

**Universitätsklinikum Ulm
Zentrum für Chirurgie
Klinik für Allgemein-, Viszeral- und
Transplantationschirurgie**

Ärztliche Direktorin: Prof. Dr. med. Doris Henne-Bruns

**Analyse klinischer und histopathologischer Prog-
nosefaktoren bei Patienten mit Magenkarzinom im
Zeitraum von 1996 bis 2008**

Dissertation

Zur Erlangung des Doktorgrades der Zahnmedizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

Vorgelegt von
Markus Karletshofer
aus Sonthofen
2009

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Klaus-Michael Debatin

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Marko Kornmann

2. Berichterstatter: PD Dr. Götz von Wichert

Tag der Promotion: 22.04.2010

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis II

1. Einleitung Seite 1

1.1 Ziel der Studie 5

2. Material, Patienten und Methoden Seite 6

2.1 Patientenkollektiv und Auswahlkriterien 6

2.2 Datenerhebung 7

2.3 Patientendaten 8

2.4 Tumornachsorge 13

2.5 Datenauswertung 13

2.6 Statistische Analyse 14

3. Ergebnisse Seite 17

3.1 Häufigkeitsverteilungen des Patientenkollektivs 17

3.2 Univariate Analyse möglicher prognostisch wichtiger Faktoren: 47

3.3 Gegenüberstellung der Gesamtüberlebensraten des Universitäts-
Klinikum Ulm im Vergleich zu dem Tumorregister München: 67

3.4 Multivariate Analyse potentiell wichtiger Faktoren, die Einfluss auf
die Prognose zeigen: 71

4. Diskussion Seite 72

5. Zusammenfassung Seite 79

6. Literaturverzeichnis Seite 80

7. Danksagung Seite 86

8. Lebenslauf Seite 87

Abkürzungsverzeichnis

5-JGÜR:	5-Jahresgesamtüberlebensrate
BMI:	Body Mass Index
CCCU:	Comprehensive Cancer Center Ulm
CEA:	Carcinoembryonales Antigen
CHT:	Chemotherapie
G:	Grading
GGCS:	German Gastric Cancer Study
GIST:	Gastrointestinaler Stromatumor
i.v.:	Intravenös
INT-0116:	Nordamerikanische Intergroup 0116 Studie
Lig.:	Ligamentum
M:	Fernmetastasen
MAGIC:	(British) Medical Research Council Adjuvant Gastric Cancer Infusional Chemotherapy
MDP:	Magen-Darm-Passage
N:	Regionäre Lymphknoten
n:	Anzahl der Patienten
NHL:	Non-Hodgkin-Lymphom
pTNM:	Pathologische Tumor-Nodus (Lymphknoten)- Metastasen-Klassifikation
R:	Residualtumor
R0:	Kein Residualtumor
R1:	Mikroskopischer Residualtumor
R2:	Makroskopischer Residualtumor
RT:	Radiotherapie
T:	Primärtumor
UICC:	Union internationale contre le cancer
WHO:	World Health Organisation

1. Einleitung

Das Magenkarzinom ist der zweithäufigste maligne Tumor des Verdauungstrakts nach dem Kolonkarzinom. In Deutschland beträgt die Anzahl der Neuerkrankungen bei Patienten mit Magenkarzinomen etwa 18.800 pro Jahr [10, 48], davon sind Männer mit einer Anzahl von ungefähr 11.000 am häufigsten betroffen. Weiterhin ist der Magenkrebs bei Männern immer noch die fünfthäufigste Tumorerkrankung, bei Frauen die sechshäufigste [10]. Die Überlebenswahrscheinlichkeiten sind bei Magenkrebs schlecht: 5-Jahresgesamt-Überlebensrate bei 35% für Männer und 31% für Frauen. Das mittlere Erkrankungsalter liegt für Männer bei 66 und für Frauen bei 70 Jahren [59]. In Deutschland beträgt die Inzidenz 25 für Männern und 10 für Frauen pro Jahr auf 100 000 Einwohner, somit befindet sich Deutschland weltweit gesehen im mittleren Bereich. Im Vergleich dazu sind in Ländern wie Japan, in Zentral- und Osteuropa, in China und Chile hohe Inzidenzen anzutreffen. Japan hat bislang immer noch die höchsten Inzidenzraten (70-95 Neuerkrankungen für Männer und 27-40 für Frauen pro Jahr auf 100 000 Einwohner) vorzuweisen [59].

Histologisch unterscheidet man bei den Magenkarzinomen die Adenokarzinome von den Plattenepithelkarzinomen. Davon sind die Adenokarzinome mit ihren Subgruppen papillär, tubulär, muzinös und Siegelringzellkarzinom am häufigsten vertreten (95%), während die adenosquamösen Karzinome und Plattenepithelkarzinome nur selten vorkommen [20]. Von den Magenkarzinomen abzugrenzen sind die Gastrointestinalen Stromatumore, die Non-Hodgkin-Lymphome und die neuroendokrinen Tumore. Diese wurden deshalb auch nicht mit in unsere Studie aufgenommen.

Man geht heute davon aus, dass viele Faktoren die Entstehung des Magenkarzinoms wesentlich beeinflussen können. Auf genetischer Ebene werden determinierte Risiken beschrieben wie z.B. Mutationen im Ras-Onkogen, APC-Gen und im Gen für E-Cadherin oder eine erhöhte Expression von Erb-B2 und p53 [3]. Personen in deren Familie Magenkrebs bereits aufgetreten ist, haben ein dreimal so hohes Risiko selbst daran zu erkranken [30, 47]. Desweiteren können exogene Faktoren eine Magenkrebskrankung fördern: Vitaminarme, einseitige Ernährung, geräucherte Lebensmittel, Pökelfleisch, übermäßiger Alkoholkonsum und starkes

Rauchen [15, 43] zählen hier zu den wichtigsten Risikofaktoren. Eine zentrale Rolle nimmt die Infektion mit dem Bakterium *Helicobacter pylori* ein [57]. Im Jahre 1994 hat die WHO *Helicobacter pylori* Infektion zum ersten Mal als Risikofaktor erster Ordnung benannt [60]. Es verursacht Entzündungen an der Magenschleimhaut und es konnte nachgewiesen werden, dass das Risiko bei infizierten Personen vier- bis fünfmal so hoch ist ein Magenkarzinom zu entwickeln. Jedoch verhindert eine Abtötung von *Helicobacter pylori* durch Antibiotika nicht zuverlässig die Entstehung eines Magenkarzinoms [5, 44]. Zu den Präkanzerosen zählen der Morbus Ménétrier, die chronisch atrophische Gastritis, Adenome und die perniziöse Anämie [42]. Darüber hinaus sind Patienten mit vorausgegangener Magenteilresektion der Gefahr ausgesetzt 15-20 Jahre nach der Operation ein Rezidiv zu erleiden [17]. Eine Verbindung zwischen einer Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus und der Entwicklung von Magenkrebs wird neuerdings ebenfalls diskutiert [16].

Die Ergebnisse der Deutschen Magenkarzinomstudie von 1992 (GGCS) haben gezeigt, dass bei Patienten mit Magenkarzinom, die sich einer Gastrektomie unterzogen und bei denen eine R0-Resektion erzielt werden konnte, die besten Prognoseaussichten aufwiesen [49]. Dies ließ sich ebenfalls in weiteren groß angelegten Studien in Asien, Europa und den USA nachweisen [54, 61]. In den vergangenen Jahren wurde viel diskutiert aber über eines ist man sich einig: Es soll grundsätzlich eine frühzeitige Diagnosestellung angestrebt werden [41, 49]. Aufgrund der wenigen und nur schlecht erkennbaren Symptomatik des Magenfrühkarzinoms wird der Tumor meist erst spät erkannt und weist dann ein schon fortgeschrittenes Stadium auf. Nur durch regelmäßige Kontrollen (Gastroskopie) und der Identifizierung von Patienten, welche ein hohes Risiko tragen, kann eine günstige Prognose erreicht werden. Bedeutsam ist, dass das Frühkarzinom des Magens eine 5-Jahresgesamtüberlebensrate von ca. 85% aufweist [49]. Das pathologische TNM-Stadium sowie das Vorhandensein und die Anzahl von Lymphknotenmetastasen scheinen eine zentrale Rolle zu spielen. Ebenso wichtig ist die Lokalisation des Primärtumors, denn im distalen Magen (Antrum/Pylorus) bestehen bessere Überlebenschancen als proximal (Cardia/ Fundus) [22]. Siewert und Mitarbeiter haben herausgefunden, dass Patienten mit UICC-Stadium I + II (5-Jahresgesamtüberleben im Stadium IA bei 86%, im Stadium IB bei 69% und im Stadium II bei 55%) nach Resektion eine durchwegs bessere Gesamtüberlebens-

rate aufwiesen als Patienten mit UICC-Stadium III + IV (5-Jahresgesamtüberleben im Stadium IIIA bei 38%, im Stadium IIIB bei 17% und im Stadium IV bei 16%) [54]. Auch wird der Einfluss des pN-Stadiums auf das Überleben beschrieben [41, 45, 49], die Ausdehnung der Lymphknotendissektion wird im Gegensatz dazu kontrovers diskutiert. So ermöglicht eine radikale Lymphadenektomie zwar ein genaueres Staging und die Gefahr eines Rezidivs sinkt, jedoch ist der Einfluss auf das Überleben umstritten. Demzufolge existiert heute auch keine entsprechende Standardoperation bei Magenkrebs.

Unterschieden werden zwei Therapiekonzepte: die kurative und die palliative Therapie. Angestrebt werden soll grundsätzlich die kurative Therapie. Erreichbar ist dieses Ziel bis heute nur operativ. Aus diesem Grunde nimmt die Operationsart einen hohen Stellenwert ein. Folgende Arten der Operation werden unterschieden: die Gastrektomie, Billroth-I-Resektion, Billroth-II-Resektion, Gastroenterostomie, die erweiterte Gastrektomie und die subtotale Gastrektomie (4/5-Resektion). Die Wahl der Operationsart ist abhängig von dem präoperativen TNM-Stadium, der Lokalisation des Tumors im Magen und der Laurén-Klassifizierung. Roder und Mitarbeiter haben die subtotale und die totale Gastrektomie untersucht um eine Aussage bezüglich der Prognose machen zu können. Sie konnten aber keinen großen Unterschied feststellen (5-Jahresgesamtüberleben subtotale Gastrektomie 46%, bei der totalen Gastrektomie 43%). Musste die Entfernung des Tumors im Operationsgebiet jedoch ausgedehnt werden (distale Ösophagusresektion oder Teilresektion des Pankreas) ging dies mit einer signifikant schlechteren Prognose einher (5-Jahresgesamtüberleben bei 17%) [49]. Bis heute wird weltweit keine Standardoperation, welche am geeignetsten scheint, für Magenkrebspatienten beschrieben.

In den vergangenen Jahren wurden jedoch Fortschritte in der Behandlung des Magenkarzinoms erzielt. So haben neben den operativen Therapieregimen die Chemo- und Strahlentherapie, zusammengefasst unter dem Oberbegriff der multimodalen Therapiekonzepte, zunehmend an Bedeutung gewonnen. Vor einigen Jahren hat die neoadjuvante Therapie (präoperativ), neben der adjuvanten Therapie (postoperativ), ihren Einzug in die Behandlung von Magenkarzinomen gefunden. Beide Arten sollen den therapeutischen Erfolg unterstützen. Eingesetzt wer-

den die Chemotherapie, die Strahlentherapie (Radiotherapie) und als weitere Option die Kombination dieser beiden: die Chemoradiotherapie. Die adjuvante Chemoradiotherapie hat sich als neuer Standard bei der Behandlung von Patienten, die ein hohes Risiko zur Rezidivbildung besitzen, hervorgetan [32]. Eine alleinige Anwendung der Chemotherapie findet sich heute nur bei inoperablen Magenkarzinomen im Sinne eines palliativen Therapiekonzeptes.

In der sogenannten MAGIC-Studie von Cunningham und Mitarbeitern zu Magenkarzinomen mit Tumorinfiltration in den distalen Ösophagus wurde gezeigt, dass durch präoperative Chemotherapie die entfernten Tumore deutlich kleiner waren, ein weniger weit fortgeschrittenes Tumorstadium aufwiesen, die Patienten eine höhere Überlebenswahrscheinlichkeit und ein besseres Rezidiv freies Überleben besaßen, im Vergleich zu der Patientengruppe, die ausschließlich operativ therapiert wurden [7]. Des Weiteren haben Macdonald und Mitarbeiter herausgefunden (INT-0116-Studie), dass bei Patienten mit Adenokarzinom im Magen oder gastroösophagealen Übergang, die eine kombinierte Chemo-Radiotherapie im Anschluss an die kurative Operation erfuhren, die mittlere Gesamtüberlebensrate anstieg (36 Monate im Vergleich zu 27 Monaten bei rein operativer Behandlung) [34, 35]. Klar ist in welche Richtung die zukünftigen Forschungen gehen, denn obwohl bis heute nur durch die Operation, wie vorher erwähnt, eine kurative Therapieergebnis erzielt werden kann, haben lediglich 50 Prozent der Patienten bei Erstdiagnose einen operablen Tumor und darüber hinaus ist das Risiko eines Rezidivs nicht auszuschließen [4]. Dank der MAGIC- und der INT-0116-Studie stehen jetzt zwei erfolgversprechende Therapie-Strategien im Bereich der multimodalen Therapie für die Behandlung von Magenkrebs zur Verfügung.

1.1 Ziel der Studie:

Wie zuvor erwähnt, wird das Überleben der Patienten mit Magenkarzinom von vielen sehr verschiedenen Faktoren beeinflusst. Diese können sowohl klinischer als auch pathologischer Natur sein. Die Identifikation dieser Faktoren war eine der zwei Aufgaben der vorliegenden Arbeit. Hierzu wurde der Einfluss folgender Faktoren sowohl univariat als auch multivariat untersucht: Alter, Geschlecht, Body Mass Index, pathologisches TNM-Stadium, UICC-Stadium, Grading, Laurén-Klassifikation, Operationsverfahren, Operationsradikalität, Lymphknotenverhältnisse und multimodale Therapiekonzepte. Das zweite Ziel war es, die Ergebnisse unserer Studie mit denen anderer Kollektive aus der Literatur zu vergleichen. Für die Umsetzung dieser Ziele wurde eine retrospektive Analyse der Patienten mit Adenokarzinom des Magens am Universitätsklinikum Ulm (Klinik für Allgemein, Viszeral- und Transplantationschirurgie) im Zeitraum zwischen 01.01.1996 und 30.07.2008 durchgeführt. Das Patientenkollektiv umfasste 304 Personen. Folgende Fragen wurden im Rahmen der vorliegenden Analyse bearbeitet:

Wie hoch waren die absoluten und relativen Häufigkeiten der untersuchten Faktoren? Gab es hierbei Auffälligkeiten?

Wie hoch waren die 5-Jahresgesamtüberlebensraten der Patienten je selektierten Faktor?

War ein Einfluss bestimmter Faktoren auf die Prognose festzustellen?

Gab es Unterschiede zwischen unseren Ergebnissen und denen anderer Kollektive?

Wo ließen sich Übereinstimmungen zwischen den Kollektiven finden?

2. Material, Patienten und Methoden

2.1 Patientenkollektiv und Auswahlkriterien

Basierend auf dem Dokumentationssystem CREDOS 2.0 (Cancer Retrieval, Evaluation and Documentation System 2), diente die Ulmer Tumordokumentation zur Ermittlung des Patientenkollektivs. CREDOS 2.0 ist im Patientenorganizer IS-H*MED unter SAP R/3 (SAP-System: P11; Copyright © SAPAG 1993-2007) eingebunden und über den Patientenorganizer abzurufen. Seit dem 1.7.2000 ist CREDOS 2.0 im Einsatz und erreichbar über jeden PC in allen Stationen. Jede der teilnehmenden Kliniken ist selbst für die Dokumentation der Tumordaten verantwortlich. Das Comprehensive Cancer Center Ulm ist zuständig für die Koordination und Überwachung von CREDOS 2.0 [6].

Im Zeitraum vom 01. Januar 1996 bis 30. Juli 2008 wurden in der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie der chirurgischen Universitätsklinik Ulm 304 Patienten mit Magenkarzinom, welches histologisch gesichert war, behandelt.

Das Gesamtkollektiv gelistet in CREDOS 2.0 belief sich hierbei auf 365 Patienten. Ausgewählt wurden alle sowohl kurativ als auch palliativ therapierten Patienten mit typischem Magenkarzinom. Gemeint ist hier in erster Linie das Adenokarzinom, welches entsprechend der histologischen Klassifikation der WHO in tubuläres, papilläres, muzinöses oder Siegelringzellkarzinom unterteilt wurde [20]. Die Kardiakarzinome wurden ebenfalls erfasst und weiter differenziert. Die Therapiekonzepte mussten auf eine der beiden folgenden Bedingungen zutreffen: Die Patienten unterzogen sich mindestens einem Operationsverfahren oder die Operationsart war kombiniert mit der Anwendung multimodaler Therapie.

Ausgeschlossen wurden sämtliche Patienten, deren Daten nicht diesen Bedingungen entsprachen. Zudem waren Patienten, die in einer auswärtigen Klinik behandelt wurden, aufgrund zu lückenhafter Datensätze nicht Gegenstand dieser Studie. Diese sind in der Abb.1 unter „Externe“ aufgeführt. Der Grund für die externe Behandlung war bei diesen Patienten eine plötzlich auftretende Stenose. Bei 97 (32%) Patienten wurde zusätzlich die Anwendung einer multimodalen Therapie dokumentiert, wohingegen 207 (68%) Patienten rein operativ therapiert wurden.

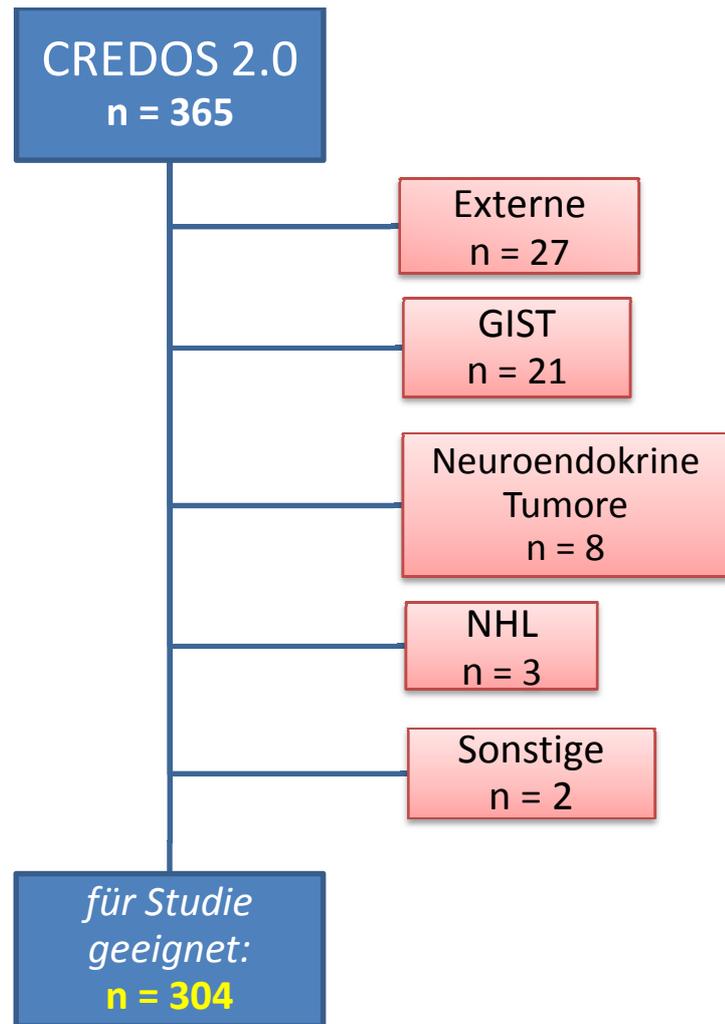


Abb. 1: Darstellung der Ermittlung unseres Patientenkollektivs. Patienten, die ausgeschlossen wurden befinden sich in den roten Kästen. Anzahl, der in die Studie aufgenommene Patienten (gelb), im blauen Kasten. GIST = Gastrointestinaler Stromatumor, NHL = Non-Hodgkin-Lymphom, n = Anzahl der Patienten

Die retrospektive Analyse des 304 Patienten umfassenden Kollektivs mit Magenkarzinom ist Grundlage der vorliegenden Arbeit.

2.2 Datenerhebung

Archiviert und anonymisiert ausgewertet wurden die Daten mit Hilfe einer Datenbank (Excel 2003, Microsoft Corporation, One Microsoft Way, Redmond, Washington 98052-6399 USA). Die Dokumentationssysteme CREDOS 2 und ULTRA

sowie die im Tumornachsorgeseekretariat geführten Nachsorgeakten dienten zur Datenerhebung. Waren fehlende Informationen zu ergänzen, so wurde Kontakt mit dem Hausarzt oder der zuständigen auswärtigen Klinik aufgenommen.

Das Alter der Patienten wurde errechnet aus dem Zeitraum, der zwischen dem Geburtsdatum und dem Datum der Erstoperation, lag.

Das Körpergewicht und die Körpergröße wurden den Arztbriefen entnommen. Dadurch war es möglich den Body Mass Index (BMI) zu errechnen: Der BMI ist der Quotient aus Körpergewicht (kg) und Körpergröße zum Quadrat (m^2). Nach der Definition der WHO liegt der Normalbereich zwischen 18,5 - 25 kg/m^2 , während ein BMI unter $< 18,5 kg/m^2$ als Untergewicht definiert ist. Als übergewichtig werden Personen mit einem BMI $\geq 25 kg/m^2$ bezeichnet und Adipositas als ein BMI von $\geq 30 kg/m^2$.

Aus CREDOS 2.0 wurden der Vitalstatus bzw. das Todesdatum, das Erstdiagnose und Geburtsdatum entnommen. Des Weiteren wurden aus SAP Arztbriefe, Histopathologieberichte und OP-Berichte abgerufen und dienten als Quelle für Informationen über: eventuell aufgetretene Rezidive/Fernmetastasen, angewandte Multimodale Therapie, TNM-Stadium, Lymphknotenverhältnisse, Datum der Erstoperation und Operateur. Eine nähere Erläuterung dieser Daten ist 2.3 zu entnehmen.

2.3 Patientendaten

Anhand der Histopathologieberichte, Arztbriefe, vorhandener Operationsberichte, Nachsorgeakten und Erhebungen durch das Tumornachsorgeseekretariat der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie der Universität Ulm wurden die im Folgenden genannten Daten des Patientenguts erhoben.

2.3.1 Persönliche Daten der Patienten

Von allen Patienten wurde Name, Vorname, Geburtsdatum, Geschlecht, BMI, Erstdiagnosedatum und das Operationsdatum erfasst.

2.3.2 Einteilung der Magenkarzinomen gemäß der TNM-Klassifikation

Die Tumorgröße, die Lymphknotenmetastasierung und die Fernmetastasen wurden gemäß der TNM-Klassifikation der UICC, die einen nationalen und internationalen Vergleich ermöglicht, eingeteilt (Tab. 2 und 3) [62].

2.3.3 Auftreten von Rezidiv und deren Lokalisation

Das Vorhandensein bzw. das Auftreten von Fernmetastasen wurde separat festgehalten. Dabei fanden sich folgende Metastasierungsorte:

Lunge, Leber, Lokalrezidiv, Peritoneum und Sonstige (Gehirn, Knochen, Niere, Nebenniere, Ovar, Lymphknoten, Haut)

2.3.4 Grading

Das histopathologische Grading wurde in die Stadien 1 bis 4 nach WHO-Klassifikation eingeteilt [20, 62]:

- Grading X: Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden
- Grading 1: Gut differenziertes Karzinom
- Grading 2: Mäßig differenziertes Karzinom
- Grading 3: Schlecht differenziertes Karzinom
- Grading 4: Undifferenziert

2.3.5 Endoskopie (Tumorlage)

Die Lokalisation des Tumors wurde separat festgehalten und unterschieden zwischen:

Cardia, Fundus, Corpus, Antrum, Magenstumpf und überlappenden Regionen wie Ösophagus, Milz, Pankreas, die der Tumor bereits infiltrierte.

Die Kardiakarzinome wurden versucht noch weiter in ihre AEG-Typen gemäß der Klassifikation nach Siewert einzuteilen [55]. Dies war jedoch aufgrund mangelnder Dokumentation nicht möglich.

2.3.6 Vitalstatus und Todeszeitpunkt

Unterteilt wurde der Vitalstatus wie folgt:

- Patient lebt ohne Rezidiv
- Patient lebt mit Rezidiv
- Todesursache tumorbedingt
- Todesursache nicht tumorbedingt
- Todesursache unbekannt

Im Falle des Todes wurde das Todesdatum festgehalten.

2.3.7 Operationsverfahren

Für jeden Patienten wurde das genaue Datum der Operation erfasst. Eine schriftliche präoperative Einwilligung des Patienten war obligat.

Bei der vorliegenden Arbeit wurden folgenden Operationsverfahren durchgeführt:

- Gastrektomie
- Erweiterte Gastrektomie
- Subtotale Gastrektomie
- Billroth-I
- Billroth-II
- Wedge-Resektion
- Gastroenterostomie
- Probelaparotomie
- Perkutane endoskopische Gastrostomie
- Anlage eines i.v.Ports

Die totale Gastrektomie ist die eigentliche Standardoperation bei Magenkarzinomen, die Kardiakarzinome Typ II und III nach Siewert mit eingeschlossen. Alternativ kann eine subtotale Gastrektomie (4/5-Resektion) bei Antrumkarzinomen vom intestinalen Typ durchgeführt werden. Eine erweiterte Gastrektomie findet ihre Indikation im Falle eines fortgeschrittenen Tumorstadiums mit Ausdehnung in andere Organe (z.B. Milz oder Pankreas). Bei Billroth-I und Billroth-II-Resektionen handelt es sich um 2/3-Resektionen des Magens, sie unterscheiden sich lediglich in der Art und Weise der Rekonstruktion. Unter dem Terminus Wedge-Resektion

versteht man eine Teilresektionen des Magens. Ist eine kurative Operation nicht mehr möglich, besteht die Möglichkeit einer Gastroenterostomie im Sinne einer palliativen Behandlung. Probeparotomien werden angewendet um histopathologische Untersuchungen neoplastischen Gewebes durchzuführen, während auf die PEG-Technik bei Mageneingangs- oder Ausgangstenosen zurückgegriffen wird, um die Ernährung des Patienten zu gewährleisten. Für die Chemotherapie ist die Anlage eines i.v.-Ports notwendig.

2.3.8 Multimodale Therapiekonzepte

Dokumentiert wurden alle neoadjuvanten und adjuvanten Therapien (vor, während und nach dem Klinikaufenthalt). Die folgenden Therapien wurden angewandt:

- Chemotherapie
- Strahlentherapie
- Chemoradiotherapie

2.3.9 Laurén-Klassifizierung

Entsprechend der Angaben in der Literatur wurde die Tumore unterteilt in Wachstumstypen [20, 31]:

- Intestinaler Typ
- Diffuser Typ
- Mischtyp

2.3.10 Neuroendokrine Tumore

In einem kleinen Teil der Patienten handelte es sich um neuroendokrin differenzierte Tumore. Diese wurde separat erfasst und waren nicht Bestandteil des Kollektivs (Abb. 1).

2.3.11 Operateur

Für jede Operation wurde der verantwortliche Operateur festgehalten.

2.3.12 Operationsradikalität

Für jeden resezierten Patienten wurde das Resektionsstadium erfasst. Die R-Klassifikation wurde folgendermaßen unterteilt [20, 62]:

- RX: Vorhandensein von Residualtumor kann nicht beurteilt werden
- R0: Kein residueller Tumor (mikroskopisch und makroskopisch tumorfrei)
- R1: Mikroskopischer residueller Tumor (Schnittränder nicht tumorfrei)
- R2: Makroskopischer residueller Tumor

2.3.13 Lymphknoten-Dissektion

Für die Lymphadenektomie galt folgende Unterteilung [9]:

- D1: einfache oder Standardlymphadenektomie, entsprechend der Entfernung der Lymphknoten an der kleinen und großen Kurvatur (LK 1-6) (Kompartiment I)
- D2: systematische oder radikale Lymphadenektomie mit zusätzlicher Entfernung definierter, weiter vom Tumor entfernter, regionaler LK (LK 7-11) (Kompartiment I und II)
- D3: Ausweitung der LK-Dissektion auf nicht regionale LK am Lig. hepatoduodenale (LK 12), retroduodenal (LK 13) und para-aortal (LK 14-16) (Kompartiment I, II und III)

2.3.14 Lymphknotenverhältnis (Befallen/Entfernt)

Für jede Operation wurden die entfernten Lymphknoten erfasst und diese im Verhältnis zu den Befallenen dokumentiert und folgendermaßen definiert:

- Nur Anzahl der befallenen Lymphknoten
- Nur Anzahl der entfernten Lymphknoten
- Quotient aus befallenen zu entfernten Lymphknoten.

2.4 Tumornachsorge

Die Patienten mit Magenkarzinom mussten spezifische Kriterien erfüllen, um in die Nachsorge mit aufgenommen zu werden. Zu diesen Kriterien gehörten: Erfolgte R0-Resektion, guter Allgemeinzustand, gute Compliance und das Alter durfte maximal 80 Jahre betragen. Damit war die Möglichkeit gegeben, dass im Falle eines Rezidivs, erneut operativ eingegriffen werden konnte.

Ein Follow-up wurde während der ersten zwei Jahre alle vier Monate nach erfolgter Tumorsektion erhoben, denen sechsmonatige Erhebungen für drei Jahre folgten. Diese Kontrolluntersuchungen beinhalteten je nach Nachsorgezeitraum Anamnesen, körperliche Untersuchung, Blutanalyse einschließlich des kompletten Blutbildes, der Leber- und Nierenfunktion und des CEA sowie die CT-Untersuchung des Oberbauches. Weiterhin wurde während der ersten zwei Jahre dreimal sowohl eine Endoskopie, als auch alle acht Monate eine Oberbauchsonographie durchgeführt (danach alle zwölf Monate). Thoraxröntgen und MDP wurden einmal pro Jahr durchgeführt.

Die Tumornachsorge endete nach dem 120. Monat. Im Endzustand wurde dokumentiert ob der Patient tumorfrei oder progredient war. Im Todesfall wurde das Todesdatum festgehalten. Eine zusätzliche Nachsorge über diesen Zeitraum von zehn Jahren hinaus war freiwillig.

2.5 Datenauswertung

Die Auswertung der Patientendaten erfolgte deskriptiv statistisch mit Angabe von Medianwerten mit Minimal- und Maximalwerten. Zusätzlich wurden absolute und relative Häufigkeiten berechnet. Die graphische Darstellung wurde durch Erstellung sogenannter Säulendiagramme realisiert.

Das Geschlecht wurde in männlich und weiblich eingeteilt. In einem zweiten Schritt wurden diese zwei Gruppen weiter unterteilt nach Operationsjahr: von 1996 bis 2008.

Das Alter der Patienten wurde in folgende Gruppen eingeteilt: Patienten unter 40 Jahren, 40 bis unter 50 Jahren, von 50 bis unter 55 Jahren, 55 bis unter 60 Jahren, von 60 bis unter 65 Jahren, von 65 bis unter 70 Jahren, von 70 bis unter 75 Jahren, 75 bis unter 80 Jahren und Patienten mit mehr als 80 Jahren. In einer zweiten Analyse wurden fünf Gruppen gebildet: Patienten unter 50 Jahren, Patien-

ten von 50 bis 60 Jahren, 60 bis 70 Jahre, 70 bis 80 Jahre und Patienten in einem Alter ≥ 80 Jahren.

Der Body Mass Index wurde in folgenden Gruppen unterteilt: Patienten mit einem BMI bis 20, Patienten mit einem BMI größer 20 aber unter 25 (normalgewichtig), Patienten mit einem BMI größer 25 aber unter 30 (übergewichtig), Patienten mit einem BMI größer als 30 aber unter 35 (adipös) und Patienten mit einem BMI von über 35.

Das Patientengut wurde eingeteilt in zwei Therapieregime: a) rein operativ und b) operativ und multimodal.

Die Multimodale Therapie wurde weiter unterteilt in neoadjuvant (präoperativ) und adjuvant (postoperativ).

2.6 Statistische Analyse

Die Überlebenskurven wurden nach der Methode von Kaplan-Meier [24] dargestellt. Als Ereignis bei den Überlebenskurven wurden alle verstorbenen Patienten gewertet. Die Überlebenszeit wurde berechnet von Operationsdatum bis zum letzten Beobachtungsdatum (Zensierungen) oder bis zum Todesdatum (Ereignis). Darüber hinaus erfolgte die Angabe der 5-Jahresgesamtüberlebensrate mit den dazugehörigen Konfidenzintervallen (95%).

Zur weiteren Überlebenszeitanalyse wurde ein Cox-Regressionsmodell durchgeführt. Mit der Anwendung des Cox-Proportional-Hazard-Modells war es möglich mehrere Einflussgrößen simultan zu betrachten und zudem wichtige Prognosefaktoren zu identifizieren. Die Ergebnisse dieser Regressionsanalyse wurden durch Hazard Ratios (HR) mit 95%-Konfidenzintervall und p-Wert beschrieben. Im Anschluss fand eine Selektion der Variablen im Cox-Proportional-Hazard-Modell statt, um unter den möglichen Prognosefaktoren Alter (stetig in Jahren), Geschlecht (männlich vs. weiblich), pT (T1, T2 vs. T3, T4), pN (N0 vs. N1, N2, N3), pM (M0 vs. M1), Grading (1, 2 vs. 3, 4), Operationsradikalität (R0 vs. R1, R2 vs. inoperabel, palliativ), Operationsverfahren (Eingriff mit Tumorresektion vs. Eingriff ohne Tumorresektion) und Anwendung multimodaler Therapien (keine multimodale Therapie vs. neoadjuvantes Therapieregime vs. adjuvantes Therapieregime) die Faktoren mit deutlichem Einfluss auf die Prognose herauszufiltern. Für die Auswahl der Variablen wurde als Verfahren eine sogenannte „Backward Elimination“

(rückwärtige Elimination) mit einem Selektionslevel von 5% benutzt. Die statistischen Analysen wurden mit dem Statistikprogramm SAS (Statistic Analyzing System, Version 9.1) durchgeführt.

Tab. 1: TNM-Klassifikation des Magenkarzinoms 1997 [62]

T: Primärtumor	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ: Tumor ohne Infiltration der Lamina propria
T1	Tumor infiltriert Lamina propria oder Submucosa
T2	Tumor infiltriert Muscularis propria oder Subserosa
T3	Tumor penetriert Serosa (viszerales Peritoneum), ohne benachbarte Strukturen zu infiltrieren.
T4	Tumor infiltriert benachbarter Strukturen
N: Regionäre Lymphknoten	
NX	Regionärer Lymphknoten kann nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknoten vorhanden
N1	Metastasen in 1 - 6 regionären Lymphknoten
N2	Metastasen in 7 - 15 regionären Lymphknoten
N3	Metastasen in mehr als 15 regionären Lymphknoten
M: Fernmetastasen	
MX	Fernmetastasen nicht beurteilbar
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tab. 2: Einteilung der Tumorstadien nach UICC und AJCC von 2002 [17, 62]

UICC-Stadium	T	N	M
0	Tis	0	0
I A	T1	N0	M0
I B	T1 T2	N1 N0	M0 M0
II	T1 T2 T3	N2 N1 N0	M0 M0 M0
IIIA	T2 T3 T4	N2 N1 N0	M0 M0 M0
IIIB	T3	N2	M0
IV	T4 T1, T2, T3 jedes T	N1, N2, N3 N3 jedes N	M0 M0 M1

UICC = Union internationale contre le cancer
AJCC = American Joint Comitee on Cancer
T = Primärtumor
N = Regionäre Lymphknoten
M = Fernmetastasen

3. Ergebnisse

3.1 Häufigkeitsverteilungen des Patientenkollektivs

3.1.1 Verteilung des Geschlechts

Die Geschlechtsverteilung des Patientenkollektivs wurde nach Jahren getrennt und ist in der Abb. 2 dargestellt. Die entsprechenden Prozent- und Absolutzahlen sind der Tab. 3 zu entnehmen. Die Gesamtzahl der Patienten ($n = 304$) teilte sich in 113 weibliche und 191 männliche Patienten. Es konnte gezeigt werden, dass die Männer (63%) weit häufiger betroffen waren als die Frauen (37%). Auffallend war, dass sich der Anteil der männlichen Patienten pro Jahr stets auf $\geq 50\%$ belief. Die jährlichen Medianwerte lagen bei 37,5 weibliche und 62,5 männliche Patienten.

Tab. 3: Geschlechterverteilung der am Magenkarzinom erkrankten Patienten, die zwischen den Diagnosejahren 1996 und 2008 in der Abteilung für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Universität Ulm therapiert und in CREDOS 2.0 erfasst wurden. Angaben in Prozent und Absolutzahlen.

Jahr	Weiblich	Männlich
	(n)	(n)
1996	38% (3)	63% (5)
1997	42% (5)	58% (7)
1998	36% (5)	64% (9)
1999	33% (4)	67% (8)
2000	34% (10)	66% (19)
2001	41% (12)	59% (17)
2002	34% (10)	66% (19)
2003	44% (19)	56% (24)
2004	31% (9)	69% (20)
2005	38% (9)	63% (15)
2006	41% (11)	59% (16)
2007	26% (9)	74% (25)
2008	50% (7)	50% (7)
Gesamt	37% (113)	63% (191)

n = Anzahl der Patienten

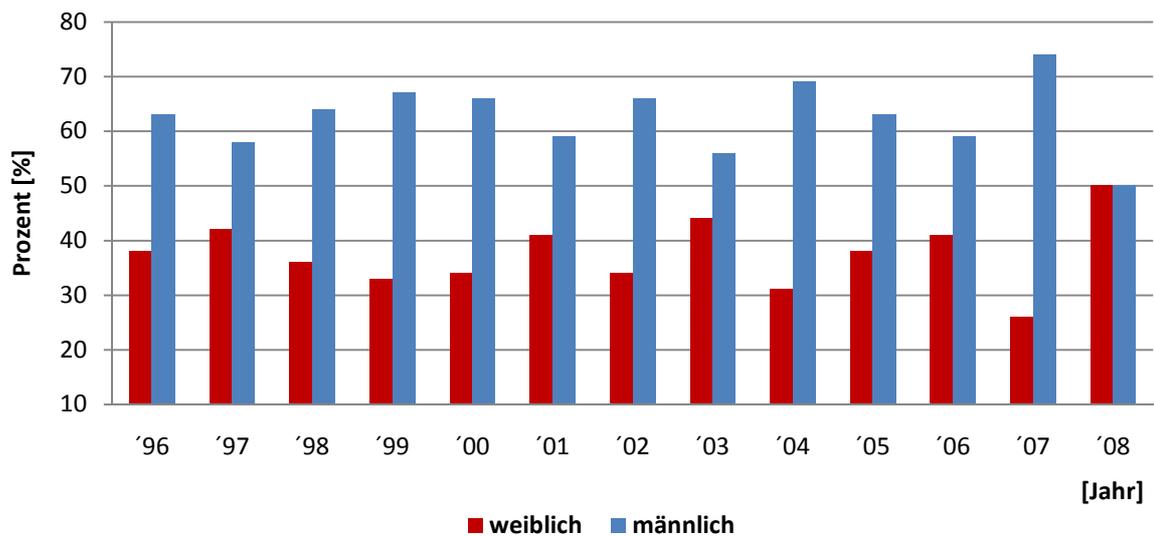


Abb. 2: Darstellung der Geschlechterverteilung der am Magenkarzinom erkrankten Patienten, die zwischen den Diagnosejahren 1996 und 2008 in der Abteilung für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Universität Ulm therapiert und in CREDOS 2.0 erfasst wurden. Angaben nach Beobachtungsjahren in Prozent [%]. Die Säulen unterteilen sich in: weiblich/ rot und männlich/ blau.

3.1.2 Altersverteilung

Im ersten Schritt wurde die Altersverteilung nach Jahren getrennt, diese ist in Abb. 3 dargestellt. Die Altersspanne des Kollektivs lag zwischen 35 und 88 Jahren.

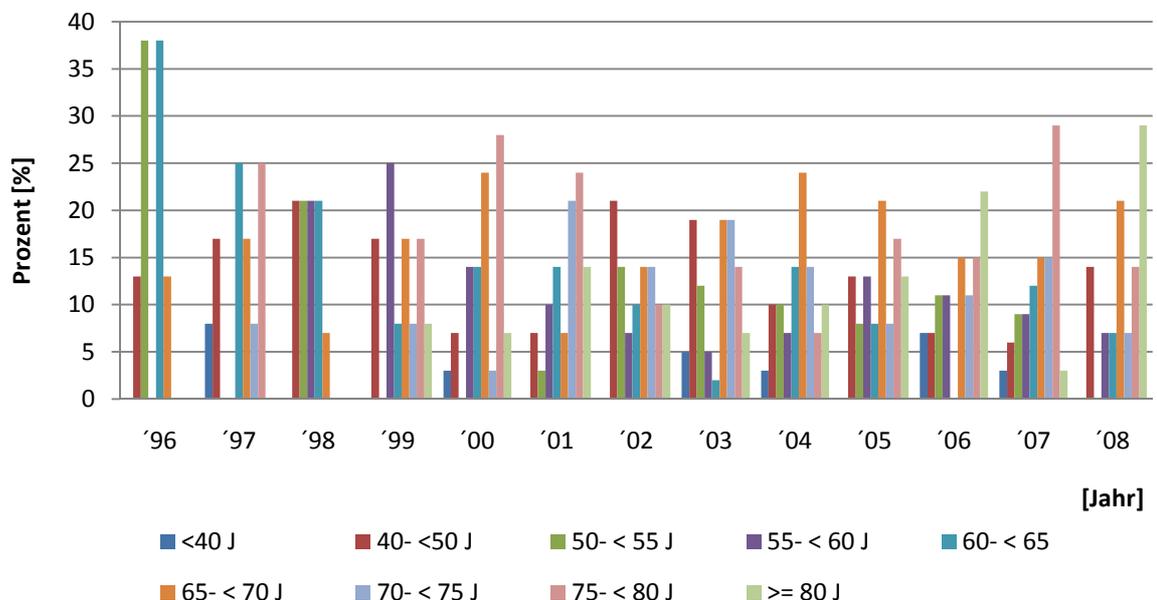


Abb. 3: Darstellung der Altersverteilung der am Magenkarzinom erkrankten Patienten, die zwischen den Diagnosejahren 1996 und 2008 in der Abteilung für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Universität Ulm therapiert und in CREDOS 2.0 erfasst wurden, nach Beobachtungsjahren in Prozent [%]. Die Säulen unterteilen sich wie folgt: bis 40 J/ dunkelblau, 40-49 J/ dunkelrot, 50-54 J/ grün, 55-59 J/ violett, 60-64 J/ hellblau, 65-69 J/ orange, 70-74 J/ rot, 75-79 J/ schwarz und ≥ 80 J/ gelb.

Tab. 4: Jährliche Altersverteilung der am Magenkarzinom erkrankten Patienten, die zwischen den Diagnosejahren 1996 und 2008 in der Abteilung für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Universität Ulm therapiert und in CREDOS 2.0 erfasst wurden. Angaben in Prozent und Absolutzahlen.

Jahr	Alter der Patienten in Jahren								
	< 40 (n)	40 - 49 (n)	50 - 54 (n)	55 - 59 (n)	60 - 64 (n)	65 - 69 (n)	70 - 74 (n)	75 - 79 (n)	≥ 80 (n)
1996	0% (0)	13% (1)	38% (3)	0% (0)	38% (3)	13% (1)	0% (0)	0% (0)	0% (0)
1997	8% (1)	17% (2)	0% (0)	0% (0)	25% (3)	17% (2)	8% (1)	25% (3)	0% (0)
1998	0% (0)	21% (3)	21% (3)	21% (3)	21% (3)	7% (1)	0% (0)	7% (1)	0% (0)
1999	0% (0)	17% (2)	0% (0)	25% (3)	8% (1)	17% (2)	8% (1)	17% (2)	8% (1)
2000	3% (1)	7% (2)	0% (0)	14% (4)	14% (4)	24% (7)	3% (1)	28% (8)	7% (2)
2001	0% (0)	7% (2)	3% (1)	10% (3)	14% (4)	7% (2)	21% (6)	24% (7)	14% (4)
2002	0% (0)	21% (6)	14% (4)	7% (2)	10% (3)	14% (4)	14% (4)	10% (3)	10% (3)
2003	5% (2)	19% (8)	12% (5)	5% (2)	2% (1)	19% (8)	19% (8)	14% (6)	7% (3)
2004	3% (1)	10% (3)	10% (3)	7% (2)	14% (4)	24% (7)	14% (4)	7% (2)	10% (3)
2005	0% (0)	13% (3)	8% (2)	13% (3)	8% (2)	21% (5)	8% (2)	17% (4)	13% (3)
2006	7% (2)	7% (2)	11% (3)	11% (3)	0% (0)	15% (4)	11% (3)	15% (4)	22% (6)
2007	3% (1)	6% (2)	9% (3)	9% (3)	12% (4)	15% (5)	15% (5)	29% (10)	3% (1)
2008	0% (0)	14% (2)	0% (0)	7% (1)	7% (1)	21% (3)	7% (1)	14% (2)	29% (4)
Gesamt	3% (8)	13% (38)	9% (27)	10% (29)	11% (33)	17% (51)	12% (36)	17% (52)	10% (30)

n = Anzahl der Patienten

In einem zweiten Schritt wurde eine weitere Altersanalyse vorgenommen. Diese ist in Abb. 4 dargestellt. Es zeigte sich, dass die Gruppengröße der unter 55-Jährigen im Verlauf der Beobachtungsjahre von 1996 bis 2008 rückläufig war, während die Gruppe der ≥ 75 -Jährigen einen Anstieg zu verzeichnen hatte. Die genauen Daten sind den Tab. 4 und 5 zu entnehmen.

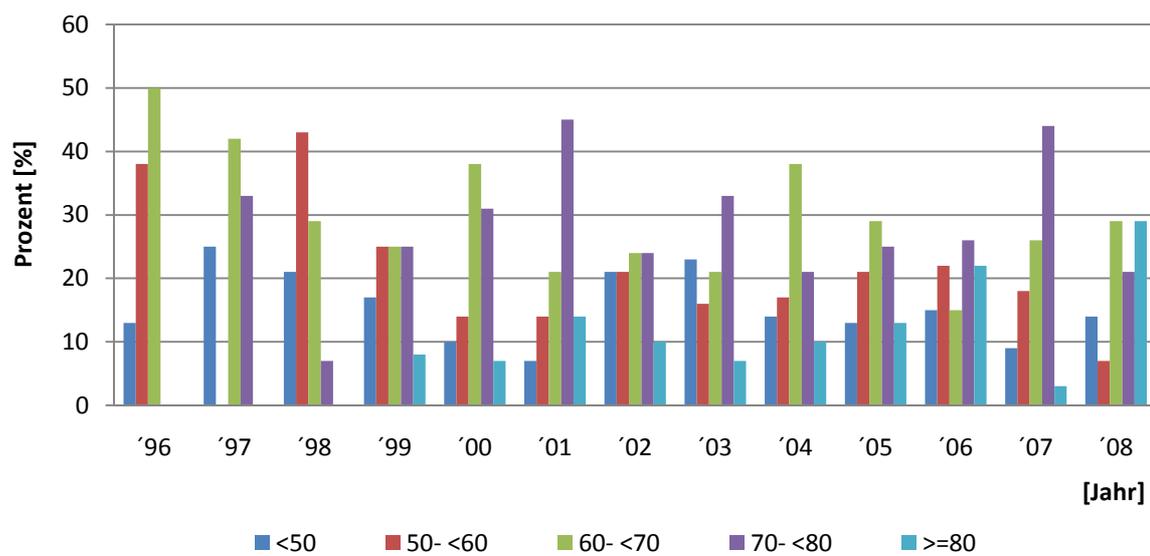


Abb. 4: Darstellung der Altersverteilung der am Magenkarzinom erkrankten Patienten, die zwischen den Diagnosejahren 1996 und 2008 in der Abteilung für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Universität Ulm therapiert und in CREDOS 2.0 erfasst wurden, nach Beobachtungsjahren in Prozent [%]. Die Säulen unterteilen sich wie folgt: 1. Gruppe jünger als 50 Jahre/ blau, 2. Gruppe 50 bis <60 Jahre/ rot, 3. Gruppe 60 bis <70 Jahre/ grün, 4. Gruppe 70 bis <80 Jahre/ violett und 5. Gruppe ≥ 80 Jahre/ türkis.

Tab. 5: Jährliche Altersverteilung der am Magenkarzinom erkrankten Patienten in einer zweiten Analyse. Angaben in Prozent und Absolutzahlen.

Jahr	Alter der Patienten in Jahren				
	< 50 (n)	50 - < 60 (n)	60 - < 70 (n)	70 - < 80 (n)	≥ 80 (n)
1996	13% (1)	38% (3)	50% (4)	0% (0)	0% (0)
1997	25% (3)	0% (0)	42% (5)	33% (4)	0% (0)
1998	21% (3)	43% (6)	29% (4)	7% (1)	0% (0)
1999	17% (2)	25% (3)	25% (3)	25% (3)	8% (1)
2000	10% (3)	14% (4)	38% (11)	31% (9)	7% (2)
2001	7% (2)	14% (4)	21% (6)	45% (13)	14% (4)
2002	21% (6)	21% (6)	24% (7)	24% (7)	10% (3)
2003	23% (10)	16% (7)	21% (9)	33% (14)	7% (3)
2004	14% (4)	17% (5)	38% (11)	21% (6)	10% (3)
2005	13% (3)	21% (5)	29% (6)	25% (7)	13% (3)
2006	15% (4)	22% (6)	15% (4)	26% (7)	22% (6)
2007	9% (3)	18% (6)	26% (9)	44% (15)	3% (1)
2008	14% (2)	7% (1)	29% (4)	21% (3)	29% (4)
Gesamt	15% (46)	18% (56)	28% (84)	29% (88)	10% (30)

n = Anzahl der Patienten

3.1.3 Body Mass Index

Anschließend wurde der BMI auf Häufigkeit pro Beobachtungsjahr dargestellt (Abb. 5). Es zeigte sich, dass in unserem Kollektiv Patienten mit einem BMI zwischen 20 und 30 mit 75% den höchsten Anteil hatten. Der jährliche Medianwert des Kollektivs lag bei 24.

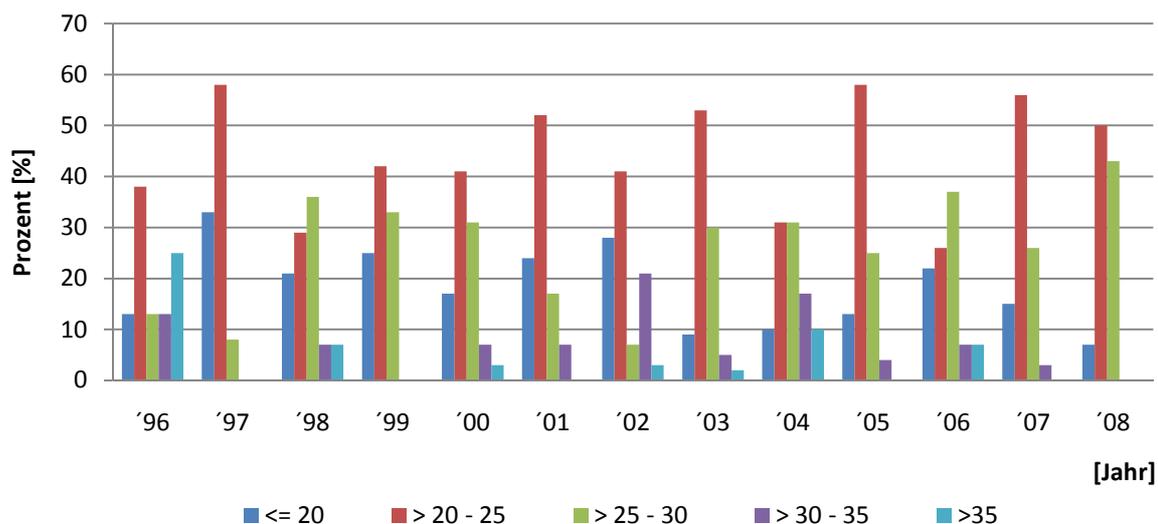


Abb. 5: Darstellung des BMI der am Magenkarzinom erkrankten Patienten, die zwischen den Diagnosejahren 1996 und 2008 in der Abteilung für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Universität Ulm therapiert und in CREDOS 2.0 erfasst wurden, nach Beobachtungsjahren in Prozent [%]. Gruppeneinteilung in: BMI <= 20/ blau, >20 - 25/ rot, >25 - 30/ grün, >30 - 35/ violett und >35/ türkis. BMI = Body Mass Index

Tab. 6: Jährliche Verteilung des BMI der am Magenkarzinom erkrankten Patienten, die zwischen den Diagnosejahren 1996 und 2008 in der Abteilung für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Universität Ulm therapiert und in CREDOS 2.0 erfasst wurden. Angaben in Prozent und Absolutzahlen.

Jahr	Body Mass Index				
	<= 20 (n)	>20 - 25 (n)	>25 - 30 (n)	>30 - 35 (n)	> 35 (n)
1996	13% (1)	38% (3)	13% (1)	13% (1)	25% (2)
1997	33% (4)	58% (7)	8% (1)	0% (0)	0% (0)
1998	21% (3)	29% (4)	36% (5)	7% (1)	7% (1)
1999	25% (3)	42% (5)	33% (4)	0% (0)	0% (0)
2000	17% (5)	41% (12)	31% (9)	7% (2)	3% (1)
2001	24% (7)	52% (15)	17% (5)	7% (2)	0% (0)
2002	28% (8)	41% (12)	7% (2)	21% (6)	3% (1)
2003	9% (4)	53% (23)	30% (13)	5% (2)	2% (1)
2004	10% (3)	31% (9)	31% (9)	17% (5)	10% (3)
2005	13% (3)	58% (14)	25% (6)	4% (1)	0% (0)
2006	22% (6)	26% (7)	37% (10)	7% (2)	7% (2)
2007	15% (5)	56% (19)	26% (9)	3% (1)	0% (0)
2008	7% (1)	50% (7)	43% (6)	0% (0)	0% (0)
Gesamt	17% (53)	45% (137)	26% (80)	8% (23)	4% (11)

n = Anzahl der Patienten

3.1.4 UICC-Stadien

Im Weiteren wurden die UICC-Stadien analysiert (Tab. 7) und ihr Verlauf während des Beobachtungszeitraumes von 1996 bis 2008 dargestellt (Abb. 6). Hier war insbesondere die Patientengruppe mit UICC-Stadium IV aufgrund ihrer Gesamtzahl von 36% (104) auffällig. Die Gruppe mit Stadium 0 wurde zur Verdeutlichung mit in die Tab. 7 aufgenommen obwohl bei keinem der Patienten dieses Stadium vorlag. Die UICC-Stadien IA, IB, II und IIIA waren einigermaßen gleichmäßig verteilt. Bei 12 Patienten konnte kein UICC-Stadium definiert werden.

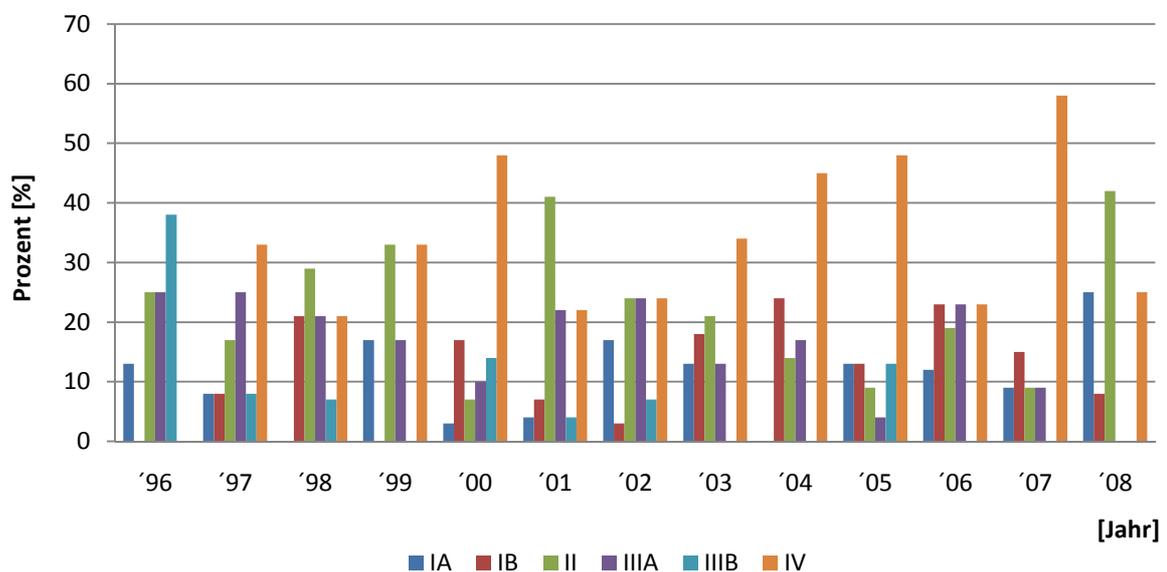


Abb. 6: Darstellung der UICC-Stadien der am Magenkarzinom erkrankten Patienten, die zwischen den Diagnosejahren 1996 und 2008 in der Abteilung für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Universität Ulm therapiert und in CREDOS 2.0 erfasst wurden, nach Beobachtungsjahren in Prozent [%]. Die Säulen unterteilen sich in: IA (pT1 N0 M0)/ blau, IB (pT1 N1 M0, pT2 N0 M0)/ rot, II (pT1 N2 M0, pT2 N1 M0, pT3 N0 M0)/ grün, IIIA (pT2 N2 M0, pT3 N1 M0, pT4 N0 M0)/ violett, IIIB (pT3 N2 M0)/ hellblau und IV (pT4 N1-3 M0, pT1-3 N3 M0, jedes T jedes N M1)/ orange.

Tab. 7: Jährliche Verteilung der UICC-Stadien der am Magenkarzinom erkrankten Patienten, die zwischen den Diagnosejahren 1996 und 2008 in der Abteilung für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Universität Ulm therapiert und in CREDOS 2.0 erfasst wurden. Angaben in Prozent und Absolutzahlen.

Jahr	UICC-Stadium Magenkarzinom						
	0	IA	IB	II	IIIA	IIIB	IV
patho- logische TNM- Klassifi- kation	Tis N0 M0	T1 N0 M0	T1 N1 M0 T2 N0 M0	T1 N2 M0 T2 N1 M0 T3 N0 M0	T2 N2 M0 T3 N1 M0 T4 N0 M0	T3 N2 M0	T4 N1-3 M0, T1-3 N3 M0, jedes T jedes N M1
	(n)	(n)	(n)	(n)	(n)	(n)	(n)
1996	0% (0)	13% (1)	13% (1)	25% (2)	25% (2)	25% (2)	0% (0)
1997	0% (0)	8% (1)	8% (1)	17% (2)	25% (3)	8% (1)	33% (4)
1998	0% (0)	0% (0)	21% (3)	29% (4)	21% (3)	7% (1)	21% (3)
1999	0% (0)	17% (2)	0% (0)	33% (4)	17% (2)	0% (0)	33% (4)
2000	0% (0)	3% (1)	17% (5)	7% (2)	10% (3)	14% (4)	48% (14)
2001	0% (0)	4% (1)	7% (2)	41% (11)	22% (6)	4% (1)	22% (6)
2002	0% (0)	17% (5)	3% (1)	24% (7)	24% (7)	7% (2)	24% (7)
2003	0% (0)	13% (5)	18% (7)	21% (8)	13% (5)	0% (0)	34% (13)
2004	0% (0)	0% (0)	24% (7)	14% (4)	17% (5)	0% (0)	45% (13)
2005	0% (0)	13% (3)	13% (3)	9% (2)	4% (1)	13% (3)	48% (11)
2006	0% (0)	15% (4)	27% (7)	15% (4)	19% (5)	0% (0)	23% (6)
2007	0% (0)	9% (3)	15% (5)	9% (3)	9% (3)	0% (0)	58% (19)
2008	0% (0)	25% (3)	8% (1)	25% (3)	8% (1)	0% (0)	33% (4)
Gesamt	0% (0)	10% (28)	14% (41)	20% (59)	16% (46)	5% (15)	35% (103)

(12 Patienten ohne UICC-Stadium)

- UICC** = Union internationale contre le cancer
T = Primärtumor
Tis = Carcinoma in situ
N = Regionäre Lymphknoten
M = Fernmetastasen
n = Anzahl der Patienten

3.1.5 Grading

Tab. 8 zeigt die prozentuale Verteilung und Absolutzahlen des Differenzierungs-Grades der Tumore unseres Patientenkollektivs. Der Verlauf der Verteilung ist in Abb. 7 dargestellt.

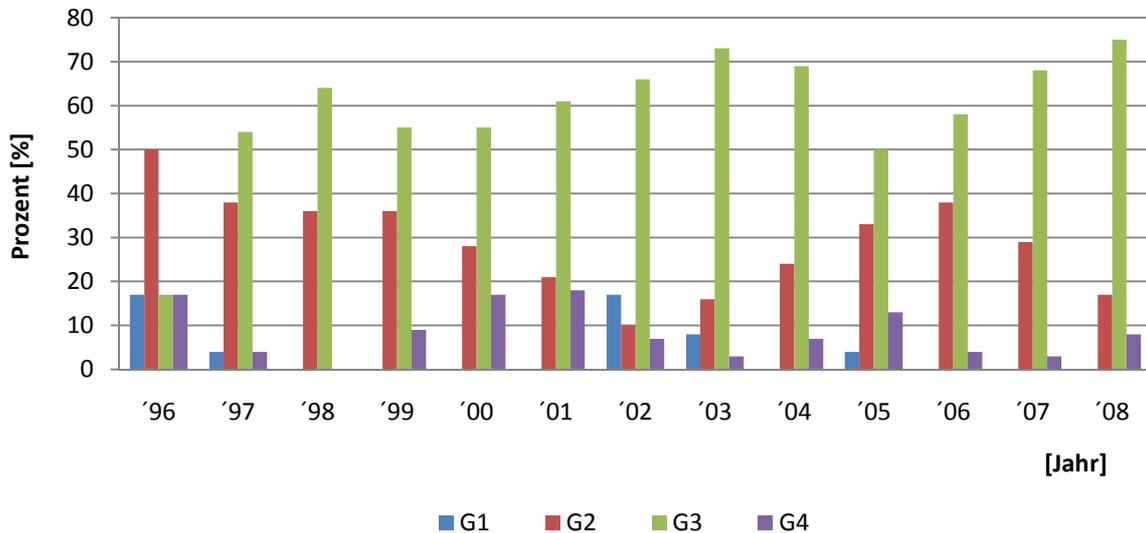


Abb. 7: Darstellung des Gradings der am Magenkarzinom erkrankten Patienten, die zwischen den Diagnosejahren 1996 und 2008 in der Abteilung für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Universität Ulm therapiert und in CREDOS 2.0 erfasst wurden, nach Beobachtungsjahr in Prozent [%]. Die Säulen unterteilen sich in: G1/ blau, G2/ rot, G3/ grün und G4/ violett.

Es stellte sich heraus, dass das Grading 3 mit 62% (178) den höchsten Anteil hatte. Zugleich spielten G1 und G4 eine nur untergeordnete Rolle.

Tab. 8: Jährliche Verteilung des Gradings der am Magenkarzinom erkrankten Patienten, die zwischen den Diagnosejahren 1996 und 2008 in der Abteilung für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Universität Ulm operiert und in CREDOS 2.0 erfasst wurden. Angaben in Prozent und Absolutzahlen.

Jahr	Grading (G)			
	G1 (n)	G2 (n)	G3 (n)	G4 (n)
1996	17% (1)	50% (3)	17% (1)	17% (1)
1997	4% (1)	38% (9)	54% (13)	4% (1)
1998	0% (0)	36% (5)	64% (9)	0% (0)
1999	0% (0)	36% (4)	55% (6)	9% (1)
2000	0% (0)	28% (8)	55% (16)	17% (5)
2001	0% (0)	21% (6)	61% (17)	18% (5)
2002	17% (5)	10% (3)	66% (19)	7% (2)
2003	8% (3)	16% (6)	73% (27)	3% (1)
2004	0% (0)	24% (7)	69% (20)	7% (2)
2005	4% (1)	33% (8)	50% (12)	13% (3)
2006	0% (0)	38% (10)	58% (15)	4% (1)
2007	0% (0)	29% (10)	68% (23)	3% (1)
2008	0% (0)	17% (2)	75% (9)	8% (1)
Gesamt	4% (11)	26% (76)	62% (178)	8% (24)

(15 Patienten ohne Grading)

- n** = Anzahl der Patienten
- G** = Histopathologisches Grading
- G1** = Gut differenziert
- G2** = Mäßig differenziert
- G3** = Schlecht differenziert
- G4** = Undifferenziert

3.1.6 Laurén-Klassifizierung

In einer weiteren Untersuchung analysierten wir die Histologie der Magenkarzinome unter Berücksichtigung der Laurén-Klassifizierung. Dabei zeigte sich, dass der intestinale Typ mit 40% (122) vor dem diffusen Typ 31% (95) und dem Mischtyp 29% (87) lag (Tab. 9).

Tab. 9: Jährliche Verteilung der Klassifizierung nach Laurén der am Magenkarzinom erkrankten Patienten, die im Zeitraum von 1996 bis 2008 in der Abteilung für Allgemein-, Viszeral- Transplantationschirurgie der Universität Ulm operiert und in CREDOS 2.0 erfasst wurden. Angaben in Prozent und Absolutzahlen.

Jahr	Laurén-Klassifizierung		
	Intestinaler Typ (n)	Diffuser Typ (n)	Mischtyp (n)
1996	25% (2)	38% (3)	38% (3)
1997	50% (6)	25% (3)	25% (3)
1998	64% (9)	29% (4)	7% (1)
1999	50% (6)	25% (3)	25% (3)
2000	31% (9)	41% (12)	28% (8)
2001	41% (12)	10% (3)	48% (14)
2002	31% (9)	31% (9)	38% (11)
2003	33% (14)	44% (19)	23% (10)
2004	48% (14)	31% (9)	21% (6)
2005	38% (9)	29% (7)	33% (8)
2006	56% (15)	22% (6)	22% (6)
2007	38% (13)	35% (12)	26% (9)
2008	29% (4)	36% (5)	36% (5)
Gesamt	40% (122)	31% (95)	29% (87)

n = Anzahl der Patienten

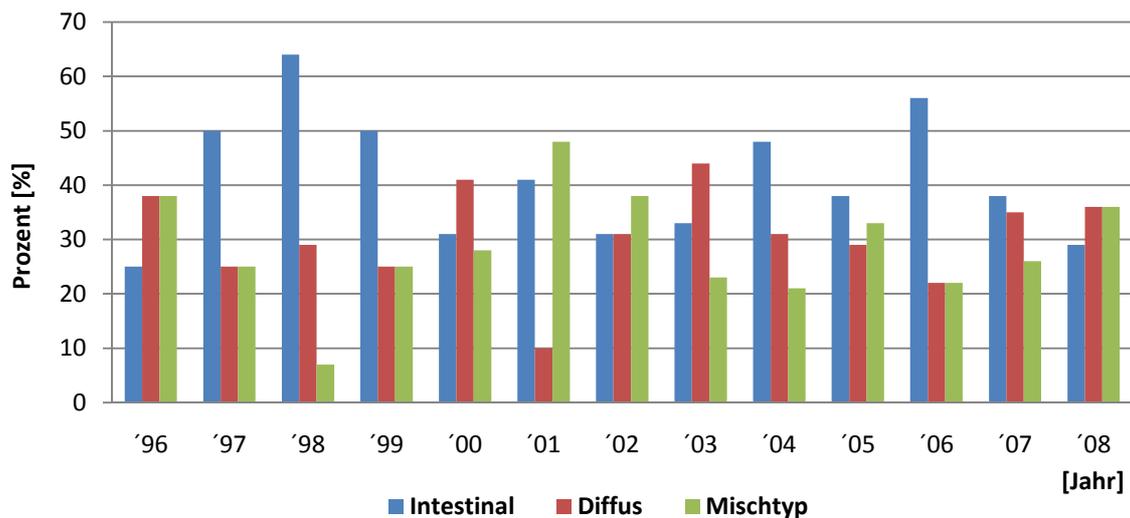


Abb. 8: Darstellung der Klassifizierung nach Laurén der am Magenkarzinom erkrankten Patienten, die zwischen den Diagnosejahren 1996 und 2008 in der Abteilung für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Universität Ulm therapiert und in CREDOS 2.0 erfasst wurden, je Beobachtungsjahr in Prozent [%]. Die Säulen unterteilen sich in: Intestinaler Typ/ blau, diffuser Typ/ rot und Mischtyp/ grün.

3.1.7 Endoskopie (Tumorlokalisation)

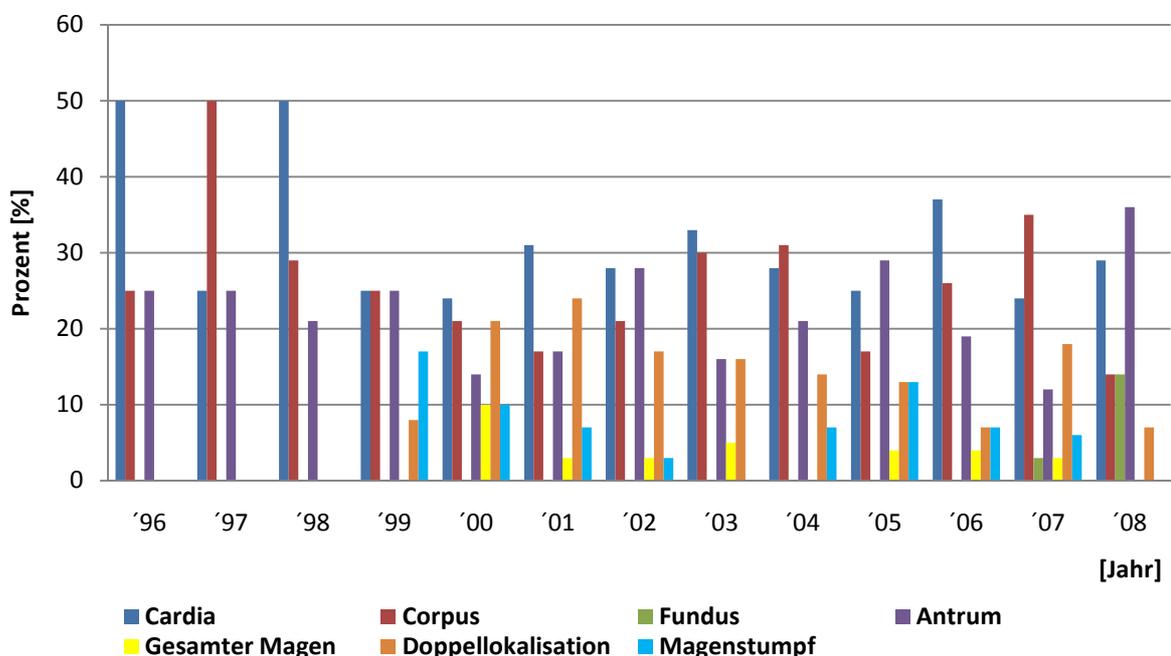


Abb. 9: Darstellung der Tumorlokalisation der am Magenkarzinom erkrankten Patienten, die zwischen den Diagnosejahren 1996 und 2008 in der Abteilung für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Universität Ulm therapiert und in CREDOS 2.0 erfasst wurden, nach Beobachtungsjahren in Prozent [%]. Die Säulen unterteilen sich wie folgt: Cardia/ dunkelblau, Corpus/ dunkelrot, Fundus/ grün, Antrum/ violett, gesamter Magen/ gelb, Doppellokalisierung/ orange und Magenstumpf/ hellblau.

Als nächstes wurde die Lokalisation des Tumors untersucht. Dabei lag stets die Primärlokalisierung des Tumors im Vordergrund. Bei einigen Patienten war jedoch keine derartige einzige Lokalisation auszumachen, deshalb wurde der Begriff der Doppellokalisierung eingeführt. Bei 3% (10) der Patienten nahm der Tumor den gesamten Magen ein. Ein Teil der Patienten, die sich einige Jahre zuvor bereits einer Billroth-I oder Billroth-II Operation unterzogen hatten, entwickelten einen neuen Tumor im verbliebenen Magenstumpf 6% (17). Die höchsten Werte wiesen die Cardia 30% (91) und der Magencorpus 26% (79) auf.

Tab. 10: Jährliche Verteilung der Tumorlokalisierung der am Magenkarzinom erkrankten Patienten, die zwischen den Diagnosejahren 1996 und 2008 in der Abteilung für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Universität Ulm therapiert und in CREDOS 2.0 erfasst wurden. Angaben in Prozent und Absolutzahlen.

Jahr	Endoskopie (Tumorlokalisierung)						
	Cardia	Corpus	Fundus	Antrum	Gesamter Magen	Doppellokalisierung	Magenstumpf
	(n)	(n)	(n)	(n)	(n)	(n)	(n)
1996	50% (4)	25% (2)	0% (0)	25% (2)	0% (0)	0% (0)	0% (0)
1997	25% (3)	50% (6)	0% (0)	25% (3)	0% (0)	0% (0)	0% (0)
1998	50% (7)	29% (4)	0% (0)	21% (3)	0% (0)	0% (0)	0% (0)
1999	25% (3)	25% (3)	0% (0)	25% (3)	0% (0)	8% (1)	17% (2)
2000	24% (7)	21% (6)	0% (0)	14% (4)	10% (3)	21% (6)	10% (3)
2001	31% (9)	17% (5)	0% (0)	17% (5)	3% (1)	24% (7)	7% (2)
2002	28% (8)	21% (6)	0% (0)	28% (8)	3% (1)	17% (5)	3% (1)
2003	33% (14)	30% (13)	0% (0)	16% (7)	5% (2)	16% (7)	0% (0)
2004	28% (8)	31% (9)	0% (0)	21% (6)	0% (0)	14% (4)	7% (2)
2005	25% (6)	17% (4)	0% (0)	29% (7)	4% (1)	13% (3)	13% (3)
2006	37% (10)	26% (7)	0% (0)	19% (5)	4% (1)	7% (2)	7% (2)
2007	24% (8)	35% (12)	3% (1)	12% (4)	3% (1)	18% (6)	6% (2)
2008	29% (4)	14% (2)	14% (3)	36% (5)	0% (0)	7% (1)	0% (0)
Gesamt	30% (91)	26% (79)	1% (3)	20% (62)	3% (10)	14% (42)	6% (17)

n = Anzahl der Patienten

3.1.8 Operationsverfahren

Im nächsten Schritt waren die Operationsverfahren Gegenstand der Untersuchung. Es konnte gezeigt werden, dass die Gastrektomie mit 46% (141) die am häufigsten durchgeführte Operation war. Die Gastrektomie und die subtotale Gastrektomie machten zusammen die Hälfte aller Operationen aus (Tab. 11). Die erweiterte Gastrektomie nahm nur noch 23% (69) aller Verfahren ein.

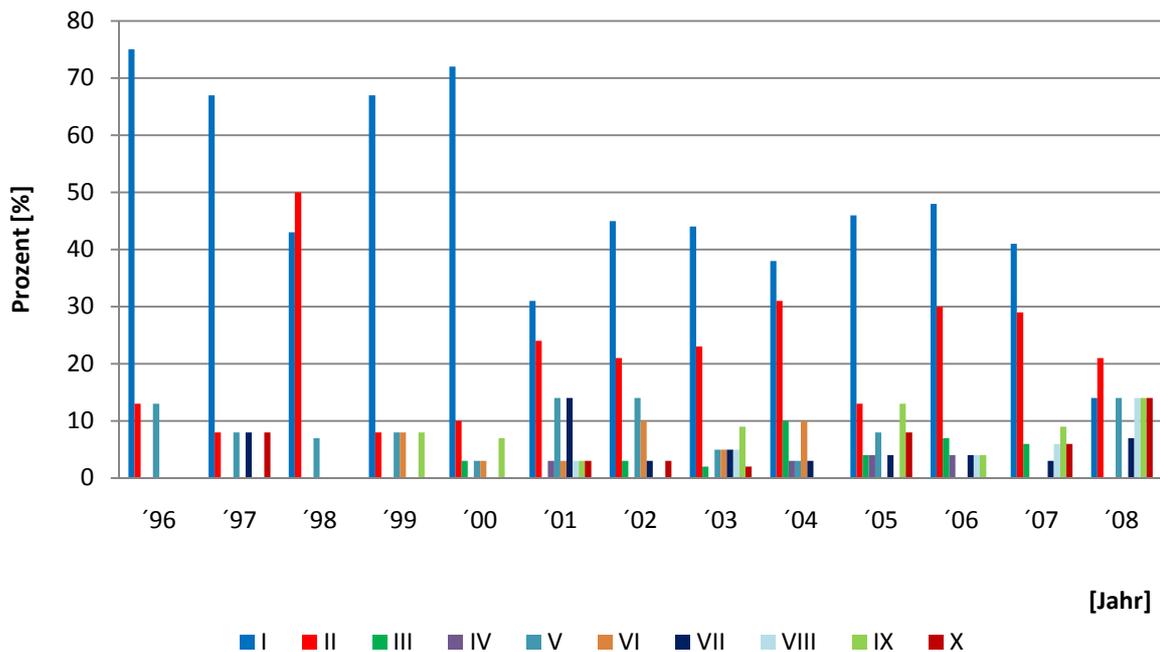


Abb. 10: Darstellung der durchgeführten Operationsverfahren der am Magenkarzinom erkrankten Patienten, die zwischen den Diagnosejahren 1996 und 2008 in der Abteilung für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Universität Ulm therapiert und in CREDOS 2.0 erfasst wurden, nach Beobachtungsjahren in Prozent [%]. Die Säulen unterteilt sich wie folgt: I (= Gastrektomie)/ blau, II (= erweiterte Gastrektomie)/ rot, III (= subtotale Gastrektomie)/ grün, IV (= Billroth-I)/ violett, V (= Billroth-II)/ türkis, VI (= Wedge-Resektion)/ orange, VII (= Probelaparotomie)/ dunkelblau, VIII (= Gastroenterostomie)/ aquamarin, IX (= Perkutane endoskopische Gastrostomie)/ hellgrün, X (= i.v.-Port)/ dunkelrot.
i.v. = intravenös

Tab. 11: Durchgeführte Operationsverfahren der am Magenkarzinom erkrankten Patienten, die im Zeitraum von 1996 bis 2008 in der Abteilung für Allgemein-, Viszeral- Transplantationschirurgie der Universität Ulm operiert und in CREDOS 2.0 erfasst wurden. Angaben in Prozent und Absolutzahlen.

Jahr	Operationsverfahren									
	I (n)	II (n)	III (n)	IV (n)	V (n)	VI (n)	VII (n)	VIII (n)	IX (n)	X (n)
1996	75% (6)	13% (1)	0% (0)	0% (0)	13% (1)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)
1997	67% (8)	8% (1)	0% (0)	0% (0)	8% (1)	0% (0)	8% (1)	0% (0)	0% (0)	8% (1)
1998	43% (6)	50% (7)	0% (0)	0% (0)	7% (1)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)
1999	67% (8)	8% (1)	0% (0)	0% (0)	8% (1)	8% (1)	0% (0)	0% (0)	8% (1)	0% (0)
2000	72% (21)	10% (3)	3% (1)	0% (0)	3% (1)	3% (1)	0% (0)	0% (0)	7% (2)	0% (0)
2001	31% (9)	24% (7)	0% (0)	3% (1)	14% (4)	3% (1)	14% (4)	3% (1)	3% (1)	3% (1)
2002	45% (13)	21% (6)	3% (1)	0% (0)	14% (4)	10% (3)	3% (1)	0% (0)	0% (0)	3% (1)
2003	44% (19)	23% (10)	2% (1)	0% (0)	5% (2)	5% (2)	5% (2)	5% (2)	9% (4)	2% (1)
2004	38% (11)	31% (9)	10% (3)	3% (1)	3% (1)	10% (3)	3% (1)	0% (0)	0% (0)	0% (0)
2005	46% (11)	13% (3)	4% (1)	4% (1)	8% (2)	0% (0)	4% (1)	0% (0)	13% (3)	8% (2)
2006	48% (13)	30% (8)	7% (2)	4% (1)	0% (0)	0% (0)	4% (1)	4% (1)	4% (1)	0% (0)
2007	41% (14)	29% (10)	6% (2)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	3% (1)	6% (2)	9% (3)	6% (2)
2008	14% (2)	21% (3)	0% (0)	0% (0)	14% (2)	0% (0)	7% (1)	14% (2)	14% (2)	14% (2)
Gesamt	46% (141)	23% (69)	4% (11)	1% (4)	7% (20)	4% (11)	4% (13)	3% (8)	6% (17)	3% (10)

I = Gastrektomie, II = erweiterte Gastrektomie, III = subtotale Gastrektomie, IV = Billroth-I, V = Billroth-II, VI = Wedge-Resektion, VII = Probelenparotomie, VIII = Gastroenterostomie, IX = Perkutane endoskopische Gastrostomie und X = i.v.-Port.

n = Anzahl der Patienten, i.v. = intravenös

3.1.9 Operationsradikalität

Eine R0-Situation lag vor wenn die Resektionsränder (lokal) bei Tumorresektion aus pathologischer Sicht tumorfrei waren, es konnten aber dennoch Metastasen vorliegen. War der Resektionsrand mikroskopisch befallen lag eine R1-Situation vor. Ein makroskopisch nachweisbarer Tumorrest wurde als R2 definiert. Bei 209 (80%) der 260 Patienten mit R-Klassifikation (= Residualtumor-Klassifikation) konnte histopathologisch eine R0-Situation nachgewiesen werden. Bei 33 (13%) lag eine R1-Situation vor und eine R2-Situation bei nur noch 13 (5%). Nur bei 5 Patienten wurde das Resektionsstadium als nicht klassifizierbar eingestuft. Abb. 11 zeigt den Verlauf nach Beobachtungsjahren.

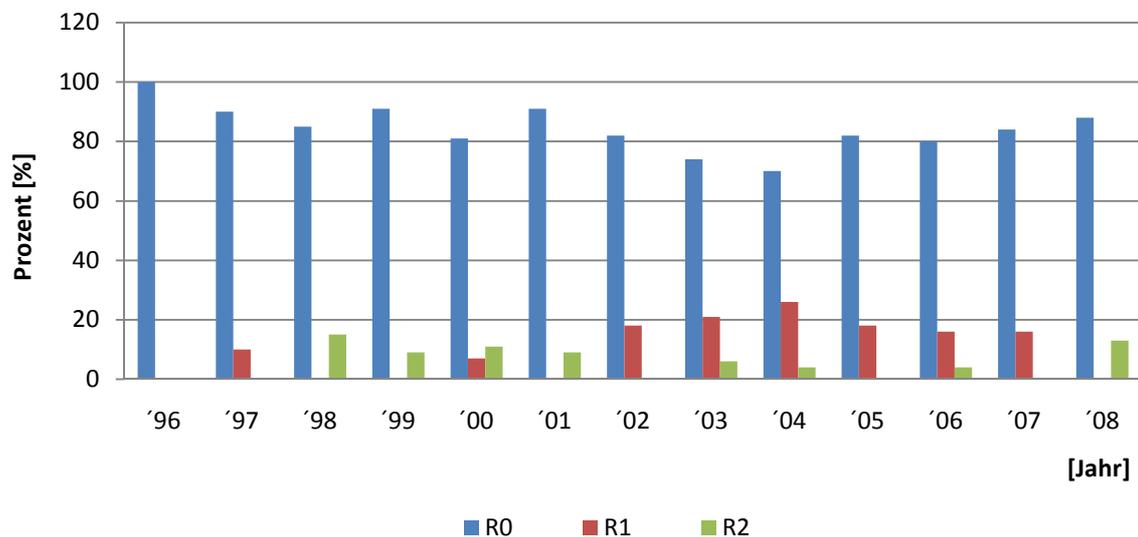


Abb. 11: Darstellung der Operationsradikalität der am Magenkarzinom erkrankten Patienten, die zwischen den Diagnosejahren 1996 und 2008 in der Abteilung für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Universität Ulm therapiert und in CREDOS 2.0 erfasst wurden, nach Beobachtungsjahren in Prozent [%]. Die Säulen unterteilen sich in: R0/ blau, R1/ rot und R2/ grün. R0 = Kein Residualtumor, R1 = Mikroskopischer Residualtumor, R2 = Makroskopischer Residualtumor

Tab. 12: Jährliche Verteilung der Operationsradikalität der am Magenkarzinom erkrankten Patienten, die im Zeitraum von 1996 bis 2008 in der Abteilung für Allgemein-, Viszeral-Transplantationschirurgie der Universität Ulm operiert und in CREDOS 2.0 erfasst wurden. Angaben in Prozent und Absolutzahlen.

Jahr	Operationsradikalität		
	R0 (n)	R1 (n)	R2 (n)
1996	100% (7)	0% (0)	0% (0)
1997	90% (9)	10% (1)	0% (0)
1998	85% (11)	0% (0)	15% (2)
1999	91% (10)	0% (0)	9% (1)
2000	81% (22)	7% (2)	11% (3)
2001	91% (21)	0% (0)	9% (2)
2002	82% (23)	18% (5)	0% (0)
2003	74% (25)	21% (7)	6% (2)
2004	70% (19)	26% (7)	4% (1)
2005	82% (14)	18% (3)	0% (0)
2006	80% (20)	16% (4)	4% (1)
2007	84% (21)	16% (4)	0% (0)
2008	88% (7)	0% (0)	13% (1)
Gesamt	80% (209)	13% (33)	5% (13)

R0 = Kein Residualtumor
R1 = Mikroskopischer Residualtumor
R2 = Makroskopischer Residualtumor

3.1.10 Operateur

Insgesamt wurden 20 Hauptoperateure erfasst. Diese sind in Tab. 13 mit der jeweiligen Anzahl und Prozentsatz aufgezeigt. Zu „Operateur 1“ ist anzumerken, dass es sich hierbei nicht wie bei den anderen um einen einzelnen Hauptoperateur handelt, sondern um insgesamt 9 mit jeweils nur einer durchgeführten Operation.

Tab. 13: Verteilung der Hauptoperateure der am Magenkarzinom erkrankten Patienten, die zwischen den Diagnosejahren 1996 und 2008 in der Abteilung für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Universität Ulm therapiert und in CREDOS 2.0 erfasst wurden. Angaben in Prozent und Absolutzahlen.

Operateur	Prozent	Anzahl
1	3%	9
2	7%	21
3	1%	2
4	11%	34
5	2%	5
6	2%	7
7	5%	14
8	2%	6
9	3%	9
10	2%	7
11	3%	10
12	12%	35
13	3%	8
14	8%	24
15	6%	19
16	10%	30
17	12%	36
18	3%	10
19	4%	11
20	2%	7

3.1.11 Lymphknoten-Dissektion

Von den drei Typen der Lymphknotenadenektomie war die D2 mit 78% (205) die am häufigsten durchgeführte Dissektion. Bei 20% (54) der Patienten lag eine D1 vor. Die D3 war mit 2% (5) die am wenigsten durchgeführte Lymphknoten-Dissektion.

Ohne Resektion waren 40 des insgesamt 304 Patienten umfassenden Kollektives. Die genauen Daten sind Tab. 14 zu entnehmen. Die Verteilung der drei Dissektionstypen nach Beobachtungsjahren zeigt Abb. 12.

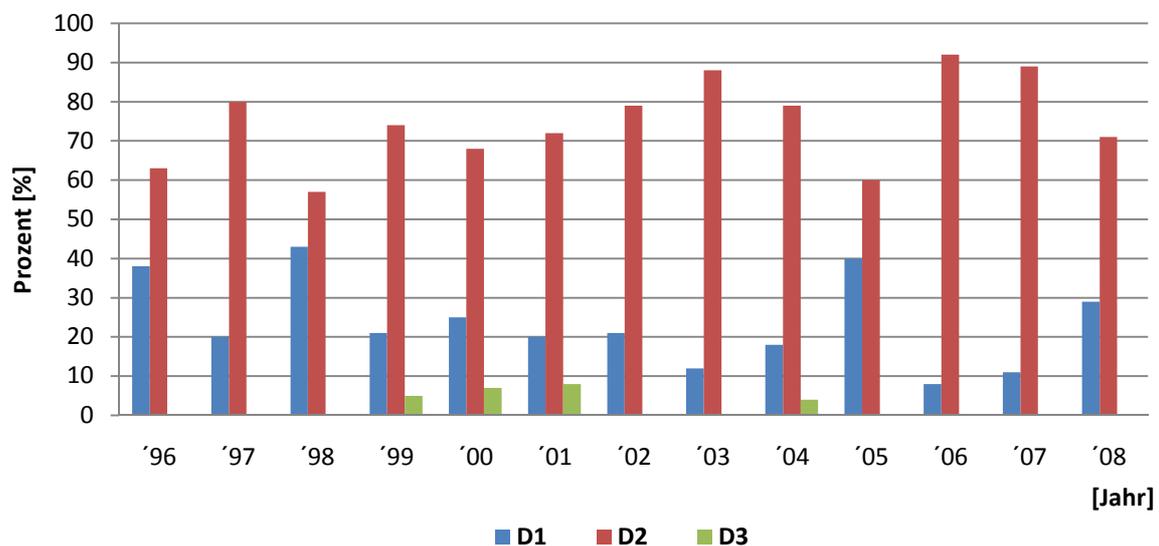


Abb. 12: Darstellung der Lymphknoten-Dissektion der am Magenkarzinom erkrankten Patienten, die zwischen den Diagnosejahren 1996 und 2008 in der Abteilung für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Universität Ulm therapiert und in CREDOS 2.0 erfasst wurden, nach Beobachtungsjahren in Prozent [%]. Die Säulen unterteilen sich in: Gruppe D1/ blau, D2/ rot und D3/ grün. D1-Dissektion = Entfernung der Lymphknoten (LK) 1-6 (Kompartiment I), D2 = Zusätzliche Entfernung der LK 7-11 (Kompartiment I + II), D3 = Zusätzliche Entfernung der LK 12-16 (Kompartiment I + II + III)

Tab. 14: Jährliche Verteilung der Lymphknoten-Dissektionen der am Magenkarzinom erkrankten Patienten, die zwischen den Diagnosejahren 1996 und 2008 in der Abteilung für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Universität Ulm therapiert und in CREDOS 2.0 erfasst wurden. Angaben in Prozent und Absolutzahlen.

Jahr	Lymphknoten-Dissektion		
	D1 (n)	D2 (n)	D3 (n)
1996	38% (3)	63% (5)	0% (0)
1997	20% (2)	80% (8)	0% (0)
1998	43% (6)	57% (8)	0% (0)
1999	21% (8)	74% (28)	5% (2)
2000	25% (7)	68% (19)	7% (2)
2001	20% (5)	72% (18)	8% (2)
2002	21% (6)	79% (22)	0% (0)
2003	12% (4)	88% (30)	0% (0)
2004	18% (5)	79% (22)	4% (1)
2005	40% (8)	60% (12)	0% (0)
2006	8% (2)	92% (23)	0% (0)
2007	11% (3)	89% (24)	0% (0)
2008	29% (2)	71% (5)	0% (0)
Gesamt	20% (54)	78% (205)	2% (5)

n = Anzahl der Patienten

D1-Dissektion = Entfernung der Lymphknoten (LK) 1-6 (Kompartiment I)

D2-Dissektion = Zusätzliche Entfernung der LK 7-11 (Kompartiment I + II)

D3-Dissektion = Zusätzliche Entfernung der LK 12-16 (Kompartiment I + II + III)

3.1.12 Lymphknotenverhältnis

Um das Verhältnis befallener zu entfernten Lymphknoten besser beurteilen zu können wurden zunächst 4 Gruppen gebildet (Tab. 15). In der Untersuchung hierbei fiel folgendes auf: Der Teil der Patienten mit der höchsten Lymphknotenratio war den anderen Gruppen zahlenmäßig bei Weitem überlegen.

Tab. 15: Verhältnis der befallenen Lymphknoten zu den Entfernten des Gesamtkollektivs der am Magenkarzinom erkrankten Patienten, die zwischen den Diagnosejahren 1996 und 2008 in der Abteilung für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Universität Ulm therapiert und in CREDOS 2.0 erfasst wurden.

Verhältnis befallener zu entfernten Lymphknoten	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit
0	73	29%
1 – 10%	35	14%
11 – 20%	36	14%
>20%	112	44%

Im nächsten Schritt wurde ausschließlich die Anzahl der entfernten Lymphknoten untersucht. Insgesamt war hierbei die Gruppe mit maximal 25 entfernten Lymphknoten um den Faktor 2,2 größer als der Teil des Kollektivs mit mehr als 25 entfernten Lymphknoten. Bei 48 Patienten waren im Pathologiebericht keine näheren Angaben dokumentiert.

Tab. 16: Anzahl der entfernten Lymphknoten des Gesamtkollektivs der am Magenkarzinom erkrankten Patienten, die zwischen den Diagnosejahren 1996 und 2008 in der Abteilung für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Universität Ulm therapiert und in CREDOS 2.0 erfasst wurden.

Anzahl entfernter Lymphknoten	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit
≤ 25	177	69%
> 25	79	31%

3.1.13 Rezidiv

In einem weiteren Schritt wurde das Auftreten von Rezidiven im Patientenkollektiv analysiert. Dabei zeigte sich, dass fast die Hälfte (49%) der Patienten ein Tumorrezidiv entwickelten (Tab. 17). In diesem Schritt wurde zunächst nicht unterschieden zwischen einem eigentlichen Lokalrezidiv und einer Metastasenbildung. Demgegenüber standen 46% der Patienten ohne Rezidiv während bei 4% unbekannt war ob ein Rezidiv auftrat oder nicht.

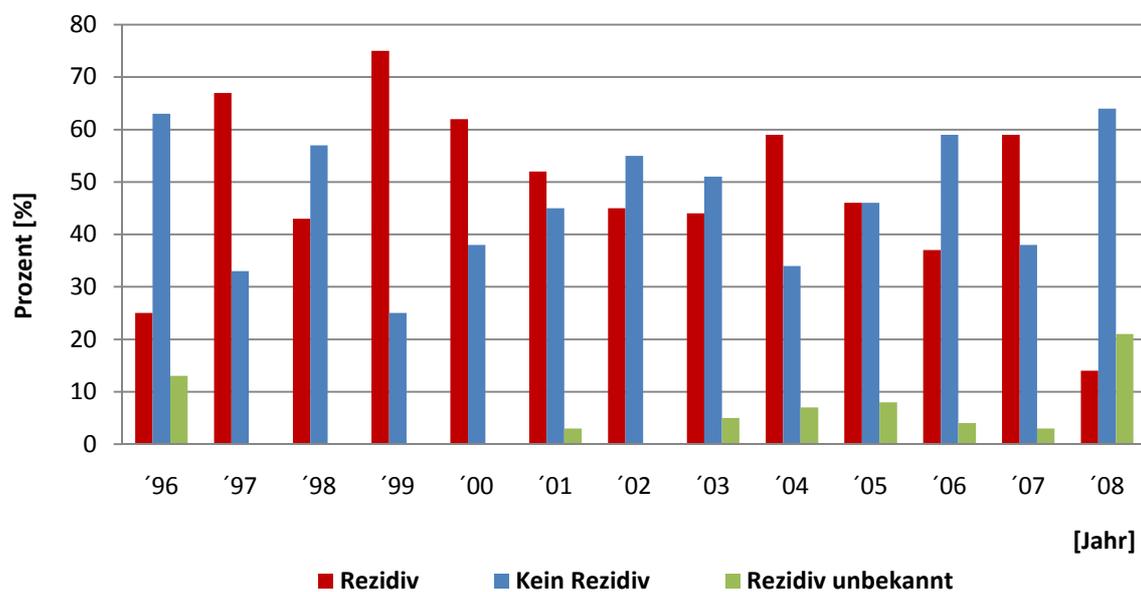


Abb. 13: Darstellung der Rezidive der am Magenkarzinom erkrankten Patienten, die zwischen den Diagnosejahren 1996 und 2008 in der Abteilung für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Universität Ulm therapiert und in CREDOS 2.0 erfasst wurden, nach Beobachtungsjahren in Prozent [%].

Tab. 17: Jährliche Verteilung der Rezidivrate der am Magenkarzinom erkrankten Patienten, die zwischen den Diagnosejahren 1996 und 2008 in der Abteilung für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Universität Ulm therapiert und in CREDOS 2.0 erfasst wurden. Angaben in Prozent und Absolutzahlen. Prozentzahlen wurden auf ganze Zahlen gerundet.

Jahr	Rezidiv		
	Ja (n)	Nein (n)	Unbekannt (n)
1996	25% (2)	63% (5)	13% (1)
1997	67% (8)	33% (4)	0% (0)
1998	43% (6)	57% (8)	0% (0)
1999	75% (9)	25% (3)	0% (0)
2000	62% (18)	38% (11)	0% (0)
2001	52% (15)	45% (13)	3% (1)
2002	45% (13)	55% (16)	0% (0)
2003	44% (19)	51% (22)	5% (2)
2004	59% (17)	34% (10)	7% (2)
2005	46% (11)	46% (11)	8% (2)
2006	37% (10)	59% (16)	4% (1)
2007	59% (20)	38% (13)	3% (1)
2008	14% (2)	64% (9)	21% (3)
Gesamt	49% (150)	46% (141)	4% (13)

n = Anzahl der Patienten

3.1.14 Rezidivlokalisierung

Bei 35% (57) der Patienten konnte eine Peritonealkarzinose und bei 25% (40) Lebermetastasen nachgewiesen werden. Dies waren zugleich auch die häufigsten Lokalisationen. Bei 14% (23) trat ein Lokalrezidiv auf und nur bei 2% (4) der Patienten Lungenmetastasen. Die Gruppe Andere wurde noch weiter untersucht und in ihre Metastasierungsorte differenziert. Von den 26 Patienten metastasierte der Tumor bei 12 (46%) zuerst in die Lymphknoten, bei 8 (31%) in den Knochen und bei 3 (12%) in die Weichteile. Außerdem traten zweimal (8%) Metastasen im Ovar (Krukenberg-Tumor) auf und einmal (4%) in der Nebenniere. Anzumerken ist darüber hinaus, dass immer die Primärlokalisierung des Rezidivs erfasst wurde. Bei 37% (58) der 158 Patienten mit Rezidiv war mindestens eine Zweitlokalisierung nachgewiesen.

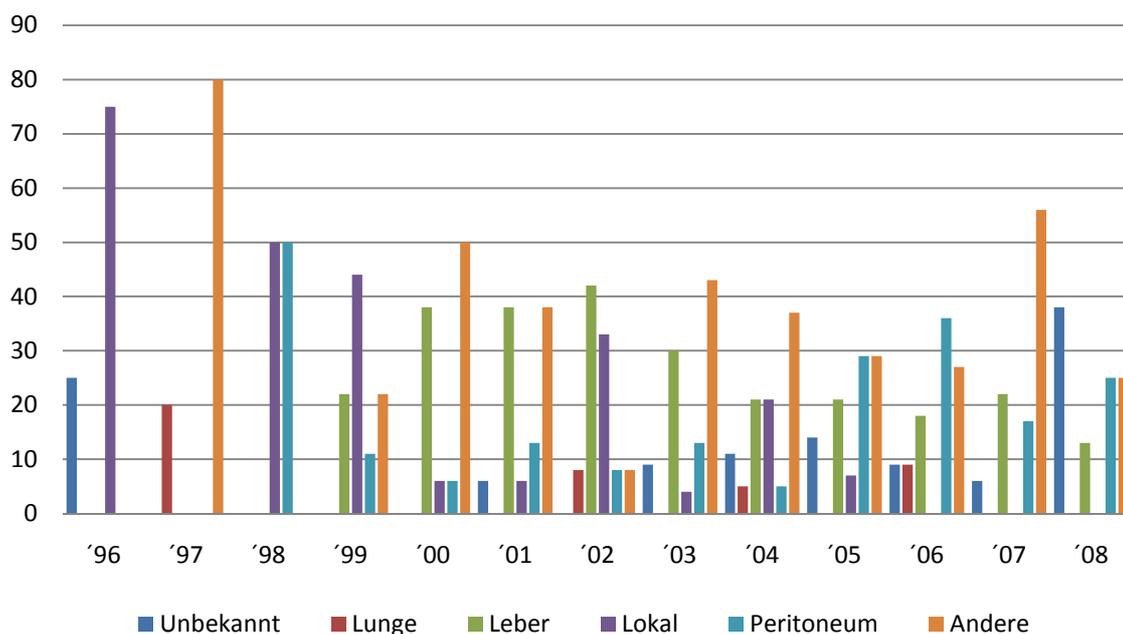


Abb. 14: Darstellung der Rezidivlokalisierung der am Magenkarzinom erkrankten Patienten, die zwischen den Diagnosejahren 1996 und 2008 in der Abteilung für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Universität Ulm therapiert und in CREDOS 2.0 erfasst wurden, nach Beobachtungsjahren in Prozent [%]. Die Säulen unterteilen sich in: Gruppe o.n.A. (Lokalisation ohne nähere Angabe)/ blau, Lunge/ dunkelrot, Leber/ grün, Lokalrezidiv/ violett, Peritoneum/ türkis und Andere/ orange.
o.n.A. = Lokalisation ohne nähere Angabe

Tab. 18: Jährliche Verteilung der Rezidivlokalisierung der am Magenkarzinom erkrankten Patienten, die zwischen den Diagnosejahren 1996 und 2008 in der Abteilung für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Universität Ulm therapiert und in CREDOS 2.0 erfasst wurden. Angaben in Prozent und Absolutzahlen.

Jahr	Rezidivlokalisierung					
	o.n.A.	Lunge	Leber	Lokalrezidiv	Peritoneum	Andere
	(n)	(n)	(n)	(n)	(n)	(n)
1996	25% (1)	0% (0)	0% (0)	75% (3)	0% (0)	0% (0)
1997	0% (0)	20% (1)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	80% (4)
1998	0% (0)	0% (0)	0% (0)	50% (4)	50% (4)	0% (0)
1999	0% (0)	0% (0)	22% (2)	44% (4)	11% (1)	22% (2)
2000	0% (0)	0% (0)	38% (6)	6% (1)	6% (1)	50% (8)
2001	6% (1)	0% (0)	38% (6)	6% (1)	13% (2)	38% (6)
2002	0% (0)	8% (1)	42% (5)	33% (4)	8% (1)	8% (1)
2003	9% (2)	0% (0)	30% (7)	4% (1)	13% (3)	43% (10)
2004	11% (2)	5% (1)	21% (4)	21% (4)	5% (1)	37% (7)
2005	14% (2)	0% (0)	21% (3)	7% (1)	29% (4)	29% (4)
2006	9% (1)	9% (1)	18% (2)	0% (0)	36% (4)	27% (3)
2007	6% (1)	0% (0)	22% (4)	0% (0)	17% (3)	56% (10)
2008	38% (3)	0% (0)	13% (1)	0% (0)	25% (2)	25% (2)
Gesamt	8% (13)	2% (4)	25% (40)	14% (23)	35% (57)	16% (26)

o.n.A. = Lokalisation ohne nähere Angabe

n = Anzahl der Patienten

3.1.15 Multimodale Therapiekonzepte

Im Anschluss wurde die Anwendung der Chemotherapie mit der Radiotherapie verglichen (Abb. 15). Insgesamt wurden bei 97 (32%) der an Magenkarzinom erkrankten Patienten entweder eine Chemotherapie, eine Radiotherapie oder die Kombination dieser beiden durchgeführt. Hier stellte sich heraus, dass die Chemotherapie mit 77% (75) die am häufigsten durchgeführte Therapieform war.

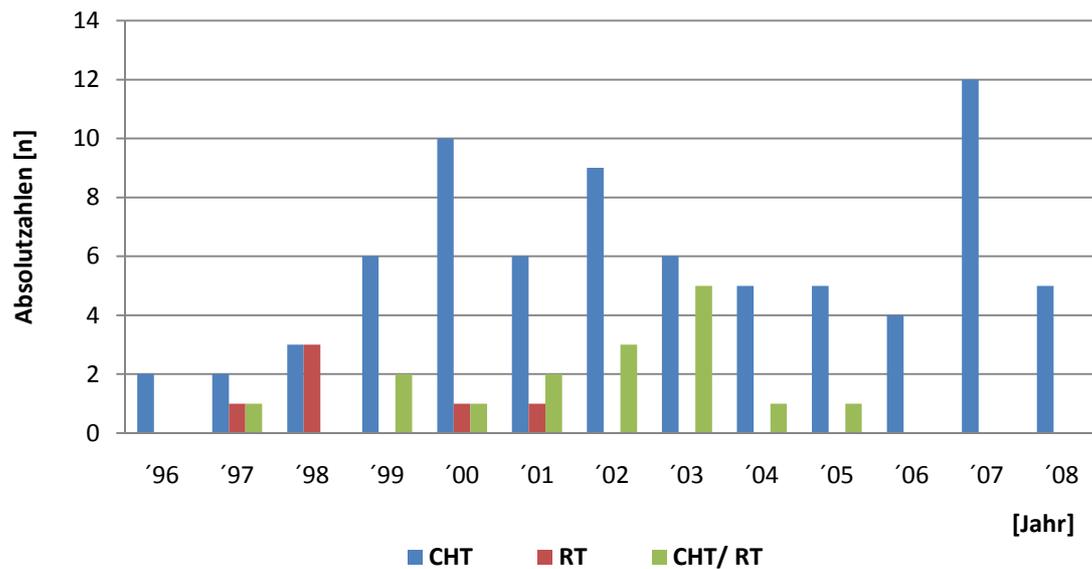


Abb. 15: Darstellung der Multimodalen Therapiekonzepte der am Magenkarzinom erkrankten Patienten, die zwischen den Diagnosejahren 1996 und 2008 in der Abteilung für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Universität Ulm therapiert und in CREDOS 2.0 erfasst wurden, nach Beobachtungsjahren in Absolutzahlen [n]. Die Säulen unterteilen sich in: CHT (Chemotherapie)/ blau, RT (Radiotherapie)/ rot und CHT/ RT (Chemoradiotherapie)/ grün.

Tab. 19: Jährliche Verteilung der Multimodalen Therapiekonzepte der am Magenkarzinom erkrankten Patienten, die zwischen den Diagnosejahren 1996 und 2008 in der Abteilung für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Universität Ulm therapiert und in CREDOS 2.0 erfasst wurden. Angaben in Prozent und Absolutzahlen.

Jahr	Multimodale Therapiekonzepte		
	CHT (n)	RT (n)	CHT/ RT (n)
1996	100% (2)	0% (0)	0% (0)
1997	50% (2)	25% (1)	25% (1)
1998	50% (3)	50% (3)	0% (0)
1999	75% (6)	0% (0)	25% (2)
2000	83% (10)	8% (1)	8% (1)
2001	67% (6)	11% (1)	22% (2)
2002	75% (9)	0% (0)	25% (3)
2003	55% (6)	0% (0)	45% (5)
2004	83% (5)	0% (0)	17% (1)
2005	83% (5)	0% (0)	17% (1)
2006	100% (4)	0% (0)	0% (0)
2007	100% (12)	0% (0)	0% (0)
2008	100% (5)	0% (0)	0% (0)
Gesamt	77% (75)	6% (6)	16% (16)

n = Anzahl der Patienten
CHT = Chemotherapie
RT = Radiotherapie
CHT/ RT = Chemoradiotherapie

In einem weiteren Schritt wurde analysiert, ob es sich jeweils um ein neoadjuvantes oder adjuvantes Therapieregime handelte (Abb. 16) Dabei fiel auf, dass die Anwendung der adjuvanten Form während des Beobachtungszeitraumes rückläufig war. Zugleich kam es zu einem leichten Anstieg der neoadjuvanten Therapie.

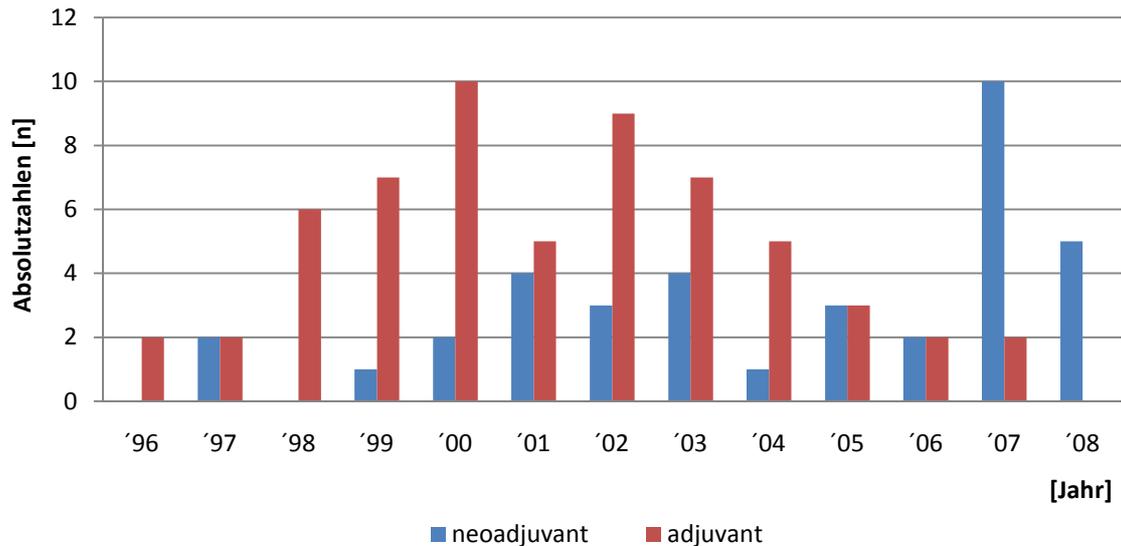


Abb. 16: Darstellung des Zeitpunktes der angewandten Therapiekonzepte der am Magenkarzinom erkrankten Patienten, die zwischen den Diagnosejahren 1996 und 2008 in der Abteilung für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Universität Ulm therapiert und in CREDOS 2.0 erfasst wurden, nach Beobachtungsjahren in Absolutzahlen [n]. Unterteilung in neoadjuvant/ blau und adjuvant/ rot.

3.1.16 Vitalstatus

Schließlich wurde der Vitalstatus der Patienten untersucht (Abb.17 und Tab. 20). Auffallend war hier, dass einerseits 36% (108) Patienten Rezidiv frei lebten aber andererseits auch ein ähnlich großer Teil 30% (91) tumorbedingt starben. Bei 23% (71) des Gesamtkollektivs blieb die Todesursache unklar.

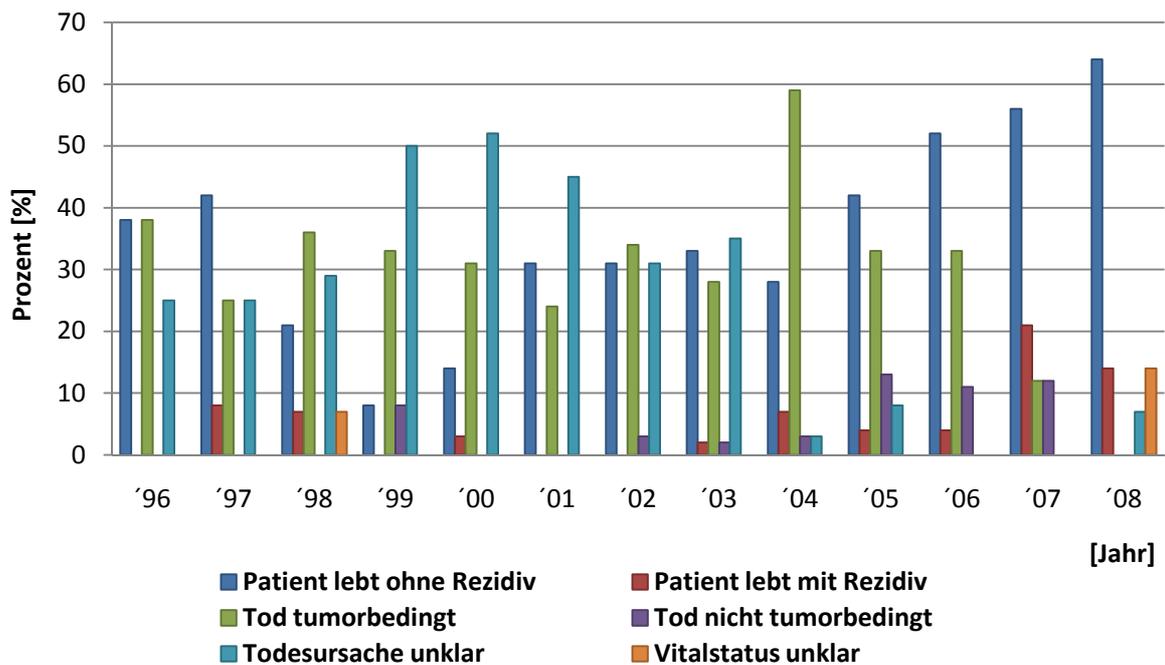


Abb. 17: Darstellung des Vitalstatus der am Magenkarzinom erkrankten Patienten, die zwischen den Diagnosejahren 1996 und 2008 in der Abteilung für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Universität Ulm therapiert und in CREDOS 2.0 erfasst wurden, nach Beobachtungsjahren in Prozent [%]. Die Säulen unterteilen sich in: Pat. lebt ohne Rezidiv/ blau, Pat. lebt mit Rezidiv, Tod tumorbedingt/ grün, Tod nicht tumorbedingt/ violett, Todesursache unklar/ türkis und Vitalstatus unklar/ orange.

Tab. 20: Jährliche Verteilung des Vitalstatus der am Magenkarzinom erkrankten Patienten, die zwischen den Diagnosejahren 1996 und 2008 in der Abteilung für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Universität Ulm therapiert und in CREDOS 2.0 erfasst wurden. Angaben in Prozent und Absolutzahlen.

Jahr	Vitalstatus					
	Patient lebt ohne Rezidiv	Patient lebt mit Rezidiv	Tod tumorbedingt	Tod nicht tumorbedingt	Todes-Ursache unklar	Vital-Status unklar
	(n)	(n)	(n)	(n)	(n)	(n)
1996	38% (3)	0% (0)	38% (3)	0% (0)	25% (2)	0% (0)
1997	42% (5)	8% (1)	25% (3)	0% (0)	25% (3)	0% (0)
1998	21% (3)	7% (1)	36% (5)	0% (0)	29% (4)	7% (1)
1999	8% (1)	0% (0)	33% (4)	8% (1)	50% (6)	0% (0)
2000	14% (4)	3% (1)	31% (9)	0% (0)	52% (5)	0% (0)
2001	31% (9)	0% (0)	24% (7)	0% (0)	45% (13)	0% (0)
2002	31% (9)	0% (0)	34% (10)	3% (1)	31% (9)	0% (0)
2003	33% (1)	2% (1)	28% (12)	2% (1)	35% (15)	0% (0)
2004	28% (8)	7% (2)	59% (17)	3% (1)	3% (1)	0% (0)
2005	42% (10)	4% (1)	33% (8)	13% (3)	8% (2)	0% (0)
2006	52% (14)	4% (1)	33% (9)	11% (3)	0% (0)	0% (0)
2007	56% (19)	21% (7)	12% (4)	12% (4)	0% (0)	0% (0)
2008	64% (9)	14% (2)	0% (0)	0% (0)	7% (1)	14% (2)
Gesamt	36% (108)	6% (17)	30% (91)	5% (14)	23% (71)	1% (3)

n = Anzahl der Patienten

3.2 Univariate Analyse möglicher prognostisch wichtiger Faktoren:

Im Anschluss an die rein deskriptive Statistik wurden Gesamtüberlebensraten für unser Patientenkollektiv (n = 304) ermittelt. Hierbei wurden die Überlebenskurven mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode dargestellt und die 5-Jahresgesamtüberlebensrate mit einem 95%-Konfidenzintervall errechnet. Zensierte Ereignisse wurden nicht grafisch dargestellt. Außerdem wurde die Anzahl der verstorbenen Patienten (Ereignis) ermittelt, jedoch nicht gesondert angegeben.

3.2.1 Einfluss des Alters bei Therapiebeginn:

Zunächst wurde die 5-Jahresgesamtüberlebensrate in Abhängigkeit vom Alter untersucht (Abb. 18). Dabei fiel auf, dass die Altersgruppe der ≥ 80 Jährigen die schlechteste Überlebensrate nach 5 Jahren (10,4%) aufwies (Tab. 21).

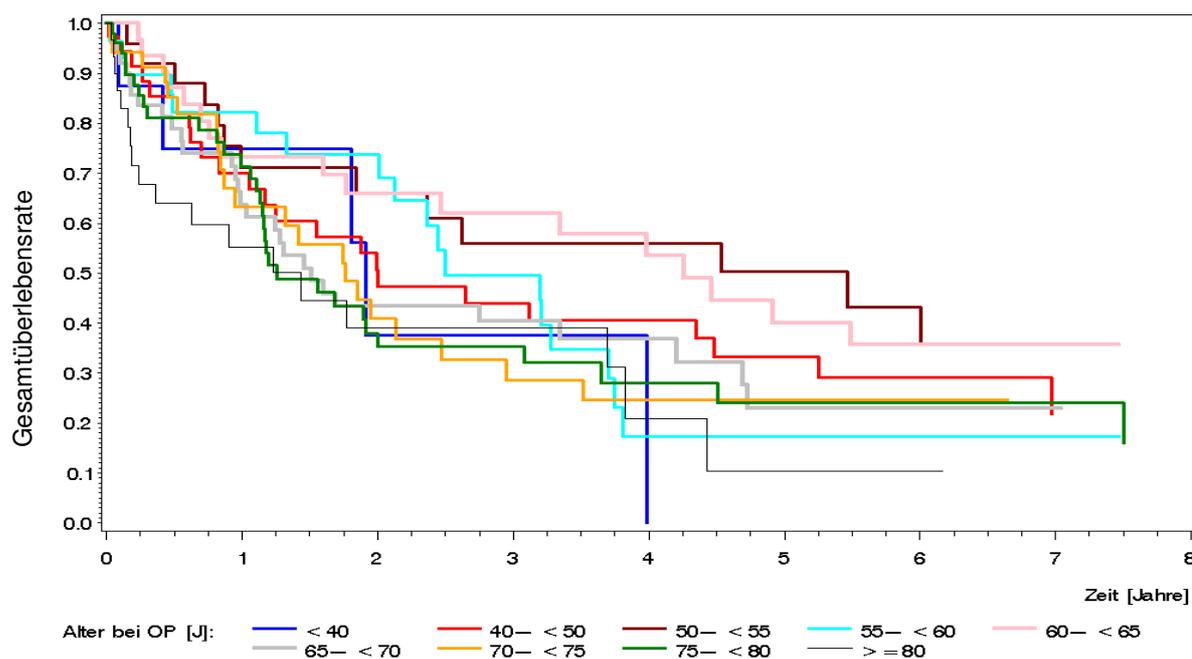


Abb. 18: Darstellung der Gesamtüberlebenszeit der am Magenkarzinom erkrankten Patienten, die zwischen den Diagnosejahren 1996 und 2008 in der Abteilung für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Universität Ulm therapiert und in CREDOS 2.0 erfasst wurden, in Abhängigkeit vom Alter. Die Kurven für das Alter (<40 J/ Kurve blau, 40– <50/ Kurve rot, 50– <55/ Kurve braun, 55– <60 J/ Kurve türkis, 60– <65 J/ Kurve rosa, 65– <70 J/ Kurve hellgrau, 70– <75 J/ Kurve orange, 75– <80 J/ Kurve grün und ≥ 80 J/ Kurve dunkelgrau) wurden durch Anwendung der Kaplan-Meier-Methode dargestellt.

Im Gegensatz dazu zeigte die Gruppe der 50 - < 55 Jährigen die höchste Überlebensrate (50,4%). Die Gruppen der 65 bis 80 Jährigen wiesen ähnliche Überlebensraten nach 5 Jahren auf (Tab. 21).

Tab. 21: Assoziation zwischen dem Gesamtüberleben und dem Lebensalter der am Magenkarzinom erkrankten Patienten, die zwischen den Diagnosejahren 1996 und 2008 in der Abteilung für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Universität Ulm therapiert und in CREDOS 2.0 erfasst wurden.

Lebensalter in Jahren (J)	n	5-JGÜR	95%-KI
< 40 J	8	37,5%	5,6% – 71,7%
40 – < 50 J	38	33,3%	17,4% – 49,9%
50 – < 55 J	27	50,4%	27,9% – 69,2%
55 – < 60 J	29	17,4%	4,6% – 37,0%
60 – < 65 J	33	40,1%	21,2% – 58,3%
65 – < 70 J	51	23,0%	9,6% – 39,6%
70 – < 75 J	36	24,6%	10,3% – 42,0%
75 – < 80 J	52	24,1%	11,2% – 39,6%
≥ 80 J	30	10,4%	0,8% – 35,1%

n = Anzahl der Patienten
5-JGÜR = 5-Jahresgesamtüberlebensrate
95%-KI = 95%-Konfidenzintervall

Zusätzlich zu der ersten Analyse wurden die Altersgruppen in fünf größere Gruppen unterteilt (Abb. 19). Dabei stellte sich heraus, dass die Patienten älter als 70 Jahre (Altersgruppen: 70 - < 80 Jahre und ≥ 80 Jahre) eine schlechtere Überlebensrate aufwiesen (Tab. 22). Im Vergleich dazu unterschieden sich die drei anderen Altersgruppen (< 50 Jahre, 50 - < 60 Jahre und 60 - < 70 Jahre) hinsichtlich der Überlebensrate nicht wesentlich (Tab. 22).

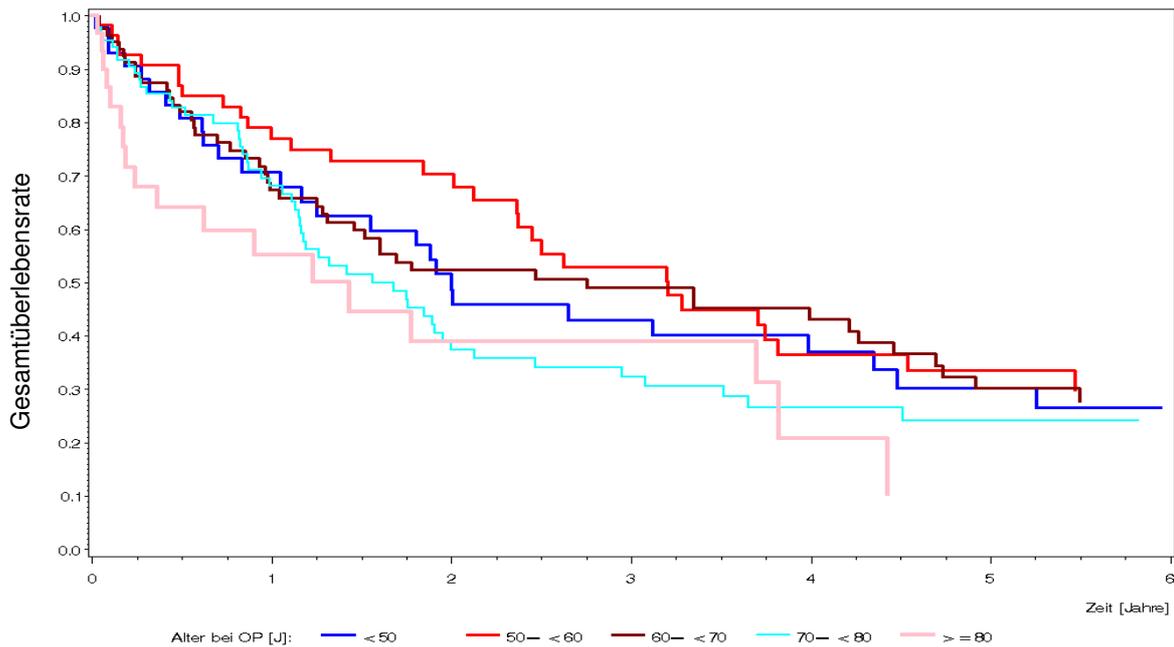


Abb. 19: Darstellung der Gesamtüberlebenszeit der am Magenkarzinom erkrankten Patienten, die zwischen den Diagnosejahren 1996 und 2008 in der Abteilung für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Universität Ulm therapiert und in CREDOS 2.0 erfasst wurden in Abhängigkeit vom Alter. Die Kurven für das Alter (<50 J/ Kurve blau, 50– <60 J/ Kurve rot, 60– <70 J/ Kurve türkis und ≥80 J/ Kurve rosa) wurden durch Anwendung der Kaplan-Meier-Methode dargestellt.

Tab. 22: Assoziation zwischen dem Gesamtüberleben und dem Lebensalter der am Magenkarzinom erkrankten Patienten, die zwischen den Diagnosejahren 1996 und 2008 in der Abteilung für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Universität Ulm therapiert und in CREDOS 2.0 erfasst wurden.

Lebensalter in Jahren (J)	n	5-JGÜR	95%-KI
<50 J	46	30,3%	16,1% – 45,9%
50– <60 J	56	33,5%	19,4% – 48,2%
60– <70 J	84	30,2%	18,7% – 42,5%
70– <80 J	88	24,2%	14,2% – 35,8%
≥80 J	30	10,4%	0,8% – 35,1%

n = Anzahl der Patienten
5-JGÜR = 5-Jahresgesamtüberlebensrate
95%-KI = 95%-Konfidenzintervall

3.2.2 Einfluss des Geschlechts:

Im Weiteren wurde nun die 5-Jahresgesamtüberlebensrate der Patienten in Abhängigkeit zum Geschlecht untersucht (Abb. 20). Hierbei zeigten sich keine relevanten Unterschiede zwischen Männern und Frauen. Die 5-Jahresgesamtüberlebensrate für Männer lag bei 28,1% und für Frauen bei 26,7% (Tab. 23). In den ersten 1,5 Jahren besaßen die Männer eine leicht höhere Überlebensrate als Frauen, danach unterschieden sich die beiden Gruppen nicht mehr wesentlich. Nach 5 Jahren wies unser Gesamtkollektiv eine Überlebensrate von 27,6% auf.

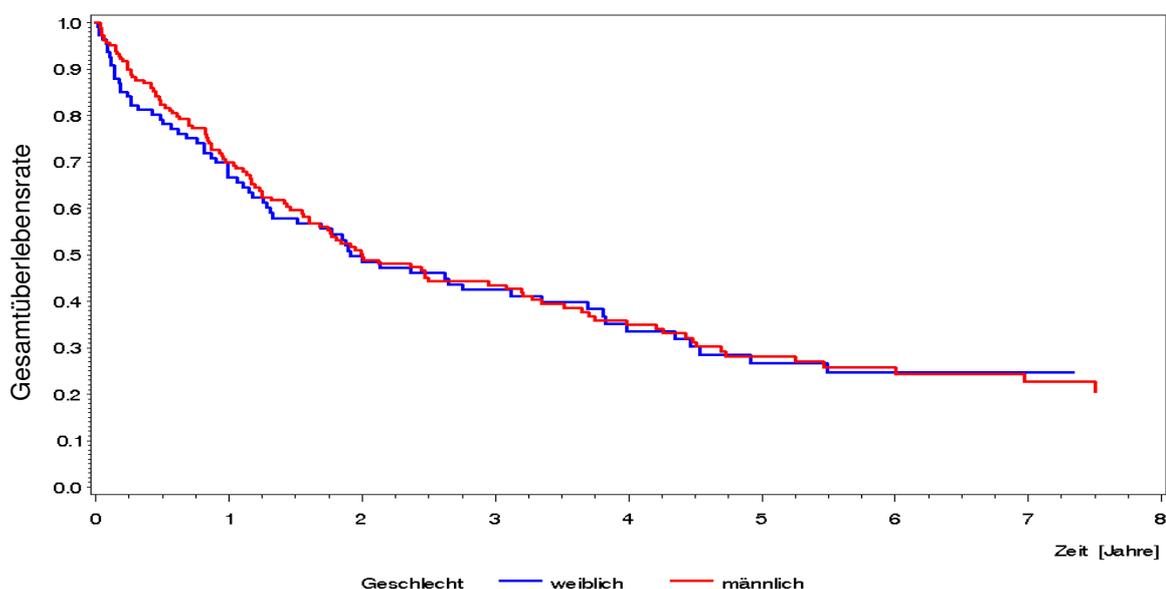


Abb. 20: Darstellung der Gesamtüberlebenszeit der am Magenkarzinom erkrankten Patienten, die zwischen den Diagnosejahren 1996 und 2008 in der Abteilung für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Universität Ulm therapiert und in CREDOS 2.0 erfasst wurden, in Abhängigkeit vom Geschlecht. Die Kurven für das Geschlecht (männlich/ Kurve rot und weiblich/ Kurve blau) wurden durch Anwendung der Kaplan-Meier-Methode dargestellt.

Tab. 23: Assoziation zwischen dem Gesamtüberleben und dem Geschlecht der am Magenkarzinom erkrankten Patienten, die zwischen den Diagnosejahren 1996 und 2008 in der Abteilung für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Universität Ulm therapiert und in CREDOS 2.0 erfasst wurden.

Geschlecht	n	5-JGÜR	95%-KI
Männlich	191	28,1%	20,5%-36,2%
Weiblich	113	26,7%	17,1%-37,1%
Gesamtes Kollektiv (nicht abgebildet)	304	27,6%	21,5%-33,4%

n = Anzahl der Patienten
 5-JGÜR = 5-Jahresgesamtüberlebensrate
 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall

3.2.3 Einfluss des Body Mass Index (BMI):

Anschließend wurde die 5-Jahresgesamtüberlebenszeit in Abhängigkeit zum Body Mass Index analysiert (Abb. 21). Dabei fiel auf, dass die Gruppen der Patienten mit BMI ≤ 20 und BMI größer 30 bis 35 die schlechtesten Überlebensraten aufwiesen (Tab. 24). Im Vergleich dazu zeigte die Gruppe mit BMI ≥ 35 die höchste Überlebensrate (43,6%). Bei Patienten mit BMI von mindestens 20 bis einschließlich 30 unterschieden sich die Gesamtüberlebensraten nicht wesentlich.

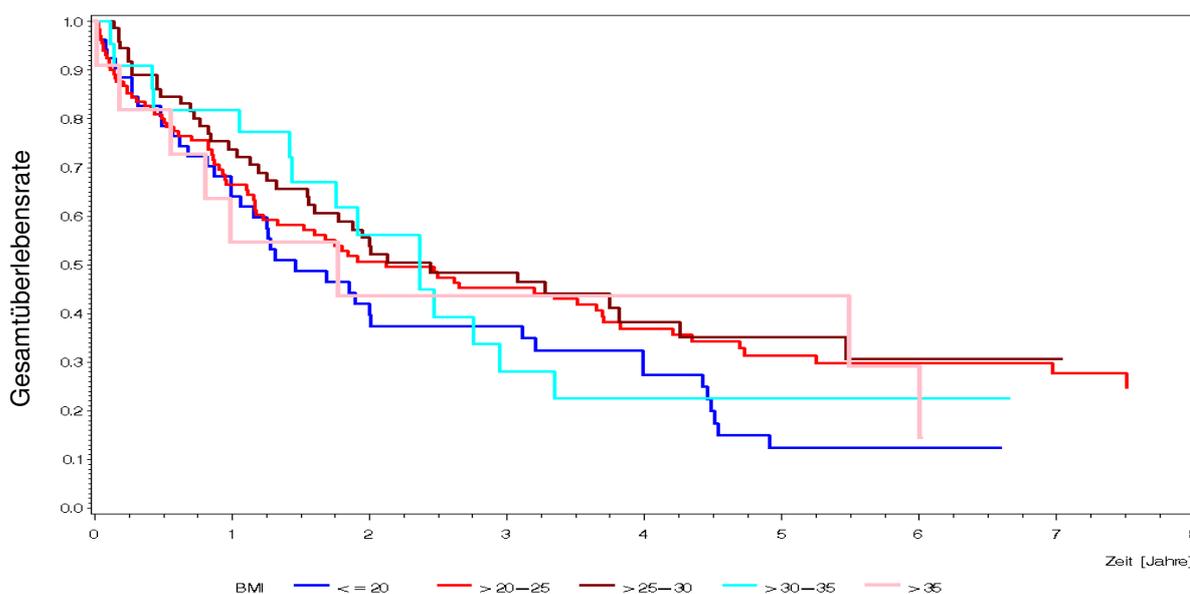


Abb. 21: Darstellung der Gesamtüberlebenszeit der am Magenkarzinom erkrankten Patienten, die zwischen den Diagnosejahren 1996 und 2008 in der Abteilung für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Universität Ulm therapiert und in CREDOS 2.0 erfasst wurden, in Abhängigkeit zum Body Mass Index (BMI). Die einzelnen Kurven für den BMI (bis 20/ Kurve blau, 20 bis 25/ Kurve rot, größer 25 bis 30/ Kurve braun, größer 30 bis 35/ Kurve türkis und größer 35/ Kurve rosa) wurden durch Anwendung der Kaplan-Meier-Methode dargestellt.

Tab. 24: Assoziation zwischen dem Gesamtüberleben und dem Body Mass Index (BMI) der am Magenkarzinom erkrankten Patienten, die zwischen den Diagnosejahren 1996 und 2008 in der Abteilung für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Universität Ulm therapiert und in CREDOS 2.0 erfasst wurden.

BMI	n	5-JGÜR	95%-KI
≤ 20	53	12,5%	4,7%-24,3%
$>20 - 25$	137	31,4%	22,1%-41,1%
$>25 - 30$	80	35,1%	21,9%-48,6%
$>30 - 35$	23	22,5%	7,1%-43,0%
≥ 35	11	43,6%	14,7%-69,9%

n = Anzahl der Patienten
 5-JGÜR = 5-Jahresgesamtüberlebensrate
 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall

3.2.4 Einfluss der Tiefenausdehnung (pT-Kategorie):

Im Weiteren wurde die 5-Jahresgesamtüberlebensrate des Patientenkollektivs in Abhängigkeit zum TNM-Stadium untersucht, einzeln aufgeschlüsselt nach T-, N-, und M-Stadium. Abb. 22 zeigt die pathologische Ausdehnung des Tumors. Auffallend war, dass die T1-Karzinome die höchste Überlebensrate (64,9%) aufwiesen (Tab. 25). Im Vergleich dazu sank die Überlebensrate je größer die Tumorausdehnung war (T2 = 30,7%, T3 = 16,8% und T4 = 13,6%). Bei 23 der Patienten war keine Aussage zum pT-Stadium möglich.

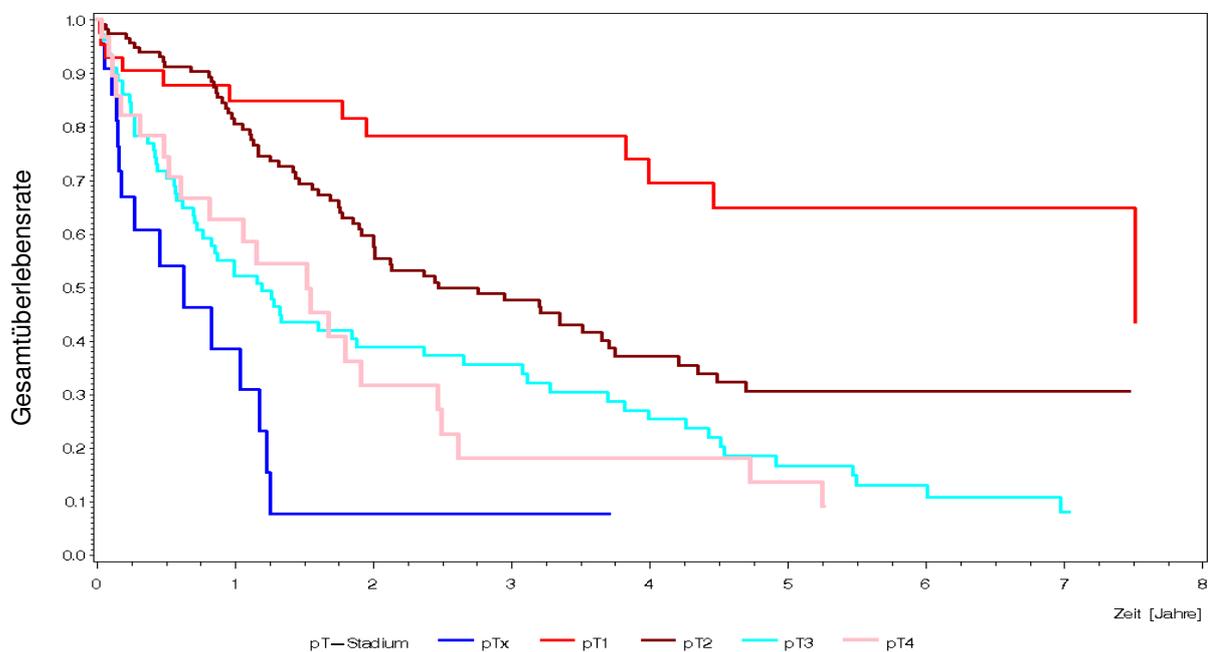


Abb. 22: Darstellung der Gesamtüberlebenszeit der am Magenkarzinom erkrankten Patienten, die zwischen den Diagnosejahren 1996 und 2008 in der Abteilung für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Universität Ulm therapiert und in CREDOS 2.0 erfasst wurden, in Beziehung zum pathologischen TNM-Stadium, in Abhängigkeit von der pT-Kategorie. Die Kurven für die einzelnen T-Stadien (Tx/ Kurve blau, T1/ Kurve rot, T2/ Kurve braun, T3/ Kurve türkis und T4/ Kurve rosa) wurden durch Anwendung der Kaplan-Meier-Methode dargestellt. TNM = Tumor-Nodus (Lymphknoten)-Metastasen-Klassifikation, T = Primärtumor, Tx = Primärtumor kann nicht beurteilt werden, p = pathologisch, T1-T4 = Zunehmende Größe und/ oder lokale Ausdehnung des Primärtumors bei histologischer Untersuchung

Tab. 25: Assoziation zwischen dem Gesamtüberleben und dem TNM-Stadium (pT-Kategorie) der am Magenkarzinom erkrankten Patienten, die zwischen den Diagnosejahren 1996 und 2008 in der Abteilung für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Universität Ulm therapiert und in CREDOS 2.0 erfasst wurden.

Pathologisches T-Stadium (pT-Kategorie)	n	5-JGÜR	95%-KI
pTx	23	7,7%	0,5%-29,0%
pT1	44	64,9%	44,3%-79,6%
pT2	125	30,7%	20,9%-40,9%
pT3	81	16,8%	8,7%-27,1%
pT4	31	13,6%	3,5%-30,6%

n	=	Anzahl der Patienten
5-JGÜR	=	5-Jahresgesamtüberlebensrate
95%-KI	=	95%-Konfidenzintervall
TNM	=	Tumor-Nodus (Lymphknoten)-Metastasen-Klassifikation
pT	=	Primärtumor
pTx	=	Primärtumor kann histologisch nicht beurteilt werden
pT1-pT4	=	Zunehmende Größe und/ oder lokale Ausdehnung des Primärtumors bei histologischer Untersuchung

3.2.5 Einfluss des Lymphknotenstatus (pN-Kategorie):

In einem weiteren Schritt verglichen wir die 5-Jahresgesamtüberlebenszeit in Abhängigkeit des Lymphknotenstatus (Abb. 23). Patienten mit pN0-Stadium schnitten in Anbetracht der Überlebensrate am Besten ab (51,4%) (Tab. 26). Bei pN1-Stadium zeigte sich bereits ein Abfall der Überlebensrate (31,5%). Für die anderen Stadien nahm diese noch weiter ab (N2 = 15,9% und N3 = 3,7%). Bei 34 der Patienten war keine Aussage über den Nodalstatus möglich.

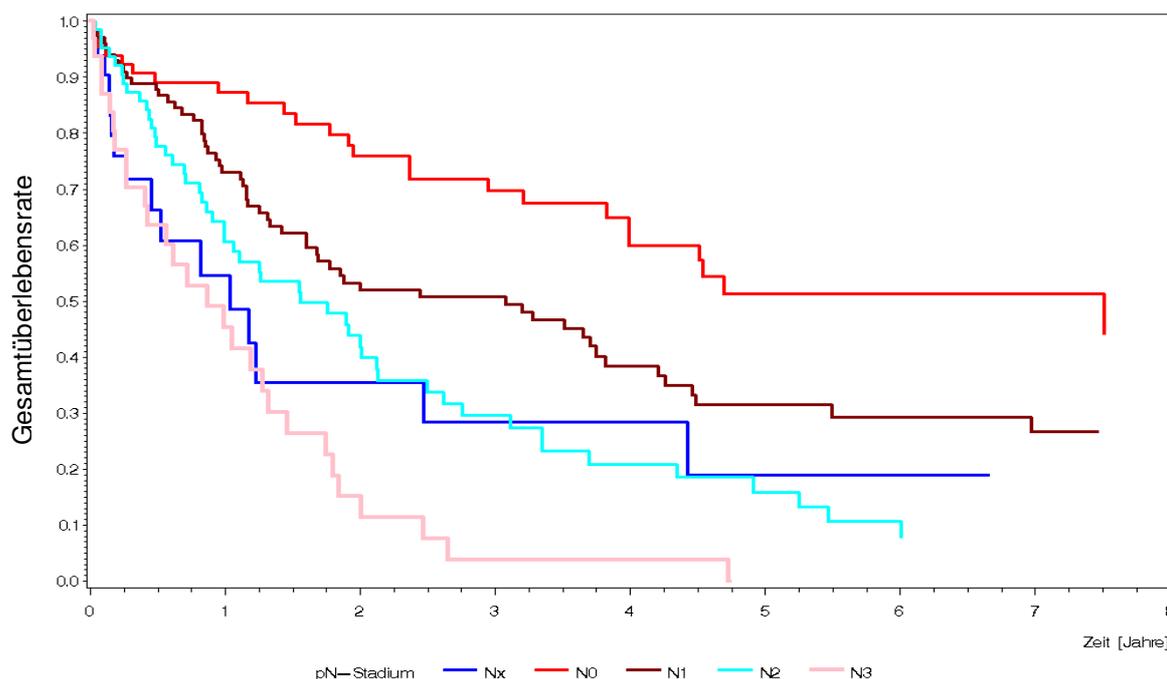


Abb. 23: Darstellung der Gesamtüberlebenszeit der am Magenkarzinom erkrankten Patienten, die zwischen den Diagnosejahren 1996 und 2008 in der Abteilung für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Universität Ulm therapiert und in CREDOS 2.0 erfasst wurden, in Beziehung zum pathologischen TNM-Stadium, in Abhängigkeit von der pN-Kategorie. Die Kurven für die einzelnen N-Stadien (Nx/ Kurve blau, N0/ Kurve rot, N1/ Kurve braun, N2/ Kurve türkis und N3/ Kurve rosa) wurden durch Anwendung der Kaplan-Meier-Methode dargestellt. TNM = Tumor-Nodus (Lymphknoten)-Metastasen-Klassifikation, pN = regionäre Lymphknoten (LK), Nx = Regionäre LK können histologisch nicht beurteilt werden, N0 = Histologisch keine LK-Metastasen, N1-N3 = Zunehmender Befall regionärer LK

Tab. 26: Assoziation zwischen dem Gesamtüberleben und dem TNM-Stadium (pN-Kategorie) der am Magenkarzinom erkrankten Patienten, die zwischen den Diagnosejahren 1996 und 2008 in der Abteilung für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Universität Ulm therapiert und in CREDOS 2.0 erfasst wurden.

Pathologisches TNM-Stadium (pN-Kategorie)	n	5-JGÜR	95%-KI
pNx	34	18,9%	3,9%-42,5%
pN0	68	51,4%	35,8%-65,0%
pN1	105	31,5%	20,9%-42,4%
pN2	64	15,9%	7,2%-27,7%
pN3	33	3,7%	0,3%-16,1%

n	=	Anzahl der Patienten
5-JGÜR	=	5-Jahresgesamtüberlebensrate
95%-KI	=	95%-Konfidenzintervall
TNM	=	Tumor-Nodus (Lymphknoten)-Metastasen-Klassifikation
pN	=	Regionäre Lymphknoten
pNx	=	Regionäre Lymphknoten können histologisch nicht beurteilt werden
pN0	=	Histologisch keine Lymphknotenmetastasen
pN1-pN3	=	Zunehmender Befall regionärer Lymphknoten bei histologischer Untersuchung

3.2.6 Einfluss der Fernmetastasierung (pM-Kategorie):

Beim Vergleich des Fernmetastasenstatus in Abhängigkeit zur Überlebenszeit der Patienten nach 5 Beobachtungsjahren (Abb. 24) fiel auf, dass sobald Fernmetastasen nachgewiesen werden konnten, die Überlebensrate rasch abfiel (M1 = 2,0%). Konnten keine Fernmetastasen festgestellt werden belief sich die Überlebensrate auf 39,8% (Tab. 27). Bei 176 der Patienten war keine Aussage über Fernmetastasen möglich.

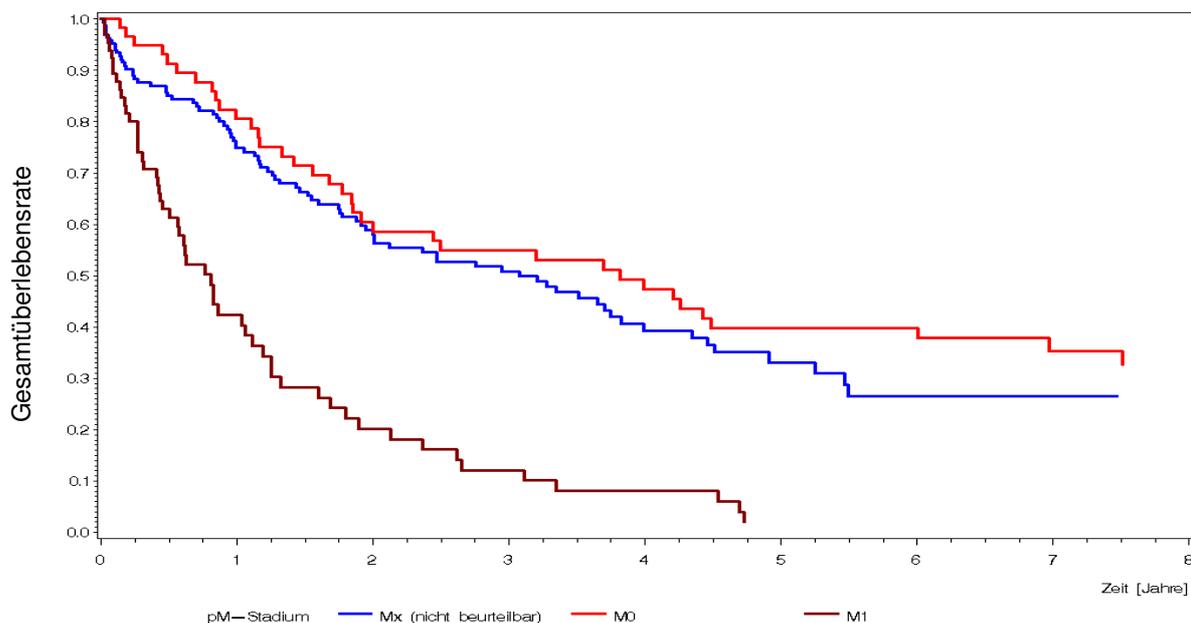


Abb. 24: Darstellung der Gesamtüberlebenszeit der am Magenkarzinom erkrankten Patienten, die zwischen den Diagnosejahren 1996 und 2008 in der Abteilung für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Universität Ulm therapiert und in CREDOS 2.0 erfasst wurden, in Beziehung zum pathologischen TNM-Stadium, in Abhängigkeit von der pM-Kategorie. Die Kurven für die einzelnen M-Stadien (Mx/ Kurve blau, M0/ Kurve rot und M1/ Kurve braun) wurden durch Anwendung der Kaplan-Meier-Methode dargestellt. TNM = Tumor-Nodus (Lymphknoten)-Metastasen-Klassifikation, pM = Fernmetastasen, Mx = Fernmetastasen können nicht beurteilt werden, M0 = Keine Fernmetastasen, M1 = Fernmetastasen

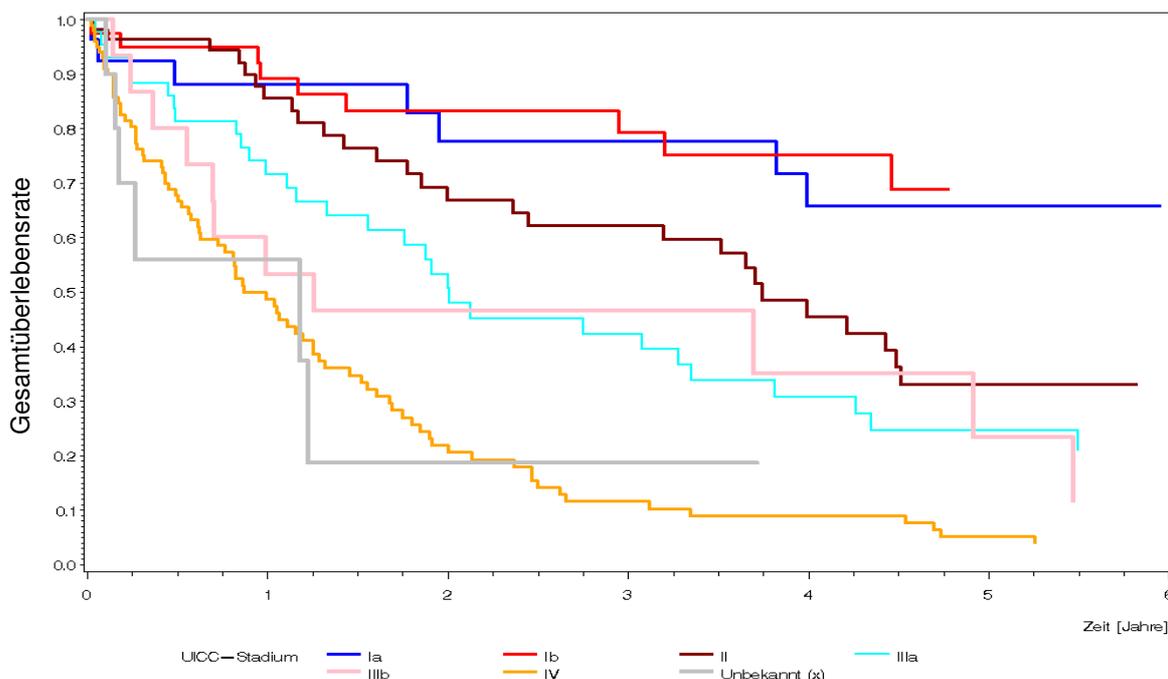
Tab. 27: Assoziation zwischen dem Gesamtüberleben und dem TNM-Stadium (pM-Kategorie) der am Magenkarzinom erkrankten Patienten, die zwischen den Diagnosejahren 1996 und 2008 in der Abteilung für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Universität Ulm therapiert und in CREDOS 2.0 erfasst wurden.

Pathologisches TNM-Stadium (pM-Kategorie)	n	5-JGÜR	95%-KI
pMx	176	32,9%	23,6% – 42,7%
pM0	62	39,8%	26,9% – 52,5%
pM1	66	2,0%	0,2% – 9,3%

- n** = Anzahl der Patienten
- 5-JGÜR** = 5-Jahresgesamtüberlebensrate
- 95%-KI** = 95%-Konfidenzintervall
- TNM** = Tumor-Nodus (Lymphknoten)-Metastasen-Klassifikation
- pM** = Fernmetastasen
- pMx** = Fernmetastasen können histologisch nicht beurteilt werden
- pM0** = Mikroskopisch keine Fernmetastasen
- pM1** = Mikroskopisch Fernmetastasen

3.2.7 Einfluss des TNM-Stadiums (UICC-Stadien):

Anschließend wurde die 5-Jahresgesamtüberlebensrate in Abhängigkeit der Patienten zum UICC-Stadium analysiert (Abb. 24). Die Kaplan-Meier-Kurven zeigten hierbei eine direkte Korrelation zwischen den Tumorstadien und der 5-Jahresgesamtüberlebensrate. Auffallend waren die UICC-Stadien IA und IB mit den höchsten Überlebensraten (IA = 65,8% und IB = 68,9%) (Tab. 28). Ab UICC-Stadium II wies die Überlebensrate nur noch 33,1% auf. Patienten der Stadien IIIA und IIIB unterschieden sich nicht wesentlich voneinander (IIIA = 24,6% und IIIB = 23,3%). Die Gruppe mit Stadium IV, die zugleich auch die höchste Anzahl des Kollektivs ausmachte, zeigte letztlich eine Überlebensrate von 5,2%. 12 Patienten waren ohne UICC-Stadium.



IA = pT1 pN0 M0 **IB** = pT1 pN1, pT2 pN0 M0 **II** = pT1 pN2 M0, pT2 pN1 M0, pT3 pN0 M0
IIIA = pT2 pN2 M0, pT3 pN1 M0, pT4 pN0 M0 **IIIB** = pT3 pN2 M0
IV = pT4 pN1/2/3 M0, pT1/2/3 pN 3 M0, jedes T jedes N M1

Abb. 24: Darstellung der Gesamtüberlebenszeit der am Magenkarzinom erkrankten Patienten, die zwischen den Diagnosejahren 1996 und 2008 in der Abteilung für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Universität Ulm therapiert und in CREDOS 2.0 erfasst wurden, in Abhängigkeit vom UICC-Stadium. Die Kurven für die einzelnen Stadien (IA/ Kurve blau, IB/ Kurve rot. II/ Kurve braun, IIIA/ Kurve türkis, IIIB/ Kurve rosa, IV/ Kurve orange und Unbekannte Stadien/ Kurve grau) wurden durch Anwendung der Kaplan-Meier-Methode dargestellt. UICC = Union internationale contre le cancer

Tab. 28: Assoziation zwischen dem Gesamtüberleben und dem TNM-Stadium (UICC-Stadien) der am Magenkarzinom erkrankten Patienten, die zwischen den Diagnosejahren 1996 und 2008 in der Abteilung für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Universität Ulm therapiert und in CREDOS 2.0 erfasst wurden.

UICC-Stadium	n	5-JGÜR	95%-KI
IA (pT1 pN0 M0)	28	65,8%	40,4% – 82,4%
IB (pT1 pN1 M0, pT2 pN0 M0)	41	68,9%	46,8% – 83,4%
II (pT1 pN2 M0, pT2 pN1 M0, pT3 pN0 M0)	59	33,1%	18,6% – 48,4%
IIIA (pT2 pN2 M0, pT3 pN1 M0, pT4 pN0 M0)	46	24,6%	12,1% – 39,5%
IIIB (pT3 pN2 M0)	15	23,3%	4,3% – 50,9%
IV (pT4 pN1 M0)	103	5,2%	1,7% – 11,6%
Unbekannt (x)	12	18,7%	0,9% – 54,5%

- UICC** = Union internationale contre le cancer
n = Anzahl der Patienten
5-JGÜR = 5-Jahresgesamtüberlebensrate
95%-KI = 95%-Konfidenzintervall
pT1, pT2, pT3, pT4 = Zunehmende Größe und/ oder lokale Ausdehnung des Primärtumors bei histologischer Untersuchung
pN0 = Histologisch keine Lymphknotenmetastasen
pN1, pN2, pN3 = Zunehmender Befall regionärer Lymphknoten bei histologischer Untersuchung
pM0 = Mikroskopisch keine Fernmetastasen
pM1 = Mikroskopisch Fernmetastasen

3.2.8 Einfluss des Grading:

Im Anschluss verglichen wir die histopathologische Differenzierung des Tumors (Grading) in Abhängigkeit zur 5-Jahresgesamtüberlebensrate (Abb. 25). Hierbei wurden die Gruppen mit Grading 1 und 2 zusammengefasst, ebenso die Gruppen mit Grading 3 und 4. Bei Gegenüberstellung der Gruppen zeigte sich, dass G1, 2 nach 5 Jahren eine etwa doppelt so hohe Überlebensrate aufwies (41,5%) wie G3, 4 (20,9%) (Tab. 29).

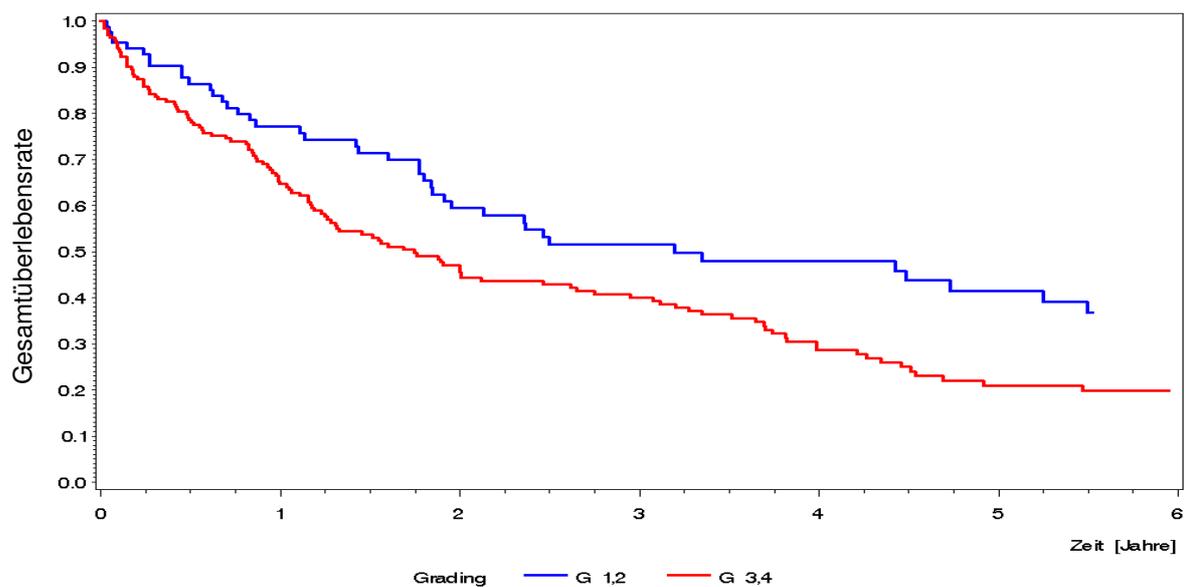


Abb. 25: Darstellung der Gesamtüberlebenszeit der am Magenkarzinom erkrankten Patienten, die zwischen den Diagnosejahren 1996 und 2008 in der Abteilung für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Universität Ulm therapiert und in CREDOS 2.0 erfasst wurden, in Abhängigkeit von der histopathologischen Differenzierung des Tumors (Grading). Die Kurven für das Grading (G1, 2/ Kurve blau und G3, 4/ Kurve rot) wurden durch Anwendung der Kaplan-Meier-Methode dargestellt. G = histopathologisches Grading, G1 = Gut differenziert, G2 = Mäßig differenziert, G3 = Schlecht differenziert, G4 = Undifferenziert

Tab. 29: Assoziation zwischen dem Gesamtüberleben und dem Grading der am Magenkarzinom erkrankten Patienten, die zwischen den Diagnosejahren 1996 und 2008 in der Abteilung für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Universität Ulm therapiert und in CREDOS 2.0 erfasst wurden.

Grading	n	5-JGÜR	95%-KI
G1, 2	87	41,5%	29,1% – 53,4%
G3, 4	202	20,9%	14,3% – 28,5%

n	=	Anzahl der Patienten	G1	=	Gut differenziert
5-JGÜR	=	5-Jahresgesamtüberlebensrate	G2	=	Mäßig differenziert
95%-KI	=	95%-Konfidenzintervall	G3	=	Schlecht differenziert
G	=	Histopathologisches Grading	G4	=	Undifferenziert

3.2.9 Einfluss der Laurén-Klassifizierung:

Beim Vergleich der histopathologischen Klassifikation des Tumors (Laurén-Klassifikation) zeigte sich folgendes: Die Patientengruppe „intestinaler Typ“ wies die höchste Überlebensrate (39,7%) auf. Im Gegensatz dazu besaß die Gruppe vom „diffusen Typ“ die schlechteste Überlebensrate (18,3%). Die Gruppe „Misch-Typ“ wies eine ähnlich geringe Überlebensrate auf (20,4%).

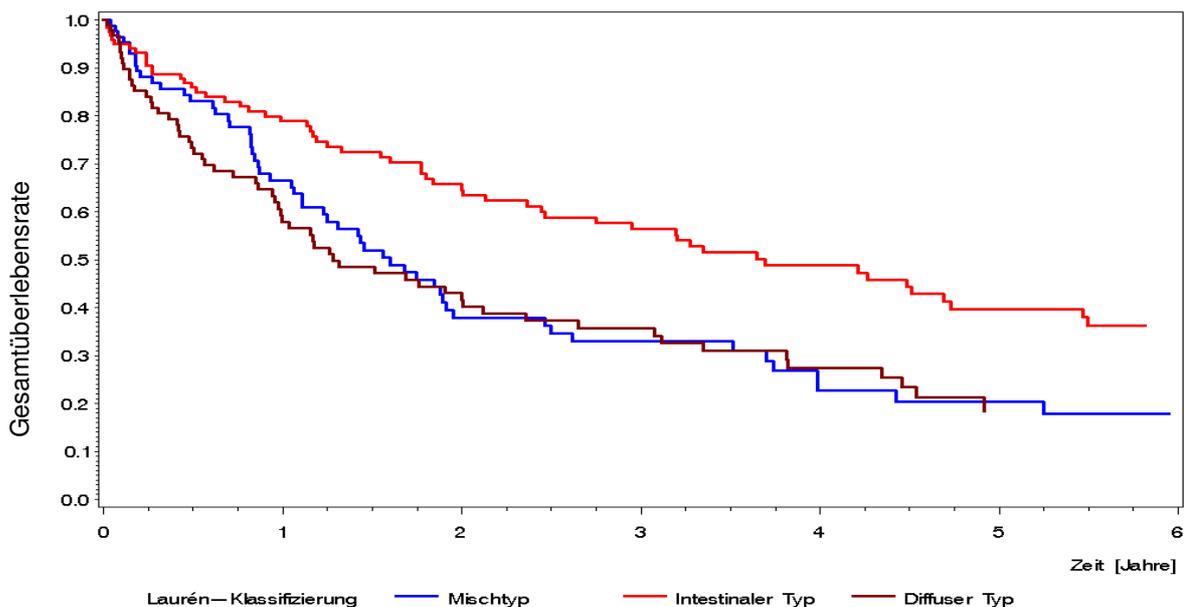


Abb. 26: Darstellung der Gesamtüberlebenszeit der am Magenkarzinom erkrankten Patienten, die zwischen den Diagnosejahren 1996 und 2008 in der Abteilung für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Universität Ulm therapiert und in CREDOS 2.0 erfasst wurden, in Abhängigkeit der histopathologischen Klassifikation des Tumors (Laurén-Klassifikation). Die jeweiligen Kurven für die Laurén-Klassifikation (Mischtyp/ Kurve blau, Intestinaler Typ/ Kurve rot und Diffuser Typ/ Kurve braun) wurden durch Anwendung der Kaplan-Meier-Methode dargestellt.

Tab. 30: Assoziation zwischen dem Gesamtüberleben und der Laurén-Klassifizierung der am Magenkarzinom erkrankten Patienten, die zwischen den Diagnosejahren 1996 und 2008 in der Abteilung für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Universität Ulm therapiert und in CREDOS 2.0 erfasst wurden.

Laurén-Klassifizierung	n	5-JGÜR	95%-KI
Intestinaler Typ	122	39,7%	29,0% – 50,2%
Diffuser Typ	95	18,3%	9,3% – 29,6%
Mischtyp	87	20,4%	11,1% – 31,8%

n = Anzahl der Patienten
 5-JGÜR = 5-Jahresgesamtüberlebensrate
 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall

3.2.10 Einfluss der Operationsradikalität:

Hinsichtlich der 5-Jahresgesamtüberlebensrate in Abhängigkeit zur Operationsradikalität schnitten Patienten bei denen eine R0-Resektion durchgeführt worden war, am Besten ab (R0 = 35,5%) (Tab. 31). Patienten nach R1- und R2-Resektion wiesen eine deutlich geringere Überlebensrate nach 5 Jahren auf (R1 = 9,9% und R2 = 7,7%). Zusätzlich wurden auch die palliativ behandelten Patienten und die „inoperablen“ Patienten mit aufgeführt (Tab. 31).

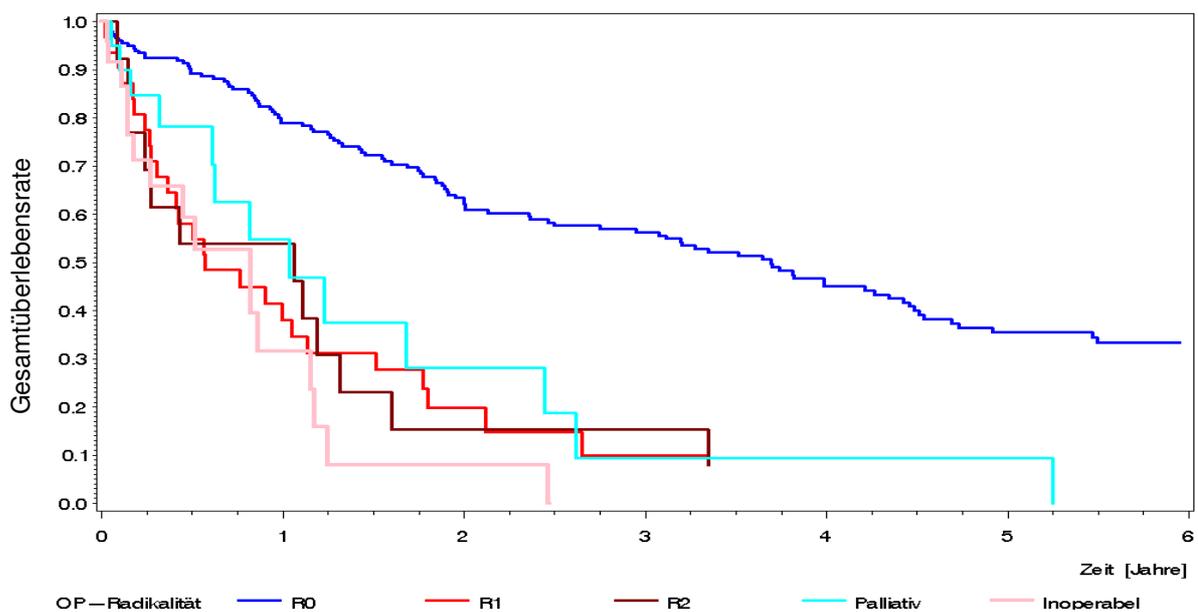


Abb. 27: Darstellung der Gesamtüberlebenszeit der am Magenkarzinom erkrankten Patienten, die zwischen den Diagnosejahren 1996 und 2008 in der Abteilung für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Universität Ulm therapiert und in CREDOS 2.0 erfasst wurden, in Abhängigkeit der Operationsradikalität (R-Klassifikation). Die jeweiligen Kurven für die Operationsradikalität (R0/ Kurve blau, R1/ Kurve rot, R2/ Kurve braun, Palliativ/ Kurve türkis und Inoperabel/ Kurve rosa) wurden durch Anwendung der Kaplan-Meier-Methode dargestellt. R0 = Kein Residualtumor, R1 = Mikroskopischer Residualtumor, R2 = Makroskopischer Residualtumor.

Tab. 31: Assoziation zwischen dem Gesamtüberleben und der Operationsradikalität (R-Klassifikation) der am Magenkarzinom erkrankten Patienten, die zwischen den Diagnosejahren 1996 und 2008 in der Abteilung für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Universität Ulm therapiert und in CREDOS 2.0 erfasst wurden.

Operationsradikalität	n	5-JGÜR	95%-KI
R0	209	35,5%	27,5% – 43,5%
R1	32	9,9%	1,9% – 25,7%
R2	13	7,7%	0,5% – 29,2%
Palliativ	21	9,4%	0,6% – 33,7%
Inoperabel	24	7,9%	0,5% – 29,4%

n	=	Anzahl der Patienten
5-JGÜR	=	5-Jahresgesamtüberlebensrate
95%-KI	=	95%-Konfidenzintervall
R	=	Residualtumor
R0	=	Kein Residualtumor
R1	=	Mikroskopischer Residualtumor
R2	=	Makroskopischer Residualtumor

3.2.11 Einfluss des Operationsverfahrens:

Bei der Analyse der Überlebensrate der Patienten nach 5 Jahren in Abhängigkeit des angewandten Operationsverfahrens zeigte die Gruppe „Gastrektomie: total und subtotal“ eine deutlich höhere Überlebensrate als die Gruppe „erweiterte Gastrektomie“ (Tab. 32). Die Gruppe „PE (Probelaaparotomie), GE (Gastroenterostomie), PEG (Perkutane endoskopische Gastrostomie), i.v. Portimplantation“ bei der im Behandlungszeitraum kein Tumor entfernt wurde schnitt am schlechtesten ab (7,8%). Die höchste Überlebensrate zeigte die Gruppe „Billroth I+II, Wedge-Resektion“ (37,1%).

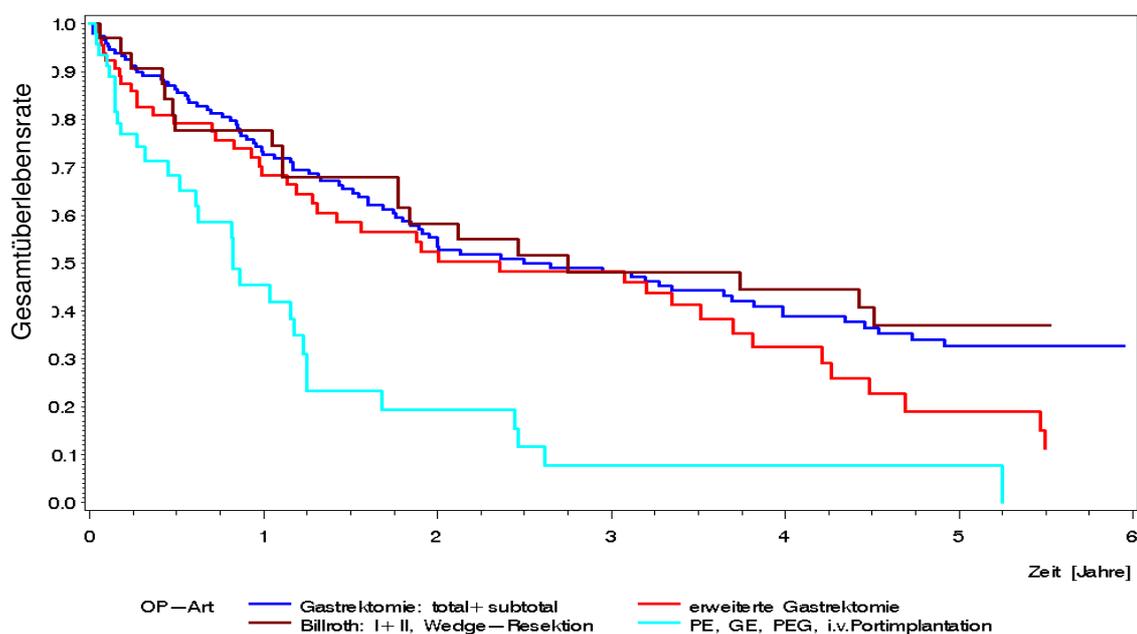


Abb. 28: Darstellung der Gesamtüberlebenszeit der am Magenkarzinom erkrankten Patienten, die zwischen den Diagnosejahren 1996 und 2008 in der Abteilung für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Universität Ulm therapiert und in CREDOS 2.0 erfasst wurden, in Abhängigkeit des angewandten Operationsverfahrens. Die jeweiligen Kurven (Gastrektomie: total + subtotal/ Kurve blau, erweiterte Gastrektomie/ Kurve rot, Billroth: I+II, Wedge-Resektion/ Kurve braun und PE, GE, PEG, i.v. Portimplantation/ Kurve türkis) wurde durch Anwendung der Kaplan-Meier-Methode dargestellt. PE = Probelaparotomie, GE = Gastroenterostomie, PEG = Perkutane endoskopische Gastrostomie und i.v. = intravenös.

Tab. 32: Assoziation zwischen dem Gesamtüberleben und dem Operationsverfahren der am Magenkarzinom erkrankten Patienten, die zwischen den Diagnosejahren 1996 und 2008 in der Abteilung für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Universität Ulm therapiert und in CREDOS 2.0 erfasst wurden.

Operationsverfahren	n	5-JGÜR	95%-KI
Gastrektomie: total + subtotal	152	32,7%	23,9% – 41,8%
Erweiterte Gastrektomie	69	18,9%	8,0% – 33,3%
Billroth: I+II, Wedge-Resektion	35	37,1%	20,2% – 54,0%
PE, GE, PEG, i.v. Port-Implantation	48	7,8%	1,4% – 21,7%

n = Anzahl der Patienten
 5-JGÜR = 5-Jahresgesamtüberlebensrate
 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall
 PE = Probelaparotomie
 GE = Gastroenterostomie
 PEG = Perkutane endoskopische Gastrostomie
 i.v. = intravenös

3.2.12 Einfluss der multimodalen Therapie:

Anschließend wurden die 5-Jahresgesamtüberlebensraten in Abhängigkeit von der Anwendung multimodaler Therapiekonzepte (Chemotherapie vs. Radiotherapie vs. Kombination CHT/RT) verglichen. Dabei fiel auf, dass Patienten mit Chemotherapie eine nur geringe Überlebensrate aufwiesen (8,1%). Die Gruppe „Radiotherapie“ und „Chemo-/Radiotherapie“ wurden in Abb. 29 dargestellt, waren aber aufgrund ihrer geringen Fallzahl nicht aussagekräftig genug (Tab. 33). Die Gruppe, die keine Anwendung multimodaler Therapie erfuhren hatte eine 5-Jahresgesamtüberlebensrate von 37,7%.

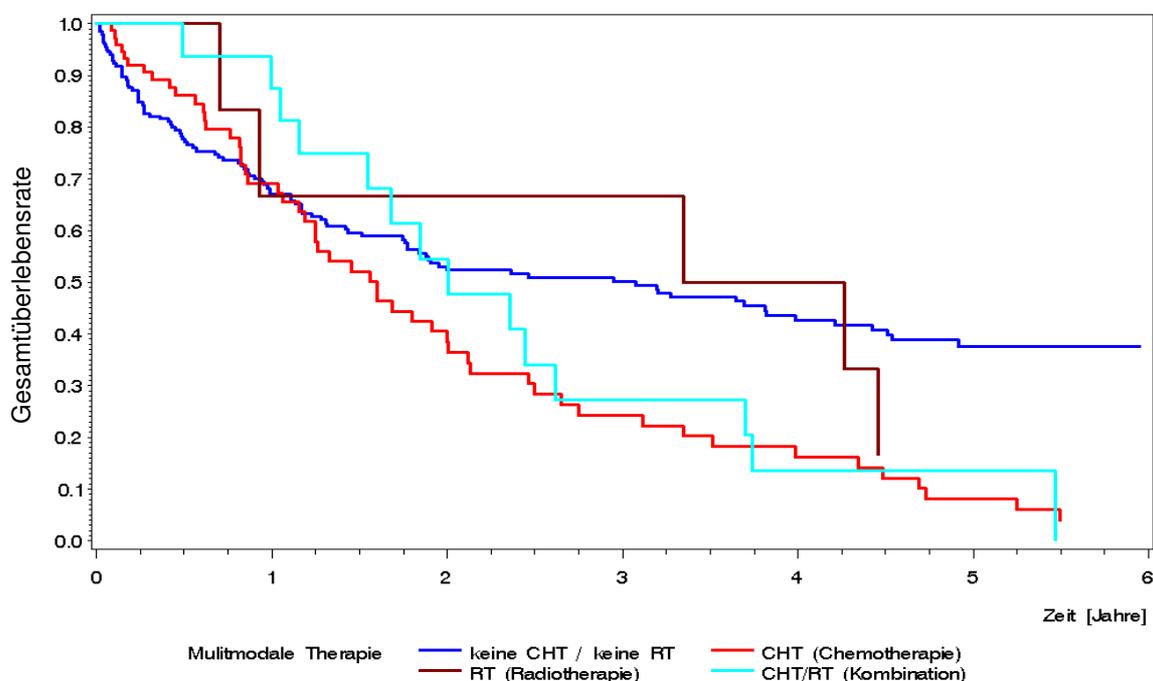


Abb. 29: Darstellung der Gesamtüberlebenszeit der Patienten ab Operationsdatum in Abhängigkeit von der Anwendung multimodaler Therapie. Die Kurven für die jeweiligen Therapiearme (Keine CHT oder RT/ Kurve blau, CHT/ Kurve rot, RT/ Kurve braun und Kombination CHT + RT/ Kurve türkis) wurden durch Anwendung der Kaplan-Meier-Methode dargestellt.

Keine CHT/ keine RT = Keine Chemotherapie/ keine Radiotherapie, CHT = Chemotherapie, RT = Radiotherapie, CHT/ RT = Chemoradiotherapie

Tab. 33: Assoziation zwischen dem Gesamtüberleben und der Multimodalen Therapie (CHT vs. RT vs. CHT/RT) der am Magenkarzinom erkrankten Patienten, die zwischen den Diagnosejahren 1996 und 2008 in der Abteilung für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Universität Ulm therapiert und in CREDOS 2.0 erfasst wurden.

Multimodale Therapie (CHT vs. RT vs. CHT/RT)	n	5-JGÜR	95%-KI
Keine CHT/ keine RT	207	37,7%	29,6% – 45,7%
CHT (Chemotherapie)	75	8,1%	2,6% – 17,7%
RT (Radiotherapie)	6	16,7%	0,8% – 51,7%
CHT/RT (Kombination)	16	13,6%	2,2% – 35,2%

n = Anzahl der Patienten
5-JGÜR = 5-Jahresgesamtüberlebensrate
95%-KI = 95%-Konfidenzintervall

Bei 31 Patienten des Kollektivs wurde ein neoadjuvantes Therapiekonzept angewandt, während andere 66 Patienten adjuvant therapiert wurden. Die 5-Jahresgesamtüberlebensraten unterschieden sich nicht wesentlich (Tab. 34). Die restlichen 207 Patienten wurden nicht multimodal behandelt.

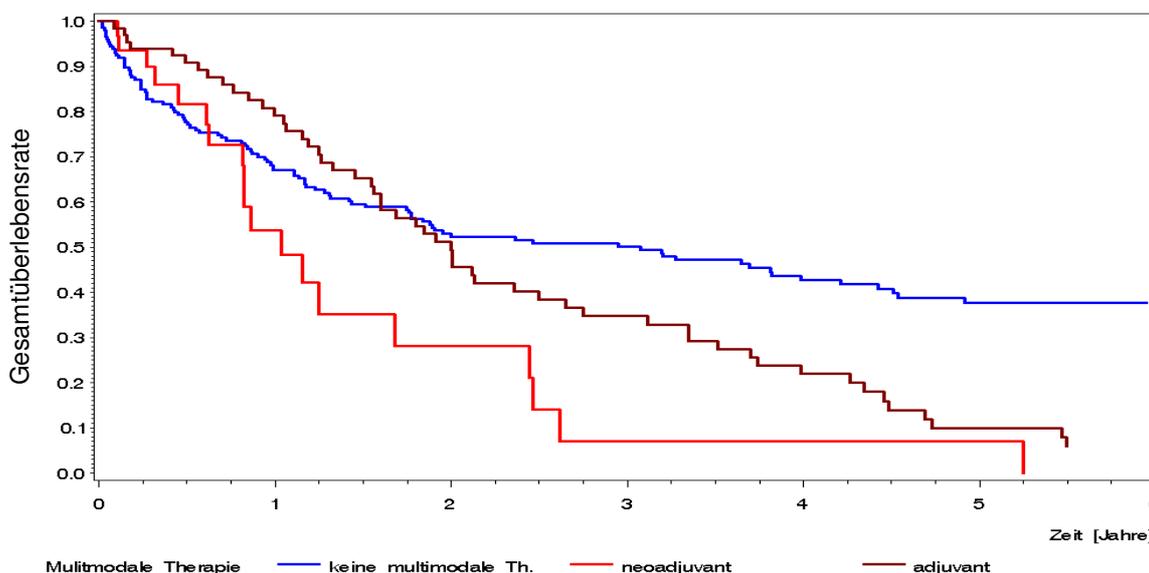


Abb. 30: Darstellung der Gesamtüberlebenszeit der am Magenkarzinom erkrankten Patienten, die zwischen den Diagnosejahren 1996 und 2008 in der Abteilung für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Universität Ulm therapiert und in CREDOS 2.0 erfasst wurden, in Abhängigkeit von der Anwendung neoadjuvanter vs. adjuvanter Therapie. Die Kurven für die einzelnen Therapiekonzepte (keine multimodale Therapie/ Kurve blau, neoadjuvant/ Kurve rot und adjuvant/ Kurve braun) wurden durch Anwendung der Kaplan-Meier-Methode dargestellt.

Tab. 34: Gesamtüberlebensrate für neoadjuvante Therapie und adjuvante Therapie der am Magenkarzinom erkrankten Patienten, die zwischen den Diagnosejahren 1996 und 2008 in der Abteilung für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Universität Ulm therapiert und in CREDOS 2.0 erfasst wurden.

Multimodale Therapie (neoadjuvant vs. adjuvant)	n	5-JGÜR	95%-KI
Keine multimodale Therapie	207	37,7%	29,5% – 45,7%
Neoadjuvant	31	7,0%	0,5% – 26,8%
Adjuvant	66	9,9%	3,8% – 19,8%

n = Anzahl der Patienten

5-JGÜR = 5-Jahresgesamtüberlebensrate

95%-KI = 95%-Konfidenzintervall

3.3 Gegenüberstellung der Gesamtüberlebensraten des Universitätsklinikum Ulm im Vergleich zu dem Tumorregister München:

Tab. 35: Gegenüberstellung der Gesamtüberlebensraten des Universitätsklinikum Ulm im Vergleich zu dem Tumorregister München [58]:

UICC-Stadium	Universitätsklinikum Ulm			Tumorregister München		
		UICC R0-Resektion:			UICC R0-Resektion:	
	n	5-JGÜR	95%-KI	n	5-JGÜR	95%-KI
IA	27	65,6	40,2 - 82,3	500	77,3	73,2 - 81,5
pT1 pN0 pM0	27	65,6	40,2 - 82,3	500	77,3	73,2 - 81,5
IB	39	68,6	46,4 - 83,1	438	58,9	53,1 - 64,6
pT1 pN1 pM0	14	57,9	17,2 - 84,4	65	59,1	43,6 - 74,6
pT2 pN0 pM0	25	73,9	47,8 - 88,4	373	58,7	52,6 - 64,9
II	51	37,2	20,9 - 53,5	409	47,5	41,9 - 53,0
pT1 pN2 pM0	1	18,7	4,7 - 39,9	7	26,8	0,0 - 68,8
pT2 pN1 pM0	42	38,2	19,7 - 56,7	334	46,9	40,7 - 53,0
pT3 pN0 pM0	8	30,0	7,1 - 57,8	68	52,9	39,8 - 66,0
IIIA	39	25,9	11,7 - 42,8	256	21,8	15,8 - 27,7
pT2 pN2 pM0	20	18,7	4,7 - 39,9	145	18,7	11,2 - 26,2
pT3 pN1 pM0	17	40,3	15,1 - 64,6	100	23,5	14,0 - 33,0
pT4 pN0 pM0	2	30,0	7,1 - 57,8	11	49,1	16,9 - 81,3
IIIB	12	20,9	3,5 - 47,9	78	17,3	6,6 - 28,0
pT3 pN2 pM0	12	20,9	3,5 - 47,9	78	17,3	6,6 - 28,0
IV	40	6,1	1,1 - 17,8	243	9,2	4,9 - 13,4
pT4 pN1-3 pM0	6	-	-	27	7,5	0,0 - 20,5
pT1-3 pN3 pM0	14	-	-	82	9,5	2,1 - 16,9
jedes T jedes N pM1	20	6,7	0,4 - 25,9	134	9,2	3,5 - 14,9

- UICC** = Union internationale contre le cancer
- n** = Anzahl der Patienten
- 5-JGÜR** = 5-Jahresgesamtüberlebensrate
- 95%-KI** = 95%-Konfidenzintervall
- pT1, pT2, pT3, pT4** = Zunehmende Größe und/ oder lokale Ausdehnung des Primärtumors bei histologischer Untersuchung
- pN0** = Histologisch keine Lymphknotenmetastasen
- pN1, pN2, pN3** = Zunehmender Befall regionärer Lymphknoten bei histologischer Untersuchung
- pM0** = Mikroskopisch keine Fernmetastasen
- pM1** = Mikroskopisch Fernmetastasen

Universitätsklinikum Ulm – Zentrum für Chirurgie: (Anzahl der Patienten = 208)

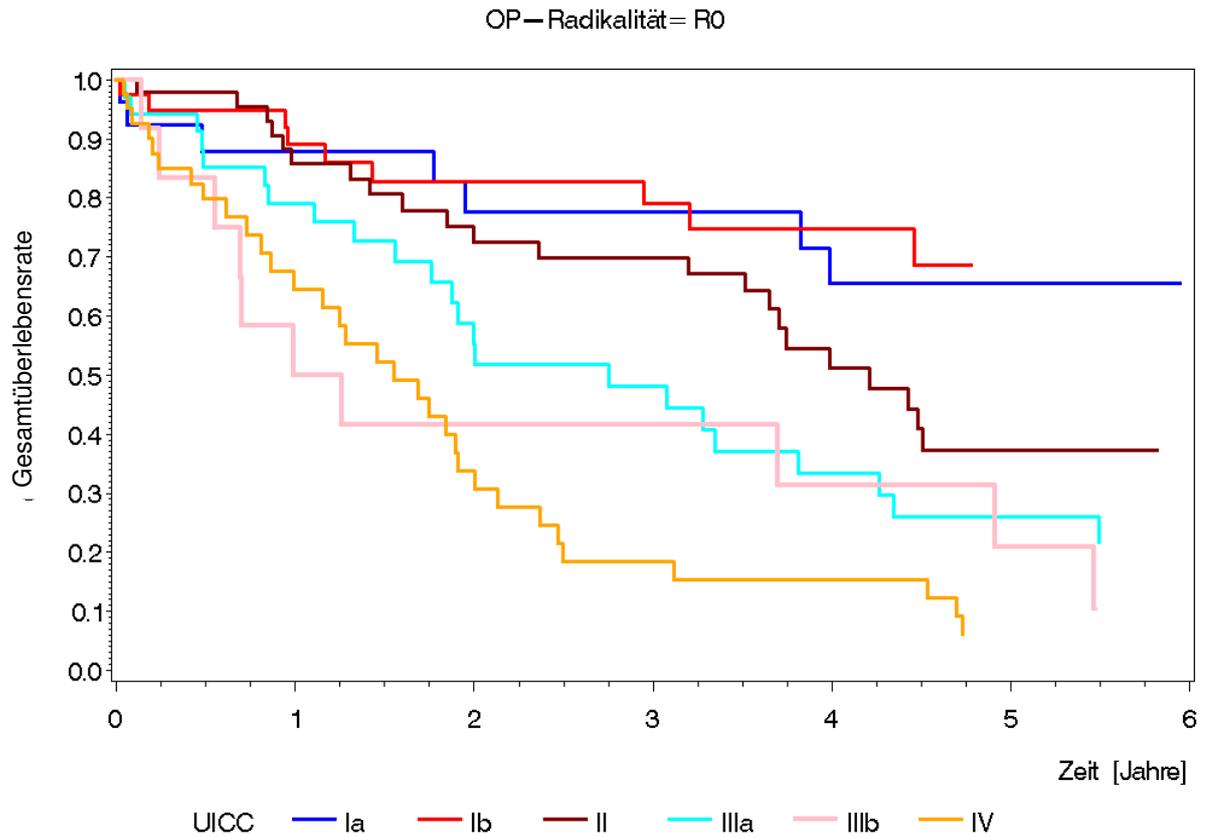


Abb. 31: Darstellung der Gesamtüberlebenszeit der am Magenkarzinom erkrankten Patienten, die zwischen den Diagnosejahren 1996 und 2008 in der Abteilung für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Universität Ulm therapiert und in CREDOS 2.0 erfasst wurden, nach R0-Resektion in Abhängigkeit des UICC-Stadiums. Die Kurven für die einzelnen UICC-Stadien IA/ blau, IB/ rot, II/ braun, IIIA/ türkis, IIIB/ rosa und IV/ orange wurden durch Anwendung der Kaplan-Meier-Methode dargestellt. UICC = Union internationale contre le cancer

Universitätsklinikum Ulm – Zentrum für Chirurgie: (Anzahl der Patienten = 208)

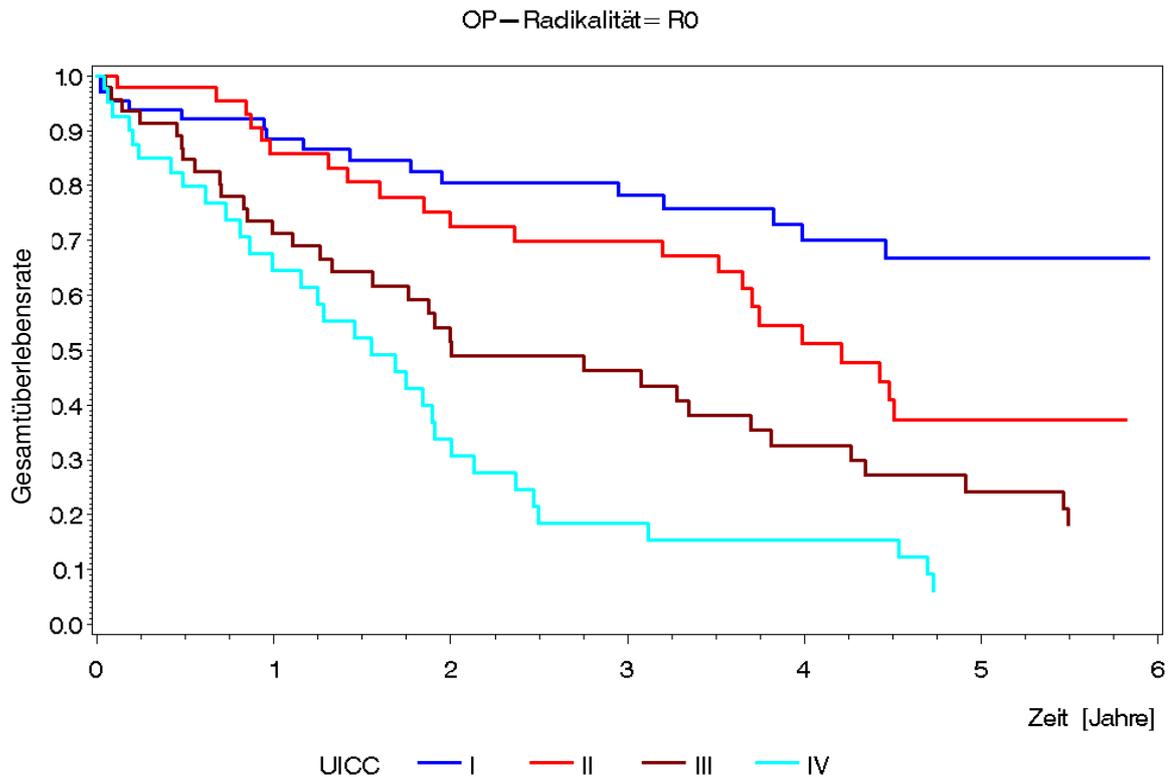


Abb. 32: Darstellung der Gesamtüberlebenszeit der am Magenkarzinom erkrankten Patienten, die zwischen den Diagnosejahren 1996 und 2008 in der Abteilung für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Universität Ulm therapiert und in CREDOS 2.0 erfasst wurden, nach R0-Resektion in Abhängigkeit des UICC-Stadiums. Die folgenden UICC-Stadien wurden zusammengefasst: I = IA + IB und III = IIIA + IIIB. Die Kurven für die jeweiligen UICC-Stadien I/ blau, II/ rot, III/ braun und IV/ türkis wurden durch Anwendung der Kaplan-Meier-Methode dargestellt. UICC = Union internationale contre le cancer

Tumorregister München:

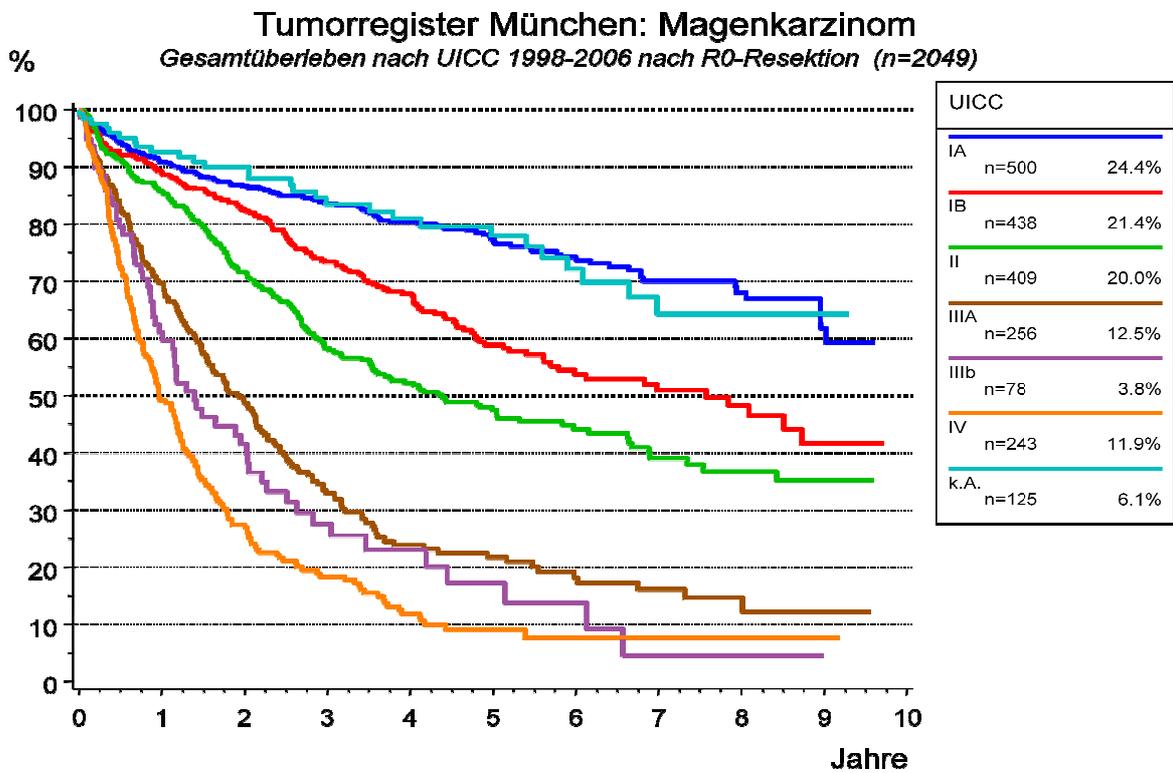


Abb. 33: Darstellung der Gesamtüberlebenszeit der Patienten des Tumorregisters München in Abhängigkeit des UICC-Stadiums im Zeitraum von 1998-2006 nach R0-Resektion [58].

- n** = Anzahl der Patienten
- UICC** = Union internationale contre le cancer
- R0** = Kein Residualtumor

3.4 Multivariate Analyse potentiell wichtiger Faktoren, die Einfluss auf die Prognose zeigen:

An dieser Stelle wurde eine Cox-Regressionsanalyse durchgeführt. Die Selektion der Variablen erfolgte um unter den möglichen Prognosefaktoren Alter (stetig) in Jahren, Geschlecht (männlich vs. weiblich), pT (T1, T2 vs. T3, T4), pN (N0 vs. N1, N2, N3), pM (M0 vs. M1), Grading (G1, 2 vs. G3, 4), Operationsradikalität (R0 vs. R1, R2 vs. palliativ, inoperabel), Operationsverfahren (Eingriff mit Tumorsektion vs. Eingriff ohne Tumorsektion) und Anwendung Multimodaler Therapien (keine multimodale Therapie vs. neoadjuvantes Therapieregime vs. adjuvantes Therapieregime) die wichtigen Faktoren herauszufiltern. Ein deutlichen Einfluss auf das Überleben zeigten die folgenden Variablen (Tab. 36): Alter, pT-Stadium, pN-Stadium, pM-Stadium und die Operationsradikalität.

Tab. 36: Variablen der Cox-Regressionsanalyse mit wichtigem Einfluss auf das Überleben (n = 268).

Variablen	HR	95%-KI	p-Wert
Alter (stetig) in Jahren	1,02	1,0-1,1	0,024
Pathologisches T-Stadium: T1, 2	1,0		
T3, 4	1,56	1,1-2,2	0,012
Pathologisches N-Stadium: N0	1,0		
N1, 2, 3	2,07	1,3-3,2	0,001
Pathologisches M-Stadium: M0	1,0		
M1	2,02	1,4-3,0	<0,001
Operationsradikalität: R0	1,0		
R1, 2	1,85	1,2-2,9	
Palliativ, Inoperabel	1,53	0,8-3,0	0,019

n = Anzahl der Patienten

HR = Hazard Ratio

95%-KI = 95%-Konfidenzintervall

p-Wert = probability-Wert

R0 = Kein Residualtumor

R1 = Mikroskopischer Residualtumor

R2 = Makroskopischer Residualtumor

T = Primärtumor

N = Regionäre Lymphknoten

M = Fernmetastasen

4. Diskussion

Von allen Krebsarten ist das Magenkarzinom heute immer noch eine der schwerwiegendsten Erkrankungen. Der Grund hierfür ist darin zu sehen, dass es weltweit eine der häufigsten krebserkrankungsbedingten Todesursachen darstellt: in Deutschland bei Männern die fünfthäufigste und bei Frauen die sechshäufigste Todesursache [10], obwohl in den letzten Jahrzehnten die Anzahl der Neuerkrankungen fortlaufend abgenommen hat [21, 51]. Ein kuratives Therapieziel kann bis heute nur chirurgisch erreicht werden und zwar mittels einer R0-Resektion [14, 26, 51]. Aufgrund dieser Tatsache kommt der Chirurgie der höchste Stellenwert zu. Auffallend ist außerdem eine Verschiebung des Musters der Tumorlokalisation in den vergangenen Jahren. Diesbezüglich beschrieben Dolan und Mitarbeiter eine Zunahme der Tumorlokalisation im proximalen Drittel des Magens bei gleichzeitiger Abnahme im distalen Drittel [12]. Da der operative Eingriff in dieser Region bedeutend erschwert ist, werden die Anforderungen an den Chirurgen in zusätzlicher Weise erhöht. Hervorgehoben werden muss, dass trotz der ständigen Weiterentwicklung der verwendeten Materialien und Verbesserung der chirurgischen Techniken die Prognose des Magenkarzinoms bisher dennoch schlecht bleibt [50].

Das Ziel der vorliegenden Studie war es nun, mögliche prognostische Faktoren klinischer und pathologischer Natur zu identifizieren, die Einfluss auf den Verlauf des Magenkarzinoms zeigen.

Gegenüberstellung der Ergebnisse aus unserer Analyse mit denen anderen Studien:

Alter und Geschlecht

Die durchschnittliche Altersverteilung der 304 Patienten mit Adenokarzinom des Magens am Universitätsklinikum Ulm lag bei 65 Jahren, das mediane Alter betrug 66 Jahre. So lag bei Untersuchungen des Tumorregisters München das Alter im Durchschnitt bei 68 Jahren (2000) [59]. Nach Alberts und Mitarbeiter betrug das mediane Alter in der Europäischen Union 62 Jahre [1]. Im Rahmen der Deutschen Magenkarzinomstudie von 1993 ermittelten Roder und Mitarbeiter ein Durchschnittsalter von 65 Jahren [49]. In Anbetracht der relativen Altersverteilung wies unser Patientenkollektiv ähnliche Zahlen auf wie das der Deutschen Magenkarzi-

nomstudie. In unserem Kollektiv war jedoch der Anteil der über 70 Jährigen mit 39% höher als bei Roder und Mitarbeitern mit 31%. Des Weiteren zeigte sich in unserer Studie, dass jüngere Patienten insgesamt ein höheres Gesamtüberleben besaßen als betagtere Patienten. Ähnliche Ergebnisse lieferte das Tumorregister München [59]. Nakamura und Mitarbeiter konnten sogar bedeutend geringere Überlebensraten für Patienten > 70 Jahre feststellen [41].

Der Einfluss des Geschlechts auf das Gesamtüberleben war in unserer Studie prognostisch nicht relevant. Der Anteil der männlichen Patienten war allerdings in etwa doppelt so hoch. Auch das Tumorregister München konnte keinen Unterschied hinsichtlich des Überlebens bei Männern und Frauen nachweisen (5-Jahresgesamtüberlebensraten: Männer 35% und Frauen 36%) [59]. In der Literatur finden sich weitere Studien, die dies bestätigen [2, 23, 49, 52]. Es existieren jedoch auch andere Meinungen. In den Studien hierzu zeigten die Frauen ein Überlebensvorteil [27, 36]. Generell wurde in der Literatur beschrieben, dass Männer häufiger an einem Adenokarzinom des Magens erkrankten als Frauen [10, 28, 33, 36, 41, 48, 59].

Body Mass Index

Der Body Mass Index zeigte bei Patienten mit $BMI \leq 20$ wesentlich schlechtere 5-Jahresgesamtüberlebensraten als bei einem $BMI > 20 - 25$. Schwer zu beurteilen war die Patientengruppe mit einem $BMI > 35$ aufgrund der nur geringen Fallzahl. In der Literatur existieren hierzu unterschiedliche Angaben. Einerseits gibt es Berichte aus Japan, die besagen dass ein hoher BMI ein Risikofaktor bezüglich Morbidität ist und die Entstehung von Rezidiven begünstigt [11]. Zudem konnten Moriwaki und Mitarbeiter einen Einfluss des BMI auf die Prognose nachweisen, dieser war jedoch beschränkt auf die UICC-Stadien II und IIIA [40].

Andererseits konnten in europäischen Studien kein Nachweis eines Einflusses des BMI auf die postoperative Morbidität oder das Überleben nach D2-Gastrektomie gefunden werden [19]. Weiterhin stellten Kubo und Mitarbeiter einen Anstieg der übergewichtigen männlichen Patienten ($BMI > 25 \text{ kg/m}^2$) fest [29].

Prentice und Mitarbeiter machten außerdem darauf aufmerksam, dass der BMI mit zunehmendem Alter ansteigt [46].

TNM-Klassifikation und UICC-Stadien

In unserer Analyse des UICC-Stadiums zeigte sich ein Einfluss auf die 5-Jahres-Überlebensrate. So hatten Patienten mit UICC-Stadium IA (pT1 pN0 pM0) und IB (pT1 pN1 pM0, pT2 pN0 pM0) deutlich bessere Überlebensraten im Vergleich zu allen übrigen Stadien. Bereits ab UICC-Stadium II (pT1 pN2 pM0, pT2 pN1 pM0, pT3 pN0 pM0) sank die 5-Jahresgesamtüberlebensrate auf 33% ab. Allerdings fiel diese bei Stadium IIIA (pT2 pN2 pM0, pT3 pN1 pM0, pT4 pN0 pM0) auf 25% und IIIB (pT3 pN2 pM0) auf 23% noch weiter ab. Am schlechtesten schnitten Patienten mit Stadium IV (pT4 pN1-3 pM0, pT1-3 pN3 pM0, pTx pNx pM1) ab (5%). Im Rahmen der Deutschen Magenkarzinomstudie (GGCS) zeigten Roder und Mitarbeiter vergleichbare Resultate [49]. Allerdings wiesen Patienten der GGCS im Stadium IA und II höhere Überlebensraten auf als bei uns, während unsere Patienten im Stadium IIIB ein besseres Überleben zeigten. Im Vergleich zu den Ergebnissen des Tumorregisters München zeigten sich Übereinstimmungen für die Stadien IB, II und IV. Das Tumorregister München wies höhere Überlebensraten für Stadium IA auf, während dessen zeigten unsere Patienten im Stadium IIIA ein höheres Gesamtüberleben. Darüber hinaus konnten wir einen bedeutenden Einfluss auf das Überleben in den folgenden Kategorien nachweisen: pT-Kategorie, pN-Kategorie und pM-Kategorie. Die 5-Jahresüberlebensraten nahmen mit einem zunehmend infiltrierenden Tumorwachstum deutlich ab. Nachgewiesen werden konnte, dass Patienten mit T1- und T2-Karzinom höhere 5-Jahresgesamtüberlebensraten hatten (T1 = 65% und T2 = 31%), als Patienten mit T3- und T4-Karzinom (T3 = 17% und T4 = 14%). In der Literatur existieren vergleichbare Resultate von Studien aus Europa, den USA und Japan [1, 49, 52].

Auch für den Lymphknotenstatus ließ sich ein Einfluss auf die 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate feststellen. Patienten, bei denen keine Lymphknotenmetastasen (N0-Status) nachgewiesen werden konnten, zeigten deutlich höhere Überlebensraten als Patienten mit Lymphknotenbefall (N1-, N2- oder N3-Status). Hier fanden sich in der Literatur übereinstimmende Ergebnisse [2, 33, 37, 49, 52, 59].

Auch die M-Kategorie zeigte deutlichen Einfluss auf die Gesamtüberlebensrate. Patienten ohne Fernmetastasierung schnitten wesentlich besser ab (M0 = 40%) als Patienten mit Fernmetastasen (M1 = 2%). Dies war mit den Ergebnissen des

Tumorregisters München vergleichbar [59]. Es fanden sich weitere Studien in der Literatur, die dies bestätigten [2, 37, 49, 52].

Grading

In unserer univariaten Untersuchung war eine gute histopathologische Differenzierung des Tumors gleichbedeutend mit einer höheren 5-Jahresgesamtüberlebensrate (G1, 2 = 42%), als wenn der Tumor nicht mehr gut zu differenzieren war (G3, 4 = 21%). Die multivariate Analyse zeigte aber für das Grading keinen Einfluss auf die Prognose. Zu diesem Ergebnis kamen auch Roder und Mitarbeiter [49]. Auch Böttcher und Mitarbeiter konnten kein Einfluss auf die Prognose nachweisen [2]. Dem entgegen gibt es einige Berichte, die einen Einfluss des Gradings belegen [33, 52, 59].

Tumor- und Rezidivlokalisierung

Die häufigste Tumorlokalisierung in unserem Patientenkollektiv war die Cardia (30%). In der Literatur findet sich ein Trend hingehend dieser Tumorlokalisierung. So kam es nach Angaben von Dolan und Mitarbeitern in den letzten Jahren zu einer Verschiebung des Erkrankungsmusters vom distalen ins proximale Magendrittel [12]. Das Problem welches sich dadurch ergibt betrifft in erster Linie die Chirurgie, da der operative Eingriff in dieser Region (proximales Drittel) zusätzlich erschwert ist. Bestätigt wird dies durch die Deutsche Magenkarzinomstudie (GCCS), da die 5-Jahresgesamtüberlebensraten der Patienten bei erweiterter Operation in den distalen Ösophagus mit einer sichtlich schlechteren Prognose einhergingen [49]. Auch unsere Ergebnisse zeigten Übereinstimmung.

Bei fast der Hälfte der Patienten unseres Kollektivs trat ein Rezidiv auf. Hierbei wurde zunächst nicht zwischen einem Lokalrezidiv und Metastasen unterschieden. Erst in einem zweiten Schritt untersuchten wir die eigentlichen Rezidivlokalisationen und es stellte sich heraus, dass das Magenkarzinom am häufigsten in die Leber metastasierte. Ein Lokalrezidiv an der zu einem früheren Zeitpunkt bereits operierten Stelle wurde bei 14% der Patienten beobachtet.

Lymphknotendissektion

Ein sehr umstrittenes und kontrovers diskutiertes Thema in der Literatur ist die Lymphknotendissektion. Es gab eine Reihe von Untersuchungen, die einen Ein-

fluss auf die Prognose bestätigen [2, 14, 25, 37, 52]. Der Streitpunkt ist jedoch wie groß das Ausmaß der Dissektion sein sollte: D1 vs. D2 vs. D3. Auf der einen Seite existieren Studien, die für einen Überlebensvorteil durch D2-Dissektion sprechen [13, 19, 38, 39, 56] und auf der anderen Seite solche die das Gegenteil belegen [8]. Mit beinahe 80% war die D2-Dissektion in unserer Analyse, die am häufigsten durchgeführte Dissektion. Die Deutsche Magenkarzinomstudie wies ähnliche Zahlen auf [49]. Roder und Mitarbeiter stellten fest, dass bei Befall von mehr als 20 Prozent der Lymphknoten eine erheblich schlechteren Prognose resultierte [49]. Der Anteil dieser Untergruppe war sowohl in unserer (44%) als auch in der deutschen Magenkarzinomstudie (42%) groß.

Laurén-Klassifizierung

Hinsichtlich der 5-Jahresgesamtüberlebensrate wiesen Patienten mit der histopathologischen Klassifizierung „intestinaler Typ“ im Vergleich doppelt so hohe Überlebensraten auf wie Patienten mit „diffusem Typ“ oder „Mischtyp“. Auffallend war hier außerdem der hohe Prozentsatz der intestinalen Typen (40%). Die Überlebensraten des Tumorregisters München waren mit denen unserer Ergebnisse vergleichbar [59]. In der Literatur fanden sich weitere Studien, die die Laurén-Klassifizierung als unabhängigen prognostischen Faktor beschreiben [2, 23, 49]. Im Gegensatz dazu konnten Roder und Mitarbeiter keinen Einfluss auf die Prognose nachweisen [49].

Operationsradikalität (R-Klassifikation)

Bei Patienten mit R0-Resektion (R0 = mikro- und makroskopisch kein Residualtumor) konnten wir ein Überlebensvorteil im Vergleich zu R1- oder R2-resezierten Personen feststellen. Die Deutsche Magenkarzinomstudie und das Tumorregister München lieferten an dieser Stelle übereinstimmende Ergebnisse [49, 59]. Hervorzuheben war hier außerdem der große Anteil der Patienten des Kollektivs bei denen eine R0-Resektion erzielt werden konnte. Mit 209 Personen machten sie 80% unseres Gesamtkollektivs aus. Im Vergleich kamen Roder und Mitarbeiter auf gesamt 72% R0-Resektionen [49]. Extrem schlecht blieb die 5-Jahresgesamt-Überlebensrate der palliativ behandelten Patienten. In der Literatur findet sich große Übereinstimmung für den Einfluss der R0-Resektion als unabhängigen Prognosefaktor [2, 23, 49, 50, 51, 53, 59]. Nach Angaben von Roder und Mitarbei-

ter ist bei jeder Gastrektomie eine R0-Resektion mit Lymphknotendisektion anzustreben.

Operationsverfahren

Die Untersuchung der verschiedenen Operationsarten zeigte folgendes: Die totale und subtotale Gastrektomie waren die am häufigsten angewendeten Operationsverfahren (50%). Dies stimmt mit der Tatsache überein, dass sich ein großer Teil des Kollektivs bereits in einem fortgeschrittenen UICC-Stadium befand. Im Vergleich dazu war der Teil der Gruppe „Billroth I, Billroth II und Wedge-Resektion“ mit 16% recht klein. Diese wiesen jedoch die höchste 5-Jahresgesamt-Überlebensrate auf. Der Grund hierfür ist wohl darin zu sehen, dass diese Eingriffe erstens bei Patienten mit Frühkarzinom durchgeführt wurden und zweitens im Gegensatz zur totalen Gastrektomie bei weitem nicht so invasiv sind. Die Patienten nach erweiterter Gastrektomie (linksregional erweiterte Gastrektomie und rechtsregional erweiterte Gastrektomie) zeigten eine erheblich schlechtere 5-Jahresgesamtüberlebensrate. Zu diesem Ergebnis kamen auch Sandler und Mitarbeiter, die eine erhöhte postoperative Komplikationsrate und fortgeschrittene Tumorstadien dafür verantwortlich machten [51]. Jaehne und Mitarbeiter kamen ebenfalls zu diesem Ergebnis [23].

Multimodale Therapiekonzepte

Anschließend wurde der Einfluss multimodaler Therapie auf das Gesamtüberleben untersucht. Hierbei wurde in einem ersten Schritt unterschieden zwischen den einzelnen Therapiekonzepten (Chemo- vs. Radiotherapie vs. der Kombination Chemo-Radiotherapie) und in einem zweiten Schritt zwischen dem Beginn des Einsatzes der multimodalen Therapie (neoadjuvant vs. adjuvant).

Ein Einfluss auf das Überleben konnte in unseren Untersuchungen nicht nachgewiesen werden. Vielmehr zeigte die Gruppe, die nicht multimodal therapiert wurde sogar hohe Überlebensraten. Dafür gibt es folgende zwei Gründe: Erstens wurde ein neoadjuvantes Therapiekonzept erst bei einem fortgeschrittenen Tumorstadium angewendet, um den Tumor präoperativ zu verkleinern. So war es im Sinne eines Downsizings und Downstaging möglich die Chancen auf eine R0-Resektion zu erhöhen. Zweitens wurden palliative Situationen multimodal behandelt, da eine Operation an dieser Stelle kontraindiziert ist. Nachdem einige Versuche erfolglos

blieben zeigte die MAGIC-Studie erstmals einen positiven Einfluss neoadjuvanter Chemotherapie auf die Prognose [7].

Zusammenfassend zeigte sich in der Cox-Regressionsanalyse ein deutlicher Einfluss auf die Prognose der Patienten für folgende Variablen: Alter (stetig in Jahren), Operationsradikalität, pT-Kategorie, pN-Kategorie und pM-Kategorie. In der Literatur fanden sich in vergleichbaren Studien ähnliche Ergebnisse. Abschließend bleibt festzuhalten, dass eine möglichst frühzeitige Diagnosestellung das Überleben des einzelnen Patienten positiv beeinflusst. Dabei muss sehr großen Wert auf eine korrekte Klassifizierung und Typisierung des Magenkarzinoms bei exakter Lokalisation und Tumor-Nodus-Metastasen-Bestimmung gelegt werden. Bei der chirurgischen Resektion muss unbedingt eine R0-Resektion angestrebt werden. Patienten, bei denen dies nicht möglich ist oder nicht gelingt, haben eine infauste Prognose. Trotz rückläufiger Zahlen wird das Magenkarzinom auch in Zukunft einen wesentlichen Prozentsatz der krebsbedingten Sterbefälle ausmachen. Die neuen Therapieansätze liegen im Bereich der multimodalen Strategien. Hier arbeitet die Medizinforschung unter großen Anstrengungen an der Weiterentwicklung und Verbesserung der perioperativen Therapie.

5. Zusammenfassung

In der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie wurden im Zeitraum zwischen dem 01. Januar 1996 bis 30. Juli 2008 insgesamt 304 Patienten mit histologisch gesichertem Adenokarzinom des Magens therapiert. Das Gesamtüberleben dieses Patientenkollektivs betrug 28% nach 5 Jahren. Davon waren insgesamt fast doppelt so viele Männer wie Frauen betroffen. Das mediane Alter lag bei 66 Jahren für das Gesamtkollektiv bei einer Altersspanne zwischen 35 und 88 Jahren. Das Ziel der vorliegenden Studie war es einerseits potenziell wichtige Prognosefaktoren zu identifizieren und andererseits die ermittelten Überlebensraten der Ulmer Patienten mit denen anderer Kollektiven wie beispielsweise dem Tumorregister München zu vergleichen. Hierzu wurden folgende Faktoren univariat untersucht: Alter, Geschlecht, BMI (= Body Mass Index), T-Stadium (= Primärtumor), N-Stadium (= regionäre Lymphknoten), M-Stadium (= Fernmetastasen), UICC-Stadium (= Union internationale contre le cancer), histopathologisches Grading, Laurén-Klassifizierung, Operationsradikalität, Operationsverfahren und Einsatz multimodaler Therapiekonzepte. Aus der sich anschließenden multivariaten Analyse anhand eines Cox-Regressions-Modells zeigte sich für die Variablen Alter ($p = 0,024$), T-Stadium ($p = 0,012$), N-Stadium ($p = 0,001$), M-Stadium ($p < 0,001$) und Operationsradikalität ($p = 0,019$) ein deutlicher Einfluss auf die Prognose. Diese Ergebnisse stimmten mit den Angaben in der Literatur überein. Von den übrigen in der multivariaten Analyse getesteten Variablen Grading, Operationsverfahren und multimodale Therapiekonzepte (neoadjuvant vs. adjuvant) wies keiner einen klinisch bedeutsamen Einfluss auf. Für die Praxis gilt, dass die Faktoren Histologie, T- und N-Stadium wichtigen Einfluss auf die Prognose haben, dieser aber geringer ist als die R0-Resektion (= kein Residualtumor).

Abschließend war festzuhalten, dass die Prognose des Magenkarzinoms immer noch schlecht bleibt. Eine Verbesserung für die Zukunft versprechen eine gesteigerte Früherkennung, adäquate chirurgische Therapiemaßnahmen und multimodale Strategien.

6. Literaturverzeichnis

1. Alberts SR, Cervantes A, van de Velde CJ. Gastric cancer: epidemiology, pathology and treatment. *Ann Oncol* 14 Suppl 2: ii31-ii36 (2003)
2. Boettcher K, Becker K, Busch R, Roder JD, Siewert JR. Prognosefaktoren beim Magencarcinom. Ergebnisse einer uni- und multivariaten Analyse. *Chirurg* 63: 655-661 (1992)
3. Caldas C, Carneiro F, Lynch HT, Yokota J, Wiesner GL, Powell SM, Lewis FR, Huntsman DG, Pharoah PD, Jankowski JA, MacLeod P, Vogelsang H, Keller G, Park KG, Richards FM, Maher ER, Gayther SA, Oliveira C, Grehan N, Wight D, Seruca R, Roviello F, Ponder BA, Jackson CE. Familial gastric cancer: overview and guidelines for management. *J Med Genet* 36: 873-880 (1999)
4. Chadha MK, Kuvhishoff BW, Javle MM. Neoadjuvant therapy for gastric cancer. *Oncology (Williston Park)* 19: 1219-1227; discussion 1227-1228, 1231-1232 (2005)
5. Cheung TK, Xia HH, Wong BC. Helicobacter pylori eradication for gastric cancer prevention. *J Gastroenterol* 42 Suppl 17: 10-15 (2007)
6. Comprehensive Cancer Center Ulm (CCCU): http://www.uniklinik-ulm.de/struktur/zentren/cccu.html?no_cache=1 (13.08.2009)
7. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, Scarffe JH, Lofts FJ, Falk SJ, Iveson TJ, Smith DB, Langley RE, Verma M, Weeden S, Chua YJ, MAGIC Trial Participants. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 355: 11-20 (2006)
8. Cuschieri A, Weeden S, Fielding J, Bancewicz J, Craven J, Joypaul V, Sydes M, Fayers P. Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial. Surgical Co-operative Group. *Br J Cancer* 79: 1522-1530 (1999)
9. Denecke H. Lymphadenektomie beim Magencarcinom. *Chirurg* 60: 133-138 (1989)
10. Deutsche Krebsgesellschaft - DKG: http://www.krebsgesellschaft.de/pat_ka_magenkrebs_definition,108047.html (17.08.2009)

11. Dhar DK, Kubota H, Tachibana M, Kotoh T, Tabara H, Masunaga R, Kohno H, Nagasue N. Body mass index determines the success of lymph node dissection and predicts the outcome of gastric carcinoma patients. *Oncology* 59: 18-23 (2000)
12. Dolan K, Sutton R, Walker SJ, Morris AI, Campbell F, Williams EM. New classification of oesophageal and gastric carcinomas derived from changing patterns in epidemiology. *Br J Cancer* 80: 834-842 (1999)
13. Edwards P, Blackshaw GR, Lewis WG, Barry JD, Allison MC, Jones DR. Prospective comparison of D1 vs modified D2 gastrectomy for carcinoma. *Br J Cancer* 90: 1888-1892 (2004)
14. Enzinger PC, Benedetti JK, Meyerhardt JA, McCoy S, Hundahl SA, Macdonald JS, Fuchs CS. Impact of hospital volume on recurrence and survival after surgery for gastric cancer. *Ann Surg* 245: 426-434 (2007)
15. Freedman ND, Subar AF, Hollenbeck AR, Leitzmann MF, Schatzkin A, Abnet CC. Fruit and vegetable intake and gastric cancer risk in a large United States prospective cohort study. *Cancer Causes Control* 19: 459-467 (2008)
16. Fukayama M, Hino R, Uozaki H. Epstein-Barr virus and gastric carcinoma: virus-host interactions leading to carcinoma. *Cancer Sci* 99: 1726-1733 (2008)
17. Greene FL. Neoplastic changes in the stomach after gastrectomy. *Surg Gynecol Obstet* 171: 477-480 (1990)
18. Greene FL, Page DL, Fleming ID, Fritz A, Balch C, Haller DG, Morrow M. *AJCC Cancer Staging Manual*. 6th ed. Springer, New York: S.99-106 (2002)
19. Gretschel S, Christoph F, Bembenek A, Estevez-Schwarz L, Schneider U, Schlag PM. Body mass index does not affect systematic D2 lymph node dissection and postoperative morbidity in gastric cancer patients. *Ann Surg Oncol* 10: 363-368 (2003)
20. Hamilton SR, Aaltonen LA (Eds.): *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System*. IARC Press: Lyon (2000)
21. Hohenberger P, Gretschel S. Gastric cancer. *Lancet* 362: 305-315 (2003)
22. Hundahl SA, Phillips JL, Menck HR. The National Cancer Data Base Report on poor survival of U.S. gastric carcinoma patients treated with gastrectomy: Fifth Edition American Joint Committee on Cancer staging, proximal disease, and the "different disease" hypothesis. *Cancer* 88: 921-932 (2000)

23. Jaehne J, Meyer HJ, Maschek H, Geerlings H, Burns E, Pichlmayr R. Lymphadenectomy in gastric carcinoma. A prospective and prognostic study. *Arch Surg* 127: 290-294 (1992)
24. Jager KJ, van Dijk PC, Zoccali C, Dekker FW. The analysis of survival data: the Kaplan-Meier method. *Kidney Int* 74: 560-565 (2008)
25. Japanese Research Society for Gastric Cancer. The general rules for the gastric cancer study in surgery and pathology. *Jpn J Surg* 11: 127-139 (1981)
26. Kaposztas Z, Kalmar K, Cseke L, Illenyi L, Kelemen D, Horvath OP. Prognostic factors in the surgical treatment of gastric cancer--10 years experience. *Magy Seb* 60: 71-78 (2007)
27. Korenaga D, Haraguchi M, Okamura T, Baba H, Saito A, Sugimachi K. DNA ploidy and tumor invasion in human gastric cancer. Histopathologic differentiation. *Arch Surg* 124: 314-318 (1989)
28. Krebsregister Bayern: http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/Documents/Jahresbericht_2008.pdf (13.08.2009)
29. Kubo M, Sano T, Fukagawa T, Katai H, Sasako M. Increasing body mass index in Japanese patients with gastric cancer. *Gastric Cancer* 8: 39-41 (2005)
30. La Vecchia C, Negri E, Franceschi S, Gentile A. Family history and the risk of stomach and colorectal cancer. *Cancer* 70: 50-55 (1992)
31. Laurén P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal type carcinoma: an attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand* 64: 31-34 (1965)
32. Leong T, Willis D, Joon DL, Condrón S, Hui A, Ngan SY. 3D Conformal radiotherapy for gastric cancer – results of a comparative planning study. *Radiother Oncol* 74: 301-306 (2005)
33. Liu C, Lu P, Lu Y, Xu H, Wang S, Chen J. Clinical implications of metastatic lymph node ratio in gastric cancer. *BMC Cancer* 7: 200 (2007)
34. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, Haller DG, Ajani JA, Gunderson LL, Jessup JM, Martenson JA. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 345: 725-730 (2001)
35. Macdonald JS. Role of post-operative chemoradiation in resected gastric cancer. *J Surg Oncol* 90: 166-170 (2005)

36. Maguire A, Porta M, Sanz-Anquela JM, Ruano I, Malats N, Pinol JL. Sex as a prognostic factor in gastric cancer. *Eur J Cancer* 32A: 1303-1309 (1996)
37. Maruyama K. The most important prognostic factors for gastric cancer patients: a study using univariate and multivariate analyses. *Scand J Gastroenterol* 22 Suppl 133: 63-68 (1987)
38. McCulloch P, Niita ME, Kazi H, Gama-Rodrigues JJ. Extended versus limited lymph nodes dissection technique for adenocarcinoma of the stomach. *Cochrane Database Syst Rev*: CD001964 (2004)
39. McCulloch P, Niita ME, Kazi H, Gama-Rodrigues JJ. Gastrectomy with extended lymphadenectomy for primary treatment of gastric cancer. *Br J Surg* 92: 5-13 (2005)
40. Moriwaki Y, Kunisaki C, Kobayashi S, Harada H, Imai S, Kasaoka C. Does body mass index (BMI) influence morbidity and long-term survival in gastric cancer patients after gastrectomy? *Hepatogastroenterology* 50: 284-288 (2003)
41. Nakamura K, Ueyama T, Yao T, Xuan ZX, Ambe K, Adachi Y, Yakeishi Y, Matsukuma A, Enjoji M. Pathology and prognosis of gastric carcinoma: findings in 10,000 patients who underwent primary gastrectomy. *Cancer* 70: 1030-1037 (1992)
42. National Cancer Institute: <http://www.meb.uni-bonn.de/cancer.gov/CDR0000062911.html> (17.08.2009)
43. Neugut AI, Hayek M, Howe G. Epidemiology of gastric cancer. *Semin Oncol* 23: 281-291 (1996)
44. Niv Y. Family History of Gastric Cancer. Should we test and treat for *Helicobacter pylori*? *J Clin Gastroenterol* 36: 204-208 (2003)
45. Okusa T, Nakane Y, Boku T, Takada H, Yamamura M, Hioki K, Yamamoto M. Quantitative analysis of nodal involvement with respect to survival rate after curative gastrectomy for carcinoma. *Surg Gynecol Obstet* 170: 488-494 (1990)
46. Prentice AM, Jebb SA. Beyond body mass index. *Obes Rev* 2: 141-147 (2001)
47. Richards FM, McKee SA, Rajpar MH, Cole TR, Evans DG, Jankowski JA, McKeown C, Sanders DS, Maher ER. Germline E-cadherin gene (CDH1) mutations predispose to familial gastric cancer and colorectal cancer. *Hum Mol Genet* 8: 607-610 (1999)

48. Robert-Koch-Institut:
http://www.rki.de/cIn_153/nn_204088/DE/Content/GBE/DachdokKrebs/Datenbankabfragen/datenbankabfragen_node.html?nnn=true (17.8.2009)
49. Roder JD, Boettcher K, Siewert JR, Busch R, Hermanek P, Meyer HJ. Prognostic factors in gastric carcinoma. Results of the German Gastric Carcinoma Study 1992. *Cancer* 72: 2089-2097 (1993)
50. Schnider A, Metzger U. Chirurgische Therapie des Magenkarzinoms. Epidemiologie, Risikofaktoren und aktueller Stand der Therapie. http://www.sprechzimmer.ch/include_php/previewdoc.php?file_id=2611 (14.08.2009)
51. Sendler A, Boettcher K, Etter M, Siewert JR. Das Magenkarzinom. *Internist (Berl)* 41: 817-818, 821-826, 828-830 (2000)
52. Shiu MH, Moore E, Sanders M, Huvos A, Freedman B, Goodbold J, Chaiyaphruk S, Wesdorp R, Brennan MF. Influence of the extent of resection on survival after curative treatment of gastric carcinoma. A retrospective multivariate analysis. *Arch Surg* 122: 1347-1351 (1987)
53. Siewert JR, Boettcher K, Roder JD, Busch R, Hermanek P, Meyer HJ. Prognostic relevance of systematic lymph node dissection: results of the German Gastric Carcinoma Study 1992. *Br J Surg* 80: 1015-1018 (1993)
54. Siewert JR, Böttcher K, Stein HJ, Roder JD. Relevant prognostic factors in gastric cancer: ten-year results of the German Gastric Cancer Study. *Ann Surg* 228: 449-461 (1998)
55. Siewert JR, Stein HJ. Classification of carcinoma of the oesophagogastric junction. *Br J Surg* 85: 1457-1459 (1998)
56. Smith BR, Stabile BE. Aggressive D2 lymphadenectomy is required for accurate pathologic staging of gastric adenocarcinoma. *Am Surg* 72: 849-852 (2006)
57. The EuroGast Study Group. An international association between *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. *Lancet* 34: 1359-1362 (1993)
58. Tumorregister München: (unveröffentlichte Befunde)
59. Tumorregister München: <http://www.tumorregister-muenchen.de/annals/j2000.php> (14.08.2009)
60. Van Duynhoven YT, de Jonge R. Transmission of *Helicobacter pylori*: a role for food? *Bull World Health Organ* 79: 455-460 (2001)

61. Wanebo HJ, Kennedy BJ, Chmiel J, Steele G Jr, Winchester D, Osteen R.
Cancer of the stomach. A patient care study by the American College of Surgeons. Ann Surg 218: 583-592 (1993)
62. Wittekind Ch, Meyer HJ, Bootz F (Hrsg.): International Union Against Cancer (UICC): TNM-Klassifikation maligner Tumoren. 6.Auflage, Springer Medizin Verlag Heidelberg, S. 59-62 (2005)

7. Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle ganz herzlich bei allen Personen bedanken, die an der Durchführung der vorliegenden Promotionsarbeit beteiligt waren.

Zunächst einmal danke ich Frau Prof. Dr. med. D. Henne-Bruns für die Möglichkeit, die Arbeit an der Chirurgischen Universitätsklinik Ulm durchführen zu können.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. M. Kornmann, der mir bei Fragen und Schwierigkeiten jederzeit mit seinem fachlichem Rat und konstruktiver Kritik zur Seite stand. Dank der Bereitstellung der Promotionsthematik war es mir deshalb möglich einen tieferen Einblick in einen Bereich der Medizin zu gewinnen, der mir zuvor in dieser Art und Weise verschlossen war.

Auch möchte ich Frau Sander aus der Abteilung Medizinische Dokumentation und Biometrie der Universität Ulm für die gute Zusammenarbeit und ihre Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Daten danken.

Frau Eckel vom Tumorregister München danke ich für die Bereitstellung der Daten und Abbildungen des Tumorregisters München.

Im Besonderen möchte ich meinen Eltern Anton und Karin Karletshofer danken, da sie mir das Studium überhaupt erst ermöglichten und mich jederzeit unterstützten. Ebenso gebührt mein Dank meiner Schwester Marietta Karletshofer, die immer ein offenes Ohr für mich hatte. Meinem besten Freund Markus Bartosch danke ich für seine Unterstützung, Geduld und die gelungenen Aufmunterungen.

8. Lebenslauf

Name: Karletshofer

Vorname: Markus

Geburtsdatum: 14.05.1984

Geburtsort: Sonthofen, Allgäu

Familienstand: ledig

Schulbildung: Grundschule Illerkirchberg
Albert-Einstein-Gymnasium in Wiblingen bei Ulm
Abitur: 04.07.2003

Zivildienst: Sept. 2003 – Juni 2004 an den Donau-Iller-Werkstätten
Senden(Werkstatt für Körperbehinderte)

Studium: Zahnmedizin seit Wintersemester 2004 an der Universität Ulm
Naturwissenschaftliche Vorprüfung Herbst 2005
Zahnärztliche Vorprüfung März 2007