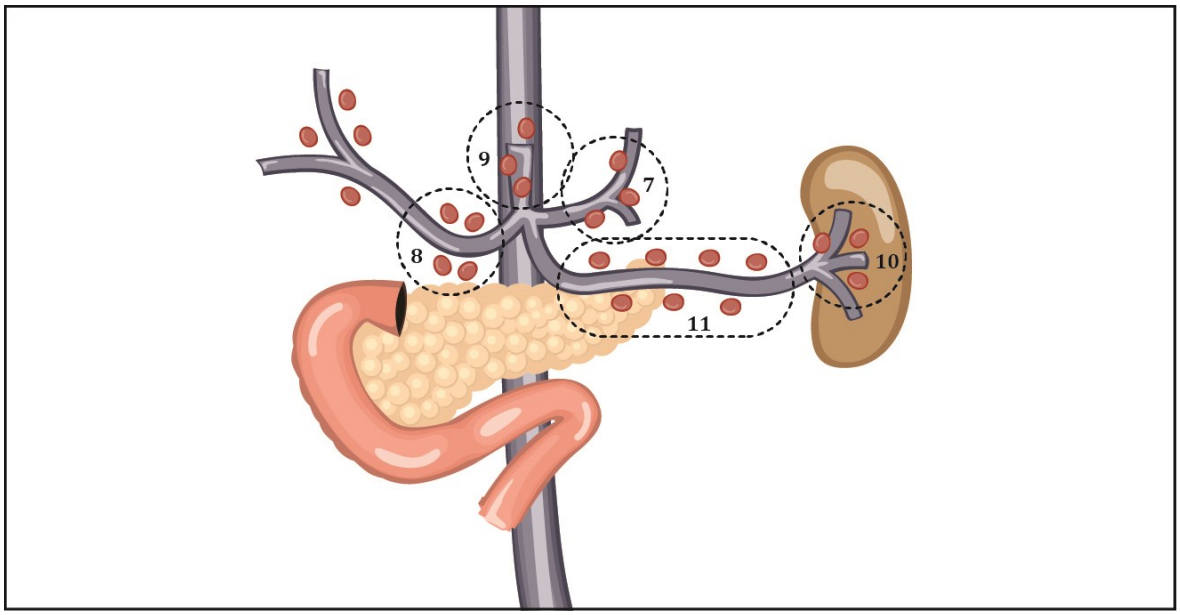


Abbildung 6: Lokalisation der magenfernen Lymphknotenstationen im Kompartiment D2. 7 = Station 7: Arteria gastrica sinistra, 8 = Station 8: Arteria hepatica communis und Oberrand des Pankreaskorpus, 9 = Station 9: Truncus coeliacus, 10 = Station 10: Milzhilus, 11 = Station 11: Arteria + Vena lienalis und Oberrand des Pankreasschwanzes

Die Lymphknoten des linksseitigen Ligamentum hepatoduodenale (Station 12) zählen bereits zum Kompartiment bzw. Level III, auch D3 [54]. Eine aktuelle Empfehlung sieht bei einer operativen Behandlung eines Magenkarzinoms in kurativer Intention die Entfernung der regionären Lymphknoten vor und präzisiert diese in Lymphknoten des Kompartiments I und II, eine sogenannte D2-Lymphadenektomie.

1.6 Fragestellung

Bezüglich des Magenkarzinoms wird bereits jahrzehntelang über die Notwendigkeit der Lymphknotendissektion bei einer Tumorresektion wissenschaftlich debattiert [32]. Eine ausgedehnte Lymphknotendissektion kann einerseits die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs reduzieren, allerdings besteht ein höheres Risiko für postoperative Komplikationen. Die sogenannte D2-Lymphadenektomie ist die Lymphknotenausräumung der Kompartimente I und II beim Magenkarzinom. Sie ist seit 2012 in onkologisch-chirurgischen Leitlinien verankert [35] und gehört zusammen mit einer operativen Tumorbehandlung in kurativer Intention zum Standardvorgehen in Deutschland. Bei einer D2-Lymphadenektomie steigt jedoch die Rate an Anastomoseninsuffizienzen, Pankreasleakagen und Pankreasfisteln [10]. Auch vermehrte Wundinfektionen und pulmonale Komplikationen werden beschrieben [39] und sogar eine erhöhte Mortalitätsrate [10].

Ziel der Arbeit ist die Bestimmung der Wertigkeit der Lymphknotendissektion im Kompartiment II durch die Analyse verschiedener Variablen im Zusammenhang mit einer Tumorresektion bei einer subtotalen Magenresektion oder einer totalen Gastrektomie. Die Hauptfragestellungen und Zielsetzung dieser Studie sind:

1. Kommt es vor, dass Lymphknoten im Kompartiment II befallen sind, obwohl die Lymphknoten im Kompartiment I nicht befallen sind?
   Level I N0 (negativ) – Level II N+ (positiv)?
2. Wie sieht die Verteilung der befallenen Lymphknoten in Level I und II aus?
   Level I N0 – Level II N0
   Level I N+ – Level II N0 und
   Level I N+ – Level II N+
3. Analyse des postoperativen Überlebens des Ulmer Patientenkollektivs

Die untersuchten Parameter rund um die Therapie eines Magenkarzinoms werden im anschließenden Teil vorgestellt und diskutiert.

2 Material und Methoden

2.1 Studienform

Die für diese Arbeit untersuchten klinischen und pathologischen Parameter wurden rein retrospektiv analysiert und berufen sich auf Daten von Patienten mit einem Magenkarzinom, die am Universitätsklinikum Ulm operiert wurden. Aus digital hinterlegten Patientenakten konnten diese Daten erhoben werden.

2.2 Ethikantrag

Für die Studie wurde ein Antrag an die Ethikkommission der Universität Ulm gestellt, der unter der Nummer 260/21 registriert ist. Das Votum fiel positiv aus, sodass der Antrag bewilligt wurde.

2.3 Beobachtungszeitraum

Insgesamt waren es 340 Patienten mit einem Magenkarzinom in der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie der Universitätsklinik Ulm, deren Operationszeitpunkt zwischen dem 09.03.2000 und dem 23.03.2021 lag und denen ein Teil des Magens oder der gesamte Magen reseziert wurde. Die Überlebensdaten konnten im Rahmen der Tumornachsorge erhoben werden und wurden zuletzt am 28.02.2022 abgeglichen und aktualisiert.

2.4 Patientenkollektiv

Die für diese Studie untersuchten Patientenfälle konnten aus dem Dokumentationssystem Cancer Retrieval Evaluation and Documentation System (CREDOS) herausgefiltert werden. Dieses System wurde eigens für das Comprehensive Cancer Center Ulm (CCCU) entwickelt und ist mit dem Patientenverwaltungsprogramm Guide von SAP verknüpft, das am Universitätsklinikum Ulm abteilungsübergreifend genutzt wird. Im CREDOS werden Basisdaten erfasst, die die Diagnose, den Verlauf und die Therapie von Patienten mit malignen Erkrankungen dokumentieren. Dabei werden die Vorgaben des Landeskrebsregisters Baden-Württemberg und der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren berücksichtigt. Die Patientenauflistung aus dem CREDOS wurde für diese Studie über das CCCU erstellt. Es galt Patienten zu listen, die in den Jahren 2000 bis 2021 mit der Diagnose eines Magenkarzinoms am Universitätsklinikum Ulm operiert wurden. Diesbezüglich konnten die Fälle mittels Eingrenzung über den

ICD-10-Code ausgewählt werden, wobei die Angabe eines C16.x-Karzinoms entscheidend war und somit nach einer bösartigen Neubildung des Magens mit unterschiedlichen Lokalisationen gesucht wurde. Aus diesen Patientenfällen wurden während der Recherche im SAP-Programm diejenigen herausgesucht, bei denen eine Operation im Sinne einer 2/3-Magenresektion nach Billroth-I oder Billroth-II, einer subtotalen 4/5-Resektion, einer totalen Magenresektion oder einer Restgastrektomie durchgeführt wurde. Entscheidend für die weiteren Auswertungen waren die Lymphknotenentnahmen im Rahmen dieser Operationen, die pathologisch untersucht wurden und im besten Fall zusätzlich in die Lymphknotenstationen aufgeschlüsselt waren, die sich den Kompartimenten 1 und 2 zuordnen ließen. Die Lokalisation der entnommenen Lymphknoten erstreckt sich vom Gebiet mit Bezug auf den Ösophagus, über die magennahen Lymphknoten und weiter kaudal liegenden Lymphknoten aus dem Bereich des Colons. Die Patienten befanden sich in dieser Zeit in kurativer oder palliativer Therapiephase. In einigen Fällen fand eine Mitbehandlung in der Inneren Medizin oder Strahlentherapie statt. Die Operationen wurden im allgemeinen Operationszentrum der Universitätsklinik Ulm vorgenommen. Die Patienten wurden anschließend der Station Intermediate Care oder der Intensivstation übergeben, bis sie auf der Normalstation aufgenommen werden konnten. So ergaben sich 340 geeignete Patientenfälle, die für diese Studie im Detail untersucht wurden. Es lassen sich hypothetisch 4 Gruppen beschreiben, die sich in ihrem Lymphknotenstatus unterscheiden. Dies ist erstens die Gruppe der Patienten, die weder im Kompartiment 1, noch im Kompartiment 2 befallene Lymphknoten aufweisen. Zweitens lässt sich eine Gruppe der Patienten aufzählen, die im Kompartiment 1 Lymphknoten mit Nachweisen eines Karzinoms enthalten, im Kompartiment 2 jedoch nicht. Die dritte Gruppe ist diejenige mit befallenen Lymphknoten in beiden Kompartimenten. Als letzte Kombination wären die Patienten mit einem nicht befallenen Kompartiment 1 und Karzinomnachweisen im Kompartiment 2 zu nennen.

2.5 Untersuchte Parameter

Zu den erfassten Patientendaten gehören zunächst allgemeine und persönliche Daten, wie Geschlecht und Alter zum Operationszeitpunkt. Weiter wurden aus der Anamnese die Größe und das Gewicht der Patienten entnommen, woraus sich der Body-Mass-Index ermitteln ließ. Auf der Grundlage von Operationsberichten konnten Angaben zum ASA-Status (American Society of Anesthesiologists), Datum der

Operation, Operateur, perioperativer Blutverlust und Transfusionsbedarf erfasst werden. In den Arztbriefen anlässlich der Entlassung eines Patienten fand sich eine ausführliche Zusammenfassung zum Therapieverlauf und zur Dauer des Krankenhausaufenthaltes. Es wurden weitere Faktoren erfasst oder ermittelt, die die Morbidität des Patienten und ebenso seine Mortalität maßgeblich beeinflussen können. Diese sind:

- postoperative Komplikationen nach Clavien-Dindo,
- neoadjuvante Therapie, adjuvante Therapie,
- Anzahl entfernter Lymphknoten, Anzahl befallener Lymphknoten,
- Lymphknotenstatus der Kompartimente D1 und D2,
- pathologisches Ergebnis,
- histologisches Grading,
- Lymphangioinvasion, Gefäßinvasion,
- histologischer Subtyp (Laurén-Klassifikation),
- Ansprechen nach neoadjuvanter Chemotherapie,
- Rezidivdatum,
- Vitalstatus und letztes Beobachtungsdatum des Patienten

2.5.1 Body-Mass-Index und Risikogruppen

Aus Körpergröße und Gewicht errechnet sich der Body-Mass-Index als Quotient aus Körpergewicht in Kilogramm (kg) und der Körpergröße in Meter (m) zum Quadrat [18], siehe **Tabelle 4**.

Tabelle 4: Gewichtsklassifikation anhand des BMI (Body-Mass-Index) in der Einheit kg/m^2 [18]

Kategorie	BMI	Risiko für Begleiterkrankungen bei Übergewicht
Untergewicht	< 18,5	niedrig
Normalgewicht	18,5-24,9	durchschnittlich
Übergewicht	≥ 25	
Präadipositas	25-29,9	gering erhöht
Adipositas Grad I	30-34,9	erhöht
Adipositas Grad II	35-39,9	hoch
Adipositas Grad III	≥40	sehr hoch

Zum Gesundheitsstatus wurden Allgemeinerkrankungen wie arterielle Hypertonie, Hyperlipoproteinämie, Diabetes mellitus Typ 2, die koronare Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Niereninsuffizienz, Immunsuppressiva-Therapie, eine vorangegangene Resektion im Bereich des Gastrointestinaltraktes, Gastritis, Ulcus ventriculi, perniziöse Anämie, Adipositas, chronisch obstruktive Lungenkrankheit, Schlafapnoe und sonstige bestehende Karzinome erfasst. Teilweise konnte aus präoperativen Befunden die ASA-Klassifikation ermittelt werden, die einen Patienten in seinem Allgemeinzustand beschreibt und für Anästhesisten eine gängige Einteilung ist [8], um das perioperative Risiko einzuschätzen, wie anschließend in **Tabelle 5** beschrieben wird.

Tabelle 5: Klassifikation der ASA (American Society of Anesthesiologists) [4]

ASA-Klasse	**Definition**
I	ein gesunder Patient
II	ein Patient mit milder systemischer Erkrankung
III	ein Patient mit schwerer systemischer Erkrankung
IV	ein Patient mit schwerer systemischer Erkrankung, die eine konstante Bedrohung für das Leben darstellt
V	ein moribunder Patient, der voraussichtlich ohne operativen/ interventionellen Eingriff nicht überleben wird
VI	Ein hirntoter Patient, dessen Organe zu Spende entnommen werden

2.5.2 Histologie und Pathologie

Das histopathologische Grading (G) beschreibt über die Einteilung in die Stadien 1 bis 4 die Beschaffenheit des Tumorgewebes. Untersucht wird der Unterschied des Tumors zum Normalgewebe. Die Abweichung der beispielsweise in Biopsien verdächtigen Zellen von gesunden Zellen dient als Differenzierungsgrad, dessen Abstufungen in **Tabelle 6** beschrieben sind.

Tabelle 6: histopathologisches Grading nach World Health Organization [55]

Grading	**Beschreibung**
Grad 1 (G1)	gut differenziertes Karzinom
Grad 2 (G2)	mäßig differenziertes Karzinom
Grad 3 (G3)	schlecht differenziertes Karzinom
Grad 4 (G4)	undifferenziertes Karzinom

Das bei einer Operation entnommene Gewebe wird zeitnah aufgearbeitet und untersucht. Dabei kann der histologische Subtyp nach der Laurén-Klassifikation bestätigt bzw. festgestellt werden. Die Ergebnisse der digital hinterlegten pathologischen Begutachtungen liefern auch Informationen über eine mögliche Invasion von Tumorzellen in Lymphgefäße (Lymphangiosis carcinomatosa), venöse Gefäße oder Nervenfasern (Perineuralscheiden). Die Berichte geben weiter Aufschluss über den Lymphknotenstatus durch die Angabe der Anzahl entnommener Lymphknoten der einzelnen Stationen und der Anzahl befallender Lymphknoten, woraus sich die Tumorformel ergibt.

2.5.3 Regressionsgrad nach Becker

Für die Festlegung eines pTNM-Stadium werden in der Kategorie T die vitalen Tumorzellen bewertet. Ist eine neoadjuvante Chemotherapie erfolgt, lässt sich die Regression im Primärtumor beschreiben [44]. Bislang fehlt eine nationale und internationale Einheitlichkeit. In Deutschland findet der Regressionsgrad nach Becker die häufigste Anwendung und ist in **Tabelle 7** in seine Abstufungen unterteilt.

Tabelle 7: Regressionsgrad nach Becker [49]

Regressionsgrad	**Beschreibung**
Kompletter Response (CR) Grad 1 a	Keine Tumorzellen erkennbar
Subtotaler Response (SR) Grad 1 b	In < 10% des Tumorbettes morphologisch intakte neoplastische Zellen
Partieller Response (PR) Grad 2	In 10 bis 50% des Tumorbettes morphologisch intakte neoplastische Zellen
Geringer Response (MR) Grad 3	In > 50% des Tumorbettes morphologisch intakte neoplastische Zellen
Kein Response (NR)	Keine histologischen Regressionszeichen

2.5.4 postoperative Komplikationen

Komplikationen nach chirurgischen Eingriffen können nach der überarbeiteten Clavien-Dindo-Klassifikation aus dem Jahr 2004 in fünf Schweregrade unterteilt werden, siehe **Tabelle 8**.

Tabelle 8: postoperative Komplikationen nach Clavien-Dindo [22]

Grad	Definition
I	Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf ohne die Notwendigkeit einer Intervention (medikamentös, radiologisch, chirurgisch)
II	Leichte Komplikation, die einer medikamentösen Intervention, Bluttransfusion oder parenteralen Ernährung bedürfen
III	Komplikationen, bei denen eine chirurgische, endoskopische oder radiologische Intervention notwendig ist
IIIa	ohne Vollnarkose
IIIb	mit Vollnarkose
IV	Lebensbedrohliche Komplikationen, die eine intensivmedizinische Behandlung verlangen
IVa	Versagen eines Organs
IVb	Versagen mehrerer Organe
V	Tod durch Komplikation hervorgerufen

Die Einteilung in besagte Schweregrade erfolgte bei der Recherche über die Informationen und Angaben in Entlassungsbriefen. Die Dauer des postoperativen Krankenhausaufenthaltes ließ sich ermitteln aus der Differenz zwischen dem Operationsdatum und dem Datum der Entlassung. Beide Daten sind jeweils im Terminbereich der digitalen Patientenakten einsehbar.

2.5.5 Metastasen und Rezidive

Die wichtigsten Daten eines Tumorpatienten sind im CREDOS hinterlegt. Darunter befinden sich der Metastasenstatus mit Datum und der Rezidivstatus mit Datum. Das Datum gibt ab, wann Metastasen und Rezidive festgestellt wurden. Wenn keine Metastasen und Rezidive registriert sind, gibt dieses Datum den Zeitpunkt der letzten Information über den negativen Metastasen- bzw. Rezidivstatus an.

2.5.6 Vitalstatus

Im Rahmen der Tumornachsorge wird im CCCU der Vitalstatus der Patienten dokumentiert und regelmäßig mit Meldeämtern oder behandelnden Hausärzten abgeglichen. Der Status wird weiter eingeteilt in:

- Patient lebt ohne Metastasen/Rezidiv
- Patient lebt mit Metastasen/Rezidiv
- Tod tumorbedingt
- Tod durch andere Ursache
- unbekannte Todesursache
- Lost to follow-up oder Ende Tumornachsorge

Die aktuellsten Daten lebender Patienten stammen vom 18.02.2022. In den meisten lebenden Patientenfällen sind Daten aus den Jahren 2020 bis 2021 hinterlegt.

2.5.7 Befall der untersuchten Lymphknoten

Um den Lymphknotenbefall in den Leveln I und II genauer untersuchen zu können, wurden die Patienten in 6 Gruppen unterteilt, die folgendermaßen definiert wurden:

- Gruppe A: Patienten, die keinen Lymphknotenbefall im Level I aufweisen und bei denen in Level II keine Lymphknoten entnommen wurden.
  Level I: N0 / Level II: keine Lymphknotenentnahme
- Gruppe B: Patienten, die einen Lymphknotenbefall im Level I aufweisen und bei denen in Level II keine Lymphknoten entnommen wurden.
  Level I: N+ / Level II: keine Lymphknotenentnahme
- Gruppe C: Patienten, die keinen Lymphknotenbefall im Level I und II aufweisen.
  Level I: N0 / Level II: N0
- Gruppe D: Patienten, die keinen Lymphknotenbefall im Level I, jedoch in Level II einen Lymphknotenbefall aufweisen.
  Level I: N0 / Level II: N+
- Gruppe E: Patienten, die einen Lymphknotenbefall im Level I und keinen Lymphknotenbefall im Level II aufweisen.
  Level I: N+ / Level II: N0
- Gruppe F: Patienten, die einen Lymphknotenbefall im Level I und II aufweisen.
  Level I: N+ / Level II: N+

2.6 Datenerhebung

Um die Daten und Parameter zu speichern, wurde das Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft® Excel aus Office 2019 verwendet und die Patienten erhielten zur Anonymisierung die Zeilennummern der Tabelle. Die retrospektive Datenerhebung wurde über die SAP-Software innerhalb des Klinikums durchgeführt. Im Bereich *P11: Klinischer Arbeitsplatz* und unter *Befundübersicht* finden sich unter anderem digitale Dokumente, gescannte Dokumente und eine Terminübersicht zum jeweiligen Patienten. Aus dieser digitalen Patientenakte konnten die gesuchten Parameter erhoben werden. Dazu dienten insbesondere Anamnesebögen, präoperative Befunde, Berichte über Tumorkonferenzen, Anästhesieprotokolle, Operationsberichte, Arztbriefe, pathologische Berichte, Entlassungsbriefe. Aktuelle Daten wie zum Beispiel der Vitalstatus, Rezidive und Metastasen sind ebenfalls zu finden.

2.7 Statistische Verfahren

Sämtliche Daten wurden im Programm SPSS Version 28 des Anbieters IBM kategorisiert und anonymisiert ausgewertet. Als Grundlage diente eine Excel-Tabelle mit den erhobenen Daten der Recherche aus den elektronischen Patientenakten.

2.7.1 Kaplan-Meier-Methode

Die Kaplan-Meier-Methode ist in der Medizin eine gängige Art, Überlebensraten zu bestimmen und grafisch darzustellen. Sie schätzt die Wahrscheinlichkeit ab, in wievielen Fällen in einem bestimmten Zeitintervall noch kein Ereignis, in dem Fall der Tod des Patienten, eingetreten ist. Als Kurve dargestellt, findet sich die Zeit auf der y-Achse und die Überlebensrate auf der x-Achse. Meist werden 5-Jahres-Überlebensraten angegeben mit einem 95%-Konfidenzintervall [58].

2.7.2 Log-Rank-Test

Der Log-Rank-Test ermöglicht einen Vergleich von zwei oder mehr Überlebenskurven. Besteht eine Proportionalität zweier Gruppen zueinander, kann von einem schlüssigen Ergebnis ausgegangen werden. Es spielt keine Rolle, wie die Sterbeanteile verteilt sind. Der Test berücksichtigt außerdem die Zeit bis ein betrachtetes Ereignis eintritt [26].

3 Ergebnisse

Das untersuchte Patientenkollektiv bestand zu 37,1% aus Frauen und zu 62,9% aus Männern im Beobachtungszeitraum von 2000 bis 2021 bezogen auf den Operationszeitpunkt.

Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Operation lag bei Frauen bei gut 64 Jahren. Männer wurden im Durchschnitt im Alter von 65,7 Jahren operiert. Der Median der untersuchten Patientinnen lag bei 66 Jahren, bei Männern lag der Medianwert um 2 Jahre höher (alle Daten siehe **Tabelle 9**).

3.1 Alter bei Operation und Body-Mass-Index

Tabelle 9: Alter der Patienten mit einem Magenkarzinom zum Operationszeitpunkt in Jahren im Zeitraum 2000 bis 2021 am Universitätsklinikum Ulm. Die Anzahl der Patienten ist in der Spalte n angegeben. Median mit Minimum- und Maximumwerten. Mittelwert und Standardabweichung.

Geschlecht	n	Minimum	Median	Maximum	Mittelwert	Standard-abweichung
weiblich	126	24	66,00	89	64,06	13,864
männlich	214	23	68,00	92	65,71	11,889
insgesamt	340	23	67,00	92	65,10	12,662

Der BMI war bei 78,8% der Patienten in der Anamnese angegeben. Die größte Spannbreite des BMI lag in der Gruppe der Männer und erstreckt sich von 15,57 kg/m^2 bis 49,01 kg/m^2. Auch bei Frauen war eine große Spannbreite zu vermerken, die zwischen 15,18 kg/m^2 und 43,13 kg/m^2 lag. Der Mittelwert bei weiblichen und männlichen Patienten ist mit 25,20 kg/m^2 und 26,27 kg/m^2 nahezu vergleichbar und ist laut Definition gering erhöht. Man spricht in diesem Fall von einer Präadipositas. Alle Werte lassen sich aus **Tabelle 10** ableiten.

Tabelle 10: BMI (Body-Mass-Index) vor der Operation der Patienten mit einem Magenkarzinom von 2000 bis 2021 am Universitätsklinikum Ulm. Die Anzahl der Patienten ist in der Spalte n angegeben. Median mit Minimum- und Maximumwerten. Mittelwert und Standardabweichung. Die Einheit des BMI ist kg/m^2.

Geschlecht	n	Minimum	Median	Maximum	Mittelwert	Standard-abweichung
weiblich	104	15,18	23,85	43,13	25,20	5,863
männlich	164	15,57	25,50	49,01	26,27	4,673
insgesamt	268	15,18	24,92	49,01	25,85	5,183

Bei 71,2% der Patienten war im Entlassbrief deren BMI angegeben. Es zeigte sich durchschnittlich ein um 0,2 kg/m^2 geringerer BMI bei Frauen und ein um 0,8 geringerer BMI bei Männern bis zum Ende des Krankenhausaufenthaltes. Diese Änderung des BMI zeigt **Tabelle 11**.

Tabelle 11: BMI (Body-Mass-Index) bei der Entlassung der Patienten mit einem Magenkarzinom am Universitätsklinikum Ulm von 2000 bis 2021. Die Anzahl ist in der Spalte n angegeben. Median mit Minimum- und Maximumwerten. Mittelwert und Standardabweichung. Die Einheit des BMI ist kg/m^2.

Geschlecht	n	Minimum	Median	Maximum	Mittelwert	Standard-abweichung
weiblich	96	15,00	24,00	43,00	24,98	5,280
männlich	146	17,00	25,00	45,00	25,45	4,562
insgesamt	242	15,00	24,00	45,00	25,26	4,854

3.2 Lokalisation der Tumoren

In 33,2% der untersuchten Patientenfälle war die Lokalisation nicht näher bezeichnet. Die häufigste Lokalisation mit 28,2% befindet sich an der Kardia des Magens. Darauf folgt das Antrum pyloricum mit 16,6% und die Lokalisation Corpus ventriculi mit 11,2%. Die genaue Verteilung erschließt sich aus **Tabelle 12**.

Tabelle 12: Vorkommen der Magentumoren nach Einteilung des ICD-10-Codes (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) bei weiblichen und männlichen Patienten von 2000 bis 2021 am Universitätsklinikum Ulm.

Die kategoriellen Variablen sind als absolute Häufigkeiten dargestellt, absolute und relative Häufigkeiten in letzter Spalte, Definition siehe Tabelle 1. C16.0: Bösartige Neubildung: Kardia; C16.1: Bösartige Neubildung: Fundus ventriculi; C16.2: Bösartige Neubildung: Corpus ventriculi; C16.3: Bösartige Neubildung: Antrum pyloricum; C16.4: Bösartige Neubildung: Pylorus; C16.5: Bösartige Neubildung: kleine Kurvatur des Magens, nicht näher bezeichnet; C16.6: Bösartige Neubildung: große Kurvatur des Magens, nicht näher bezeichnet; C16.8: Bösartige Neubildung: Magen, mehrere Teilbereiche überlappend; C16.9: Bösartige Neubildung: Magen, nicht näher bezeichnet.

ICD-10-Code	weiblich	männlich	insgesamt	
C16.0	24	72	96	28,2%
C16.1	3	3	6	1,8%
C16.2	17	21	38	11,2%
C16.3	22	34	56	16,5%
C16.4	2	2	4	1,2%
C16.5	5	7	12	3,5%
C16.6	1	5	6	1,8%
C16.8	6	3	9	2,6%
C16.9	46	67	113	33,2%

3.3 UICC-Stadium (Union internationale contre le cancer)

Das UICC-Stadium war bei 42,6% der Patienten angegeben oder über das cTNM-Stadium ermittelbar. Am häufigsten war das UICC-Stadium IIIA zu verzeichnen, bei Frauen in 12 und bei Männern in 41 Fällen. Das Stadium III und seine Aufteilung A, B und C macht mit 15,9% die größte Gruppe aus. Die genaue Verteilung kann aus **Tabelle 13** entnommen werden.

Tabelle 13: Verteilung der UICC-Stadien (Union internationale contre le cancer) abgeleitet vom cTNM-Stadium (clinical Tumor, Nodes, Metastases) bei weiblichen und männlichen Patienten mit einem Magenkarzinom von 2000 bis 2021 am Universitätsklinikum Ulm. Die kategoriellen Variablen sind als absolute Häufigkeiten dargestellt. Absolute und relative Häufigkeiten in letzter Spalte. k.A. = keine Angaben.

UICC-Stadium	weiblich	männlich	beide	insgesamt	
Stadium I	2	5	7		
Stadium IA	5	8	13		
Stadium IB	11	10	21	41	12,1%
Stadium II	3	6	9		
Stadium IIA	6	7	13		
Stadium IIB	2	9	11	33	9,7%
Stadium III	2	3	5		
Stadium IIIA	12	29	41		
Stadium IIIB	5	2	7		
Stadium IIIC	0	1	1	54	15,9%
Stadium IV	4	13	17	17	5,0%
k.A.	74	121	195	195	57,4%

Das pathologische TNM-Stadium ist hier dargestellt in entsprechenden UICC-Stadien und ließ sich bei 82,4% der 340 untersuchten Patienten ermitteln. Das Stadium IV kam mit 16,8% bei Frauen und Männer am häufigsten vor. Danach folgt das Stadium IIA mit 15,3% und darauf die Stadien IA und IB mit jeweils 14,4%. Zusammengefasst ist somit das Stadium I am häufigsten vertreten (alle Daten siehe **Tabelle 14**).

Tabelle 14: Verteilung der UICC-Stadien abgeleitet vom pTNM-Stadium bei weiblichen und männlichen Patienten mit der Diagnose eines Magenkarzinoms im Zeitraum von 2000 bis 2021 am Universitätsklinikum Ulm. Die kategoriellen Variablen sind als absolute Häufigkeiten dargestellt. Absolute und relative Häufigkeiten in den letzten beiden Spalten. k.A. = keine Angaben.

UICC-Stadium	**weiblich**	**männlich**	**beide**		**insgesamt**	
Stadium IA	16	33	49	14,4%		
Stadium IB	15	34	49	14,4%	98	28,8%
Stadium IIA	22	30	52	15,3%		
Stadium IIB	9	16	25	7,4%	77	22,6%
Stadium IIIA	10	15	25	7,4%		
Stadium IIIB	9	10	19	5,6%		
Stadium IIIC	3	1	4	1,2%	48	14,1%
Stadium IV	20	37	57	16,8%	57	16,8%
k.A.	22	38	60	17,6%	60	17,6%

3.4 Laurén-Typen

Die Laurén-Klassifikation wurde bei 82,1% des Patientenkollektivs erfasst. Bei Männern lag der intestinale Typ nach Laurén mehr als doppelt so häufig vor. Bei Frauen hingegen kam der intestinale Typ fast so häufig vor wie der diffuse Typ. Beide Typen machen etwa 92,5% bei den vorliegenden Angaben aus. Davon werden 54,8% dem intestinalen und 37,6% dem diffusen Typ zugeschrieben. Der Rest besteht aus dem Mischtyp und dem undifferenzierbaren Subtyp. Alle Daten siehe **Tabelle 15**.

Tabelle 15: Häufigkeitsverteilung der Subtypen eines Magenkarzinoms nach Laurén-Klassifikation und Geschlecht der Patienten des Universitätsklinikums Ulms von 2000 bis 2021. Die Variablen sind als absolute und relative Häufigkeiten angegeben. k.A = keine Angabe.

Laurén-Typ	**weiblich**		**männlich**		**insgesamt**	
intestinal	50	14,7%	103	30,3%	153	45,0%
diffus	56	16,4%	49	14,4%	105	30,9%
Mischtyp	3	0,9%	6	1,8%	9	2,6%
undifferenzierbar	1	0,3%	11	3,2%	12	3,5%
k.A.	16	4,7%	45	13,2%	61	17,9%

3.5 Grading

Das Ulmer Patientenkollektiv wies überwiegend das Grading G3 eines schlecht differenzierten Karzinoms auf (58,8%). Mit 25,3% folgt das Grading G2 (mäßig differenziertes Karzinom). Unbekannte Gradingstadien machten 8,2% aus, daran schließt sich das Grading G4 (undifferenziertes Karzinom) mit 4,1% an. Mit 3,5% am seltensten war ein Grading G1 nachweisbar. Alle Häufigkeiten siehe **Tabelle 16**.

Tabelle 16: Häufigkeitsverteilung des histologischen Gradings und Geschlecht der Patienten mit einem Magenkarzinom am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum von 2000 bis 2021. Die Variablen sind als absolute und relative Häufigkeiten angegeben. G1: gut differenziertes Karzinom, G2: mäßig differenziertes Karzinom, G3: schlecht differenziertes Karzinom, G4: undifferenziertes Karzinom, GX = Grading unbekannt.

Grading	**weiblich**		**männlich**		**insgesamt**	
G1	3	0,9%	9	2,6%	12	3,5%
G2	27	7,9%	59	17,4%	86	25,3%
G3	88	25,9%	112	32,9%	200	58,8%
G4	3	0,9%	11	3,2%	14	4,1%
GX	5	1,5%	23	6,8%	28	8,2%

3.6 Neoadjuvante Chemotherapie

Eine neoadjuvante Chemotherapie konnte bei 24,4% der Patienten angewendet werden, darunter 29 Frauen und 54 Männer (siehe **Tabelle 17**).

Tabelle 17: Häufigkeit der Anwendung einer neoadjuvanten Chemotherapie und Geschlecht der Patienten des Ulmer Universitätsklinikums mit einem Magenkarzinom im Zeitraum von 2000 bis 2021. Die Variablen sind als absolute und relative Häufigkeiten angegeben.

	weiblich		**männlich**		**insgesamt**	
keine neoadjuvante Chemotherapie erhalten	97	28,5%	160	47,1%	257	75,6%
neoadjuvante Chemotherapie erhalten	29	8,5%	54	15,9%	83	24,4%

Unter den 83 Patienten, die eine neoadjuvante Chemotherapie erhielten, befanden sich 24 Patienten, bei denen das Ansprechen nach dem Regressionsgrad nach Becker nicht dokumentiert war. Die meisten Patienten wiesen einen geringen Response auf (22,9%), danach folgt ein subtotaler Response (13,3%). Bei 3,6% wurde kein Ansprechen auf die neoadjuvante Chemotherapie festgestellt. Die Verteilung des Therapieerfolges ist in **Tabelle 18** angegeben.

Tabelle 18: Häufigkeitsverteilung des Ansprechens auf neoadjuvante Chemotherapie bei einem Magenkarzinom nach dem Regressionsgrad nach Becker bei weiblichen und männlichen Patienten am Universitätsklinikum Ulm von 2000 bis 2021. Die Variablen sind als absolute Häufigkeiten angegeben, in der letzten Spalte die absoluten und relativen Häufigkeiten. Abkürzungen: n = Anzahl der Patienten, CR: kompletter Response, SR: subtotaler Response, PR: partieller Response, MR: geringer Response, NR: kein Response, k.A. = keine Angabe.

Regressionsgrad nach Becker	**weiblich (n= 29)**	**männlich (n= 54)**	**insgesamt (n= 83)**	
Kompletter Response (CR) Grad 1 a	1	5	6	7,2%
Subtotaler Response (SR) Grad 1 b	5	6	11	13,3%
Partieller Response (PR) Grad 2	2	6	8	9,6%
Geringer Response (MR) Grad 3	7	12	19	22,9%
Kein Response (NR)	1	2	3	3,6%
Ansprechen beschrieben, jedoch ohne Gradangabe	5	7	12	14,5%
k.A.	8	16	24	28,9%

3.7 Operation

Bei einem überwiegenden Anteil von 77,6% der Patienten wurde eine totale Gastrektomie durchgeführt. 15,6% aller Patienten erhielten eine subtotale 4/5-Magenresektion. Außerdem wurden den Patienten im Rahmen dieser Operationsverfahren Teile des Ösophagus (23,8%), die Gallenblase (35,3%), Teile der Milz (9,1%) oder der Bauchspeicheldrüse (2,9%) entnommen (siehe **Tabelle 19**).

Tabelle 19: Häufigkeitsverteilung des Operationsverfahrens aufgrund eines Magenkarzinoms und Geschlecht der Patienten des Ulmer Kollektivs von 2000 bis 2021.
Die Variablen sind als absolute und in der letzten Spalte auch als relative Häufigkeiten angegeben. n = Anzahl der Patienten.

Operation	**weiblich (n=126)**	**männlich (n=214)**	**insgesamt (n=340)**	
2/3-Magenresektion	4	1	5	1,5%
4/5-Magenresektion	20	33	53	15,6%
Gastrektomie	97	167	264	77,6%
Restgastrektomie	5	13	18	5,3%
simultane Resektionen				
Ösophagusresektion	20	61	81	23,8%
Cholezystektomie	48	72	120	35,3%
Splen	8	23	31	9,1%
Pankreas	1	9	10	2,9%

3.8 R-Status

Bei 70,6% aller Patienten konnte eine Resektion im Gesunden erreicht werden. Eine Gruppe mit 24,1% lässt keinen Aufschluss über den R-Status zu. Nur 5,3% weisen einen R1-Status auf. Eine R2-Resektion war bei keinem der erfassten Patienten durchgeführt worden. Die Häufigkeiten sind in **Tabelle 20** zu finden.

Tabelle 20: Häufigkeitsverteilung der erfolgten Resektion (R-Status) aufgrund eines Magenkarzinoms und Geschlecht der Patienten am Universitätsklinikum Ulm von 2000 bis 2021. Die Variablen sind als absolute und in der letzten Spalte auch als relative Häufigkeiten angegeben. n = Anzahl der Patienten, R0: Entfernung des Tumors im Gesunden, R1: Verbleib eines mikroskopischen Residualtumors, R2: Verbleib eines makroskopischen Residualtumors, k.A. = keine Angabe.

Resektion	**weiblich (n=126)**	**männlich (n=214)**	**insgesamt (n=340)**	
R0	86	154	240	70,6%
R1	7	11	18	5,3%
R2	0	0	0	0%
k.A.	33	49	82	24,1%

3.9 adjuvante Chemotherapie

Eine adjuvante Chemotherapie wurde bei 10,3% der Patienten angewandt, bei Frauen tendenziell häufiger, siehe **Tabelle 21**.

Tabelle 21: Häufigkeit der Anwendung einer adjuvanten Chemotherapie und Geschlecht der Patienten mit einem Magenkarzinom im Zeitraum 2000 bis 2021 des Ulmer Universitätsklinikums. Die Variablen sind als absolute und in der letzten Spalte auch als relative Häufigkeiten angegeben. n = Anzahl der Patienten.

	weiblich (n=126)	**männlich (n=214)**	**gesamt (n=340)**	
keine adjuvante Chemotherapie erhalten	108	197	305	89,7%
adjuvante Chemotherapie erhalten	18	17	35	10,3%

3.10 Komplikationen

Patienten, die sich einer chirurgischen Tumorresektion am Magen unterzogen, blieben mindestens 8 Tage stationär im Universitätsklinikum Ulm. Bei einem komplikationslosen Verlauf (bei 20,9% der Patienten) oder leichten Abweichungen vom normalen postoperativen Verlauf (bei 12,6% der Patienten) waren es im Durchschnitt 14 bis 17 Tage. Der Großteil der Patienten (29,4%) blieb etwa 19 Tage und mit leichten postoperativen Komplikationen im Krankenhaus. Komplikationen des Grades III, IIIa und IIIb bedeuteten für den Patienten eine Entlassung nach 24 bis 47 Tagen und lebensbedrohliche Komplikationen ließen eine Entlassung nach durchschnittlich 49 bis 55 Tagen zu. Während des Krankenhausaufenthaltes sind 7,6% der Patienten verstorben, im Durchschnitt 30 Tage nach der Operation. Alle Daten siehe nachfolgende **Tabelle 22** und Definition der Clavien-Dindo-Klassifikation siehe **Tabelle 8**.

Tabelle 22: Zeitraum zwischen Operation eines Magenkarzinoms und Entlassung der Patienten aus dem Universitätsklinikum Ulm von 2000 bis 2021 unterteilt in Komplikationen nach Clavien-Dindo. Die Patientenanzahl ist in der Spalte n angegeben, darauf folgt die Spalte mit relativen Häufigkeiten. Median mit Minimum- und Maximumwerten. Mittelwert und Standardabweichung. Die Angabe erfolgt in Tagen. Definition der Komplikationen nach Clavien-Dindo siehe Tabelle 8. n = Anzahl der Patienten, k.A. = keine Angabe.

Komplikationen nach Clavien-Dindo	n	%	Minimum	Median	Maximum	Mittelwert	Standard-abweichung
keine	71	20,9	9	14	22	13,75	2,340
I	43	12,6	8	15	49	16,88	7,506
II	100	29,4	10	15	75	18,44	9,020
III	9	2,6	15	18	50	23,89	12,067
IIIa	19	5,6	14	27	62	30,05	14,486
IIIb	29	8,5	13	35	127	46,45	31,356
IV	8	2,4	25	46,5	88	52,00	24,000
IVa	11	3,2	13	56	148	54,91	38,133
IVb	1	0,3	49	49	49	49,00	
V	26	7,6	2	24,5	133	29,27	27,807
k.A.	23	6,8	13	20	142	28,13	27,611
insgesamt	340	100	2	16	148	23,99	20,647

3.11 Fernmetastasen

Bei 34,7% der untersuchten Patienten sind bei der Diagnose oder im Verlauf der Nachsorge Fernmetastasen festgestellt worden. Als häufigste Lokalisation kam das Peritoneum vor (zu 55,1%). Als zweithäufigste Lokalisation wurde die Leber beschrieben (mit 31,4%). Lymphknoten und die Lunge waren zu 14,4% und 13,6% betroffen. Weitere Metastasen konnten im Omentum, in den Nieren, den Ovarien, im Knochen, Hirn oder im oberen Harntrakt festgestellt werden. Diese Lokalisationen machen zusammen 16,9% aus. Die Verteilung lässt sich aus **Tabelle 23** ablesen.

Tabelle 23: Häufigkeitsverteilung des Auftretens von Fernmetastasen bei einem Magenkarzinom, deren Lokalisation und Geschlecht der Patienten des Ulmer Universitätsklinikums von 2000 bis 2021. Die Variablen sind als absolute und relative Häufigkeiten angegeben. Abkürzung n = Anzahl der Patienten

Fern-metastasen	**weiblich** (n=126)		**männlich** (n=214)		**beide** (n=340)	
nein	81	23,8%	141	41,5%	222	65,3%
ja	45	13,2%	73	21,5%	118	34,7%
Lokalisation	**weiblich** (n=45)		**männlich** (n=73)		**beide** (n=118)	
Lymphknoten	3		14		17	14,4%
Peritoneum	36		29		65	55,1%
Lunge	5		11		16	13,6%
Leber	7		30		37	31,4%
Omentum	0		1		1	0,8%
Niere	0		3		3	2,5%
Ovarien	2		0		2	1,7%
Knochen	2		7		9	7,6%
Hirn	0		3		3	2,5%
oberer Harntrakt	1		1		2	1,7%

3.12 Lymphknoten

Bei 40,6% der untersuchten Patientinnen und Patienten wurden nur Lymphknoten des Kompartiments I entnommen. Bei 59,4% der Patientenfälle wurde eine D2-Lymphadenektomie durchgeführt, darunter 84 Frauen und 118 Männer, siehe **Tabelle 24**.

Tabelle 24: Häufigkeitsverteilung durchgeführten Lymphknotendissektionen aufgrund eines Magenkarzinoms in den Kompartimenten I und II und Geschlecht der Patienten des Ulmer Kollektivs im Zeitraum 2000 bis 2021. Die Variablen sind als absolute Häufigkeiten angegeben, in der letzten Spalte als absolute und relative Häufigkeiten.

Lymphknoten-dissektion	**weiblich**	**männlich**	**insgesamt**	
nur Level I	42	96	138	40,6%
Level I und II	84	118	202	59,4%

In 41,2% aller Fälle wurden im Level I keine befallenen Lymphknoten festgestellt. Wenn Lymphknoten im Level befallen waren, waren es am häufigsten ein bis zwei Stück (17,9%). Die Häufigkeit befallener Lymphknoten nimmt mit der Anzahl nur leicht ab. Bei drei bis sechs Lymphknoten liegt die Häufigkeit bei 16,5%, bei sieben bis fünfzehn Lymphknoten liegt sie bei 14,4%. Lediglich sechzehn oder mehr befallene Lymphknoten im Level I kommen in 8,5% der Fälle vor. Von den 202 Patienten mit einer D2-Lymphadenektomie waren die Lymphknoten im Kompartiment II zu 80,2% nicht befallen. Ein bis zwei Lymphknoten waren zu 10,9% befallen. Seltener sind drei bis sechs Lymphknoten befallen gewesen (5,0%), anschließend sieben bis fünfzehn Lymphknoten (1,5%) und mehr als sechzehn Lymphknoten waren in keinem der Fälle zu verzeichnen, wie aus **Tabelle 25** zu entnehmen ist.

Tabelle 25: Anzahl und Verteilung der befallenen Lymphknoten in den Kompartimenten I und II des Ulmer Patientenkollektivs mit einem Magenkarzinom von 2000 bis 2021. Die Variablen sind als absolute und relative Häufigkeiten angegeben.

Anzahl befallener Lymphknoten	**Level I**		**Level II**	
0	140	41,2%	162	80,2%
1 bis 2	61	17,9%	22	10,9%
3 bis 6	56	16,5%	10	5,0%
7 bis 15	49	14,4%	3	1,5%
16 oder mehr	29	8,5%	0	0,0%
k.A.	5	1,5%	5	2,5%
gesamt	340	100%	202	100%

Bei gut 40% der untersuchten Patienten konnten keine der entnommenen Lymphknoten dem Level II zugeordnet werden (Gruppe A und B). Ein Anteil von 27,6% wies weder im Level I noch im Level II Lymphknotenmetastasen auf. Lediglich ein Fall beschreibt ein nicht befallenes Level I, jedoch einen Lymphknotenbefall im Level II. Patienten, die befallene Lymphknoten im Level I aufweisen und im Level nicht, kommen zu 20,3% vor. Bei 10% der Patienten waren die Lymphknoten beider Level befallen. Die Gruppen sind in Tabelle **Tabelle 26** aufgeführt.

Tabelle 26: Patientenverteilung und Kurzdefinition anhand der gebildeten Patientengruppen A bis F mit einem zwischen 2000 und 2021 am Universitätsklinikum Ulm behandelten Magenkarzinom. Definition der Gruppen siehe Kapitel 2.5.7 Befall der untersuchten Lymphknoten. Die Kurzdefinition befindet sich in der mittleren Spalte. Die Anzahl der Patienten in der letzten Spalte ist in absoluten und relativen Häufigkeiten angegeben.

Patientengruppe	**Kurzdefinition**	**Anzahl der Patienten**	
Gruppe A	Level I: N0 / Level II: keine Lymphknotenentnahme	46	13,5%
Gruppe B	Level I: N+ / Level II: keine Lymphknotenentnahme	92	27,1%
Gruppe C	Level I: N0 / Level II: N0	94	27,6%
Gruppe D	Level I: N0 / Level II: N+	1	0,3%
Gruppe E	Level I: N+ / Level II: N0	69	20,3%
Gruppe F	Level I: N+ / Level II: N+	34	10,0%
nicht definierbar		4	1,2%
gesamt		340	100%

Patienten, deren Lymphknoten im Level II nicht befallen waren, hatten in 47,8% der Fälle nur ein bis zwei befallene Lymphknoten im Level I. Weitere 36,2% hatten zwischen drei und sechs befallene Lymphknoten im Level I. Nur 15,3% der Patienten der Gruppe E hatten im Level I sieben oder mehr befallene Lymphknoten. Die Verteilung findet sich in **Tabelle 27**.

Tabelle 27: Anzahl und Verteilung der befallenen Lymphknoten im Level I bei Patienten des Ulmer Kollektivs der Gruppe E mit einem nicht befallenen Level II. Die Variablen sind als absolute und relative Häufigkeiten angegeben.

Anzahl befallener Lymphknoten	**Patienten**	
1 bis 2	33	47,8%
3 bis 6	25	36,2%
7 bis 15	9	13,0%
16 oder mehr	2	2,3%
gesamt	69	100%

Patienten der Gruppe F mit befallenen Lymphknoten in beiden Leveln hatten zu 38,2% sieben bis fünfzehn befallene Lymphknoten im Level I. Weitere 26,5% hatten sogar mehr als fünfzehn Lymphknoten, die im Level I befallen waren. Bei 35,3% waren sechs oder weniger Lymphknoten im Level II aufgefunden worden, siehe **Tabelle 28**.

Tabelle 28: Anzahl und Verteilung der befallenen Lymphknoten im Level I bei Patienten des Ulmer Kollektivs der Gruppe F mit einem ebenfalls befallenen Level II. Die Variablen sind als absolute und relative Häufigkeiten angegeben.

Anzahl befallener Lymphknoten	**Patienten**	
1 bis 2	4	11,8%
3 bis 6	8	23,5%
7 bis 15	13	38,2%
16 oder mehr	9	26,5%
gesamt	34	100%

3.13 Überleben

Das Gesamtüberleben der Gruppen A und C versus Gruppen B, E und F ab dem Zeitpunkt der Operation ist in **Abbildung 7** über einen Zeitraum von mehr als 20 Jahren dargestellt.

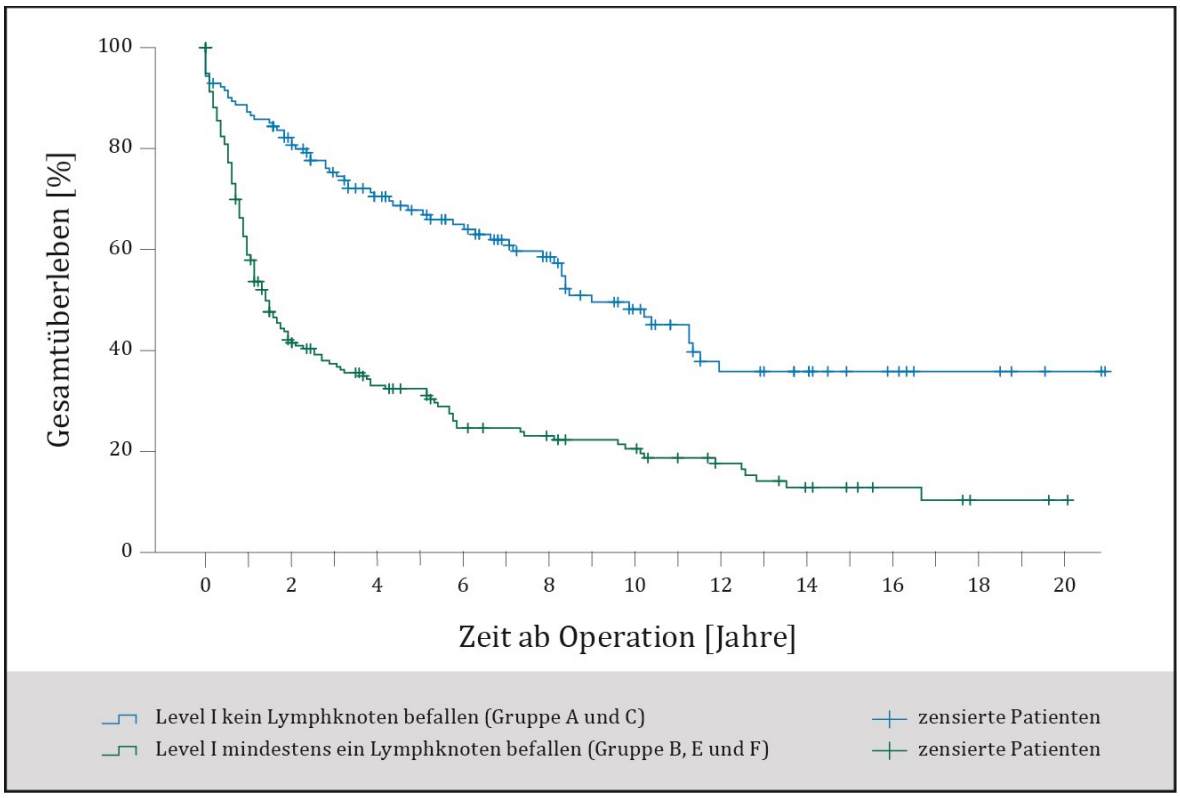


Abbildung 7: Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier für Patientengruppen ohne befallene Lymphknoten im Level I und Patientengruppen mit befallenen Lymphknoten im Level I bei einem Magenkarzinom im Ulmer Patientenkollektiv von 2000-2021. Darstellung des Gesamtüberlebens in Prozent für 20 Jahre ab Operationszeitpunkt. Level I keine befallenen Lymphknoten (Gruppe A und C): 74 zensierte Patienten (52,5%), p-Wert<.001; Level I mit mindestens einem befallenen Lymphknoten (Gruppe B, E und F): 45 zensierte Patienten (23,1%), p-Wert<.001.

Patienten, deren Lymphknoten im Level I nicht befallen waren, wiesen eine mediane Überlebenszeit von 8,6 Jahren (95%-Konfidenzintervall: 6,9-10,3), ein postoperatives Gesamtüberleben von 86,5% nach einem Jahr, 73,7% nach drei Jahren und 65,9% nach fünf Jahren auf. Wenn im Level I hingegen befallene Lymphknoten festgestellt wurden, lag die mediane Überlebenszeit bei lediglich 1,3 Jahren (95%-Konfidenzintervall: 1,0-1,7), das 1-Jahresüberleben bei nur 57,8%, das 3-Jahresüberleben bei 36,0% und das 5-Jahresüberleben bei 30,2%.

Das Gesamtüberleben der Gruppen A und B ist in **Abbildung 8** mit den Gruppen C, E und der Gruppe F ab dem Zeitpunkt der Operation über einen Zeitraum von über 20 Jahren dargestellt.

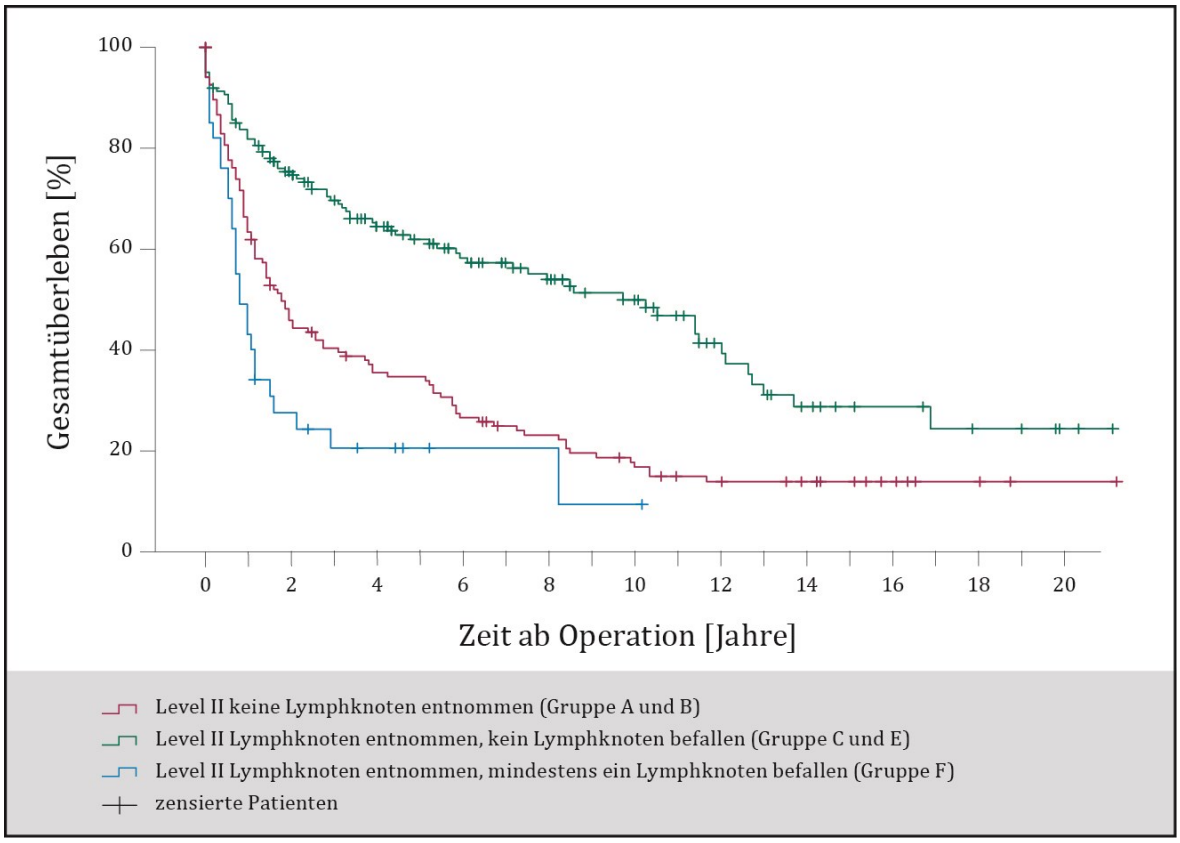


Abbildung 8: Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier für Patientengruppen ohne Lymphknotendissektion im Level II und Patientengruppen mit Lymphknotendissektion im Level II bei einem Magenkarzinom im Ulmer Patientenkollektiv von 2000-2021. Patienten mit Lymphknotendissektion im Level II werden unterschieden in nicht befallene und befallene Lymphknoten im Level II. Darstellung des Gesamtüberlebens in Prozent für 20 Jahre ab Operationszeitpunkt. Level II keine Lymphknoten entnommen (Gruppe A und B): 28 zensierte Patienten (20,3%), p-Wert<.001; Level II Lymphknoten entnommen, kein Lymphknoten befallen (Gruppe C und E): 84 zensierte Patienten (51,2%), p-Wert<.001; Level II Lymphknoten entnommen, mindestens ein Lymphknoten befallen (Gruppe F): 7 zensierte Patienten (20,6%), p-Wert<.001.

Bei Patienten der Gruppen A und B, die keine D2-Lymphadenektomie im Rahmen ihrer Tumorresektion erhielten, lag die mediane Überlebenszeit bei 1,8 Jahren (95%-Konfidenzintervall: 1,0-2,5), das Gesamtüberleben nach einem Jahr lag bei 62,6%, nach drei Jahren bei 40,6% und nach fünf Jahren bei 32,7%. Wenn Lymphknoten im Level II entnommen wurden, aber nicht befallen waren, lag die mediane Überlebenszeit bei 9,7 Jahren (95%-Konfidenzintervall: 6,8-12,6), das

postoperative Gesamtüberleben lag bei 82,1% nach einem Jahr, bei 68,8% nach drei Jahren und bei 61,8% nach fünf Jahren. War jedoch mindestens ein Lymphknoten im Level II befallen, betrug die mediane Überlebenszeit 0,8 Jahre (95%-Konfidenzintervall: 0,4-1,1) und das Gesamtüberleben sank ein Jahr nach der Operation auf 41,2%, nach drei bis fünf Jahren auf 22,0%.

Das rezidivfreie Überleben der Gruppen C und E versus Gruppe F ist in **Abbildung 9** über einen Zeitraum von 20 Jahren dargestellt.

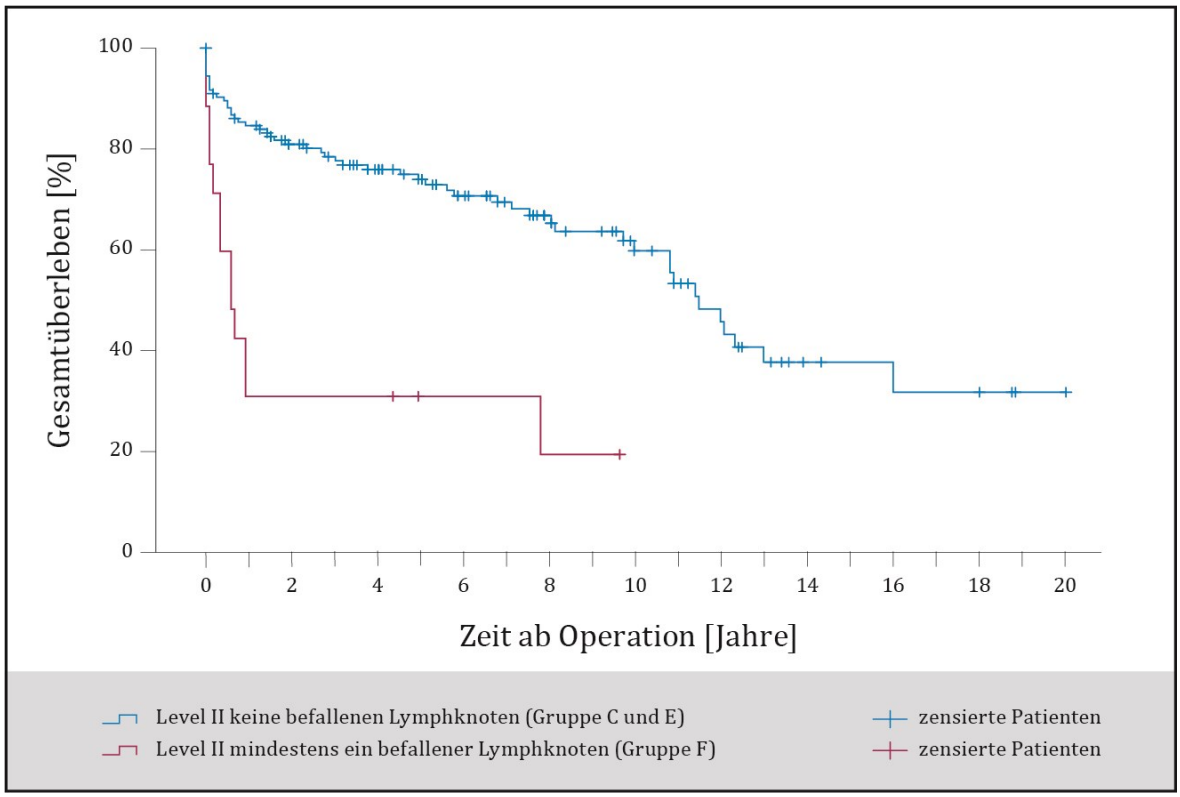


Abbildung 9: Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier für Patienten mit D2-Lymphadenektomie aufgrund eines Magenkarzinoms und rezidivfreiem Status der Gruppen ohne und mit Lymphknotenbefall im Level II über eine Dauer von 20 Jahren im Ulmer Patientenkollektiv. Darstellung des Gesamtüberlebens in Prozent für 20 Jahre postoperativ. Level II keine befallenen Lymphknoten (Gruppe C und E): 78 zensierte Patienten (58,6%), p-Wert<.001; Level II mit mindestens einem befallenen Lymphknoten (Gruppe F): 3 zensierte Patienten (18,8%), p-Wert<.001.

Patienten, die im Level II keine befallenen Lymphknoten und im postoperativen Verlauf keine Rezidive aufwiesen, zeigten eine mediane Überlebenszeit von 10,8 Jahren (95%-Konfidenzintervall: 9,4-12,3). Das 5-Jahresüberleben lag innerhalb der Patientengruppen C und E bei 71,7%. Jene Patienten, die ebenfalls keine Rezidive

aufwiesen, jedoch im Level II mindestens einen befallenen Lymphknoten hatten, zeigten eine mediane Überlebenszeit von 0,6 Jahren (95%-Konfidenzintervall: 0,1-1,1) und ein 5-Jahresüberleben von 25,0%.

Das Gesamtüberleben der Patienten mit festgestelltem Rezidiv ab dem Zeitpunkt der Operation ist in **Abbildung 10** über einen Zeitraum von knapp 20 Jahren dargestellt.

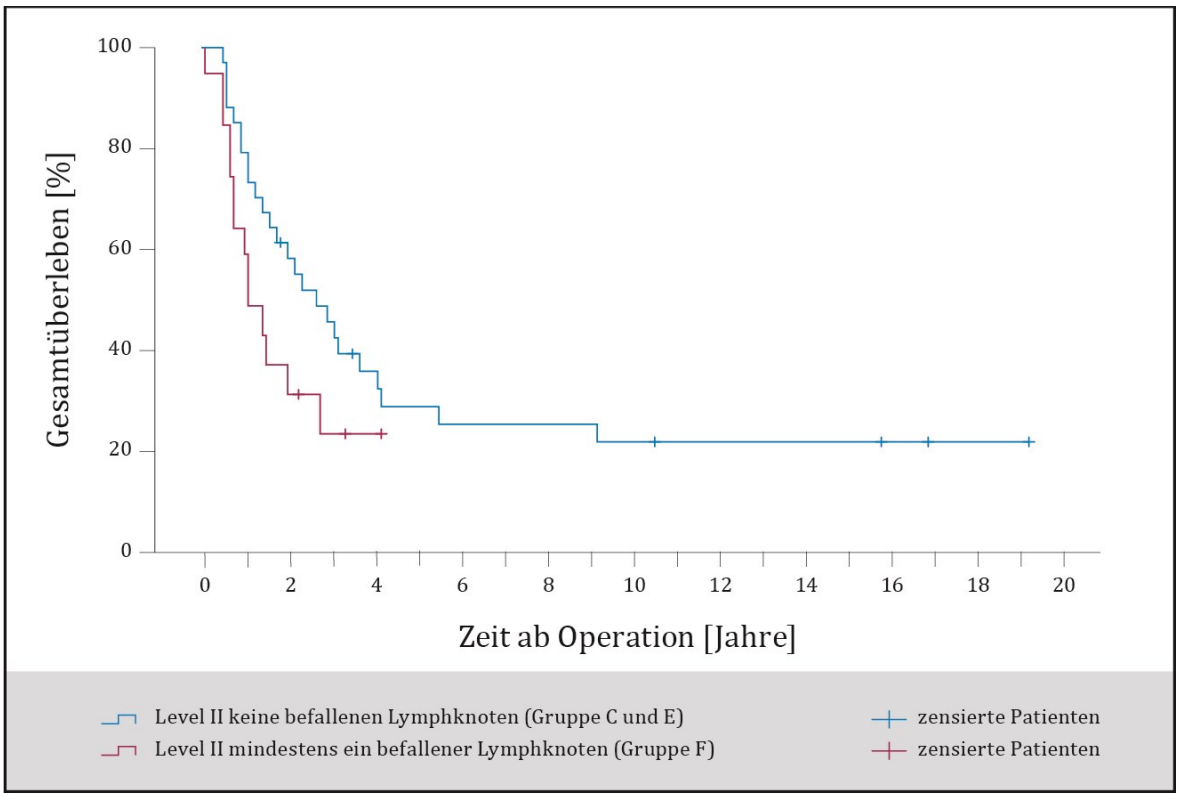


Abbildung 10: Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier für Patienten mit D2-Lymphadenektomie aufgrund eines Magenkarzinoms und aufgetretenem Rezidiv der Gruppen ohne und mit Lymphknotenbefall im Level II über eine Dauer von 20 Jahren im Ulmer Patientenkollektiv. Darstellung des Gesamtüberlebens in Prozent für 20 Jahre postoperativ. Level II keine befallenen Lymphknoten (Gruppe C und E): 6 zensierte Patienten (19,4%), p-Wert<.001; Level II mit mindestens einem befallenen Lymphknoten (Gruppe F): 4 zensierte Patienten (22,2%), p-Wert<.001.

Die Patientengruppen mit aufgetretenen Tumorrezidiven, die im Level II keinen Lymphknotenbefall zeigten, besaßen eine mediane Überlebenszeit von 2,3 Jahren (95%-Konfidenzintervall: 1,1-3,5). Das 5-Jahresüberleben der Gruppen C und E lag bei 22,8%. Bei der Patientengruppe mit Rezidiven, die dagegen im Level II mindestens einen befallenen Lymphknoten aufwies, ließ sich eine mediane Überlebenszeit von

1,1 Jahren (95%-Konfidenzintervall: 1,0-1,3) feststellen. Ein 5-Jahresüberleben ließ sich für die Gruppe F nicht ermitteln.

4 Diskussion

Das Magenkarzinom ist sowohl bei Männern als auch bei Frauen ein häufig auftretendes Karzinom mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von durchschnittlich nur 30-34% [35; 42]. Die zentrale Behandlungsmöglichkeit eines Magenkarzinoms stellt in erster Linie eine Tumorresektion dar und kann in Abhängigkeit des Stagings mit multimodalen Therapien ergänzt werden. Über die Operationsausdehnung hinsichtlich simultaner Resektionen und einer Lymphknotendissektion der tumornahen (Level I) und tumorentfernteren Lymphknoten (Level II) wird schon jahrzehntelang wissenschaftlich debattiert. Diese Studie befasst sich insbesondere mit dem festgestellten Befall tumornaher und tumorferner Lymphknoten an einem Patientenkollektiv von 340 Patienten, die zwischen dem 09.03.2000 und dem 23.03.2021 am Universitätsklinikum Ulm in der Abteilung Allgemein- und Viszeralchirurgie aufgrund eines Magenkarzinoms operiert wurden. Die Lymphknotendissektion und der Befall der Lymphknoten in den unterschiedlichen Stationen wurden dokumentiert und den Leveln I und II zugeordnet. Daraus ergeben sich unterschiedliche Patientengruppen, die hinsichtlich ihrer Überlebenszeit betrachtet wurden.

Patienten, deren Lymphknoten nur in Level I entnommen wurden:

- Level I: keine befallenen Lymphknoten
- Level I: befallene Lymphknoten

Patienten mit entnommenen Lymphknoten aus dem Level I und dem Level II, deren Befall differenziert untersucht wurde:

- Level I und II: keine befallenen Lymphknoten
- Level I: keine befallenen Lymphknoten, Level II: befallene Lymphknoten
- Level I: befallene Lymphknoten, Level II: keine befallenen Lymphknoten
- Level I und II: befallene Lymphknoten

Die wichtigsten Ergebnisse dieser Arbeit stellen dar:

1. Unter den 340 untersuchten Patientenfällen fand sich lediglich ein Patient der ein nicht befallenes Lymphknotenkompartiment I aufwies (0/21), in Level II jedoch einen kompletten Befall der Lymphknoten im Bereich des Truncus coeliacus (5/5) zeigte.
2. Verteilung des Lymphknotenbefalls der Patienten mit D2-Lymphadenektomie:
   Level I N0 – Level II N0: 94 Patienten (27,6% des Gesamtkollektivs)
   Level I N+ – Level II N0: 69 Patienten (20,3% des Gesamtkollektivs) und
   Level I N+ – Level II N+: 34 Patienten (10,0% des Gesamtkollektivs)
3. postoperatives Überleben:
   Patienten, die ihm Level I keinen Lymphknotenbefall aufwiesen, hatten eine deutlich höhere mediane Überlebenszeit als Patienten, bei denen mindestens ein Lymphknoten im Level I befallen war: 8,6 Jahren versus 1,3 Jahre. Das 5-Jahresüberleben betrug 65,9% versus 30,2%.
   Patienten ohne eine D2-Lymphadenektomie besaßen eine mediane Überlebenszeit von 1,8 Jahren. Die Patienten, bei denen im Rahmen der Tumorresektion eine D2-Lymphadenektomie durchgeführt wurden, unterteilen sich in diejenigen ohne nachgewiesenen Lymphknotenbefall im Level II und einer medianen Überlebenszeit von 9,7 Jahren und denjenigen mit mindestens einem befallenen Lymphknoten im Level II und einer medianen Überlebenszeit von lediglich 0,8 Jahren.
   Dementsprechend liegt das 5-Jahresüberleben in diesem Vergleich bei 32,7% für Patienten ohne D2- Lymphadenektomie. Wenn Lymphknoten im Level II entnommen wurden, jedoch nicht befallen waren, lag das Gesamtüberleben bei 61,8% nach 5 Jahren und bei 22,0% innerhalb der Patientengruppe mit einem Lymphknotenbefall im Level II.

Die Ergebnisse werden nun in einzelnen Kapiteln ausführlich diskutiert.

4.1 Methodische Diskussion

Trotz der vorliegenden Daten und Befunde aus der klinikinternen Software, ist ein Schwachpunkt der hier vorliegenden Arbeit, dass viele Parameter nicht bei jedem Patienten vollständig erhoben werden konnten. Lückenhafte Anamnesebögen oder fehlende Entlassungsbriefe aufgrund des Ablebens eines Patienten führten zu

Erfassungslücken, die in der statistischen Auswertung erläutert und definiert wurden, zum Beispiel als keine Angabe (k.A.) oder als abweichende Fallanzahl. Bei retrospektiven Studien ist die Datenqualität und -quantität generell eingeschränkt. Ein weiterer Mangel dieser Arbeit stellt die geringe Fallanzahl von 340 Patienten in einem Zeitraum von über 20 Jahren dar, die noch weiter unterteilt wurden und somit keine überaus repräsentativen Ergebnisse darstellen können. Die neueren Fälle besitzen zum jetzigen Zeitpunkt noch keine Aussagekraft zum Überleben oder zur Prognose. Retrospektive Studien sind für die Überprüfung von Hypothesen deshalb nicht optimal geeignet, jedoch können sie dabei helfen, neue Hypothesen zu finden [52]. Bei dieser Studie konnte eine Beschreibung am Ulmer Patientenkollektiv erfolgen, die sich mit anderen Ergebnissen und Studien vergleichen lässt. Als positiv lässt sich der große Zeitraum von 2000 bis 2021 bewerten und die Fülle an erfassten Daten aus Arztbriefen, Operationsberichten und Briefen zur Entlassung, die über die Jahre insgesamt sehr gut dokumentiert wurden. Außerdem sind die Daten aus dem CCCU als aktuell zu bewerten und stellen eine solide Auswertungsbasis dar.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

Unter den untersuchten Patienten am Universitätsklinikum Ulm befanden sich 126 Frauen und 214 Männer. Hier zeigt sich schon der Geschlechterunterschied, dass Männer häufiger an einem Magenkarzinom erkranken als Frauen. Im Jahre 2018 erkrankten in Deutschland 5.560 Frauen und 9.200 Männer an Magenkrebs [42]. Es handelt sich folglich um ein repräsentatives Patientenkollektiv, das am Universitätsklinikum Ulm von 2000 bis 2021 behandelt wurde.

Weibliche Patienten wurden durchschnittlich mit ca. 64 Jahren und männliche Patienten mit ca. 66 Jahren operiert. Damit liegt der Altersdurchschnitt deutlich unter den bundesweiten Daten einer auftretenden Magenkarzinomerkrankung, die bei Frauen mit 75 Jahren und bei Männern mit 72 Jahren durchschnittlich auftritt [35]. Im Gesamtkollektiv befanden sich sehr junge Patienteninnen und Patienten mit unter anderem 24 bzw. 23 Jahren. Etwa 13,2% des Patientenkollektivs wurde im Alter von maximal 50 Jahren operiert. Die Zahlen können auf eine höhere Früherkennungsrate hindeuten, denn in den klinischen UICC-Stadien I, IA und IB wurden mehr Patienten registriert als in den Stadien II, IIA und IIB.

Übergewicht erhöht das Risiko, an Magenkrebs zu erkranken. Bei einem BMI von 30 kg/m^2 verdoppelt es sich und bei einem BMI von über 40 kg/m^2 verdreifacht es sich sogar für Karzinome des ösophagogastralen Übergangs [39]. Der Mittelwert beim Ulmer Patientenkollektiv lag bei weiblichen Patienten bei 25,20 kg/m^2 und bei männlichen Patienten bei 26,27 kg/m^2. Damit liegen sie lediglich im Bereich einer Präadipositas. Es ist umstritten, ob ein erhöhtes Erkrankungsrisiko besteht, wenn der BMI zwischen 25 kg/m^2 und 30 kg/m^2 liegt. Allerdings war die Spannbreite des präoperativen BMI bei den untersuchten Frauen und Männer sehr groß. Sie erstreckt sich laut Anamnesebögen von 15,2 kg/m^2 bis 49,0 kg/m^2. Der Verdacht liegt nahe, dass der wahre BMI der Patienten durch einen starken Gewichtsverlust kurz vor der Diagnosestellung bzw. vor der Aufnahme ins Krankenhaus verschleiert wird und er eigentlich größer sein müsste. Zu den Erstsymptomen einer Magenkarzinomerkrankung zählen unter anderem Appetitmangel oder Appetitverlust, Dysphagie und die typischen Zeichen der sogenannten B-Symptomatik, nämlich Fieber, Nachtschweiß und ungewollter Gewichtsverlust [6]. Deshalb kann davon ausgegangen werden, dass sich das Patientenkollektiv in Wahrheit eher im Bereich einer Adipositas befinden würde. Eine Untersuchung zeigte, dass ein präoperativer Gewichtsverlust von mehr als 10% mit einer schlechteren Prognose einhergeht [15].

Dass der BMI bei der Entlassung nur geringfügig im Vergleich zum präoperativen BMI abnahm (0,2 kg/m^2 bei Frauen und 0,8 kg/m^2 bei Männern), erschließt sich aus dem verhältnismäßig kurzen Krankenhausaufenthalt. Solange keine postoperativen Komplikationen auftraten und ein frühzeitiger Kostaufbau möglich war, konnte ein Patient bereits nach 8 Tagen aus dem Krankenhaus entlassen werden [39].

Im Ulmer Patientenkollektiv konnte zu 33,2% die Kardia des Magens als häufigste genannte Lokalisation verzeichnet werden. Die Inzidenzen dieser Lokalisation nehmen weltweit zu [39], während Karzinome im Bereich des Antrums und des Pylorus inzwischen seltener auftreten [35]. Im untersuchten Patientenkollektiv lagen die Inzidenzraten bei 16,6% für das Antrum pyloricum und 1,2% für den Pylorus.

Da das klinische UICC-Stadium bei nur 42,6% der Patienten angegeben war, ergab sich eine zu geringe Patientenanzahl, um eine signifikante Unterscheidung dieser Stadien in der Therapieform und dem Überleben darzustellen. Die meisten Fälle fielen unter das UICC-Stadium IIIA. Aus den pathologischen Befunden und den vorhandenen

pTNM-Klassifikationen ließ sich immerhin bei 82,4% des Gesamtkollektivs das Stadium ermitteln. Die meisten Zuordnungen gab es für das UICC-Stadium IV, gefolgt vom UICC-Stadium IA und IB. Mit 18,6% ist das Stadium IV vertreten und dies bedeutet, dass bei einem nennenswerten Anteil der untersuchten Patienten bereits eine Metastasierung vorlag und ein palliatives Therapievorgehen stattgefunden hat. Scheinbar erfolgte eine späte Diagnosestellung oder ein schnelles Voranschreiten der Krankheit, was das Bestreben einer guten Frühdiagnostik weiter vorantreiben sollte. Die Klassifikation der Union internationale contre le cancer, wurde zuletzt 2016 aktualisiert und existiert seither in der 8. Edition. Im vorliegenden Untersuchungszeitraum von 2000 bis 2021 fanden außerdem noch die 7. Edition von 2010 [33] und die 6. Edition von 2002 Anwendung. Da die aktuelle UICC-Klassifikation eine Entnahme von mindestens 15 Lymphknoten für ein zuverlässiges Staging empfiehlt [25; 54], lassen sich 33 Fälle mit einer geringeren Entnahme im Kollektiv nicht korrekt zuordnen. Studien, die ihre Überlebensdaten nach dem Staging richten, sind oft nicht vergleichbar mit anderen Überlebensdaten, wenn unterschiedliche Klassifikationen Grundlage des Stagings waren [32]. In der vorliegenden Arbeit war außerdem die geringe Fallzahl der Grund gegen eine Darstellung der Überlebensanalysen mit der Einteilung nach UICC-Stadien.

Vom intestinalen und diffusen Subtyp nach Laurén waren insgesamt 92,5% der vorliegenden Magenkarzinome. Davon nahmen 54,8% der intestinale Typ und 37,6% der diffuse Typ ein. Generell tritt der intestinale Typ zu ca. 54% und der diffuse Typ zu ca. 32% auf [25]. Der intestinale Typ findet sich häufiger bei männlichen Patienten [25]. Das Patientenkollektiv repräsentiert diese Häufigkeiten nahezu. Da der intestinale Subtyp nach Laurén einen geringeren Sicherheitsabstand zwischen Tumor und Resektionsrand vorgibt [35], ist somit häufiger ein geringeres Resektionsausmaß bei den untersuchten Patienten erforderlich gewesen.

Das Grading G3 kam mit 58,8% am häufigsten bei den untersuchten Patienten vor. Es bezeichnet schlecht ein differenziertes Karzinom und hat eine eher ungünstige Prognose aufgrund des aggressiveren Wachstums. Das Grading spielt allerdings bei der Therapie nur bei Frühkarzinomen des Magens eine Rolle und hat als alleiniges Merkmal keine prognostische Aussagekraft [7].

24,4% der Patientinnen und Patienten erhielten eine neoadjuvante Chemotherapie. Dass diese Form der Therapie nur bei einem knappen Viertel der untersuchten Patienten angewendet wurde, begründet sich zum einen auf das Krebsstadium und zum anderen auf den Beginn der Beobachtungen im Jahr 2000. Erst seit der Veröffentlichung der MAGIC-Studie im Jahre 2006 hat sich in Deutschland und Europa die perioperative Chemotherapie als ein Therapieverfahren beim Magenkarzinom etabliert [16]. Untersucht wurde die Therapie mit Epirubicin, Cisplatin und 5-Fluorouracil, kurz ECF, aus der eine höhere Überlebenswahrscheinlichkeit nach fünf Jahren resultiert (36% versus 23% bei rein chirurgisch therapierten Patienten [16]) mit einer ähnlichen postoperativen Komplikationsrate. In den Leitlinien wird eine perioperative Chemotherapie bei einem Tumor des Stadiums cT3 und einem resektablen Tumor des Stadiums cT4 empfohlen [35]. Man kann davon ausgehen, dass sich die Rate der angewendeten perioperativen Chemotherapien in Zukunft erhöhen wird und die Überlebenswahrscheinlichkeit verbessert.

Überwiegend reagierten die Patienten mit einem geringen Response auf die perioperative Chemotherapie (22,9%) und nur 3,6% der Ulmer Patienten zeigten keinen Response auf die Therapie. Die MAGIC-Studie wies eine Verbesserung des Gesamtüberlebens um 7,4% nach vier Jahren und eine Verbesserung um 12,5% nach fünf Jahren auf [16]. Eine weitere Studie, deren Teilergebnisse 2016 und Ergebnisse 2019 publiziert wurden, zeigte, dass Patienten von einer perioperativen Therapie mit der Kombination aus 5-Fluorouracil, Leucovorin (Folinsäure), Oxaliplatin und Taxan (Docetaxel), kurz FLOT, profitieren [2]. Es konnten signifikant höhere R0-Resektionsraten nach einer FLOT-Therapie erzielt werden [35]. Zunehmend etabliert sich die neoadjuvante Chemotherapie nach dem MAGIC-Schema als eine zuverlässige Behandlungsmethode ohne Morbiditäts- und Mortalitätserhöhung [14] und wird immer öfter Anwendung finden.

Die meisten Frauen und Männer dieser Studie erhielten im Rahmen der Tumortherapie eine totale Gastrektomie (77,6%). Sie ist im Gegensatz zur subtotalen Magenresektion häufiger indiziert, da Kardiakarzinome öfter auftreten als Karzinome, die im Antrum oder am Pylorus lokalisiert sind [35]. Abhängig ist das Ausmaß der Resektion ebenfalls von den Subtypen nach Laurén-Klassifikation, die einen unterschiedlich großen Sicherheitsabstand benötigen, um eine R0-Resektion zu erreichen. Den Patienten

wurde in 35,5% der Fälle simultan die Gallenblase entnommen, auch Teile des Ösophagus (23,8%), der Milz (9,1%) oder der Bauchspeicheldrüse (2,9%). Eine ausgedehntere Resektion unter Mitnahme weiterer Organe oder Anteile derer weist eine höhere postoperative Komplikationsrate aufgrund einer Sepsis auf. Reoperationen sind häufiger notwendig und der Krankenhausaufenthalt verlängert sich [36].

Dass beim untersuchten Patientenkollektiv eine R0-Resektionsrate von 70,6% erreicht werden konnte, ist von mehreren Faktoren abhängig: von der Tumorlage, -größe, vom histologischen Tumortyp und vom Tumorstadium. Ein Kontrollinstrument ist die intraoperative Schnellschnittdiagnostik. Die perioperative Chemotherapie trägt ebenfalls ihren Teil dazu bei, dass mehr R0-Resektionen erzielt werden können [14]. Die R0-Resektion ist ein entscheidender prognostischer Faktor und sollte stets angestrebt werden [12].

Über eine postoperative Chemotherapie soll mit Hinblick auf den Regressionsgrad, das klinische Ansprechen und die Verträglichkeit entschieden werden. Sie sollte durchgeführt werden, wenn die präoperative Therapie gut angesprochen und der Patient diese gut vertragen hat [35]. Im vorliegenden Patientenkollektiv wurde sie in 10,3% der Fälle angewandt und folglich bei etwa der Hälfte der Patienten mit einer perioperativen Chemotherapie fortgeführt.

Die Dauer des Krankenhausaufenthaltes stieg mit der Schwere des Komplikationsgrades kontinuierlich an. Das Minimum lag bei 8 Tagen zwischen Operation und Entlassung. Bei den meisten Patienten konnte ein Verlauf mit leichten postoperativen Komplikationen verzeichnet werden (bei 29,4%), die etwa 19 Tage postoperativ im Krankenhaus verblieben. Typische Komplikationen waren Wundheilungsstörungen, Harnwegsinfekte, anhaltende Schmerzen oder verzögerter Kostaufbau, die einen postoperativen Krankenhausaufenthalt von durchschnittlich 19 Tagen nach sich zogen. Das untersuchte Gesamtkollektiv weist eine Mortalitätsrate von 7,6% nach durchschnittlich 30 Tagen postoperativ auf. Eine deutsche Studie von 2021, die Krankenhäuser auf nationaler Ebene verglich, kam im Untersuchungszeitraum von 2009 bis 2017 zu einer Mortalitätsrate von 6,2% [21]. Da es sich um einen aktuelleren Beobachtungszeitraum handelt, ist diese verbesserte Mortalitätsrate plausibel. Sie ist aber insbesondere abhängig von der Erfahrenheit der Krankenhäuser im Umgang mit

lebensbedrohlichen Komplikationen. Aus diesem Grund werden zur Durchführung von Tumorresektionen Kliniken mit hoher Fallzahl empfohlen [35]. Sie haben eine geringere perioperative Letalität vorzuweisen [40]. Bei der Angabe von Letalitätsraten muss außerdem das bestehende perioperative Risiko anhand der ASA-Klassifikation bedacht werden. Patienten werden in immer höherem Alter operiert und werden demnach häufiger einer schlechteren ASA-Klassifikation zugeteilt. Im untersuchten Patientenkollektiv wurden 76,7% Fälle zur ASA-Klassifikation III gezählt. Die Qualität der Anästhesie lässt nicht nach, aber der Allgemeinzustand der Patienten ist aufgrund von Alter und Begleiterkrankungen schlechter [28].

Im Beobachtungzeitraum von 2000 bis 2021 wurden bei 34,7% der Patienten Metastasen festgestellt, die sich am häufigsten im Peritoneum und in der Leber lokalisierten. Die Therapie kann als eine palliative Chemotherapie durchgeführt werden, einer palliativen Bestrahlung und einer Chemotherapie oder einer palliativen Operation mit Chemotherapie. Eine Metanalyse von 2010 stellte bei einer Metastasektomie von Lebermetastasen ein 5-Jahresgesamtüberleben von 13,5% und eine perioperative Mortalität von 3,5% fest [13]. Ein signifikanter Prognosefaktor ließ sich nicht errechnen.

Die bei einem Tumorresektion mitentnommenen Lymphknoten werden histopathologisch aufgearbeitet und sind ein wichtiger Einflussfaktor auf die Prognose der Magenkarzinompatienten [3]. Die D2-Lymphadenektomie wurde im Ulmer Patientenkollektiv nachweislich bei 59,4% durchgeführt. Sie ist inzwischen Leitlinienempfehlung bei einer operativen Tumorresektion des Magenkarzinoms [35]. Empfohlen ist hierbei eine Entnahme von mindestens 25 regionären Lymphknoten [35]. Die vorliegenden 40,6% der Patientenfälle mit einer Lymphadenektomie lediglich im Level I stammen aus den Anfängen des Beobachtungszeitraums, der über 20 Jahre beträgt. 73 Patienten und somit 21,5% des Gesamtkollektivs wurden weniger als 16 Lymphknoten im Level I entfernt, was eine Klassifikation nach der pN-Formel nicht zulässt [35; 39]. Dies zeigt, dass die Lymphknotenentnahme, das standardisierte Vorgehen und das exakte Staging erst in den letzten Jahren an Relevanz gewonnen haben [27].

Bei den Fällen ohne eine D2-Lymphadenektomie liegt im Status der Lymphknoten aus dem Level II somit eine Dunkelziffer vor. Die untersuchten Patienten mit einer

D2-Lymphadenektomie, die ein nicht befallenes Level I besaßen, zeigten zu 98,9% ebenfalls ein nicht befallenes Level II (94 von 95 Patienten). Da bei einem fehlenden Lymphknotenbefall des Kompartiments I folglich von einem ebenfalls nicht vorhandenen Lymphknotenbefall im Level II ausgegangen werden kann, ist nur noch die Gruppe B im Level II nicht einzuordnen und beläuft sich auf 27,1%.

In der vorliegenden Arbeit wurde der Lymphknotenbefall in 4 Möglichkeiten unterteilt, die der Definition der TNM-Klassifikation entsprechen: ein bis zwei befallene Lymphknoten, zwei bis sechs, sieben bis fünfzehn und mehr als fünfzehn Lymphknoten. Wann ein Lymphknotenbefall im Level II wahrscheinlich war, zeichnete sich in etwa zwischen sechs bis sieben befallenen Lymphknoten ab. In Gruppe E mit Patienten, die im Level II keinen Lymphknotenbefall zeigten, besaßen 84,0% der Patienten maximal sechs befallene Lymphknoten im Level I. In der Patientengruppe F mit nur 34 Fällen, zeigte sich dieser Umbruch auf vergleichbare Weise. Es existiert eine weitere Möglichkeit, den Befall der Lymphknoten zu beschreiben. Die lymph node ratio ist die Rate der befallenen Lymphknoten mit Bezug auf die Gesamtmenge der entnommenen Lymphknoten [56]. Sie wird in Studien immer häufiger als aussagekräftiger Parameter für Überlebensanalysen hinzugezogen [50]. In einer Studie von 2022 zeigte sich eine lymph node ratio von 0,23 als signifikante Grenze für einen Gruppenvergleich mit einem 3-Jahresüberleben von 57,6% bei einer lymph node ratio von unter 0,23 versus 33,0% bei einer lymph node ratio von 0,23 oder mehr [5]. Die Aussagekraft der Rate bezüglich des Überlebens ist bei einer Entnahme von mindestens fünfzehn Lymphknoten noch besser und wurde in einer weiteren Studie von 2019 speziell bei einem N3b Magenkarzinom untersucht [30].

Hinsichtlich des Überlebens spielt der Lymphknotenstatus eine wichtige Rolle. In dieser Studie wurde der Lymphknotenbefall der Level I und II unterschieden. Wenn Lymphknoten im Level I befallen waren, lag das Gesamtüberleben signifikant unter der Gruppe der Patienten, die keinen Befall im Level I aufwiesen. Im Vergleich bei fünf Jahren postoperativ lag der Wert bei 65,9% versus 30,2%. Eine weitere Unterscheidung war, ob bei Patienten überhaupt eine D2-Lymphadenektomie durchgeführt wurde. War dies nicht der Fall und es wurden nur Lymphknoten aus dem Level I entnommen, lag das 5-Jahresüberleben bei 32,7% versus 61,8% bei den Patienten der Gruppen C und E, die im Level II keinen Lymphknotenbefall aufwiesen.

Dies untermauert den positiven Effekt einer D2-Lymphadenektomie für das Überleben der Patienten, wie auch in einer großen holländischen Studie von 2010 gezeigt wurde [48]. Die Anfänge dieses Therapieansatzes begründen sich auf das Vorgehen in Japan, wo eine höhere Inzidenz des Magenkarzinoms auftritt und bessere Überlebensdaten vorlagen. Darauffolgende Studien mit teils prospektiven Untersuchungen konnten diesen positiven Effekt zunächst nicht aufzeigen [9]. In einer holländischen Studie von 1995 zeigten sich sogar eine höhere Komplikationsrate und eine erhöhte Letalität bei einer D2-Lymphadenektomie [10], ähnlich einer englischen Studie von 1999 [17]. Dies könnte an der geringeren Erfahrung dieser Kliniken mit einer D2-Lymphadenektomie liegen [38]. In einer italienischen Studie von 2004 wurden ähnlich niedrige Mortalitätsraten wie in Japan festgestellt und mit der Durchführung der Operation in spezialisierte Zentren begründet [20]. Beide Studien kamen außerdem zu dem Ergebnis, dass simultane Resektionen (Pankreas und Splen) das Operationsrisiko erhöhen, die Prognose jedoch nicht verbessern. Dies war aber vermutlich auch ein Grund für die schlechteren Morbiditäts- und Mortalitätsraten, wie die holländische Studie von 2010 mit wiederum besseren Werten ohne simultane Resektionen zeigte [48]. Für ältere Patienten und Patienten mit einem Magenfrühkarzinom zeigt sich ein geringerer Nutzen der D2-Lymphadenektomie [19; 46], wobei auch bei einer D1-Lymphadenektomie die postoperative Komplikationsrate nicht unbedingt sinkt [41]. Die Lymphadenektomie ist generell nicht nur für das postoperative Tumorstaging relevant, sie zeigt auch eine verbesserte Langzeitprognose und weniger lokoregionale Rezidive [1]. Dass der Lymphknotenstatus für die Prognose entscheidend ist, zeigt das Negativbeispiel der Gruppe F mit einem Lymphknotenbefall in beiden Leveln und einem 5-Jahresüberleben von nur 22,0%. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit einer Studie von 2014, die feststellte, dass nicht nur eine hohe lymph node ratio, sondern auch überhaupt der Befall von Lymphknoten die Prognose verschlechtert, auch wenn eine R0-Resektion erfolgen konnte [57]. Durch die Gruppenbildung des Ulmer Patientenkollektivs in dieser Studie ist kein direkter Vergleich mit einer Studie von 2021 möglich, die zu dem Ergebnis kommt, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit einer D1- und einer D2-Lymphadenektomie gibt [19], die aber auch nicht den Befall der Lymphknoten in den Leveln I und II berücksichtigte.

Patienten des Ulmer Kollektivs mit nicht befallenen Lymphknoten im Level I und ohne auftretende Tumorrezidive hatten ein 5-Jahresüberleben von 71,7% versus 25,0% bei

ebenfalls rezidivfreien Patienten, die jedoch von einem Lymphknotenbefall im Level II betroffen waren. Dieses Ergebnis zeigt erneut, dass der Lymphknotenstatus ein entscheidendes Merkmal für die Prognosestellung ist [1]. Außerdem wurde in einer Studie von 2022 gezeigt, dass sich eine D2-Lymphadenektomie mit einer niedrigeren Rezidivrate und geringerer tumorbedingter Mortalität auszeichnet [24].

Das Auftreten eines Rezidivs setzte das Gesamtüberleben in diesen am Ulmer Universitätsklinikum untersuchten Patienten deutlich herunter. Für die Gruppe ohne Lymphknotenbefall im Level II liegt das 5-Jahresüberleben nur noch bei 22,8% mit einer medianen Überlebenszeit von 2,3 Jahren versus 1,1 Jahren bei Patienten mit einem Lymphknotenbefall im Level II. Das 5-Jahresüberleben ließ sich bei letztgenannten Patienten aufgrund der kurzen Überlebenszeit bzw. der geringen Fallzahl nicht ermitteln. Die Lokalisation eines Rezidivs zeigte in einer Studie von 2020 bei Gefäßinvasion, Lymphknoten und Peritoneum keine signifikanten Unterschiede in der Überlebenszeit [43].

4.3 Klinische Schlussfolgerungen

Es wurde erwartet, dass sich im Ulmer Patientenkollektiv eine Tendenz abzeichnet und die Aussage, dass sich eine ausgedehnte Lymphknotendissektion im Kompartiment II für das Überleben des Patienten positiv auswirkt, bekräftigt werden könnte. Die vorliegenden Daten dieser Studie können dies unterstreichen und zeigen, dass die operative Qualität am Universitätsklinikum Ulm Vergleiche mit anderen Zentren rechtfertigt. Entscheidend für einen Benefit durch eine D2-Lymphadenektomie ist aber vermutlich auch das klinische Tumorstadium in der Ausgangssituation und der Lymphknotenbefall im Level I. Seit längerem gilt in Deutschland die Empfehlung, die Kompartimente 1 und 2 zu entfernen, um somit eine systematische D2-Dissektion im Rahmen der Tumorresektion durchführen. Dieses Vorgehen im Gegensatz zur alleinigen D1-Resektion entwickelte sich insbesondere aus dem Vorgehen japanischer Chirurgen. Es stellte sich heraus, dass Patienten, die in Japan operiert wurden eine höhere Überlebensrate besaßen. Worin dies begründet war, ließ sich zunächst nur mutmaßen. Diskutiert wurde die Vergleichbarkeit japanischer und westlicher Patienten bezogen auf die Früherkennung, das Staging und ihre Risikofaktoren. In Japan liegt die Inzidenz der Magenfrühkarzinome deutlich höher als in westlichen Ländern. Bis heute lässt diese Frage, ob eine ausgedehnte D2-Lymphknotendissektion

einen signifikant höheren Mehrwert für den Patienten hat und die Überlebensrate positiv beeinflussen kann oder ob sich bei diesem Vorgehen die Morbidität und/oder die Mortalität für den Patienten erhöht, Raum für Diskussionen zu. Es ist schwierig, Untersuchungen zu eindeutigen Korrelationen mit möglichen Einflussfaktoren auf die Prognose durchzuführen. Zumindest muss die Ausgangssituation des Patienten, wie zum Bespiel Alter und Schwere der Begleiterkrankungen, berücksichtigt werden. Dieses Thema bietet Anreiz für weitere retrospektive, besser prospektive Untersuchungen beeinflussender Parameter zur Verbesserung der onkologischen chirurgischen Therapie. Hoffnung liegt insgesamt auch in der Prävention und Früherkennung sowie der Weiterentwicklung multimodaler Therapiekonzepte, um die Lebensqualität verbessern und das Überleben der Patienten verlängern zu können.

5 Zusammenfassung

In dieser retrospektiven Studie wurden 340 Patienten der Universitätsklinik Ulm untersucht, die aufgrund eines Magenkarzinoms in der Abteilung Allgemein- und Viszeralchirurgie therapiert wurden. Es handelt sich um Patienten, die im Zeitraum von 2000 bis 2021 operiert wurden und denen der Magen zum Teil oder komplett entnommen wurde. Bei den 340 Patienten wurden Parameter vor und nach der Operation und die Art der Operation betrachtet. Folgende Daten wurden aus der digitalen Patientenakte erfasst und ausgewertet: Body-Mass-Index, postoperative Komplikationen nach Clavien-Dindo, Dauer des Krankenhausaufenthaltes, neoadjuvante Therapie, adjuvante Therapie, pathologisches Ergebnis, Staging nach TNM-Klassifikation (T: Tumor, N: Nodes, M: Metastases), UICC-Stadium (der Union internationale contre le cancer), Anzahl entfernter Lymphknoten, histologisches Grading, histologischer Subtyp nach Laurén, Regressionsgrad nach Becker, Metastasen, letztes Beobachtungsdatum, Rezidive und Vitalstatus. Außerdem wurde der Lymphknotenbefall in den magennahen und magenfernen Leveln dokumentiert.

Die Vollständigkeit der Datenerhebung war nicht gegeben. Die Variablen Alter, Geschlecht, Lokalisation, Operationsart und Datum, neoadjuvante Chemotherapie, Entlassungsdatum, Metastasen und Histologie des Magenkarzinoms wurden in allen 340 Fällen vollständig dokumentiert.

Die Patienten wurden unterschieden in diejenigen, die mit einer Magenresektion oder Gastrektomie und einer simultanen D2-Lymphknotendissektion therapiert wurden und Patienten, denen nur im Kompartiment I Lymphknoten entnommen wurden. Außerdem wurden die Häufigkeiten der befallenen Kompartimente dargestellt. Es resultieren Überlebenszeitkurven nach Kaplan-Meier, die den Verlauf der einzelnen Patientengruppen bis zu 20 Jahre postoperativ veranschaulichen und das rezidivfreie Überleben darstellen.

Im untersuchten Zeitraum erkrankten deutlich mehr Männer als Frauen an Magenkrebs (214 versus 126). Die Patienten wurden durchschnittlich im Alter von 64 (Frauen) bis 66 Jahren (Männer) an der Universitätsklinik Ulm operiert. Der Body-Mass-Index bewegte sich bei den untersuchten Patienten im Bereich einer Präadipositas und war nicht weiter relevant. Am häufigsten wurde eine totale Gastrektomie mit D2-Lymphadenektomie durchgeführt (202 Patienten). Die Mehrzahl

der Magenkarzinomfälle war in der Kardia lokalisiert (96 Patienten). Es gab ähnlich viele Patienten im Stadium IA, IB und IV der Union internationale contre le cancer. 54,8% der Magenkarzinome wurden in dieser Studie dem intestinalen Typ und 37,6% dem diffusen Typ zugeschrieben. Im Zuge der chirurgischen Therapie wurde in 77,6% der Fälle eine totale Gastrektomie durchgeführt. Die am Universitätsklinikum Ulm erreichte R0-Resektionsrate liegt bei 70,6%. 29,4% des Gesamtkollektivs hatten mit leichten postoperativen Komplikationen zu kämpfen. Der postoperative Krankenhausaufenthalt dauerte etwa 19 Tage. Die häufigsten Metastasen waren im Peritoneum (55,1%) und in der Leber (31,4%) lokalisiert. Ein Lymphknotenbefall im Level II blieb bei 84% der Patienten aus, wenn im Level I maximal sechs befallene Lymphknoten vorhanden waren. Wenn Lymphknoten im Level I befallen waren, lag das Gesamtüberleben unter dem der Patienten ohne einen Lymphknotenbefall im Level I: 65,9% versus 30,2%. Patienten, bei denen lediglich eine D1-Lymphadenektomie durchgeführt wurde, hatten ein 5-Jahresüberleben von 32,7%. Die Gruppe mit einem Lymphknotenbefall in beiden Leveln wies ein 5-Jahresüberleben von 22,0% auf. Beim Auftreten eines Rezidivs ließ sich eine mediane Überlebenszeit von 2,3 Jahren ermitteln versus 1,1 Jahren bei Patienten mit einem Lymphknotenbefall im Level II.

Wegen der großen Bedeutung für die Wissenschaft und für die onkologische Therapie ist anzunehmen, dass sich klinische Krebsregister weiter etablieren werden und sich die Dokumentation noch weiter verbessert, auch im Bereich der Tumornachsorge. Trotz sinkender Inzidenz des Magenkarzinoms, zählt es weltweit immer noch zu den häufigsten tumorbedingten Todesursachen und betroffene Patienten haben weiterhin eine ungünstige Prognose im Vergleich zu anderen Krebserkrankungen.

6 Literaturverzeichnis

1. Ajani J A, D'Amico T A, Almhanna K, Bentrem D J, Chao J, Das P, Denlinger C S, Fanta P, Farjah F, Fuchs C S, Gerdes H, Gibson M, Glasgow R E, Hayman J A, Hochwald S, Hofstetter W L, Ilson D H, Jaroszewski D, Johung K L, Keswani R N, Kleinberg L R, Korn W M, Leong S, Linn C, Lockhart A C, Ly Q P, Mulcahy M F, Orringer M B, Perry K A, Poultsides G A, Scott W J, Strong V E, Washington M K, Weksler B, Willett C G, Wright C D, Zelman D, McMillian N, Sundar H: Gastric Cancer, Version 3.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Journal of the National Comprehensive Cancer Network, 14: 1286–1312 (2016)
2. Al-Batran S-E, Homann N, Pauligk C, Goetze T O, Meiler J, Kasper S, Kopp H-G, Mayer F, Haag G M, Luley K, Lindig U, Schmiegel W, Pohl M, Stoehlmacher J, Folprecht G, Probst S, Prasnikar N, Fischbach W, Mahlberg R, Trojan J, Koenigsmann M, Martens U M, Thuss-Patience P, Egger M, Block A, Heinemann V, Illerhaus G, Moehler M, Schenk M, Kullmann F, Behringer D M, Heike M, Pink D, Teschendorf C, Löhr C, Bernhard H, Schuch G, Rethwisch V, Weikersthal L F von, Hartmann J T, Kneba M, Daum S, Schulmann K, Weniger J, Belle S, Gaiser T, Oduncu F S, Güntner M, Hozaeel W, Reichart A, Jäger E, Kraus T, Mönig S, Bechstein W O, Schuler M, Schmalenberg H, Hofheinz R D: Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. The Lancet, 393: 1948–1957 (2019)
3. Allum W H, Blazeby J M, Griffin S M, Cunningham D, Jankowski J A, Wong R: Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer. Gut, 60: 1449–1472 (2011)
4. American Society of Anesthesiologists: ASA Physical Status Classification System https://www.asahq.org/standards-and-guidelines/asa-physical-status-classification-system (12.03.2022)
5. Aoyama T, Komori K, Tamagawa A, Nakazano M, Hara K, Hashimoto I, Tamagawa H, Segami K, Maezawa Y, Kano K, Oshima T, Yukawa N, Rino Y: Clinical Influence of the Lymph Node Ratio on Lymph Node Metastasis-positive Gastric Cancer Patients Who Receive Curative Treatment. In vivo, 36: 994–1000 (2022)

6. Axon A: Symptoms and diagnosis of gastric cancer at early curable stage. Clinical gastroenterology, 20: 697–708 (2006)
7. Bläker H: Grading der Tumoren des tubulären Verdauungssystems : Ösophagus, Magen, Kolon und Rektum. Der Pathologe, 37: 293–298 (2016)
8. Böhmer A, Defosse J, Geldner G, Rossaint R, Zacharowski K, Zwißler B, et al: Die aktualisierte Version der ASA-Klassifikation https://www.ai-online.info/images/ai-ausgabe/2021/05-2021/AI_05-2021_Sonderbeitrag_Boehmer.pdf (27.02.2022)
9. Bonenkamp J J, Hermans J, Sasako M, van de Velde C J, Welvaart K, Songun I, Meyer S, Plukker J T, van Elk P, Obertop H, Gouma D J, van Lanschot J J, Taat C W, Graaf P W de, Meyenfeldt M F von, Tilanus H: Extended lymph-node dissection for gastric cancer. The New England journal of medicine, 340: 908–914 (1999)
10. Bonenkamp J J, Songun I, Hermans J, Sasako M, Welvaart K, Plukker J T, van Elk P, Obertop H, Gouma D J, Taat C W: Randomised comparison of morbidity after D1 and D2 dissection for gastric cancer in 996 Dutch patients. The Lancet, 345: 745–748 (1995)
11. Bundesministerium für Gesundheit: C16: Bösartige Neubildung des Magens https://gesund.bund.de/icd-code-suche/c16 (26.02.2022)
12. Cammerer G, Formentini A, Karletshofer M, Henne-Bruns D, Kornmann M: Evaluation of important prognostic clinical and pathological factors in gastric cancer. Anticancer research, 32: 1839–1842 (2012)
13. Chen X-Z, Hu J-K, Zhou Z-G, Rui Y-Y, Yang K, Wang L, Zhang B, Chen Z-X, Chen J-P: Meta-analysis of effectiveness and safety of D2 plus para-aortic lymphadenectomy for resectable gastric cancer. Journal of the American College of Surgeons, 210: 100–105 (2010)
14. Chua Y J, Cunningham D: The UK NCRI MAGIC trial of perioperative chemotherapy in resectable gastric cancer: implications for clinical practice. Annals of surgical oncology, 14: 2687–2690 (2007)
15. Cui J, Liang H, Deng J, Ding X, Pan Y, Wang X, Wang B, Wu L, Jiang N: The impact of preoperative weight loss for gastric cancer patients after gastrectomy. Zhonghua wai ke za zhi, Chinese journal of surgery, 52: 409–414 (2014)
16. Cunningham D, Allum W H, Stenning S P, Thompson J N, van de Velde C J H, Nicolson M, Scarffe J H, Lofts F J, Falk S J, Iveson T J, Smith D B, Langley R E, Verma M, Weeden

S, Chua Y J, MAGIC T P: Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. The New England journal of medicine, 355: 11–20 (2006)

17. 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. British journal of cancer, 79: 1522–1530 (1999)
18. DAG - Deutsche Adipositas Gesellschaft e.V.: Adipositas Definition https://adipositas-gesellschaft.de/ueber-adipositas/definition-von-adipositas/ (27.02.2022)
19. Degiuli M, Reddavid R, Tomatis M, Ponti A, Morino M, Sasako M: D2 dissection improves disease-specific survival in advanced gastric cancer patients: 15-year follow-up results of the Italian Gastric Cancer Study Group D1 versus D2 randomised controlled trial. European journal of cancer, 150: 10–22 (2021)
20. Degiuli M, Sasako M, Calgaro M, Garino M, Rebecchi F, Mineccia M, Scaglione D, Andreone D, Ponti A, Calvo F: Morbidity and mortality after D1 and D2 gastrectomy for cancer: interim analysis of the Italian Gastric Cancer Study Group (IGCSG) randomised surgical trial. European journal of surgical oncology, 30: 303–308 (2004)
21. Diers J, Baum P, Wagner J C, Matthes H, Pietryga S, Baumann N, Uttinger K, Germer C-T, Wiegering A: Hospital volume following major surgery for gastric cancer determines in-hospital mortality rate and failure to rescue: a nation-wide study based on German billing data (2009-2017). Gastric cancer journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association, 24: 959–969 (2021)
22. Dindo D, Demartines N, Clavien P-A: Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. Annals of surgery, 240: 205–213 (2004)
23. Ebert M, Schepp W, Engel J, Janetschek P, Adam M, Schulz C, Vogelsang H, Schlitter A M, Esposito I, Schuhmacher C: Magenkarzinom. In: Bruns C J (Hrsg) Manual Gastrointestinale Tumoren. 8. Auflage, Zuckerschwendt Verlag München: 23–51 (2010)

24. Elmessiry M M, El-Fayoumi T A, Fayed H M, Gebaly A A, Mohamed E A E: Operative and Oncological Outcomes After D2 Versus D1 Gastrectomy of Operable Gastric Cancer: an Observational Study. Journal of gastrointestinal cancer, 53: 91–98 (2022)
25. Florian Lordick, Dirk Arnold, Markus Borner, Christiane J. Bruns, Wolfgang Eisterer, Gerhard Faber, Susanna Hegewisch-Becker, Markus Möhler, Ron Pritzkuleit, Marianne Sinn, Michael Stahl, Peter Thuss-Patience, Ewald Wöll: Magenkarzinom https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/magenkarzinom/@@guideline/html/index.html (26.02.2022)
26. Gaus W, Muche R: Medizinische Statistik - Angewandte Biometrie für Ärzte und Gesundheitsberufe, 2. Auflage, Schattauer Verlag Stuttgart: 198–296 (2017)
27. Gong Y, Pan S, Wang X, Zhu G, Xu H, Zhu Z: A novel lymph node staging system for gastric cancer including modified Union for cancer Control/American Joint Committee on cancer and Japanese Gastric Cancer Association criteria. European journal of surgical oncology, 46: e27-e32 (2020)
28. Gottschalk A, van Aken H, Zenz M, Standl T: Is anesthesia dangerous? Deutsches Ärzteblatt international, 108: 469–474 (2011)
29. Gump, V,Henß, H: Magenkrebs https://www.uniklinik-freiburg.de/fileadmin/mediapool/09_zentren/cccf/pdf/cccf_kkr_kodierhilfe_magenkrebs.pdf
30. Hung Y-S, Chang S-C, Liu K-H, Hung C-Y, Kuo Y-C, Tsai C-Y, Hsu J-T, Yeh T-S, Chen J-S, Chou W-C: A prognostic model based on lymph node metastatic ratio for predicting survival outcome in gastric cancer patients with N3b subclassification. Asian journal of surgery, 42: 85–92 (2019)
31. Inberg M, Laurén P, Viikari S: Factors influencing survival after radical operation for gastric cancer. The Journal of the International College of Surgeons, 44: 682–686 (1965)
32. Junginger T: Lymphknotendissektion beim Magenkarzinom: Ende eines Glaubenskrieges? Deutsches Ärzteblatt international, 98: A-101 (2001)
33. Kwon S J: Evaluation of the 7th UICC TNM Staging System of Gastric Cancer. Journal of gastric cancer, 11: 78–85 (2011)

34. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe (Hrsg) Neue S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus. Zeitschrift für Gastroenterologie, 53: 1211-1211a (2015)
35. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Stiftung Deutsche Krebshilfe (Hrsg) S3 Leitlinie Magenkarzinom, Langversion 2.0: 23–115 (2019)
36. Lundell L, Grip I, Olbe L: Pancreatic resection additional to gastrectomy for gastric cancer. Effect on postoperative morbidity. Acta chirurgica Scandinavica, 152: 145–149 (1986)
37. Meier A, Messmann H: Magenkarzinom. In: Messmann H, Tannapfel A, Werner J (Hrsg) Gastrointestinale Onkologie, 1. Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart: 134–137 (2018)
38. Min C M, Sah B K, Xin Y X, Meng Y Q, Chen L, Ming X, Jun C, Min Y, Gang Z Z: Why the postoperative mortality rate of gastric cancer is lower in our center? Hepato-gastroenterology, 57: 178–184 (2010)
39. Möhler M: Magentumoren. In: Deutsche Krebsgesellschaft (Hrsg) Gastrointestinale Tumoren, 1. Auflage, Elsevier München: 215–253 (2018)
40. Pasquer A, Renaud F, Hec F, Gandon A, Vanderbeken M, Drubay V, Caranhac G, Piessen G, Mariette C: Is Centralization Needed for Esophageal and Gastric Cancer Patients With Low Operative Risk?: A Nationwide Study. Annals of surgery, 264: 823–830 (2016)
41. Ramos M F K P, Pereira M A, Dias A R, Yagi O K, Zaidan E P, Ribeiro-Júnior U, Zilberstein B, Cecconello I: Surgical outcomes of gastrectomy with D1 lymph node dissection performed for patients with unfavorable clinical conditions. European journal of surgical oncology, 45: 460–465 (2019)
42. Robert Koch-Institut: Magenkrebs (Magenkarzinom) https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Magenkrebs/magenkrebs_node.html (12.03.2022)
43. Sawaki K, Kanda M, Ito S, Mochizuki Y, Teramoto H, Ishigure K, Murai T, Asada T, Ishiyama A, Matsushita H, Tanaka C, Kobayashi D, Fujiwara M, Murotani K, Kodera

Y: Survival times are similar among patients with peritoneal, hematogenous, and nodal recurrences after curative resections for gastric cancer. Cancer medicine, 9: 5392–5399 (2020)

44. Schmidt T, Sicic L, Blank S, Becker K, Weichert W, Bruckner T, Parakonthun T, Langer R, Büchler M W, Siewert J-R, Lordick F, Ott K: Prognostic value of histopathological regression in 850 neoadjuvantly treated oesophagogastric adenocarcinomas. British journal of cancer, 110: 1712–1720 (2014)
45. Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker K: Prometheus Lernatlas der Anatomie: Hals und innere Organe, 2. Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart: 298–299 (2005)
46. Shinozuka T, Kanda M, Ito S, Mochizuki Y, Teramoto H, Ishigure K, Murai T, Asada T, Ishiyama A, Matsushita H, Tanaka C, Kobayashi D, Fujiwara M, Murotani K, Kodera Y: D2 lymph node dissection confers little benefit on the overall survival of older patients with resectable gastric cancer: a propensity score-matching analysis of a multi-institutional dataset. Surgery today, 50: 1434–1442 (2020)
47. Siewert J R: Praxis der Viszeralchirurgie - Onkologische Chirurgie, 3. Auflage, Springer Verlag Berlin: 523–524 (2010)
48. Songun I, Putter H, Kranenbarg E M-K, Sasako M, van de Velde C J H: Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. The Lancet, 11: 439–449 (2010)
49. Tischoff I, Tannapfel A: Regressionsgrading bei gastrointestinalen Tumoren. Der Pathologe, 33: 53–60 (2012)
50. Topcu R, Şahiner İ T, Kendirci M, Erkent M, Sezikli İ, Tutan M B: Does lymph node ratio (metastasis/total lymph node count) affect survival and prognosis in gastric cancer? Saudi medical journal, 43: 139–145 (2022)
51. Universitätsklinikum Ulm: Magenkarzinom https://www.uniklinik-ulm.de/comprehensive-cancer-center-ulm-cccu/fuer-patienten-und-angehoerige/krebserkrankungen/magenkarzinom.html (26.02.2022)
52. Weiß C, Bauer A W: Promotion - Die medizinische Doktorarbeit, 4. Auflage, Thieme Verlag Stuttgart: 23–27 (2015)
53. Werner J: Gastrointestinale Tumoren, 10. Auflage, Zuckerschwendt Verlag München: 42–93 (2020)

54. Wittekind C: TNM - Klassifikation maligner Tumoren, 8. Auflage, John Wiley & Sons Incorporated Newark: 85–87 (2017)
55. Wittekind C, Tannapfel A: Prinzipien der Pathologie in der Onkologie. In: Wittekind C,Tannapfel A (Hrsg) Kompendium internistische Onkologie, 4. Auflage, Springer Verlag Berlin: 351–382 (2006)
56. Yamashita K, Hosoda K, Ema A, Watanabe M: Lymph node ratio as a novel and simple prognostic factor in advanced gastric cancer. European journal of surgical oncology, 42: 1253–1260 (2016)
57. Zhang B-Y, Yuan J, Cui Z-S, Li Z-W, Li X-H, Lu Y-Y: Evaluation of the prognostic value of the metastatic lymph node ratio for gastric cancer. American journal of surgery, 207: 555–565 (2014)
58. Zwiener I, Blettner M, Hommel G: Survival Analysis. Deutsches Ärzteblatt international, 108: 163–169 (2011)

7 Anhang

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Magen mit Bezeichnung C16.0 bis C16.6 nach dem ICD-10-Code (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems). Abkürzungen: C16.0: Bösartige Neubildung: Kardia; C16.1: Bösartige Neubildung: Fundus ventriculi; C16.2: Bösartige Neubildung: Corpus ventriculi; C16.3: Bösartige Neubildung: Antrum pyloricum; C16.4: Bösartige Neubildung: Pylorus; C16.5: Bösartige Neubildung: kleine Kurvatur des Magens, nicht näher bezeichnet; C16.6: Bösartige Neubildung: große Kurvatur des Magens, nicht näher bezeichnet. 7

Abbildung 2: 4/5-Magenresektion bei einem distal gelegenen Tumor (a) und anschließende Rekonstruktion nach Roux-Y (b). 1: Resektionsschnitt proximaler Restmagen bzw. Magenstumpf, 2: distales Duodenum, 3: proximales Jejunum, 4: Jejunumschlinge bzw. Y-Anastomose. 11

Abbildung 3: Gastrektomie bei einem proximal gelegenen Tumor (a) und anschließende Rekonstruktion (b). 1: Resektionsschnitt distaler Ösophagus, 2: distales Duodenum, 3: proximales Jejunum, 4: Jejunumschlinge bzw. Y-Anastomose. 12

Abbildung 4: Therapiemöglichkeiten in Abhängigkeit der Tumoreinteilung eines Magenkarzinoms nach der UICC-Klassifikation (Union internationale contre le cancer) 13

Abbildung 5: Lokalisation der magennahen Lymphknotenstationen im Kompartiment D1. 1 = Station 1: Fundus, 2 = Station 2: Kardia (Anulus lymphaticus cardiae), 3 = Station 3: kleine Kurvatur, 4 = Station 4: große Kurvatur (Nodii lymphaticii gastroomentales sinistri), 5 = Station 5: Pylorus (Nodii lymphaticii suprapylorici), 6 = Station 6: Pylorus (Nodii lymphaticii subpylorici) 14

Abbildung 6: Lokalisation der magenfernen Lymphknotenstationen im Kompartiment D2. 7 = Station 7: Arteria gastrica sinistra, 8 = Station 8: Arteria hepatica communis und Oberrand des Pankreaskorpus, 9 = Station 9: Truncus coeliacus, 10 = Station 10: Milzhilus, 11 = Station 11: Arteria + Vena lienalis und Oberrand des Pankreasschwanzes 15

Abbildung 7: Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier für Patientengruppen ohne befallene Lymphknoten im Level I und Patientengruppen mit befallenen Lymphknoten im Level I bei einem Magenkarzinom im Ulmer Patientenkollektiv von 2000-2021. Darstellung des Gesamtüberlebens in Prozent für 20 Jahre ab Operationszeitpunkt. Level I keine befallenen Lymphknoten (Gruppe A und C): 74 zensierte Patienten (52,5%), p-Wert<.001; Level I mit mindestens einem befallenen Lymphknoten (Gruppe B, E und F): 45 zensierte Patienten (23,1%), p-Wert<.001. 44
Abbildung 8: Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier für Patientengruppen ohne Lymphknotendissektion im Level II und Patientengruppen mit Lymphknotendissektion im Level II bei einem Magenkarzinom im Ulmer Patientenkollektiv von 2000-2021. Patienten mit Lymphknotendissektion im Level II werden unterschieden in nicht befallene und befallene Lymphknoten im Level II. Darstellung des Gesamtüberlebens in Prozent für 20 Jahre ab Operationszeitpunkt. Level II keine Lymphknoten entnommen (Gruppe A und B): 28 zensierte Patienten (20,3%), p-Wert<.001; Level II Lymphknoten entnommen, kein Lymphknoten befallen (Gruppe C und E): 84 zensierte Patienten (51,2%), p-Wert<.001; Level II Lymphknoten entnommen, mindestens ein Lymphknoten befallen (Gruppe F): 7 zensierte Patienten (20,6%), p-Wert<.001. 45
Abbildung 9: Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier für Patienten mit D2-Lymphadenektomie aufgrund eines Magenkarzinoms und rezidivfreiem Status der Gruppen ohne und mit Lymphknotenbefall im Level II über eine Dauer von 20 Jahren im Ulmer Patientenkollektiv. Darstellung des Gesamtüberlebens in Prozent für 20 Jahre postoperativ. Level II keine befallenen Lymphknoten (Gruppe C und E): 78 zensierte Patienten (58,6%), p-Wert<.001; Level II mit mindestens einem befallenen Lymphknoten (Gruppe F): 3 zensierte Patienten (18,8%), p-Wert<.001. 46
Abbildung 10: Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier für Patienten mit D2-Lymphadenektomie aufgrund eines Magenkarzinoms und aufgetretenem Rezidiv der Gruppen ohne und mit Lymphknotenbefall im Level II über eine Dauer von 20 Jahren im Ulmer Patientenkollektiv. Darstellung des Gesamtüberlebens in Prozent für 20 Jahre postoperativ. Level II keine befallenen Lymphknoten (Gruppe C und E): 6 zensierte Patienten (19,4%), p-Wert<.001; Level II mit mindestens einem befallenen Lymphknoten (Gruppe F): 4 zensierte Patienten (22,2%), p-Wert<.001. 47

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Bösartige Neubildungen des Magens anhand des ICD-10-Codes (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) [11] 6
Tabelle 2: Magenkarzinomklassifikation nach TNM (Tumor, Nodes, Metastases) [54] 8
Tabelle 3: UICC-Stadien (Union internationale contre le cancer) des Magenkarzinoms der 8. Edition von 2016 [53] 9
Tabelle 4: Gewichtsklassifikation anhand des BMI (Body-Mass-Index) in der Einheit kg/m² [18] 19
Tabelle 5: Klassifikation der ASA (American Society of Anesthesiologists) [4] 20
Tabelle 6: histopathologisches Grading nach World Health Organization [55] 21
Tabelle 7: Regressionsgrad nach Becker [49] 22
Tabelle 8: postoperative Komplikationen nach Clavien-Dindo [22] 23
Tabelle 9: Alter der Patienten mit einem Magenkarzinom zum Operationszeitpunkt in Jahren im Zeitraum 2000 bis 2021 am Universitätsklinikum Ulm. Die Anzahl der Patienten ist in der Spalte n angegeben. Median mit Minimum- und Maximumwerten. Mittelwert und Standardabweichung. 26
Tabelle 10: BMI (Body-Mass-Index) vor der Operation der Patienten mit einem Magenkarzinom von 2000 bis 2021 am Universitätsklinikum Ulm. Die Anzahl der Patienten ist in der Spalte n angegeben. Median mit Minimum- und Maximumwerten. Mittelwert und Standardabweichung. Die Einheit des BMI ist kg/m². 27
Tabelle 11: BMI (Body-Mass-Index) bei der Entlassung der Patienten mit einem Magenkarzinom am Universitätsklinikum Ulm von 2000 bis 2021. Die Anzahl ist in der Spalte n angegeben. Median mit Minimum- und Maximumwerten. Mittelwert und Standardabweichung. Die Einheit des BMI ist kg/m². 27
Tabelle 12: Vorkommen der Magentumoren nach Einteilung des ICD-10-Codes (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) bei weiblichen und männlichen Patienten von 2000 bis 2021 am Universitätsklinikum Ulm. Die kategoriellen Variablen sind als absolute Häufigkeiten dargestellt, absolute und relative Häufigkeiten in letzter Spalte, Definition siehe Tabelle 1. C16.0: Bösartige Neubildung: Kardia; C16.1: Bösartige Neubildung: Fundus

ventriculi; C16.2: Bösartige Neubildung: Corpus ventriculi; C16.3: Bösartige Neubildung: Antrum pyloricum; C16.4: Bösartige Neubildung: Pylorus; C16.5: Bösartige Neubildung: kleine Kurvatur des Magens, nicht näher bezeichnet; C16.6: Bösartige Neubildung: große Kurvatur des Magens, nicht näher bezeichnet; C16.8: Bösartige Neubildung: Magen, mehrere Teilbereiche überlappend; C16.9: Bösartige Neubildung: Magen, nicht näher bezeichnet. 28

Tabelle 13: Verteilung der UICC-Stadien (Union internationale contre le cancer) abgeleitet vom cTNM-Stadium (clinical Tumor, Nodes, Metastases) bei weiblichen und männlichen Patienten mit einem Magenkarzinom von 2000 bis 2021 am Universitätsklinikum Ulm. Die kategoriellen Variablen sind als absolute Häufigkeiten dargestellt. Absolute und relative Häufigkeiten in letzter Spalte. k.A. = keine Angaben. 29

Tabelle 14: Verteilung der UICC-Stadien abgeleitet vom pTNM-Stadium bei weiblichen und männlichen Patienten mit der Diagnose eines Magenkarzinoms im Zeitraum von 2000 bis 2021 am Universitätsklinikum Ulm. Die kategoriellen Variablen sind als absolute Häufigkeiten dargestellt. Absolute und relative Häufigkeiten in den letzten beiden Spalten. k.A. = keine Angaben. 30

Tabelle 15: Häufigkeitsverteilung der Subtypen eines Magenkarzinoms nach Laurén-Klassifikation und Geschlecht der Patienten des Universitätsklinikums Ulms von 2000 bis 2021. Die Variablen sind als absolute und relative Häufigkeiten angegeben. k.A = keine Angabe. 31

Tabelle 16: Häufigkeitsverteilung des histologischen Gradings und Geschlecht der Patienten mit einem Magenkarzinom am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum von 2000 bis 2021. Die Variablen sind als absolute und relative Häufigkeiten angegeben. G1: gut differenziertes Karzinom, G2: mäßig differenziertes Karzinom, G3: schlecht differenziertes Karzinom, G4: undifferenziertes Karzinom, GX = Grading unbekannt. 32

Tabelle 17: Häufigkeit der Anwendung einer neoadjuvanten Chemotherapie und Geschlecht der Patienten des Ulmer Universitätsklinikums mit einem Magenkarzinom im Zeitraum von 2000 bis 2021. Die Variablen sind als absolute und relative Häufigkeiten angegeben. 33

Tabelle 18: Häufigkeitsverteilung des Ansprechens auf neoadjuvante Chemotherapie bei einem Magenkarzinom nach dem Regressionsgrad nach

Becker bei weiblichen und männlichen Patienten am Universitätsklinikum Ulm von 2000 bis 2021. Die Variablen sind als absolute Häufigkeiten angegeben, in der letzten Spalte die absoluten und relativen Häufigkeiten. Abkürzungen: n = Anzahl der Patienten, CR: kompletter Response, SR: subtotaler Response, PR: partieller Response, MR: geringer Response, NR: kein Response, k.A. = keine Angabe. 34

Tabelle 19: Häufigkeitsverteilung des Operationsverfahrens aufgrund eines Magenkarzinoms und Geschlecht der Patienten des Ulmer Kollektivs von 2000 bis 2021. Die Variablen sind als absolute und in der letzten Spalte auch als relative Häufigkeiten angegeben. n = Anzahl der Patienten. 35

Tabelle 20: Häufigkeitsverteilung der erfolgten Resektion (R-Status) aufgrund eines Magenkarzinoms und Geschlecht der Patienten am Universitätsklinikum Ulm von 2000 bis 2021. Die Variablen sind als absolute und in der letzten Spalte auch als relative Häufigkeiten angegeben. n = Anzahl der Patienten, R0: Entfernung des Tumors im Gesunden, R1: Verbleib eines mikroskopischen Residualtumors, R2: Verbleib eines makroskopischen Residualtumors, k.A. = keine Angabe. 36

Tabelle 21: Häufigkeit der Anwendung einer adjuvanten Chemotherapie und Geschlecht der Patienten mit einem Magenkarzinom im Zeitraum 2000 bis 2021 des Ulmer Universitätsklinikums. Die Variablen sind als absolute und in der letzten Spalte auch als relative Häufigkeiten angegeben. n = Anzahl der Patienten. 36

Tabelle 22: Zeitraum zwischen Operation eines Magenkarzinoms und Entlassung der Patienten aus dem Universitätsklinikum Ulm von 2000 bis 2021 unterteilt in Komplikationen nach Clavien-Dindo. Die Patientenanzahl ist in der Spalte n angegeben, darauf folgt die Spalte mit relativen Häufigkeiten. Median mit Minimum- und Maximumwerten. Mittelwert und Standardabweichung. Die Angabe erfolgt in Tagen. Definition der Komplikationen nach Clavien-Dindo siehe Tabelle 8. n = Anzahl der Patienten, k.A. = keine Angabe. 38

Tabelle 23: Häufigkeitsverteilung des Auftretens von Fernmetastasen bei einem Magenkarzinom, deren Lokalisation und Geschlecht der Patienten des Ulmer Universitätsklinikums von 2000 bis 2021. Die Variablen sind als absolute und relative Häufigkeiten angegeben. Abkürzung n = Anzahl der Patienten 39

Tabelle 24: Häufigkeitsverteilung durchgeführten Lymphknotendissektionen aufgrund eines Magenkarzinoms in den Kompartimenten I und II und Geschlecht der Patienten des Ulmer Kollektivs im Zeitraum 2000 bis 2021. Die Variablen sind

als absolute Häufigkeiten angegeben, in der letzten Spalte als absolute und relative Häufigkeiten. 40
Tabelle 25: Anzahl und Verteilung der befallenen Lymphknoten in den Kompartimenten I und II des Ulmer Patientenkollektivs mit einem Magenkarzinom von 2000 bis 2021. Die Variablen sind als absolute und relative Häufigkeiten angegeben. 41
Tabelle 26: Patientenverteilung und Kurzdefinition anhand der gebildeten Patientengruppen A bis F mit einem zwischen 2000 und 2021 am Universitätsklinikum Ulm behandelten Magenkarzinom. Definition der Gruppen siehe Kapitel 2.5.7 Befall der untersuchten Lymphknoten. Die Kurzdefinition befindet sich in der mittleren Spalte. Die Anzahl der Patienten in der letzten Spalte ist in absoluten und relativen Häufigkeiten angegeben. 42
Tabelle 27: Anzahl und Verteilung der befallenen Lymphknoten im Level I bei Patienten des Ulmer Kollektivs der Gruppe E mit einem nicht befallenen Level II. Die Variablen sind als absolute und relative Häufigkeiten angegeben. 43
Tabelle 28: Anzahl und Verteilung der befallenen Lymphknoten im Level I bei Patienten des Ulmer Kollektivs der Gruppe F mit einem ebenfalls befallenen Level II. Die Variablen sind als absolute und relative Häufigkeiten angegeben. 43

8 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen, die mich in den letzten Jahren dabei unterstützt haben, diese Arbeit fertigzustellen, von Herzen bedanken.

Mein besonderer Dank geht an das Team von Herrn Prof. Dr. Christoph Michalski und ehemals Frau Prof. Dr. Doris Henne-Bruns mit den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern Cornelia Unseld, Veronika Lehmann, Prof. Dr. Uwe Knippschild und Annette Blatz, an die ich mich jederzeit wenden konnte und die mir bei allen organisatorischen Fragen und Problemen geholfen haben.

Nicht zuletzt danke ich vor allem Herrn Prof. Dr. Marko Kornmann dafür, dass ich diese Arbeit am Universitätsklinikum Ulm in der Abteilung Chirurgie durchführen konnte. Er war als Doktorvater stets unterstützend und erreichbar, trotz seines vollen Terminplanes, den er für die Betreuung seiner Patienten erfüllt. Seine motivierenden Ratschläge führten letztlich zum Abschluss dieser Arbeit.

Mein Dank gilt auch Frau Welke von der Tumornachsorge für die Bereitstellung der Patientenliste und Daten.

Ohne die Unterstützung meiner Eltern, meines Mannes und meines Sohnes in jeder Hinsicht, wäre mir dieses Projekt nicht möglich gewesen. Daher gilt auch ihnen mein besonderer Dank dafür, dass sie verständnisvoll waren, als ich wenig Zeit für sie hatte.

Abschließend möchte ich meine Dankbarkeit noch jenen zum Ausdruck bringen, die ebenfalls in diese Arbeit investiert haben, aber nicht namentlich genannt sind.

9 Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.