

Retrospektive Analyse der Diagnostik und operativen Therapie des Magenkarzinoms  
sowie Beurteilung des Stellenwertes der 7. TNM Klassifikation  
am Evangelischen Diakonissenkrankenhaus Leipzig

Dissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae  
(Dr. med.)

an der Medizinischen Fakultät  
der Universität Leipzig

eingereicht von Nicole Kramer  
geboren am 26.12.1975 in Aschersleben

angefertigt am Evangelischen Diakonissenkrankenhaus Leipzig  
Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie  
Chefarzt: Dr. S. Moussa, ehemals Dr. J. Schwarze

Betreuer: Prof. Dr. med. Ch. Wittekind; Universität Leipzig, Institut für Pathologie

Beschluss über die Verleihung des Doktorgrades vom: 29.10.2019

## **Bibliographische Beschreibung**

Kramer, Nicole

Retrospektive Analyse der Diagnostik und operativen Therapie des Magenkarzinoms sowie Beurteilung des Stellenwertes der neuen TNM-Klassifikation am Evangelischen Diakonissenkrankenhaus Leipzig im Zeitraum 2003 - 2010

Universität Leipzig, Dissertation

### Referat:

Im Rahmen einer retrospektiven Datenanalyse wurden für diese Arbeit die Patienten erfasst, die im Zeitraum von 01/2003 - 12/2010 nach der Diagnosestellung eines Magenkarzinoms einer kurativen partiellen oder einer kompletten Magenresektion unterzogen wurden. Dabei wurde der Hauptteil der Informationen aus den im Diakonissenkrankenhaus Leipzig archivierten Patientenakten gewonnen.

Insgesamt 112 Patienten wurden im genannten Zeitraum in der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie behandelt, wobei nach entsprechender Diagnostik 51 Patienten mit einem kurativen Behandlungsansatz operativ versorgt werden konnten. Analysiert wurden Daten der präoperativen diagnostischen Verfahren sowie des therapeutischen Vorgehens, weiterhin erfolgte mit Hilfe des Instituts für Pathologie des Universitätsklinikums Leipzig die Tumor-Analyse bezüglich der entsprechenden TNM-Klassifikation. Alle Karzinome wurden sowohl nach den Richtlinien der TNM-Klassifikation der 6. Auflage (2002) und der 7. Auflage (2010) beurteilt, die Überlebenszeiten wurden gesondert erfasst.

## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	1
1. Einleitung	2
1.1. Epidemiologische Fakten des Magenkarzinoms	2
1.2. Risikofaktoren und Pathogenese	3
1.3. Risikogruppen	4
1.4. Symptome	4
1.5. Diagnostik des Magenkarzinoms	4
1.6. Histologie und Prognosefaktoren	5
1.7. TNM-Klassifikation	6
1.8. Therapieansatz	7
2. Ziele der Arbeit	8
3. Material und Methoden	9
3.1. Material	9
3.2. Methoden	12
3.3. Auswertung und Statistik	12
4. Ergebnisse	13
4.1. Patientenzusammensetzung	13
4.1.1. Altersverteilung und Demographie	13
4.1.2. Einweisungsdiagnose	14
4.1.3. Operationsindikationen	15
4.1.4. Risikofaktoren	15
4.1.5. ASA-Klassifikation	16
4.2. Diagnostik	17
4.2.1. Gastroskopie	18
4.2.2 Nachweis von Helicobacter pylori	18

4.2.3. Endosonographie/ Sonographie	19
4.2.4. Computertomographie	22
4.2.5. Präoperative Histologie	23
4.3. Operative Therapie – Vergleich der Resektionsverfahren	24
4.3.1. Vergleich der Resektionsverfahren in Bezug auf die Tumor-Lokalisation	25
4.3.2. Vergleich der Resektionsverfahren in Bezug auf den histologischen Typ	26
4.3.3. Vergleich der Resektionsverfahren in Bezug auf UICC-Stadien	27
4.3.4. Vergleich der Resektionsverfahren in Bezug auf die pT-Kategorie	28
4.3.5. Vergleich der Resektionsverfahren in Bezug auf die pN-Kategorie	29
4.4. TNM Klassifikation Vergleich 6. und 7. Auflage	30
4.4.1. pT-Kategorie	31
4.4.2. pN-Kategorie	32
4.5. Postoperatives Grading	34
4.6. UICC-Stadien	34
4.7. Histologische Klassifikation	36
4.8. Postoperative 30-Tage-Letalität	37
4.9. Überlebenszeiten	38
5. Diskussion	42
6. Zusammenfassung	56
7. Literatur	57
8. Anlagen	64

**Abkürzungsverzeichnis**

ASA	American Society of Anaesthesiologists
Abb.	Abbildung
AJCC	American Joint Committee on Cancer
BI	Billroth I Magenresektion
BII	Billroth II Magenresektion
BMI	Body Mass Index
bzw.	beziehungsweise
ca	circa
cm	Zentimeter
CT	Computertomographie
D2	Ausmass der Lymphadenektomie
EUS	endoskopischer Ultraschall
Ev.	Evangelisch
FKJ	Feinnadel-Katheter-Jejunostomie
ggf	gegebenenfalls
HUT	Helicobacter-Urease-Test
IARC	internationale Agentur für Krebsforschung
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
ITS	Intensivstation
JGCA	Japanese Gastric Cancer Association
LK	Lymphknoten
MRT	Magnetresonanztomographie
MDCT	Multi-Detektor-Computertomogramm
o.n.B.	ohne nähere Bezeichnung
PET-CT	Positronemmissionstomographie
RF	Risikofaktoren
RKI	Robert Koch Institut
Tab.	Tabelle
UICC	Union international contre le cancer
WHO	Weltgesundheitsorganisation
z.B.	zum Beispiel
5JÜR	5 - Jahre – Überlebensrate

## 1. Einleitung

### 1.1. Epidemiologische Fakten des Magenkarzinoms

Vor mehr als 125 Jahren formulierten Billroth und Winiwarter [1892/96] bereits Richtlinien für die Behandlung des Magenkarzinoms. Sie beschrieben u.a. die erforderliche radikale Entfernung der Geschwulst im Gesunden, die Resektion allen gastralen sowie weiteren Lymphknoten, die systematische histologische Klassifizierung jedes Magenkarzinoms sowie die Wichtigkeit der Frühdiagnose.

Nicht eine der Thesen erscheint zum heutigen Zeitpunkt der Arbeit veraltet oder vollständig abgearbeitet und ausreichend diskutiert [Schreiber 1982].

Hinsichtlich der diagnostischen und therapeutischen Behandlungsmöglichkeiten sind seit Theodor Billroth viele Erkenntnisse über Risikofaktoren, Pathogenese, verschiedenste operativen Methoden, Verbesserung der Schnittbildverfahren und multiplen Studien über interdisziplinäre Handlungskonzepte sowie ein umfangreiches Konzept für die Therapie und Behandlungsansätze gewonnen worden.

Der derzeitige aktuelle Behandlungsstandard ist in den S3-Leitlinien definiert [Moehler et al. 2011].

Nach wie vor stellt das Magenkarzinom bei rückläufigen Mortalitätsraten eine Tumorerkrankung dar, auf die 6% aller Krebssterbefälle in Deutschland zurückzuführen ist. Im Krebsregister des Robert Koch Institutes (RKI) steht 2013 das Magenkarzinom bei Männern an fünfter Stelle, bei Frauen an sechster Stelle der Tumorerkrankung in Deutschland. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei Männern aktuell bei 72 Jahren, bei Frauen bei 75 Jahren.

Weltweit stellten 2006 die Karzinome des Magens und des ösophagogastraln Übergangs die vierthäufigste Tumorerkrankung und die zweithäufigste tumorbedingte Todesursache nach dem Lungenkarzinom dar [Crew and Neugut 2006].

Nach neuen Erhebungen 2012 wurden ca. 951.000 Magenkarzinome weltweit neu registriert. Dabei war die Inzidenz bei den Männern doppelt so groß wie bei den Frauen [Ferlay et al. 2015].

Im Vergleich hat sich die Inzidenz des Magenkarzinoms seit 1980 nach Angaben des Robert Koch Institutes die Häufigkeit in Deutschland nahezu halbiert. Unabhängig von der Inzidenzentwicklung ist die Prognose des Magenkarzinoms gleichbleibend schlecht geblieben. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate (5JÜR) aller Stadien betrug

nach Hochrechnungen des Robert Koch Institutes im Zeitraum 2009-2010 bei Männern und Frauen 33% [Robert Koch Institut 2012]. Im Zeitraum 2013-2014 hatte sich die relative 5-Jahres-Überlebensrate für Frauen nicht geändert, für Männer betrug sie 30% [Robert Koch Institut 2013].

Interessanterweise fanden sich in den neuen Bundesländern Deutschlands höhere Sterberaten als in den alten Bundesländern. Das Bundesland Sachsen stand nach erfassten altersstandardisierten Neuerkrankungsraten (bezüglich Magenkarzinom) des RKI im Erfassungszeitraumes 2009-2010 auf Platz 5 aller Bundesländer. Bei Betrachtung der geographischen Verteilung bestehen erhebliche Unterschiede. Die Inzidenz des Magenkarzinoms ist in Japan, bzw. in bestimmten asiatischen Ländern am höchsten. In der Studie von Curado [Curado 2007] betrug die jährliche Rate der Neuerkrankungen bei Männern in Yamagata (Nordjapan) 176/100.000, während sie in Chiang-Mai (Thailand) nur 6,1/100.000 betrug. Neben Japan ist Korea mit einer Inzidenz von 59,8/100.000 männlichen Einwohnern ein weiteres Hochrisikoland. Ursachen hierfür sind unterschiedliche Ernährungs- und Lebensgewohnheiten sowie Etablierung von Screeningmethoden zur Früherkennung.

## **1.2. Risikofaktoren und Pathogenese**

Das Magenkarzinom ist eine multifaktorielle Erkrankung mit einer Vielzahl von Risikofaktoren. Als wichtiger Risikofaktor gilt eine Helicobacter-Pylori-Infektion. Seit 1994 zählen die Helicobacter-pylori-Infektionen zu den „Klasse I Karzinogenen“, da sie immer eine chronische Entzündung induzieren [International Agency for Research on Cancer 1994] als Basis für eine nachfolgende Metaplasie. Auch Rauchen [Gonzalez et al. 2003] oder exzessiver Alkoholgenuss [Bagnardi et al. 2001] werden als Risikofaktoren gesehen.

Ein hoher Anteil von Antioxydantien in der Nahrung (v.a. Vitamin C, Vitamin E, Beta-Carotin) reduziert signifikant das Karzinomrisiko [World Cancer Research Fund/ American Institute for Cancer Research 2007].

Weitere wichtige Faktoren sind neben Alter auch ein niedriger sozioökonomischer Status [de Martel et al. 2009] sowie langjährig vorausgegangene Magenoperationen wie zum Beispiel die klassische Billroth-II-Resektion ohne Fußpunktanastomose [Lundegårdh et al. 1994].

### **1.3. Risikogruppen**

Ein familiäres Risiko gilt für alle Patienten, bei denen ein erstgradig Verwandter am Magenkarzinom erkrankt war. Das Risiko beträgt ca. das 10-fache der Normalpopulation.

Als Präkanzerosen in der Entstehung des Magenkarzinoms gelten die relativ seltenen adenomatösen Polypen des Magens, Dysplasien sowie der Morbus Menetrier.

Auch Patienten mit einem sogenannten Lynch-II-Syndrom, ein hereditäres, nicht polypöses kolorektales Karzinom, haben ein erhöhtes familiäres Risiko. Diese Patienten weisen neben wiederholten Manifestationen eines Kolonkarzinoms (syn- oder metachron) ein erhöhtes Lebenszeitrisiko für die Entwicklung eines Magenkarzinoms auf. Ursächlich dafür sind autosomal-dominant vererbte Keimbahnmutationen der Mismatch-Repair-Gene (p53-Mutation).

Nur etwa 1 - 5% aller Magenkarzinome sind hereditär und werden autosomal dominant vererbt. Mutationsträger haben ein 40-80% erhöhtes Krebsrisiko. Es handelt sich dabei um eine Keimbahnmutation im E-Cadherin-Gen. Folge davon sind Veränderungen der Zelladhäsionsmoleküle, welche der Tumordinvasion entgegenwirken sollen [Kumar et al. 2007, Boecker et al. 2012].

### **1.4. Symptome**

Etwa 80% der Patienten sind im frühen Stadium der Erkrankung asymptomatisch [Koh, Wang 2002].

Selbst bei fortgeschrittener Tumorerkrankung zeigt sich beim Magenkarzinom eine unspezifische Erkrankungssymptomatik. Es treten dabei lokalisations- und stadienabhängige Abdominalschmerzen auf.

### **1.5. Diagnostik des Magenkarzinoms**

Wegweisend in der Diagnostik ist die endoskopische Untersuchung. Neben der initialen Bestimmung der Tumorlokalisation kann durch die Probebiopsien (die Diagnose pathohistologisch gesichert werden.

Das Tumorstaging wird mit Hilfe der bereits erwähnten Endosonographie, der Computertomographie (CT), der Abdomensonographie, röntgenologischer Untersuchungen sowie ggf. explorativer Laparoskopie vervollständigt. Eine exakte präoperative Bestimmung des Tumorstadiums ist unabdingbar, da neben der



Primäroperation unterschiedliche neoadjuvante und adjuvante Therapiekonzepte ihren Stellenwert in der Behandlungsstrategie haben.

Für eine kurative Therapieentscheidung ist der endoskopische Ultraschall mit hoher Treffsicherheit der lokalen Infiltrationstiefe wichtig. Die größte Genauigkeit ist bei der Bestimmung der T-Kategorie möglich. Für die Kategorien uT1 bis uT4 (hier bezeichnet "u" das endosonographisch - englisch ultrasound - bestimmte T-Kategorie) werden Prozentzahlen zwischen 88 und 100% angegeben.

Die N-Kategorie kann durch den EUS nur eingeschränkt festgestellt werden. Die Ergebnisse sind insbesondere bei kleinen Befunden unbefriedigend, da eine Diskriminierung zwischen entzündlich und maligne transformierten Lymphknoten nur schwierig gelingt. Andere Studien berichten von 85-95% Sensibilität bezüglich magenwandnaher Lymphknotendifferenzierung [Messmann, Schlottmann 2001].

Die B-Bild-Sonographie hat bei der Detektion von Lebermetastasen eine Sensitivität von 53-81% und eine Spezifität von bis zu 98%. Moderne Ultraschallkontrastmittelverstärker verbessern die Sensitivität auf fast 90% und sind auch qualitativ der CT- und MRT-Diagnostik vergleichbar.

Für die Tumorklassifikation spielen die CT und die MRT heute eine wichtige Rolle. Domäne der CT sind außerdem die Erkennung von Lungenmetastasen selbst bei < 3mm großer Läsionen. Allgemein ist die Sensitivität des MDCT sehr hoch, die Spezifität aber deutlich geringer.

Für alle bildgebenden Verfahren gilt, dass aus der Größe und Form von Lymphknotenveränderungen kein eindeutiger Rückschluss auf einen malignen Lymphknoten gezogen werden kann.

Bei Verdacht auf intraabdominelle Metastasierung bzw. Peritonealmetastasen hat die explorative Laparoskopie einen hohen Stellenwert. Sie ist richtunggebend für die Entscheidung zu einer neoadjuvanten oder palliativen Behandlungsoption [Meyer, Wilke 2011] und ist indiziert bei allen Patienten, bei denen bildmorphologisch keine eindeutigen Tumorstadien definiert werden können.

## **1.6. Histologie und Prognosefaktoren**

Für die Therapieplanung und Prognose spielt die histologische Klassifikation eine wichtige Rolle.

Bereits makroskopisch-endoskopisch können anhand der Wachstumsform Prognoseparameter bestimmt werden. Eine Einteilung dazu liefern die

Einteilungskriterien des Magenkarzinoms nach Borrmann [Borrmann 1928] (Typ I-IV) (Tabelle im Anhang).

Mit nahezu 95% treten die Adenokarzinome am häufigsten auf, dabei unterschied man im Wesentlichen papilläre, tubuläre, muzinöse, siegelringzellige, adenosquamöse und schlecht differenzierte Karzinome [Oota and Sobin 1977]. Nach neuerer WHO Klassifikation von 2010 [Bosman et al. 2010] wird unterschieden in tubulär, papillär, muzinös und gering kohäsiv (einschließlich Siegelringzellkarzinom).

Die für die klinische und chirurgische Entscheidung wichtige Klassifikation nach Laurén [Laurén 1965] berücksichtigt neben zellulären und strukturellen Kriterien die Wachstumsform des Karzinoms, ist prognostisch relevant und entscheidet zusammen mit der Tumorlokalisation über Resektionsabstände und Operationsverfahren [Oeffner, Meyer 2008].

Für die chirurgische Resektion gilt, dass bei dem diffusen Typ nach Laurén [Laurén 1965] weitaus häufiger die Gastrektomie notwendig wird, beim intestinalen Typ eine limitierte Resektion eher möglich ist.

### **1.7. TNM-Klassifikation**

Die TNM-Klassifikation wurde von dem Franzosen Pierre Denoix von 1943-1952 entwickelt. Die Definitionen der anatomischen Ausbreitungen der Tumoren wurden seitdem kontinuierlich weiterentwickelt.

Im Rahmen der 7. Neuauflage der TNM-Klassifikation 2009 [Sobin et al. 2009, Wittekind, Meyer 2010] erfolgte bei den Magenkarzinomen eine Neueinteilung der T1-Kategorie in T1a- und T1b-Kategorie. Dabei differenziert man den Befall der Mucosa und der Submucosa. Die T2-Tumoren infiltrieren die Muscularis propria. Bei Infiltration der Subserosa wird von einer T3-Kategorie gesprochen. Wird diese penetriert, so spricht man von einer T4a-Kategorie. Werden benachbarte Strukturen bzw. Organe infiltriert, so beschreibt dies die T4b-Kategorie. Nach der neuen TNM-Klassifikation ist eine differenziertere Einteilung unter Berücksichtigung der infiltrierten Strukturen möglich (Tabelle im Anhang). Diese Unterteilung der T-Kategorien wurde demzufolge den anderen Tumoren des Verdauungstraktes angepasst.

Seit Einführung der 7. TNM-Klassifikation [Wittekind, Meyer 2010, Sobin et al. 2009] des Magenkarzinoms werden neben den Änderungen der T-Kategorie mindestens 16 Lymphknoten für die Bestimmung der pN-Kategorie verlangt. Entsprechend der Angabe positiver Lymphknoten werden die N-Kategorien definiert. Dabei ist auch hier

eine differenziertere, anzahlabhängige Einteilung der N-Kategorien möglich. Ergänzend soll erwähnt werden, dass seit 1.1.2017 die neue 8. TNM Klassifikation [Brierley et al. 2016, Wittekind 2017] gilt. Dabei ergab sich keine Änderung der Tumorstadien, jedoch der Definition der Tumoren des Ösophagogastralen Übergangs. Dies spielt für diese Betrachtung jedoch keine Rolle.

### **1.8. Therapieansatz**

Die kurative Behandlung sowie die stadiengerechte, patientenbezogene operative Versorgung und somit das Erreichen einer bestmöglichen Lebensqualität sollten das Ziel der Behandlung des Magenkarzinoms sein. Ziel ist eine R0-Resektion, d. h. eine komplette Tumorsektion einschließlich der lokoregionären Lymphknoten.

Je nach Tumorlokalisierung und mit Berücksichtigung der histologischen Klassifikation ist unter Einhaltung des Sicherheitsabstandes die subtotale Magenresektion oder die Gastrektomie im Rahmen der kurativen Resektion das operative Verfahren der Wahl. Standard-Prozedur bei proximalen Tumoren ist die Gastrektomie, ggf. die erweiterte Gastrektomie. Beim distalen Karzinom ist eine partielle Gastrektomie mit Einhaltung der Sicherheitsabstände onkologisch ausreichend [Davies et al 1998].

Das Ausmaß der damit verbundenen Lymphknotenresektion wird unterteilt in D1-, D2- und D3-Lymphadenektomie. Aus chirurgischer Sicht sind die Lymphknotenstationen D1- und D2-Kompartimente von besonderem Interesse, da sie unter kurativer Intention systematisch entfernt werden müssen [Sano, Aiko 2011]. Die chirurgische Expertise des Operateurs wird vorausgesetzt [Sano et al. 2004].

Neben der TNM-Klassifikation, welche auf die Anzahl der befallenen Lymphknoten eingeht, spielt auch die durch die Japanese Gastric Cancer Association (JGCA) festgelegte Klassifikation der Lymphknoten eine Rolle, wobei hier die anatomische Verteilung metastatischer Lymphknoten bewertet wird [Maruyama et al. 1998]. In verschiedenen Studien wurde jedoch nachgewiesen, dass mit Hilfe des TNM-Systems eine bessere prognostische Vorhersage erfolgen kann und dass es eine höhere Reproduzierbarkeit im Vergleich zur JGCA-Klassifikation [Aurello et al. 2007, Ichikura et al. 1999] zulässt.

Im Rahmen der Qualitätsbeurteilung sind Letalität und ein symptomfreies Überleben von 5 Jahren von Interesse.

## **2. Ziele der Arbeit**

Im Rahmen der Erfassung und Auswertung der umfangreichen Patientendaten stellten sich folgende Fragen:

1. Wie war die Diagnostik im Beobachtungszeitraum 2003-2010 aufgestellt und was hat sich mit Verbesserung der Qualität der diagnostischen Methoden verändert?
2. Welchen Einfluss haben Lokalisation, Histologie, LK- Befall, T- und pT-Kategorie auf das gewählte Resektionsverfahren bzw. auf die Prognose der unter kurativem Ansatz operierten Patienten mit einem Magenkarzinom?
3. Hat die 7. TNM-Klassifikation Auswirkungen auf die Behandlungspfade, was hat sich konkret geändert?

### **3. Material und Methoden**

#### **3.1. Material**

Es handelt sich um eine retrospektive Datenerfassung von an einem Magenkarzinom erkrankten Patienten, welche im Zeitraum 1/2003-12/2010 eine chirurgische Behandlung im Evangelischen Diakonissenkrankenhaus Leipzig erfahren haben.

Es handelt sich um ein Krankenhaus der Grund- und Regelversorgung mit einem Patientenaufkommen von ca. 5000 stationär chirurgischen Patienten pro Jahr. Nach erfolgreicher Auditierung wurde das Evangelische Diakonissenkrankenhaus Leipzig am 22.06.2007 durch die Zertifizierungsgesellschaft der Deutschen Krebsgesellschaft OnkoZert als Darmzentrum zertifiziert.

Der Zeitraum der Datenerfassung wurde ab Neubesetzung der Chefarztstelle der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie 2003 gewählt, so dass eine einheitliche Vorgehensweise mit einheitlichem Operationsregime und erfahrenem Operateur vorlag. Über den Behandlungszeitraum hat sich mit Einführung eines Tumorboards und des Darmzentrums das präoperative Behandlungsmanagement durch eine interdisziplinäre Tumorkonferenz bewährt.

Eingeschlossen wurden alle Patienten, an welchen nach Diagnosestellung eines Magenkarzinoms eine operative (Erst- und/oder Rezidiv-) Resektion im Magenbereich durchgeführt wurde. Dies bezieht sich sowohl auf elektiv geplante, als auch notfallmäßig durchgeführte Eingriffe.

Initial wurde die Auswirkung der veränderten TNM Klassifikation sowohl auf kurative als auch auf palliative operative Eingriffe erfasst.

Für die Analyse der Ergebnisse nach Magenresektion wurden nur die kurativen Magenresektionen mit kompletter Lymphadenektomie (D1, D2) einbezogen.

Die im Rahmen der Operation entnommenen Präparate wurden alle im Institut für Pathologie des Universitätsklinikums Leipzig standardisiert aufgearbeitet und histopathologisch befundet.

Das Adenokarzinom des ösophagogastralen Übergangs wurde aufgrund der Morphologie und in Bezug auf chirurgische Konsequenz als eigener Tumor gewertet und entsprechend wurden Patienten mit dieser Diagnose aus dem Kollektiv ausgeschlossen.

Insgesamt wurden im Zeitraum von 2003-2010 101 Patienten in der chirurgischen Klinik mit der Diagnose Magenkarzinom behandelt. Nach oben genannten Auswahlkriterien wurden 3 Patienten mit Tumoren des ösophagogastralen Übergangs, 5 Patienten mit Magenstumpfkarcinomen und 38 Patienten, an denen aufgrund der Lokalisation des Tumors, Begleiterkrankungen oder aufgrund des fortgeschrittenen Ausgangsbefundes lediglich Minimalchirurgische, eine palliative Maßnahme (Laparoskopie/Laparotomie mit Anlage FKJ und/oder Port) oder keine operative Versorgung erfolgte.

Damit ergab sich eine zu untersuchende Kohorte von 51 Patienten.

Die Gastroskopie mit histologischer Sicherung wurde vor jedem operativen Eingriff angestrebt. In der zu untersuchenden Gruppe der Patienten mit letztendlich kurativ resezierten Magenkarzinomen wurden alle Patienten entweder in unserer Klinik oder ambulant gastroskopiert.

Dennoch konnte es im Rahmen von Notfalloperationen (z.B. im Rahmen einer Perforation) vorkommen, dass sich lediglich eine klinische Einstufung prä- oder intraoperativ, oder durch Schnellschnittuntersuchungen eine histopathologische Sicherung erheben ließ.

Weiterhin wurde im Rahmen der Endoskopie die Untersuchung auf Helicobacter-Pylori-Besiedelung der Magenschleimhaut durchgeführt.

Die Abdomensonographie wurde nahezu komplett bei jedem Patienten im Rahmen des Stagings durchgeführt. Sie diene der orientierenden Untersuchung der intraabdominellen Organe, hatte jedoch bezüglich der Aussage zur Größe und Ausdehnung des Tumors nur einen eingeschränkten Stellenwert und eine eingeschränkte Aussagekraft zur Metastasensicherung. Sonographisch metastasenverdächtige Befunde wurden durch weitere bildgebende Verfahren oder durch die Endosonographie abgeklärt.

Die Untersuchung erfolgte ausschließlich durch die Kollegen der Klinik für Innere Medizin unseres Hauses oder durch die chirurgischen Kollegen selbst. Dabei kamen die Ultraschallgeräte der Firma Siemens sowie der Firma Toshiba zum Einsatz.

Die CT Untersuchungen erfolgten in der Radiologischen Gemeinschaftspraxis am Krankenhaus, einem Kooperationspartner des Darmzentrums. Die Abdomen-CT wurde regelhaft im Rahmen des Stagings bei nachgewiesenem malignen oder malignitätssuspektem Befund durchgeführt.

Als Gerät stand mit dem Somatom Emotion ein moderner 16-Zeilen-Computertomograph zur Verfügung.

Bei unklaren Rundherden in Röntgenbildern des Thorax erfolgte ergänzend die computertomographische Untersuchung des Thorax. Im Rahmen von Notfalloperationsindikationen bei nachgewiesener freier Luft intraabdominell unter Röntgenverfahren wurden die CT Abdomen bei Behandlungsrelevanz im Anschluss als Stagingverfahren durchgeführt.

Die Splenektomie erfolgte bei einer Gastrektomie nicht obligat. Nur bei fortgeschrittenen Karzinomen des proximalen Magenanteils, insbesondere bei Lokalisation an der großen Kurvatur oder bei Gesamtbefall des Magens bzw. nach der iatrogenen Verletzung wurde eine Splenektomie durchgeführt.

Bei Karzinomen des distalen Korpus und Antrum sowie Pylorusbereiches erfolgte auch im Sinne der kurativen Resektion die subtotale Magenresektion als onkologisch ausreichend radikaler Eingriff.

Zur Rekonstruktion der Passage erfolgte eine Gastrojejunostomie mit J-Pouchanlage, meist kombiniert mit Stapler und Handanastomisierung durchgeführt. Die Wahl des operativen Verfahrens basiert auf der exakten Tumor-Lokalisation, dem histomorphologischen Typ (Laurén-Klassifikation), der intraoperativen Schnellschnittuntersuchung der Resektionsränder, dem Tumorstadium und der individuellen Risikobeurteilung intraoperativ. Die chirurgische Therapie umfaßte die Tumorentfernung unter Einhaltung eines adäquaten Sicherheitsabstandes (5cm-intestinaler Typ bzw. 8 cm diffuser Typ – in situ gemessen) und die D2-, in einigen Fällen auch D2/3-Lymphadenektomie einschließlich der Resektion des großen und des kleinen Netzes.

Als Operationsletalität wurden alle Todesfälle, die während des stationären Aufenthaltes als direkte Operationsfolge oder im Rahmen von postoperativ aufgetretenen Komplikationen in einem Zeitumfang von 30 Tagen postoperativ aufgetreten sind, bezeichnet.

Die Klassifikation der Tumoren erfolgte sowohl nach der 6. [Sobin, Wittekind et al. 2002], als auch nach der 7. TNM-Klassifikation der Union for International Cancer Control (UICC) [Wittekind, Meyer 2010]. Im Zeitraum der Fertigstellung der Arbeit erschien die 8. Auflage der TNM Klassifikation [Brierley et al.2016, Wittekind 2017].

Dabei ergaben sich keine für diese Arbeit relevanten Veränderungen der Einteilung der Kategorien, so dass auf eine Neuauswertung der Daten verzichtet wurde.

### **3.2. Methoden**

Die Daten aus präoperativ in unserer Einrichtung durchgeführter diagnostischer Methoden (Gastroskopie, Endosonographie, Abdomensonographie, Röntgen, Computertomographie), anamnestischer Erhebung aus der Krankenakte, Tumorkonferenzprotokollen, Operationsberichten, ITS-Epikrisen, histologischen Befunden und Laborbefunden wurden in einem standardisierten Datenerhebungsbogen erfasst. Dabei wurden für jeden Patienten 182 Einzelparameter bestimmt.

Im Rahmen der Erfassung der Nachsorge konnte bei den meisten Patienten der zuletzt erfasste Stand der postoperativen Behandlung oder, im Falle des Versterbens, das Datum des Todeszeitpunktes über den Hausarzt oder weiterbehandelnden Arzt ermittelt werden.

Die Patientenerfassung basiert auf die korrekte ICD-Verschlüsselung, welche „Magenkarzinom“ als Hauptdiagnose der Patienten im Rahmen der poststationären Abrechnung beinhaltet.

### **3.3. Auswertung und Statistik**

Die komplette Datenerfassung und Auswertung erfolgte mittels Microsoft Office Word 2013, Microsoft EXCEL 2007 und SPSS 17.0.

Anhand der Daten erfolgten die Analyse der Geschlechts- und Altersverteilung bei Erstdiagnose, der Risikofaktoren, des präoperativen Handlings, des intraoperativen Verlaufs, des postoperativen Outcomes und der Vergleich des präoperativ erhobenen Befundes mit dem tatsächlichen pathologischen Korrelat.



## 4. Ergebnisse

Im Zeitraum vom 01.01.2003 bis zum 31.12.2010 wurden 101 Patienten mit der Diagnose Magenkarzinom in der chirurgischen Klinik des Ev. Diakonissenkrankenhauses stationär behandelt. Davon wurden 51 Patienten nach den Einschlusskriterien dieser Studie im Sinne einer kurativen Resektion bei Magenkarzinom operativ versorgt. Diese Gruppe wurde analysiert. Sollte die Gesamtgruppe Ausgangspunkt der Analyse, z.B. für Vergleichszwecke, sein, so wird gesondert darauf hingewiesen.

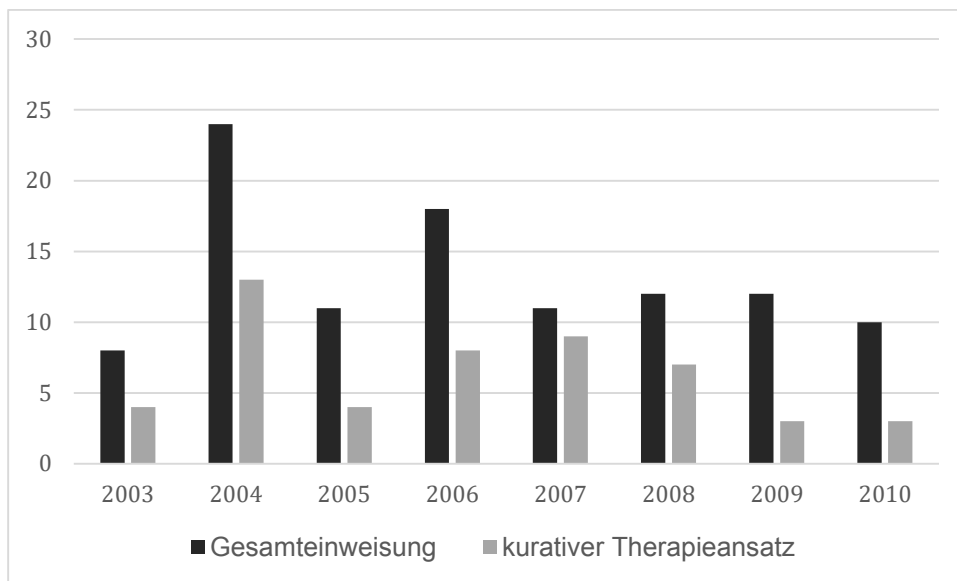


Abb.1: Gesamteinweisungen der Patienten mit Magenkarzinom im Erfassungszeitraum

Tab.1: Anzahl der neu eingewiesenen, kurativ operierten Patienten

	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Patienten	4	13	4	8	9	7	3	3
% der Gesamtgruppe	50	54	37	44	82	58	43	30

### 4.1. Patientenzusammensetzung

#### 4.1.1. Altersverteilung und Demographie

Insgesamt wurden 57 Männer und 44 Frauen mit der Diagnose Magenkarzinom im genannten Zeitraum zugewiesen. Das Durchschnittsalter, der kurativ operierten 29

Frauen betrug 69,5 Jahre und der 22 Männer 71,9 Jahre (Gesamtdurchschnittsalter 70,5 Jahre) (Altersverteilung siehe Abbildung 2).

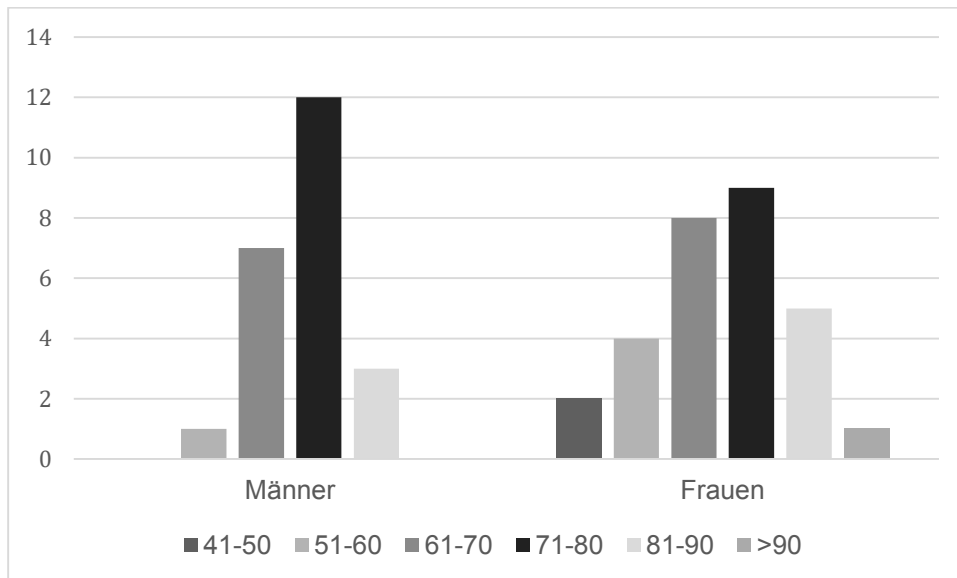


Abb.2: Altersverteilung der kurativ operierten Patienten zum Zeitpunkt der Aufnahme

#### 4.1.2. Einweisungsdiagnose

Ein Anteil von 25% Prozent der Patienten (N=13) wurden mit unklarer Beschwerdesymptomatik eingewiesen, dazu zählen unklare Gewichtsabnahme, Erbrechen, rezidivierende Oberbauchbeschwerden. 16% (N=8) der Patienten wurde bei v. a. blutendem Ulkus bei schon bekannter Anamnese zur weiteren Diagnostik und Therapie vorstellig. Zum Ausschluss Tumor bei Anämie unklarer Genese wurden 6% (N=3) zur weiteren Diagnostik eingewiesen. Weitere 43% der Patienten (N=22) wurden mit einem bereits ambulant nach Gastroskopie und histopathologisch gesichertem Magenkarzinom zur operativen Versorgung vorstellig.

Tab.2: Einweisungsdiagnose

Einweisungsdiagnose	Patientenzahl	Prozentualer Anteil
Gesichertes Magenkarzinom	22	43
Tumorausschluss bei Anämie	3	6
(Blutendes) Ulkus	8	16
Unklare Beschwerden	13	25
Zufallsbefund	5	10

#### 4.1.3. Operationsindikationen

Nach erfolgter präoperativer Diagnostik konnten 84% der Patienten (N=43) elektiv versorgt werden. Notfallinterventionen wurden bei 6% Patienten (N=3) aufgrund von unstillbarer Blutung der Ulzerationen oder Tumorperforation erforderlich. Als dringlich operativ versorgungsbedürftig wurden Patienten mit einer hochgradig bestehenden Stenose und entsprechend bestehender klinischer Symptomatik durch den Tumor eingestuft (10% der Patienten (N=5)).

#### 4.1.4. Risikofaktoren

Bei unserem Patientengut handelte es sich um Patienten mit diversen Nebenerkrankungen, häufig in Kombination auftretend, welche separat erfasst worden sind (Einteilung in kardiovaskuläre, pulmonale, hepatogene, renale Risikofaktoren, sowie Nikotinabusus, Alkoholabusus, Diabetes mellitus), so dass im Rahmen der Einstufung des perioperativen Risikos sich folgende Verteilung ergab:

Tab.3: Angabe der Risikofaktoren der kurativ operierten Patientengruppe

Risikofaktoren	Positive Anamnese	Prozentualer Anteil
Kardiovaskuläre RF	36	71
Pulmonale RF	15	29
Hepatogene RF	10	20
Nikotinabusus	12	24
Alkoholabusus	6	12
Diabetes mellitus Typ II	12	24
Renale RF	5	10

Häufig waren die Nebenerkrankungen in Kombination aufgetreten, so dass Mehrfachnennungen möglich sind. Im Vordergrund standen dabei die kardiovaskulären Erkrankungen wie arterielle Hypertonie, KHK, Herzrhythmusstörungen.

#### 4.1.5. ASA-Klassifikation

Unter Berücksichtigung der Risikofaktoren sowie der elektiven bzw. akuten Versorgungssituation ergab sich eine Verteilung der ASA-Klassifikation wie nachfolgend tabellarisch dargestellt.

Tab.4: Einteilung nach ASA-Klassifikation

ASA-Klassifikation	Zahl der kurativ operierten Patienten	Prozentualer Anteil
I	0	0
II	25	49
III	22	43
IV	4	8
Summe	51	100

Insgesamt 92,1% der Patienten waren per definitionem Patienten mit leichten oder schweren Allgemeinerkrankungen. 4 der 51 Patienten wurden der ASA-IV Klassifikation zugeordnet. Diese Patienten waren mit einer endoskopisch nicht stillbaren blutenden Ulzeration bzw. Tumorperforation vorstellig geworden.

## 4.2. Diagnostik

Nach Erhebung des Körpergewichts und der Größe des Patienten wurde der jeweilige BMI bestimmt. Dieser ist hier im Rahmen der Risikoevaluierung mit aufgeführt.

Tab.5: BMI

BMI	Männer	Prozentualer Anteil
<20	1	5
20-25	10	46
26-30	10	46
31-40	1	5
>40	0	0
BMI	Frauen	Prozentualer Anteil
<19	2	7
19-24	13	45
25-30	8	28
31-40	5	17
>40	1	3

Die Männer waren größtenteils eher normgewichtig oder leicht übergewichtig, bei den Frauen zeigte die Verteilung eher die Tendenz zum erhöhten Gewicht oder sogar deutlichem Übergewicht.

Tab.6: Korrelation Gewichtsverlust mit pT-Kategorie (TNM Klassifikation, 7.Auflage 2010)

	Patienten mit Nachweis pT1/pT2	Patienten mit Nachweis pT3/pT4
Gewichtsverlust	2	23

Von den Patienten (25/51, 49%), welche einen Gewichtsverlust (Range 2kg/2Wochen - 15kg/8Wochen) im Rahmen der Anamneseerhebung angaben, befanden sich 90% der Patienten bereits im fortgeschrittenen Tumorstadium. Es zeigte sich eine Korrelation zwischen Gewichtsverlust und pT-Kategorie.

17% der Patienten (N=7) gaben gelegentliche Blutauflagerungen im Stuhl an. Bei 18% der Patienten (N=9) ließ sich bei Aufnahme eine positive Ulkus-Anamnese erheben.

Tab.7: Symptomatik in Abhängigkeit von Tumorlokalisation

Tumorlokalisation	Anzahl	Angabe von Reflux	Angabe von Schluckstörungen
Fundus	6	4 (66%)	5 (83%)
Korpus	21	5 (24%)	4 (19%)
Antrum	19	10 (53%)	8 (42%)
Pylorus	4	1 (25%)	1 (25%)
Mehrere Bereiche	1	1 (100%)	1 (100%)
Summe	51	21 (41%)	19 (37%)

Auf Nachfrage gaben insgesamt 41% der Patienten eine Refluxsymptomatik und 37% Schluckstörungen an.

#### 4.2.1. Gastroskopie

Alle im Rahmen der Studie selektierten 51 Patienten wurden präoperativ einer Gastroskopie unterzogen. Dadurch konnte eine Aussage über Lokalisation und makroskopische Wachstumsform als erster Hinweis für die Dignität des Tumors getroffen werden.

Tab.8: Präoperativ durch die Gastroskopie beschriebene Tumorlokalisation

Tumorlokalisation	Anzahl	Prozentualer Anteil
Fundus	6	11,8
Korpus	19	37,3
Antrum	21	41,2
Pylorus	3	5,9
Mehrere Bereiche	2	3,9

#### 4.2.2 Nachweis von *Helicobacter pylori*

Der HUT-Test war nachweislich nicht bei allen Patienten dokumentiert durchgeführt worden.

Bei 29% der Patienten (N=15) war ein positiver Nachweis einer *Helicobacter-pylori* Besiedlung erfolgt, davon waren postoperativ in der histopathologischen Untersuchung noch 14% (N=7) nachweisbar.

#### 4.2.3. Endosonographie/ Sonographie

Insgesamt 36 dokumentierte Endosonographien wurden bei der Gesamtgruppe im Erfassungszeitraum durchgeführt. Darunter waren 23 Patienten, die letztendlich mit kurativer Intention operiert worden sind. Es zeigt sich eine zunehmende Zahl von Endosonographien im Zeitraum 2007-2010, da seit 2007 die endosonographische Diagnostik intensiviert durchgeführt wurde.

Tab.9: Endosonographie im Vergleich kurativ operierte Gruppe mit Gesamtgruppe

Dokumentierte Endosono	kurativ operierte Gruppe		Gesamtgruppe	
	Endosono erfolgt	Endosono nicht erfolgt	Endosono erfolgt	Endosono nicht erfolgt
alle	23 (45%)	28 (55%)	36 (36%)	65 (64%)
2003	1	3	2	6
2004	5	8	5	19
2005	1	3	1	10
2006	2	6	4	14
2007	2	7	3	8
2008	7	0	11	1
2009	3	0	4	3
2010	2	1	6	4

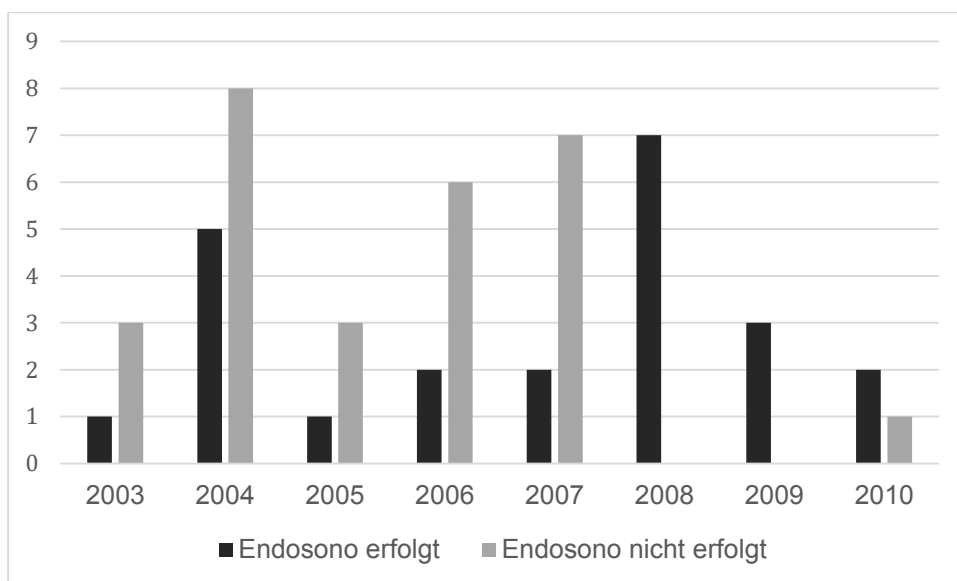


Abb.3: Endosonographische Diagnostik der kurativ operierten Gruppe

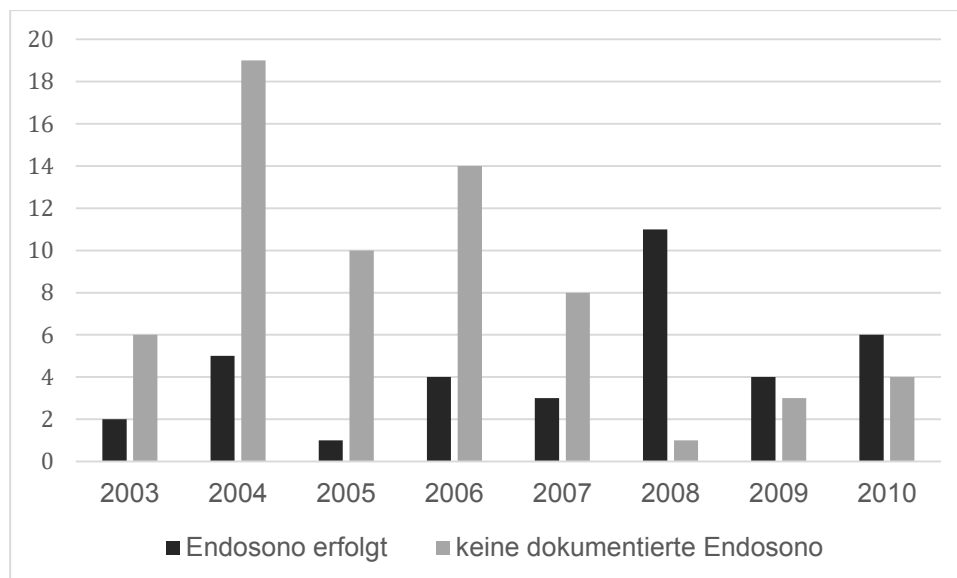


Abb.4: Endosonographien der Gesamtgruppe über den Erfassungszeitraum

Tab.10: Übereinstimmung der uT-Kategorie endosonographisch evaluiert mit der pT-Kategorie im entsprechenden Zeitraum in der kurativ operierten Gruppe

	Übereinstimmung		Keine Übereinstimmung	
2003-2006	3	30%	7	70%
2007-2010	8	66,6%	4	33,3%

Es zeigte sich eine Befundübereinstimmung von 66,6% im Zeitraum von 2007-2010 mit leicht angestiegener Patientenzahl von 10 auf 12 Patienten. Die Gesamtzahl von 22 Patienten, bei welchen ein Vergleich möglich war, resultierte aus der präoperativ neoadjuvanten Vorbehandlung eines Patienten, bei welchem postoperativ histologisch eine ypT0-Kategorie vorlag.

Nachfolgend wurden die endosonographischen Ergebnisse mit denen der postoperativ histologischen pT-Kategorie verglichen. Dabei erfolgte gesondert der Vergleich der pT-Kategorien beider TNM Klassifikationen (6. und 7. Auflage). Die beschriebenen Befunde wurden je nach Zeitraum der Erfassung entweder in die neue TNM-Klassifikation bzw. in die alte TNM-Klassifikation umgewandelt. In den endosonographischen Untersuchungen wurde im Bericht die Infiltrationstiefe des Tumors angegeben. Diese galt als Grundlage für die Einstufung der T-Kategorie.



Tab.11: Vergleich endosonographisch erhobener uT-Kategorie mit postoperativer pT-Kategorie nach TNM Klassifikation 6. Auflage (2002)

	pT1	pT2	pT3	pT4	Summe
uT1	3	0	0	0	3
uT2	1	6	0	0	7
uT3	1	7	2	1	11
uT4	0	0	1	0	1
Summe	5	13	3	1	22

Es stellte sich eine Übereinstimmung der Befunde in 11 Fällen dar. 7 Patienten, welche postoperativ histologisch als pT2 klassifiziert worden, waren im Vorfeld endosonographisch als uT3 beschrieben worden. Ein sogenanntes „overstaging“ präoperativ war bei 10 Patienten ersichtlich.

Tab.12: Vergleich endosonographisch erhobener uT-Kategorie mit postoperativer pT-Kategorie nach TNM Klassifikation 7. Auflage (2010)

	pT1	pT2	pT3	pT4	Summe
uT1	3	0	0	0	3
uT2	1	3	3	0	7
uT3	1	0	7	3	11
uT4	0	0	0	1	1
Summe	5	3	10	4	22

Nach neuer TNM-Klassifikation war bei 14 Patienten eine Übereinstimmung des endosonographischen Befundes mit der postoperativen pT-Kategorie zu verzeichnen. Bei 2 Patienten wurde eine höhere uT-Kategorie endosonographisch diagnostiziert als postoperativ histologisch nachgewiesen, 6 Patienten wurden präoperativ nach neuen Richtlinien zu niedrig eingestuft. 7 der 10 postoperativ nachgewiesenen T3-Kategorien wurden endosonographisch richtig diagnostiziert.

Bei einem Patienten war primär endosonographisch eine uT3-Kategorie beschrieben worden. Nach erfolgter neoadjuvanter Behandlung ergab sich postoperativ, wie schon zuvor beschrieben, ein ypT0-Kategorie in der histopathologischen TNM-Klassifikation. Die folgende Tabelle beschreibt die dokumentierten Sonographien, welche im Rahmen der präoperativen Diagnostik durchgeführt worden sind.

Tab.13: Ultraschalldiagnostik Vergleich kurativ operierte Gruppe mit Gesamtgruppe

Dokumentierte Sonographie Abdomen	kurativ operierte Gruppe		Gesamtgruppe	
	Sonographie erfolgt	nicht erfolgt	Sonographie erfolgt	nicht erfolgt
alle	35 (68,6%)	16 (31,4%)	74 (73,3%)	27 (26,7%)
2003	4	0	7	1
2004	10	3	20	4
2005	3	1	10	1
2006	3	1	8	10
2007	6	3	6	5
2008	6	1	9	3
2009	3	0	5	2
2010	1	2	9	1

Ca. 26,7% der Gesamtgruppe hatten keinen dokumentierten Ultraschallbefund, bei der kurativ operierten Gruppe konnte bei 31,4% der Patienten kein dokumentierter Ultraschallbefund in der Akte nachvollzogen werden.

#### 4.2.4. Computertomographie

88% der kurativ operierten Patienten (N=45) wurden präoperativ mittels einer CT des Abdomens diagnostiziert. Bei 12% der Patienten (N=6) wurde keine CT Abdomen durchgeführt, dabei handelte es sich um 6 Elektiveingriffe.

Insgesamt wurden 79% der Gesamtpatienten (N=80) einer CT-Untersuchung unterzogen.

Tab.14: Vergleich CT Abdomen Gesamtgruppe mit der kurativ operierten Gruppe

	Gesamtgruppe	davon kurativ operierte Gruppe
CT Abdomen	80	45
Keine CT Abdomen	21	6

In den erfassten Befunden wurden nicht regelhaft Aussagen zur Infiltrationstiefe getroffen.

Tab.15: Vergleich der in der CT des Abdomens nachgewiesenen Lymphknoten (cN) mit dem histopathologischen Befund (pN)

	Histologisch nachgewiesene Lymphknoten		Histologisch nachgewiesene Lymphknoten			
	pN0		pN+		gesamt	
CT N0	15	33%	11	24%	26	58%
CT N+	5	11%	14	31%	19	42%
gesamt	20	44%	25	56%	45	100%

Computertomographisch wurden in 19 Befunden pathologisch veränderte, metastasenverdächtige Lymphknoten im Abdomen beschrieben. Dabei bestätigten sich 14 Befunde in der histopathologischen Untersuchung. Von den 26 computertomographisch als lymphknotenunauffällig beschriebenen Befunden wurden dennoch bei 11 Patienten Lymphknotenmetastasen nachgewiesen.

Es ergab sich bei 29 der 45 durchgeführten Computertomographien eine komplette Übereinstimmung der Befundkonstellation.

Die Spezifität betrug 75%, die Sensitivität 56% bezüglich des Nachweises von Lymphknotenmetastasen durch die CT-Untersuchung.

#### 4.2.5. Präoperative Histologie

Bei allen Patienten der kurativen Gruppe konnte präoperativ eine Biopsie im Rahmen der Gastroskopie gewonnen werden.

Tab.16: Präoperative und postoperative Histologie, Differenzierung der Adenokarzinome nach WHO (2000)

Karzinom	präoperativ		postoperativ	
	Anzahl		Anzahl	
Adenokarzinom o.n.B.	16	31%	15	29%
Papilläres Adenokarzinom	2	4%	2	4%
Tubuläres Adenokarzinom	11	22%	12	24%
Muzinöses Adenokarzinom	0	0%	0	0%
Siegelringzellkarzinom	22	43%	22	43%

Es stellte sich lediglich eine marginale Abweichung der erhobenen pathologischen Befunde dar. Eines der Adenokarzinome ohne nähere Bezeichnung wurde postoperativ als tubuläres Adenokarzinom klassifiziert. Das Siegelringzellkarzinom war mit 22 Fällen am häufigsten vertreten.

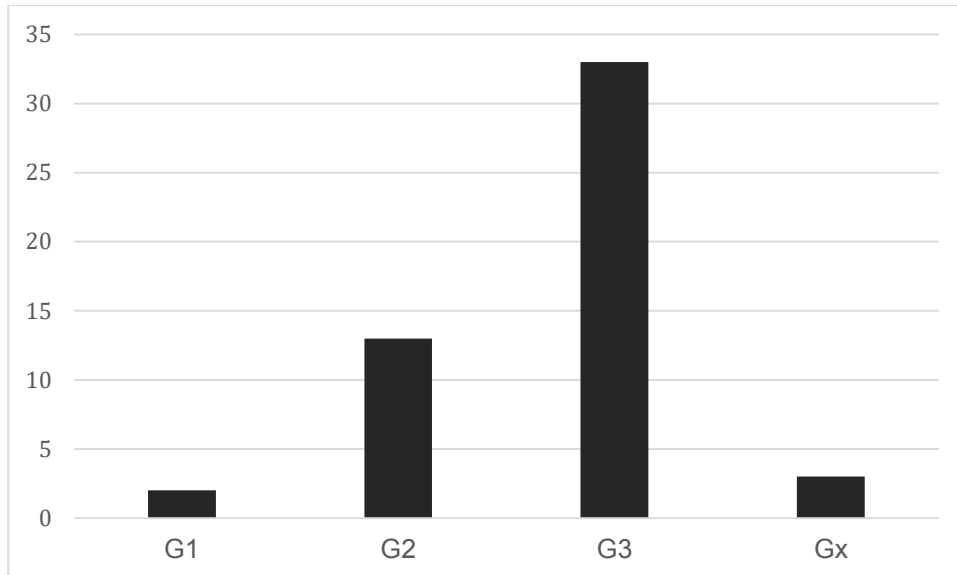


Abb.5: Präoperatives Grading der kurativ operierten Gruppe

Bei 3 Patienten war die präoperative Erhebung des Gradings nicht möglich (als GX gekennzeichnet), da bei dem Patienten im Vorfeld keine histologische Untersuchung, z.B. im Rahmen einer Notfalloperationsindikation, durchgeführt worden war.

Der Hauptanteil der Karzinome (N=33) zeigte einen schlechten Differenzierungsgrad (G3).

#### 4.3. Operative Therapie – Vergleich der Resektionsverfahren

Alle Operationen wurden von einem Team unter Leitung eines erfahrenen Operateurs und unter standardisierter anästhesiologischer Betreuung durchgeführt; die durchschnittliche Operationszeit betrug 248 Minuten (Range: 105 - 424 min), wobei die längste Operationszeit eine Gastrektomie sowie simultan die Pankreaslinksresektion und eine Splenektomie beinhaltete.

Im Einzelnen wurden verschiedene Resektionsverfahren, also die partielle oder die komplette Magenresektion, zur operativen Behandlung der Tumorerkrankungen angewandt. Nachfolgend sollen beide Resektionsverfahren bezüglich verschiedener

Aspekte verglichen werden, da diese die Entscheidung der Wahl des Verfahrens beeinflusst haben.

#### 4.3.1. Vergleich der Resektionsverfahren in Bezug auf die Tumor-Lokalisation

Bei proximal gelegenen Tumoren von Fundus und Korpus erfolgten 25 komplette und 2 partielle Magenresektionen, Tumoren des Antrums wurden am häufigsten mittels partieller Magenresektion therapiert.

Tab.17: Differenzierung der Magenresektion unter Berücksichtigung der Tumorlokalisation

Tumorlokalisation	Fundus	Korpus	Antrum	Pylorus	Multiple überlappende Bereiche
Anzahl:	6	21	19	4	1
Prozentualer Anteil an gesamten Patientengut	12 %	41 %	37 %	8 %	2 %
davon Patienten mit partieller Magenresektion	0	2	12	3	1
Prozentualer Anteil an gesamten Patientengut	0 %	4 %	24 %	6 %	0 %
davon Patienten mit kompletter Magenresektion	6	19	7	1	1
Prozentualer Anteil an gesamten Patientengut	12 %	37 %	14 %	2 %	2 %
mit D2-Lymphadenektomie	2	15	6	1	0
mit D2-/D3-Lymphadenektomie	0	2	0	0	0
mit distaler Ösophagus-Resektion erweitert	4	2	1	0	1

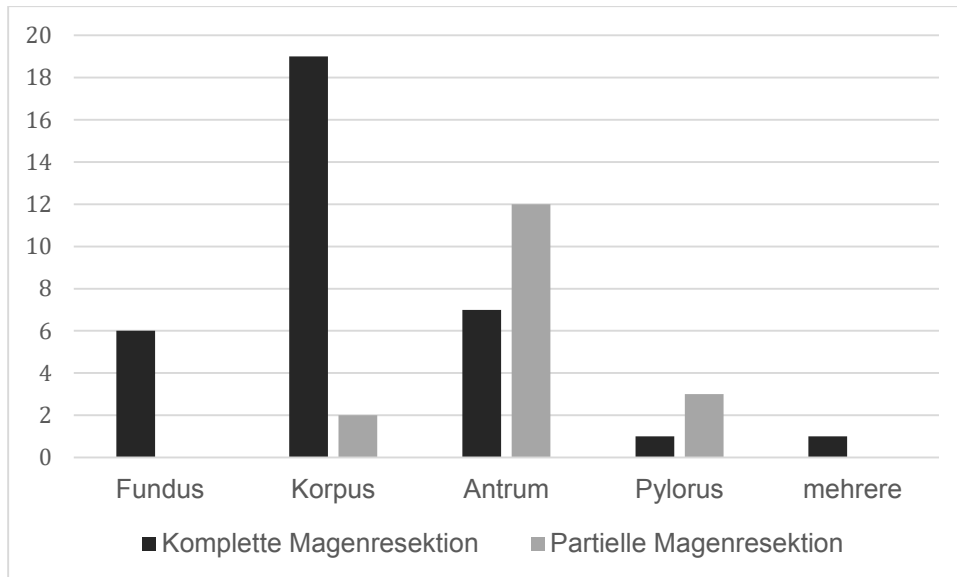


Abb.6: Vergleich der Resektionsverfahren in Abhängigkeit von der Lokalisation des Tumors

Die operative Versorgung kann noch differenzierter betrachtet werden, da die komplette Magenresektion ebenfalls mit D2-Lymphadenektomie, mit D2-, D3-Kompartimentresektion und die erweiterte Magenresektion mit Resektion des distalen Ösophagus durchgeführt wurde.

Bei Karzinomen des Korpus erfolgte am häufigsten die standardisierte Magenresektion mit D2-Lymphadenektomie. Bei intraoperativem Verdacht auf Metastasierung erfolgte die erweiterte Lymphadenektomie mit Resektion des Kompartiments D3 in 2 Fällen bei im Korpus gelegenen Karzinomen.

In 4 Fällen wurde bei Lokalisation des Karzinoms im Fundus die Erweiterung der Magenresektion durch eine distale Ösophagusresektion erforderlich.

#### 4.3.2. Vergleich der Resektionsverfahren in Bezug auf den histologischen Typ

Aufgrund der unterschiedlichen Ausbreitungs- und Metastasierungstendenzen der verschiedenen histologischen Typen der Magenkarzinome wurden diese bei der Wahl des Resektionsverfahrens berücksichtigt.

Tab.18: Resektionsverfahren in Bezug auf die Lauren-Klassifikation

	Intestinales Wachstum des Tumors		Diffuses Wachstum des Tumors		gesamt	
Gastrektomie	10	20%	24	47%	34	67%
Partielle Magenresektion	9	18%	8	16%	17	33%
Gesamt	19	37%	32	63%	51	100%

#### 4.3.3. Vergleich der Resektionsverfahren in Bezug auf UICC-Stadien

Unter Berücksichtigung der Resektionsverfahren wurden bei der Analyse der UICC Stadien nach 6. Auflage bei insgesamt 34 durchgeführten Magenresektionen 21 Patienten postoperativ anhand der ermittelten pT-, pN- und M-Kategorie ein UICC-Stadium IB und II diagnostiziert. Das häufigste UICC-Stadium bei den partiellen Magenresektionen war das Stadium IA mit 8 Patienten.

Tab.19: Resektionsausmaß im Vergleich mit postoperativem UICC Stadium 6.Auflage 2002, sowie 7. Auflage 2010

UICC 2002, 6. Auflage			UICC 2010, 7. Auflage		
	Komplette Magenresektion	Partielle Magenresektion		Komplette Magenresektion	Partielle Magenresektion
IA	1	8	IA	1	8
IB	11	1	IB	1	0
II	10	0	IIA	10	1
IIIA	3	3	IIB	10	0
IIIB	2	0	IIIA	0	1
IV	7	5	IIIB	8	2
gesamt	34	17	IIIC	1	1
			IV	3	4
			gesamt	34	17

Im Vergleich zu der 6. Auflage zeigte sich nach Berücksichtigung der 7. Auflage der eine Verschiebung der UICC-Stadien. Jeweils 10 Patienten, die operativ mittels

kompletter Magenresektion therapiert wurden, konnten dem UICC Stadium IIA bzw. IIB zugeordnet werden.

Das häufigste UICC-Stadium bei den partiellen Magenresektionen war das UICC-Stadium IA.

Nachfolgend wird Resektionsausmaß im Vergleich mit dem postoperativen UICC-Stadium (7. Auflage) noch einmal graphisch dargestellt.

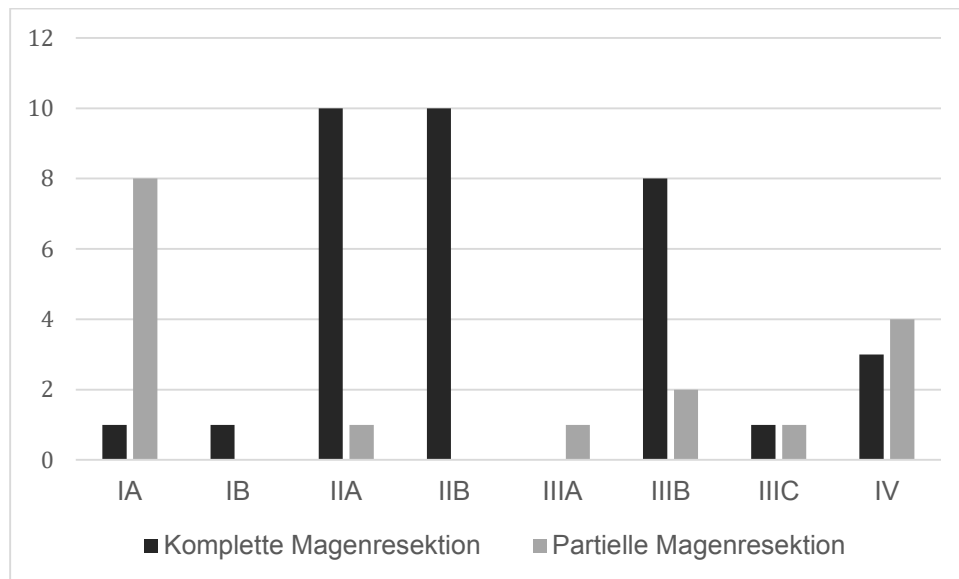


Abb.7: Resektionsausmaß im Vergleich mit postoperativem UICC Stadium (2010, 7. Auflage)

#### 4.3.4. Vergleich der Resektionsverfahren in Bezug auf die pT-Kategorie

Gastrektomiert wurden 34 Patienten. Dabei stellte sich am häufigsten nach alter TNM-Klassifikation histopathologisch mit 26 nachgewiesenen Karzinomen die pT2b-Kategorie dar, während nach neuerer Klassifikation diese Karzinome mit Infiltration der Subserosa der pT3-Kategorie zugeordnet worden sind. Ein Patient wurde im Vorfeld mittels Chemotherapie behandelt. Im Anschluss wurde eine Gastrektomie durchgeführt.



Tab.20: Resektionsverfahren im Vergleich mit pT-Kategorie

TNM-Klassifikation 6. Auflage (2002)			TNM-Klassifikation 7. Auflage (2010)		
pT	Gastrektomie	Partielle Magenresektion	pT	Gastrektomie	Partielle Magenresektion
pT1	2	9	pT1a	1	4
			pT1b	1	4
pT2a	1	1	pT2	1	1
pT2b	26	4			
pT3	4	3	pT3	26	5
pT4	0	0	pT4a	4	3
			pT4b	0	0
ypT0	1		yPT0	1	

#### 4.3.5. Vergleich der Resektionsverfahren in Bezug auf die pN-Kategorie

Nach 6. Auflage der TNM-Klassifikation wurden insgesamt 7 Patienten mit pN3-Kategorien klassifiziert, davon waren 5 Patienten gastrektomiert und 2 Patienten partiell gastrektomiert worden. Nach neuerer Klassifikation wurde aufgrund der Anzahl der betroffenen Lymphknoten die pN-Kategorie verändert. Dabei ergibt sich eine Anzahl von insgesamt 9 Patienten, welche gastrektomiert worden und postoperativ einen Nachweis einer pN3a- bzw. pN3b-Kategorie hatten. 7 Patienten wurden partiell gastrektomiert und dabei konnten 5 Patienten mit einer pN3a- und 2 Patienten mit einer pN3b-Kategorie nachgewiesen werden.

Tab.21: Resektionsverfahren im Vergleich mit pN-Kategorie

TNM-Klassifikation 6. Auflage (2002)			TNM-Klassifikation 7. Auflage (2010)		
	Gastrektomie	Partielle Magenresektion		Gastrektomie	Partielle Magenresektion
pN0	14	10	pN0	14	10
pN1	11	0	pN1	8	0
pN2	4	5	pN2	3	0
pN3	5	2	pN3a	4	5
			pN3b	5	2

#### 4.4. TNM Klassifikation Vergleich 6. und 7. Auflage

Zur Vergleichbarkeit erfolgte anhand des histopathologischen Befundes die Erfassung der TNM-Klassifikation nach der 6. und nach der 7. Auflage. Alle Patienten wurden entsprechend „nachbefundet“. Dabei bezieht sich diese Einteilung auf 50 Patienten, ein Patient wurde neoadjuvant vorbehandelt und war damit nicht gleichberechtigt vergleichbar.

Tab.22: Änderung nach Einstufung in 6. bzw. 7. TNM-Klassifikation

	6.TNM - 7.TNM	Anzahl
pT-Kategorie	pT1 - pT1a	5
	pT1 - pT1b	5
	pT2b - pT3	31
	pT2a - pT2	2
	pT3 - pT4a	7
pN-Kategorie	pN0 = pN0	24
	pN1 = pN1	8
	pN1 - pN2	2
	pN2 - pN3a	9
	pN3 - pN3a	0
	pN3 - pN3b	7
UICC	IA = IA	9
	IB = IB	1
	IB - IIA	11
	II - IIB	10
	IIIA = IIIA	1
	IIIA - IIIB	5
	IIIB = IIIB	1
	IIIB - IIIC	1
	IV - IIIB	4
	IV - IIIC	1
	IV = IV	6

#### 4.4.1. pT-Kategorie

Nach alter TNM-Klassifikation war die pT2b-Kategorie mit 61% die häufigste postoperativ histopathologische pT-Kategorie. Im Vergleich dazu war die pT3-Kategorie nach neuer Klassifikation mit 61% vertreten. Weiterhin zeigte sich im Vergleich, dass nach neuerer Klassifikation 14% der Patienten, was einer Anzahl von 7 Patienten entspricht, der pT4a-Kategorie zugeordnet wurden.

Tab.23: Gesamtverteilung der pT-Kategorien in der kurativ operierten Gruppe im Vergleich

TNM-Klassifikation 6. Auflage (2002)			TNM-Klassifikation 7. Auflage (2010)		
pT			pT		
pT1	10	20%	pT1a	5	10%
			pT1b	5	10%
pT2 a	2	4%	pT2	2	4%
pT2 b	31	61%			
pT3	7	14%	pT3	31	61%
pT4		0%	pT4a	7	14%
			pT4b	0	
ypT0	1	2%	ypT0	1	2%

#### 4.4.2. pN-Kategorie

Im Durchschnitt wurden 24 Lymphknoten (Range 7-50 Lymphknoten) im Rahmen der Operationen entfernt. Dabei lag der Mittelwert der resezierten Lymphknoten bei den Gastrektomien mit 27 Lymphknoten höher als in der Gruppe der subtotalen Resektionen mit 19 Lymphknoten. Standard war die D2-Lymphadenektomie.

Tab.24: Gesamtverteilung der pN-Kategorie der kurativ operierten Gruppe im Vergleich

TNM-Klassifikation 6. Auflage (2002)		TNM-Klassifikation 7. Auflage (2010)	
pN	Patientenzahl	pN	Patientenzahl
pN0	24	pN0	24
pN1	11	pN1	7
pN2	9	pN2	4
pN3	7	pN3a	9
		pN3b	7

In fast der Hälfte aller Fälle (47%) lag eine pN0-Kategorie vor. Durch die differenziertere Erfassung der betroffenen Lymphknotenanzahl nach der neuen TNM-Klassifikation ergaben sich unterschiedliche pN-Kategorien. In der histopathologischen Beurteilung von 7 Präparaten wurden demnach mehr als 15

metastasenpositive Lymphknoten nachgewiesen. Nach neuer TNM-Klassifikation werden diese der pN3b-Kategorie zugeordnet. In unserer Studie handelte es sich um 9 Fälle.

In der folgenden Tabelle erfolgte die Darstellung der pT-Kategorie der Magenkarzinome in Bezug auf die Lymphknotenbeteiligung.

Tab.25: Nodalstatus in Abhängigkeit von der pT-Kategorie, TNM-Klassifikation 6. Auflage (2002)

pT-Kategorie	Gesamt	N-negativ	prozentualer Anteil	N-positiv	prozentualer Anteil
pT1	10	9	90	1	10
pT2a	2	0	0	2	100
pT2b	31	12	39	19	61
pT3	7	3	43	4	57
pT4	0	0	0	0	0
ypT0	1	0	0	1	100

Bei Karzinomen der pT2b-Kategorie war bei 19 von 31 Fällen Lymphknotenmetastasen (LKM) nachweisbar gewesen. Karzinome der pT1-Kategorie waren in 9 von 10 Fällen mit tumorfreien Lymphknoten. Die Angaben bei den Kategorien pT2a und ypT0 sind aufgrund der geringen Fallzahlen nicht repräsentabel. Auch hier wurde eine separate Darstellung der älteren und neueren Auflage der TNM-Klassifikation im Vergleich durchgeführt.

Tab.26: Nodalstatus in Abhängigkeit von der pT-Kategorie, TNM-Klassifikation 7. Auflage (2010)

pT-Kategorie	Gesamt	N-negativ	Prozentualer Anteil	N-positiv	Prozentualer Anteil
pT1a	5	5	100	0	0
pT1b	5	4	80	1	20
pT2	2	0	0	2	100
pT3	31	12	39	19	61
pT4a	7	3	43	4	57
pT4b	0	0	0	0	0
ypT0	1	0	0	1	100

Es ergab sich in der Auswertung eine ähnliche Situation. Aufgrund der Verschiebung der pT-Kategorie waren 19 der 31 Patienten mit einer pT3-Kategorie LKM-positiv. Patienten der pT1a-Kategorie hatten keine Lymphknotenmetastasen. Auch in der pT1b-Kategorie waren noch 80% der Patienten Lk-metastasen-negativ. Bei dem Patienten, welcher einer neoadjuvanten Therapie unterzogen worden war, konnte zwar keine pT-Kategorie, dennoch histopathologisch ein LKM-positiver Befund nachgewiesen werden.

#### 4.5. Postoperatives Grading

In der histopathologischen Untersuchung kam bei 38 Fällen ein schlecht differenziertes Karzinom zur Darstellung. Bei einem Patienten konnte postoperativ kein Grading des Tumors erfolgen, da nach neoadjuvant durchgeführter Behandlung sich im postoperativen histologischen Präparat kein Tumor mehr nachweisen ließ bzw. ein Grading nicht mehr anwendbar ist.

Tab.27: Postoperatives Grading der kurativ operierten Gruppe

	G1	G2	G3	G4	Gx
Anzahl	1	9	38	2	1

#### 4.6. UICC-Stadien

Anhand der pT-, pN- und M-Kategorie wurden die UICC-Stadien bestimmt. Die nachfolgenden Tabellen zeigen den Vergleich zwischen alter und neuer Klassifikation.

Tab.28: Verteilung der UICC Stadien nach Klassifikation 6. Auflage (2002)

	pN0	pN1	pN2	pN3
pT1	IA 9 18%	IB 1 2%	II 0	IV 0
pT2a/b	IB 11 22%	II 9 18%	IIIA 6 12%	IV 7 14%
pT3	II 1 2%	IIIA 0	IIIB 2 4%	IV 4 8%
pT4	IIIA 0	IV 0	IV 0	IV 0

Der Patient mit der postoperativen ypT0-Kategorie und nachgewiesenen Fernmetastasen und damit Stadium UICC IV ist in der gewählten Darstellung nicht erfasst.

Es zeigt sich, dass nach alter Klassifikation das UICC-Stadium IB sowie IV die häufigsten waren. Das UICC-Stadium IB setzte sich in unserer Studie aus einer pT1N1-Kategorie und 11 Patienten (insgesamt 24%) mit einer pT2a/b und pN0-Kategorie zusammen. Im Vergleich zur 7.Auflage waren im UICC-Stadium IV deutlich mehr Patienten (22%) vertreten.

Tab.29: Verteilung der UICC Stadien nach Klassifikation 7. Auflage (2010)

	pN0	pN1	pN2	pN3 a/b
pT1a/b	IA 9 18%	IB 1 2%	IIA 0	IIB 0
pT2	IB 0	IIA 0	IIB 1 2%	IIIA 1 2%
pT3	IIA 11 22%	IIB 8 16%	IIIA 0	IIIB 9 18%
pT4a	IIB 1 2%	IIIA 0	IIIB 1 2%	IIIC 2 4%
pT4b	IIIB 0	IIIB 0	IIIC 0	IIIC 0

In 6 Fällen wurden Fernmetastasen und damit ein UICC-Stadium IV festgestellt, welche aufgrund der gewählten Darstellung nicht in der Tabelle ersichtlich sind. Ein Patient mit der pT-Kategorie ypT0 hatte ebenfalls aufgrund einer Fernmetastase ein UICC Stadium IV, so dass insgesamt 7 Patienten dem UICC-Stadium IV angehörten. Das am häufigsten vertretene UICC-Stadium war Stadium IIA mit 22% (N=11), welche alle eine Kombination pT3- und pN0-Kategorie hatten.

#### 4.7. Histologische Klassifikation

Im Rahmen der Klassifikation nach Laurén ergab sich eine Verteilung von 32 diffusen und 19 intestinalen Wachstumstypen.



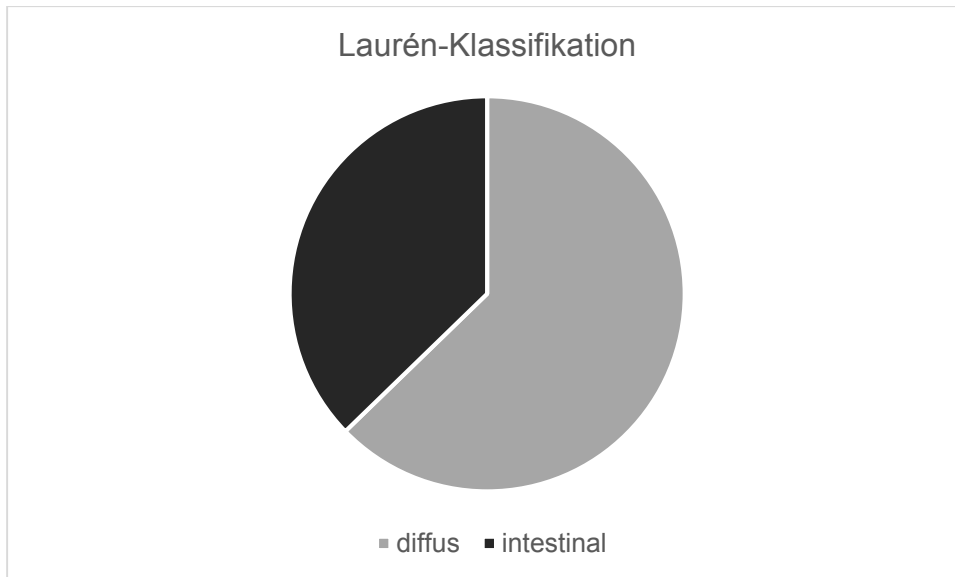


Abb.8 Klassifikation der Wachstumstypen der Karzinome nach Laurén

Betrachtet man die Verteilung der histologischen Klassifikation nach WHO, so konnte in 22 Fällen (43%) ein Siegelringzellkarzinom nachgewiesen werden. Das Adenokarzinom ohne nähere Bezeichnung wurde in 15 Fällen (29%) nachgewiesen. Weiterhin konnte zwischen papillären (N=2, 4%) und tubulären (N=12, 24%) Adenokarzinomen unterschieden werden.

#### 4.8. Postoperative 30-Tage-Letalität

Von den insgesamt 51 kurativ partiell Magen-resezierten bzw. gastrektomierten Patienten verstarben 5 der Patienten in den ersten 30 postoperativen Tagen. Das entspricht einer 30-Tage-Letalitätsrate von 9,8 %. Die Patienten waren 76, 77, 80, 83 und 91 Jahre (im Mittel 81,4 Jahre) alt. Dabei waren 3 der 5 Patienten gastrektomiert worden. In der histopathologischen Untersuchung wurden 2 diffuse und ein intestinales Magenkarzinom nachgewiesen. Die beiden anderen Patienten waren einer partiellen Magenresektion unterzogen worden, jeweils mit einmal dem Nachweis eines diffusen und intestinalen Magenkarzinoms. 4 der Patienten zeigten ein fortgeschrittenes Tumorstadium. Dabei konnte nach neuerer TNM-Klassifikation dreimal die pT3-Kategorie und einmal pT4a-Kategorie nachgewiesen werden. Bei dem 5. Patienten (91 Jahre) wurde eine pT1a-Kategorie nachgewiesen; eine partielle Magenresektion war erfolgt.

#### 4.9. Überlebenszeiten

Aufgrund eigener Nachkontrollen oder Nachforschung konnte von 50 (98%) der Patienten der weitere Verlauf bezüglich Überlebenszeiten erhoben werden.

20 der insgesamt 51 Patienten hatten im Beobachtungszeitraum die 5 - Jahres - Überlebenszeit erreicht.

Der Patient, welcher nicht nachverfolgt werden konnte, hatte folgende Verteilung der pT und pN-Kategorie: pT2b, pN3, UICC IV (bzw. neu: pT3, N3, UICC IV). Ein weiterer Patient war nach neoadjuvanter Behandlung postoperativ der Kategorie ypT0 Kategorie zugeordnet worden, so dass auch dieser in die weiteren Berechnungen nicht mit einbezogen wurde.

Somit bezieht sich die Prozentzahl der Überlebenszeit auf 49 Patienten insgesamt.

Tab.30: 5JÜR in Abhängigkeit von pT, pN, UICC nach Einteilung in die TNM-Klassifikation 6. Auflage (2002)

TNM-Klassifikation 6. Auflage (2002)					
pT-Kategorie		pN-Kategorie		UICC	
pT1	6/10 60%	pN0	15/23 65%	IA	5/9 56%
pT2a	0/2 0%	pN1	3/11 27%	IB	9/12 75%
pT2b	12/30 40%	pN2	1/9 11%	II	3/10 30%
pT3	2/7 29%	pN3	1/6 17%	IIIA	1/6 17%
pT4	0/0			IIIB	0/2 0%
				IV	2/10 18%

Es zeigt sich, dass die besten Überlebensraten bei den Patienten mit der Kategorie pT2b (40%), pN0 (65%) und UICC-Stadium IB (75%) erreicht werden konnten.

Nachfolgend wurde die Konstellation der Überlebensraten nach Einteilung der Patientendaten nach der neuen TNM-Klassifikation erstellt.

Auch im Rahmen dieser Analyse wurden die beiden o.g. Patienten ausgeschlossen.

Tab.31: 5JÜR in Abhängigkeit von pT, pN, UICC nach Einteilung in die TNM-Klassifikation 7. Auflage (2010)

TNM-Klassifikation 7. Auflage (2010)					
pT-Kategorie		pN-Kategorie		UICC	
pT1a	2/5 40%	pN0	15/23 65%	IA	5/9 55%
pT1b	4/5 80%	pN1	3/9 33%	IB	1/1 100%
pT2	0/2 0%	pN2	0/2 0%	IIA	8/11 73%
pT3	12/30 40%	pN3a	1/9 11%	IIB	3/10 30%
pT4a	2/7 29%	pN3b	1/6 17%	IIIA	0/1 0%
pT4b	0/0			IIIB	2/10 20%
				IIIC	0/2 0%
				IV	1/5 20%

Nach der neuen TNM-Klassifikation erzielten die Patienten mit der Kategorie pT1B (80%), pT3 (40%), pN0 (65%), pN1 (33%) sowie UICC-Stadium IIA (73%) die besten 5-Jahres-Überlebensraten.

In der nachfolgenden Tabelle wurde in Abhängigkeit verschiedener Variablen die Überlebensanalyse für den Beobachtungszeitraum von 5 Jahren dargestellt.

Tab.32: Univariate Überlebensanalyse

Variable	Gesamtzahl	5JÜ erreicht
Geschlecht		
Mann	22	8 (36%)
Frau	27	12 (44%)
Alter		
≤ 60	7	5 (71%)
≤ 70	14	7 (50%)
> 70	28	8 (29%)

Resektionsverfahren		
Partielle Gastrektomie	16	5 (31%)
Gastrektomie	33	15 (45%)
Laurén-Klassifikation		
Intestinal	18	5 (28%)
Diffus	31	15 (48%)
Lokalisation		
Fundus	6	1 (17%)
Korpus	20	12 (60%)
Antrum/Pylorus	22	7 (32%)
Mehrere Bereiche	1	0

Die blaue Kurve stellt den Überlebensverlauf für die Männer, die grüne Kurve für die Frauen dar.

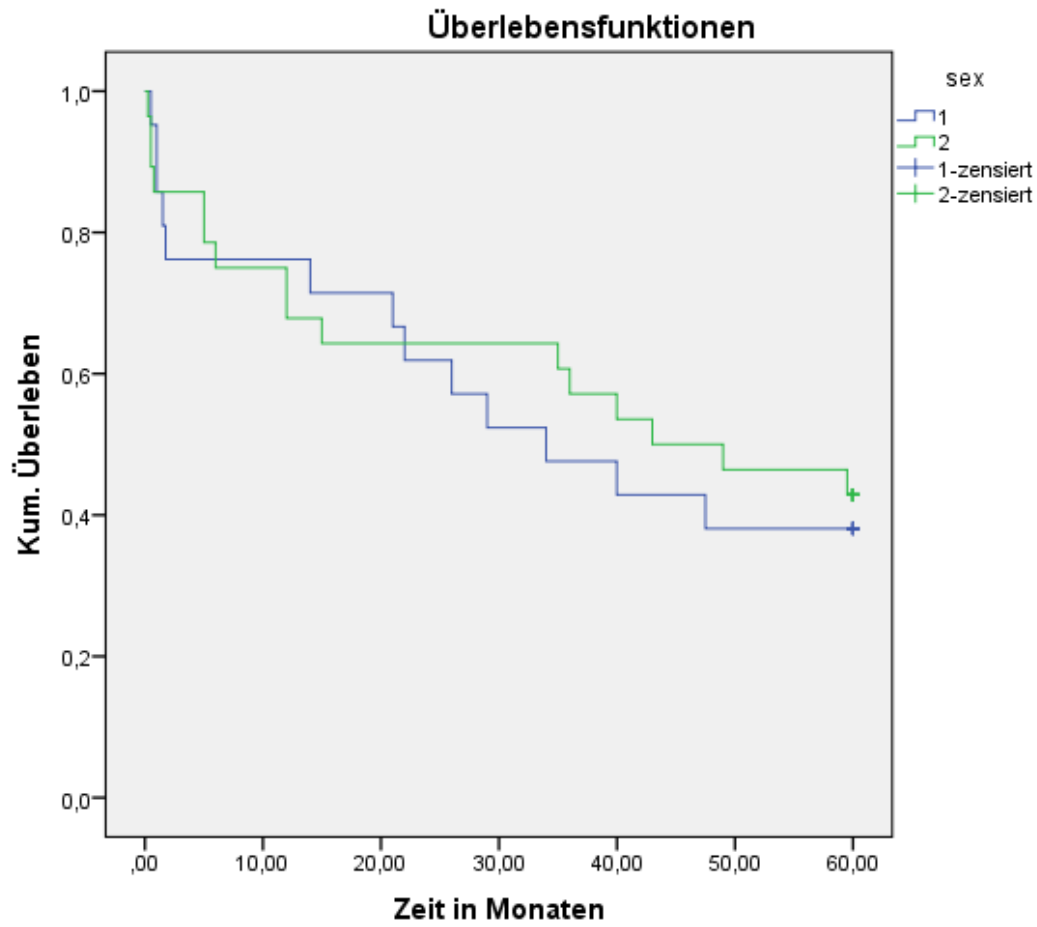


Abb.10: Kaplan-Meier-Überlebenskurve geschlechtsbezogen

## **5. Diskussion**

Die Aufmerksamkeit sollte bei einer immer noch hohen Inzidenz von Magenkarzinomen auf der fortwährenden Verbesserung der Vorsorge, Diagnostik und Therapie liegen. Nicht alle Patienten werden an High-Volume- Zentren operativ versorgt. Umso wichtiger ist es, einen entsprechend hohen Standard der Diagnostik und Therapie auch an kleinen Krankenhäusern zu etablieren und im Verlauf nachzuweisen.

Vor Beginn der Diskussion der einzelnen Ergebnisse sollen vorerst einige Limitationen der vorliegenden Arbeit betrachtet werden.

Es handelte sich bei dieser Doktorarbeit um eine monozentrische, retrospektiv erhobene Analyse.

Ein Problem der Auswertung der Patientendaten stellte die geringe Gesamtfallzahl dar. Trotz des Beobachtungszeitraumes von 8 Jahren (2003-2010) betrug nach Einsetzen der Ausschlusskriterien die Anzahl der an Magenkarzinomen kurativ operierten Patienten 51.

Vergleichbare Probleme, wenn auch nicht im gleichen Ausmaß, wurden auch bei anderen Studien beobachtet. In einer Studie von Siewert [Siewert et al. 1998] zeigte sich bei der Untersuchung der initial groß erscheinenden Fallzahl von 1564 untersuchten Patienten, dass diese in einem Zeitraum von 4 Jahren aus 19 Zentren zusammengetragen worden waren. Damit handelte es sich im Mittel um ca. 20 Patienten je Klinik und Jahr. Die Auswertung erfolgte 2015 nach abgeschlossenem Auswertungszeitraum mit Follow-up von 5 Jahren nach operativem Eingriff.

Alle Daten wurden aus teilweise digitalisierten und größtenteils nicht digitalisierten Akten erhoben, auf deren Richtigkeit sich bei der Bearbeitung verlassen wurde.

### **Diagnostik**

Alle im Rahmen der Studie selektierten Patienten wurden vor der Operation gastroskopiert. Standardmäßig wurden mindestens 8 Biopsien im Rahmen der Gastroskopie aus den malignomverdächtigen Arealen entnommen [Moehler et al. 2011]. Die initial angegebene Tumorlokalisierung stimmte zu 92%, und die initial bestimmte Histologie stimmte ebenfalls zu 92% mit der postoperativen histopathologischen Untersuchung überein (Tabelle 17). Dabei war ein Patient

präoperativ chemotherapiert worden, der Primärtumor war postoperativ nicht mehr nachweisbar gewesen.

Im Rahmen der Untersuchung erfolgte in unserer Klinik bei 29% aller Patienten der „HUT-Test“, welcher zur Detektion der Helicobacter Besiedlung der Magenschleimhaut dient und bei 27% der Patienten einen positiven Nachweis erbrachte. Dies spielte insofern eine Rolle, da dem Helicobacter pylori eine wichtige Rolle in der Pathogenese des Magenkarzinoms zugesprochen wird (Uemura et al. 2001).

Im Rahmen der Einführung des Darmzentrums 2007 und einem neuen erfahrenen Untersucher stieg die Anzahl der Endosonographien und es zeigte sich eine Verbesserung der Korrelation der Tumoreinstufung zum postoperativ ermittelten histopathologischen Korrelat.

Im gesamten Zeitraum wurde deutlich, dass von den insgesamt 101 Patienten 36% (N=36) überhaupt endosonographiert worden waren. Dabei waren im Vergleich in der Zeit von 2003-2006 20% der Patienten (N=12) endosonographiert wurden, bei 80% der Patienten (N=49) war keine Endosonographie durchgeführt oder dokumentiert.

Im darauffolgenden Zeitraum von 2007-2010 hingegen stellte sich das Verhältnis folgendermaßen dar: 60% der Patienten (N=24) waren einer endosonographischen Untersuchung unterzogen worden, während 40% Patienten (N=16) diesbezüglich keine Dokumentation aufwiesen.

Genauer betrachtet waren die kurativ zu operierenden Patienten in den Jahren 2008 und 2009 zu 100% endosonographiert worden. Die Etablierung zum Darmzentrum 6/2007 hatte erst in der 2. Jahreshälfte eine Zunahme der endosonographischen Untersuchung als Auswirkung, insgesamt war die Zahl der nicht Endosonographierten im Jahr 2007 mit über 70 % zu verzeichnen. Um die Dynamik in der Verbesserung der Qualität der Befunde mit Zeitpunkt der Zertifizierung zum Darmzentrum 2007 und Standardisierung der Endosonographischen Untersuchung durch einen erfahrenen Untersucher aufzuzeigen, wurden die Übereinstimmungen der Endosonographischen Befunde mit dem histopathologischen Ergebnis über die Zeiträume 2003-2006 und 2007-2010 aufgeteilt. Dabei ergab sich im ersten Zeitraum eine korrekte Angabe der T-Kategorie in 30% (3/10) der Fälle, während danach in 67% der Fälle (8/12) eine korrekte T-Kategorie angegeben wurde.

2010 waren die Patienten alle im Rahmen von Notfallindikationen einer operativen Therapie zugeführt worden, so dass hier keine Untersuchung diesbezüglich im Vorfeld durchgeführt worden war.

Im Vergleich der präoperativ erhobenen uT Kategorien mit den histologisch gesicherten pT-Kategorien nach der TNM Klassifikation 2002, 6. Auflage war eine Übereinstimmung der Befunde in 50% (N=11/22) der Fälle gegeben. In 46% (N=10) Fällen war ein Overstaging des Befundes erfolgt, in 5% (N=1) ein Understaging.

Es zeigte sich, dass die T-Kategorie ähnlich wie bei der CT eher überschätzt wurde. Tsendsuren et al. [Trendsuren et al. 2006] beschrieben in ihrer Studie als Hauptursache für das Overstaging die Verdickung der Magenwand, begründet auf einer perifokalen Entzündungsreaktion und einer damit verbundenen schwierigen Darstellbarkeit der Serosa. Eine weitere Studie [Puli et al. 2008] belegt, dass ein „Understaging“ der Tiefe der Invasion und ein „Overstaging“ der Lymphknotenbeteiligung aufgrund der Entzündungsreaktion auftritt. Damit bestätigt sich die Erkenntnis, dass eine Unterscheidung zwischen entzündlich und tumorös veränderten Lymphknoten schwierig ist.

Im Vergleich der uT-Kategorien mit der TNM-Klassifikation (2009) hingegen standen endosonographisch beschriebene Infiltrationstiefen und letztlich nachgewiesene histopathologische Tumorinfiltrationstiefe deutlich häufiger in einer direkten Korrelation. Hier war eine Übereinstimmung in 63% (N=14/22) der Patienten vorhanden.

Im Vergleich mit denen von Kwee und Kwee [Kwee, Kwee 2007] verglichenen verschiedenen Studien mit nachgewiesener Genauigkeit der Endosonographie bezüglich der Beschreibung der T-Kategorien zwischen 65% und 92% waren die erhaltenen Ergebnisse mit 63% noch unterhalb des Studiendurchschnittes und damit verbesserungsbedürftig.

In unserer Untersuchung waren nach Beurteilung nach der neuen TNM Klassifikation 2009 27% (N=6) der Patienten bezüglich ihrer T-Kategorie eher unterschätzt worden, während 9% (N=2) als zu hoch eingestuft waren.

Eine besondere Auswirkung zeigte sich bei der Einteilung in T2 und T3 Tumoren. Hier ist vorstellbar, dass die endosonographische Differenzierung zwischen T2b- und T3-Kategorie nach der alten Klassifikation schwieriger vorzunehmen war als zwischen T2- und T3-Kategorie nach der neuen Klassifikation, nach welcher hier der Unterschied



zwischen Infiltration der Muscularis propria und Infiltration der Subserosa möglicherweise besser darstellbar ist.

Im Rahmen der endosonographischen Untersuchung ergaben sich sehr undifferenzierte Angaben zu Lymphknotenveränderungen, so dass hier auf eine weitere Analyse verzichtet wurde. Bezüglich der Detektion der Lymphknotenmetastasen ist das Verfahren wohl eher als unspezifisch einzustufen. Die Genauigkeit der Lymphknotenbeteiligung oder der Detektion von Lymphknotenmetastasen betrug in der Studie von Tsendsuren et al. [Trendsuren et al. 2006] 100% (17/17) für N0 und 42% (10/24) für N+ sowie 66% (27/41) insgesamt. In der Literatur war in einer Studie mit 309 Patienten beschrieben, dass je größer der Tumor im Ausmaß und je größer die Infiltrationstiefe, desto ungenauer war die angegebene Lymphknotenkatgorie [Lee et al. 2012].

Die Abdomensonographie wurde in der Gesamtgruppe in nur 69% bzw. in 73% der kurativ operierten Patienten präoperativ im Rahmen des Stagings durchgeführt.

Der relativ zeitintensive, aber meist allseits verfügbare Ultraschall sollte ein unterstützendes Schnittbildverfahren zur Beurteilung der Invasionstiefe des Tumors in der Magenwand sowie der umliegenden Lymphknoten sein. Weiterhin hat sich insbesondere die Sensitivität aber auch die Spezifität der Ultraschalluntersuchung der Leber auf metastatische Veränderungen mit der Einführung der Echtzeit-Kontrastmittel-unterstützten-Sonographie (CEUS) weiter verbessert und ist durchaus vergleichbar mit den Ergebnissen in der Computertomographie. Dies haben verschiedene Studien belegt [Larsen 2010].

Bezüglich der Detektion von Lymphknotenmetastasen spielt die CT grundsätzlich eine etwas größere Rolle [Kwee, Kwee 2007].

Bei der computertomographischen Untersuchung und Befundung wurden Lymphknoten größer oder gleich 1 cm als pathologisch gewertet.

Eine genaue N-Kategorie ließ sich nicht differenziert darstellen, weil im CT-Befund entweder einzelne oder mehrere verdächtige oder sicher metastatisch veränderten Lymphknoten > 1cm beschrieben wurden. Entsprechend war die Auswertung anhand metastasenverdächtig lymphknotenpositiver bzw. –negativer Befunde im CT im Vergleich mit dem histopathologischen Befund erfolgt.

Von den insgesamt 45 Patienten der kurativ operierten Gruppe, welche präoperativ im Rahmen des Stagings einer CT-Untersuchung unterzogen wurden, waren in 19

Befunden pathologisch veränderte Lymphknoten beschrieben worden. Davon bestätigten sich 73% (n=14) der Befunde in der histopathologischen Untersuchung. Von den 26 computertomographisch als „lymphknotenunauffällig“ beschriebenen Befunden wurden dennoch bei 42% (n=11) der Patienten Lymphknotenmetastasen nachgewiesen.

Es ergab sich bei 29 der 45 durchgeführten Computertomographien eine komplette Übereinstimmung der Befundkonstellation bezüglich Vorhandenseins von Lymphknotenmetastasen (64%).

In einer aktuellen südkoreanischen Studie [Hwang et al. 2010] konnte bezüglich der Staging-Genauigkeit eine geringfügige Überlegenheit der Endosonographie mit einer Übereinstimmung der Befunde von 66% gegenüber einer Genauigkeit von 62,8% im Rahmen der CT-Untersuchung nachgewiesen werden.

Dies erscheint nachvollziehbar, wenn man bedenkt, dass grundsätzlich in der CT Läsionen ab einer Größe von 3mm detektiert werden können, wobei jedoch keine sichere Aussage über die Dignität sowie Spezifität gemacht werden können. Das heißt, je kleiner die Läsionen sind, die erfaßt werden, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, auch nicht pathologisch, sondern eher reaktiv-entzündlich veränderte Lymphknoten zu erfassen. Die schon zitierte systematische Metaanalyse von Kwee und Kwee 2007 zeigte, dass kein Verfahren eine verlässliche Aussage zum Lymphknotenbefall leisten kann.

Allerdings bezüglich der Detektion von Lebermetastasen gilt die CT als Methode mit der höchsten Sensitivität [Wang, Chen 2011]. Laut S3 Leitlinie wird aufgrund der nicht befriedigenden Resultate das Ergebnis des präoperativ erhobenen Lymphknotenstatus nicht mit in die Therapieentscheidung einbezogen.

### **Einfluss von Alter und Geschlecht auf die Prognose**

In der vorliegenden Studie betrug die 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate der mit kurativen Ansatz operierten Patienten 41%. In der Studie von Wang [Wang et al. 2011] betrug im Vergleich dazu die 5JÜR 50,6%. Siewert [Siewert et al. 1998] beschrieb eine 5-JÜR von 44%. In einer neueren Studie von Sung [Sung et al. 2017] wurde sogar eine Überlebensrate von 69,6% beschrieben. Diese Studie umfasste 1435 Patienten mit einem mittleren Alter von 56,7 Jahren. Dagegen waren in unserer Studie 57% der Patienten zum Operationszeitpunkt 70 Jahre und älter und 14% jünger oder gleich 60

Jahre alt. In der Studie von Sung [2017] waren die pT-Kategorien nicht beschrieben, so dass man keine sichere Aussage über die Vergleichbarkeit der Studie mit unserem Patientengut treffen kann. Es handelt sich hier um jüngere Patienten mit bezüglich der Stadien möglicherweise nicht so weit fortgeschrittenen Tumoren.

Die relative 5JÜR betrug laut RKI 2009 - 2010 33%, diese bezog sich allerdings auf alle Patienten mit einem diagnostizierten Magenkarzinom, nicht nur auf die operativ versorgten Patienten.

Betrachtet man die Verteilung bezüglich des Geschlechtes, so stellt man fest, dass unser Patientengut etwas mehr Frauen als Männer umfasste (22 Männer versus 27 Frauen). Wenn man bedenkt, dass laut RKI das Verhältnis von neu aufgetretenen Karzinomen von Männern und Frauen 2010 1,4 betrug, so würde man auch bei den operativ versorgten Patienten ein ähnliches Verhältnis erwarten. In der Studie von Ahn [Ahn et al. 2010] wurde bei einer Gesamtzahl von 9998 operierten Patienten sogar ein Verhältnis von männlichen und weiblichen Patienten von 2,1:1 nachgewiesen.

Somit ist in dieser Studie aufgrund der niedrigen Patientenzahl von einem Norm - abweichenden Patientenverhältnis auszugehen.

Die Überlebensrate der Frauen war mit 44% etwas höher als die der Männer mit 36%. In anderen Studien war die Überlebensrate von Männern und Frauen nahezu gleich (50,8 % bei den Männern, 50,3% bei den Frauen [Wang et al 2011]). Über den Einfluss des Geschlechtes auf das postoperative Überleben wurde bisher selten in der Literatur berichtet.

### **Einfluss von Tumorlokalisierung auf die Prognose /Resektionsverfahren**

Im Vergleich mit anderen Untersuchungen, wonach etwa 31% der Karzinome im distalen Magen-Drittel lokalisiert sind [Siewert et al. 1998, Cuschieri et al. 1999], war der Anteil der Karzinome im distalen Magendrittel prozentual etwas höher. Möglicherweise hat auch der Ausschluß der Tumoren des ösophagogastralen Übergangs zu einer relativ höheren Verteilung der Karzinome im distalen Magendrittel geführt. Es wurde aber auch von anderen Autoren eine ähnliche Verteilung der Tumorlokalisierung mit Hauptanteil im distalen Magendrittel wie in dieser Studie beschrieben [Kim et al. 2008, Di Leo et al. 2007].

Bei Tumorlokalisierung im Antrum konnten 63% der Patienten partiell magenerhaltend operiert werden, während 37% der Patienten einer Gastrektomie unterzogen worden.

War der Tumor im Pylorus lokalisiert, so zeigte sich eine Verschiebung zu Gunsten der partiellen Magenresektion (66%) im Vergleich zur Gastrektomie (33%). Dies entspricht der Studienlage [Davies, Johnston 1998] sowie den Empfehlungen der S3 Leitlinie 2011.

Die Tumorlokalisierung muss als unabhängiger prognostischer Faktor hinsichtlich Überlebenszeit gewertet werden. Proximal gelegene Tumoren haben eine wesentlich schlechtere Prognose als die weiter distal gelegenen [van Krieken et al. 2001]. Auch Wang et al. [Wang et al. 2010] konnte bei den proximal gelegenen Tumoren eine schlechtere Überlebensrate nachweisen als bei den distal gelegenen Tumoren.

Der Unterschied der 5JÜR war in dieser Studie am auffälligsten zwischen der Lokalisation des Karzinoms im Korpus und im Antrum/Pylorus. Während bei Lokalisation des Karzinoms im Korpus bei einer Gesamtzahl von 20 Patienten 60% die 5JÜR erreichten, galt dies bei Tumorlokalisierung im Antrum und Pylorus (Gesamtzahl 22 Patienten) nur für 32%. Dies entspricht nicht den o.g. Aussagen.

Im Vergleich der UICC-Stadien nach der 7. Auflage der TNM-Klassifikation war die Verteilung folgende: Korpuskarzinome: 1 x IA, 5xIIA, 8xIIB, 5xIIIB, 1xIV; Antrumkarzinome: 8xIA, 1xIB, 3xIIA, 1xIIB, 1xIIIA, 3xIIIB, 2xIIIC, 3xIV. Es zeigte sich eine etwas höhere Rate an fortgeschritten lymphogener Metastasierung bei den Patienten mit einem distal gelegenen Magenkarzinom.

### **Einfluss von Histologie auf Prognose/Resektionsverfahren**

Aufgrund der Ausbreitungstendenz der Tumoren wurde, unterteilt nach ihrem histologischen Typ, eine entsprechend hohe Wahrscheinlichkeit des Erreichens tumorfreier Absetzungsränder bei Einhaltung der Sicherheitsabstände von 8 bei diffusen bzw. 5 cm bei intestinalen Tumoren beschrieben worden [Catalano et al. 2005].

Die Berücksichtigung der histologischen Klassifikation nach Laurén spiegelt sich wider bei der Festlegung des Resektionsausmasses der kurativ operierten Patienten. Dabei zeigte sich die Rate der Gastrektomien in der Gruppe der diffusen Magenkarzinome deutlich höher (75%) als in der Gruppe der intestinalen Magenkarzinome (53%).

Im Vergleich konnten 47% der intestinalen und 25% der diffusen Karzinome partiell magenerhaltend reseziert werden.

Patienten mit einer nach histologischen Klassifikation diffusem Karzinom hatten eine 5JÜR von 48% im Vergleich zum intestinalen Karzinom mit 28%. Dabei muss

berücksichtigt werden, dass insgesamt 31 Patienten mit einem diffusen Karzinom und 18 mit einem intestinalen Karzinom in den Berechnungen berücksichtigt waren. Typischerweise stellt sich in den Studien eher ein Verhältnis zugunsten des intestinalen Karzinoms [Zheng et al 2007, Wang et al 2017], dennoch zeigt sich in einer Studie von Qiu [Qiu et al 2013] bei einer Patientenkohorte von 805 Patienten eine ähnlich abweichende Verteilung wie in dieser Studie: 49,2% der Patienten hatten ein diffuses, 43,7% der Patienten ein intestinales Karzinom. Bei den verbliebenen Patienten war ein Mixed-Typ Karzinom beschrieben.

Patienten mit einem diffusen Karzinom hatten im Studienvergleich eine schlechtere Prognose [Yamashita, Sakuramoto 2009, Qiu et al 2013]. Bei der überwiegenden Anzahl der diffusen Karzinome mit schlechterer Prognose in dieser Studie kann dies eine der Ursachen für die insgesamt schlechtere 5JÜR sein.

### **Einfluss von TNM auf Prognose/ Resektionsverfahren**

Im gesamten Patientengut (TNM-Klassifikation der 6. Auflage) waren Tumoren der Kategorie pT2b mit 31 Fällen (61%) am häufigsten, welche nach neuer Klassifikation eine Zuordnung der Kategorie pT3 erfahren hatten.

Das angewandte chirurgische Resektionsverfahren war in diesen beiden Kategorien zu 84% die Gastrektomie gewesen. Die 7 (14%) ursprünglich Kategorie pT3 angehörenden, nach neuer Klassifikation der Kategorie pT4a zugeordneten Patienten wurden in 4 Fällen gastrektomiert und in 3 Fällen partiell gastrektomiert. Nach 6.TNM-Klassifikation war sowohl die Gastrektomie als auch die partielle Magenresektion in den pT-Kategorien pT1-pT3 erfolgt. Nach 7. TNM-Klassifikation war die Gastrektomie und die partielle Magenresektion in den pT-Kategorien pT1-pT4a durchgeführt worden. Tumoren der Kategorien pT4 bzw. neu pT4b waren nicht mehr unter kurativen Ansatz operativ versorgt worden. Im Vergleich dazu waren in der Studie von Siewert [Siewert et al 1998] 7,9% der Patienten mit T4 operativ versorgt worden.

7 Patienten wurden nach 6. TNM-Klassifikation in die pN3-Kategorie eingestuft. Nach 7. TNM-Klassifikation und damit anhand der Anzahl der befallenen Lymphknoten differenzierteren pN-Kategorie wurden 9 Patienten der pN3a- und 7 Patienten der pN3b-Kategorie zugeordnet.

Der Lymphknotenstatus hatte dann einen Einfluss auf das Resektionsausmaß, wenn im Rahmen der Diagnostik ein Hinweis auf lymphogene Metastasierung besteht, welche eine partielle Resektion nicht möglich machte.

Bezüglich der Differenzierung in die unterschiedlichen N-Kategorien scheint eine genauere Einteilung, spezifiziert durch die Anzahl der befallenen Lymphknoten, in der 7. TNM-Klassifikation [Sobin, Gospodarowicz et al. 2009, Wittekind, Meyer 2010] möglich. Da die Anzahl der in den Studien angegebenen entnommenen Lymphknoten zum Teil stark divergiert, war zu überlegen, ob im Rahmen der weiteren Verbesserung der Tumorklassifikation nicht ein Verhältnis zwischen resezierten und Lymphknotenmetastasen-positiven Lymphknoten in die Kategorisierung einfließen sollte [Zeng et al. 2013, Asoglu et al. 2009, Xu et al. 2009, Kim, Yang 2009].

Es beschrieben bereits Siewert et al. [Siewert et al. 1998] in einem prospektiven Multicenter Studie, dass ein Verhältnis von größer als 20% von resezierten Lymphknoten und den davon metastasenbefallenen Lymphknoten der wichtigste unabhängige prognostische Faktor ( $P < 0,0001$ ), gefolgt von der kompletten Resektion ( $P < 0,0001$ ) und der T-Kategorie ( $P < 0,0001$ ), ist. Adachi [Adachi et al. 2000] beschrieb ebenso die Anzahl der metastasenpositiven Lymphknoten als wichtigsten prognostischen Faktor. Er differenzierte hier insbesondere lokalisationsbezogen die Lymphknoten der Stationen 7-9 als die am aussagekräftigsten bezüglich der 5-Jahres-Überlebensrate (0-1 metastasenpositiver Lymphknoten 62% 5JÜR, mehr als 2 metastasenpositive Lymphknoten 19% 5JÜR). Andere Studien beschrieben im Rahmen der 6. TNM-Klassifikation eine unzureichende Prognosegebung durch die zu weitläufige pN-Einteilung. Anhand von Überlebensraten bei 456 Magenkarzinom-Fällen beschrieben Deng et al. [Deng et al. 2008] folgende als die beste mögliche Einteilung der Lymphknoten: in 0, 1-4, 5-8, und >9. In einer folgenden Publikation erschien ihm dies in Anlehnung an die 7. TNM-Klassifikation deutlich aussagekräftiger bezüglich der Prognose bzw. Überlebensraten als die vorhergehenden Klassifikationen [Deng, et al. 2010]. Sung [Sung et al. 2017] postulierte eher eine eingeschränkte Differenzierungsmöglichkeit der Prognosemöglichkeit insbesondere bei der N1 und N2 Kategorie.

Im Gesamtdurchschnitt wurden 24 Lymphknoten (minimal 7, maximal 50) entfernt. Dabei war der Minimalwert von 7 resezierten Lymphknoten bei dem 91-jährigen Patienten aufgetreten. Hier war auf eine ausgedehnte Resektion verzichtet worden. In allen anderen Untersuchungen war die erforderliche Menge von 16 Lymphknoten reseziert worden. Differenziert werden konnte der Mittelwert, welcher bei den Gastrektomien bei 27 Lymphknoten lag, sowie ein Mittelwert bei den partiellen Magenresektionen, welcher bei 19 Lymphknoten lag.

Es wurde aufgrund der Tatsache, dass bei einer höheren Anzahl von entnommenen Lymphknoten zum Teil eine Höhereinstufung bezüglich der pN-Kategorie auftrat, von Kong [Kong et al.2012] postuliert, dass möglicherweise eine Anzahl von empfohlenen 16 resezierten Lymphknoten (7. TNM Klassifikation) nicht ausreicht und sogar eine Anzahl von 22 Lymphknoten entnommen werden sollte.

Im Rahmen der Weiterentwicklung der TNM Klassifikation wurde in einer Studie von Lu [Lu et al. 2017] zur weiteren Differenzierung der Prognose der Patienten mit einem UICC Stadium III eine Anzahl von 30 Lymphknoten zur Entfernung empfohlen. In der bereits zitierten Studie von Sung [Sung et al. 2017] wurde sogar ein Mittelwert von 48 resezierten Lymphknoten beschrieben.

Im Rahmen dieser Studie konnten bei 24 Patienten eine pN0-Kategorie nachgewiesen werden.

Die pT-Kategorie mit dem höchsten Anteil (61%) metastasenpositiver Lymphknoten war nach alter TNM-Klassifikation die Kategorie pT2b, nach neuer TNM-Klassifikation die Kategorie pT3. Dies entspricht in etwa den Studien von Onate-Oncana [Onate - Oncana et al. 2000] und de Gara [de Gara et al. 2003], welche eine metastasenpositive Lymphknotenbeteiligung in der T2-Kategorie von 50% und in der T3-Kategorie (nach 6.TNM-Klassifikation) von 83% beschrieben. Es zeigt sich eine ähnliche Übereinstimmung bei Tumoren, welche auf die Mukosa limitiert waren (3-5%), bzw. auf die Submucosa (11-25%).

Bei chirurgischer Therapie unter kurativem Ansatz konnten in einer Studie 5-Jahres-Überlebensraten von 80% im Stadium I, 40% im Stadium II, 30% im Stadium III und maximal 5% im Stadium IV erreicht werden [Wilke et al. 2006]. Die nach der TNM-Klassifikation (6.Auflage 2002) berechneten 5JÜR zeigen eine ähnliche Verteilung (Tab.35). So konnten im zusammengefassten Stadium I eine Überlebensrate von 66,6%, im Stadium II von 30%, im Stadium III von 12,5% und im Stadium IV von 20% erreicht werden. Bei den Abweichungen im Stadium III und IV ist am ehesten die geringe Patientenzahl ursächlich, so waren lediglich 8 Patienten im Stadium III und 10 Patienten im Stadium IV vertreten. Auf der anderen Seite kann interpretiert werden, dass auch bei fortgeschrittenen Lymphknotenmetastasen bei entsprechend radikaler Resektion auch im Stadium IV eine Chance zum Erreichen der 5JÜR besteht.

Nach Einteilung in die TNM-Klassifikation (6. Auflage 2002) wurden die besten 5JÜR erzielt, wenn die Patienten eine Kategorie pT2b (40%), pN0 (65%) oder UICC-Stadium IB (75%) aufwiesen.

Nach der neuen 7. TNM-Klassifikation erzielten die Patienten mit der Kategorie pT1b (80%), pT3 (40%), pN0 (65%), pN1 (33%) sowie UICC-Stadium IIA (73%) die besten 5-Jahres-Überlebensraten.

Die Verbesserung der Überlebensraten im Stadium II lässt sich durch die strengere Einteilung der Tumoren nach Mukosabefall erklären, wodurch einige Tumoren eine Einteilung in eine höhere T-Kategorie erfahren hatten. Das heißt, es musste davon ausgegangen werden, dass die Infiltrationstiefe des Tumors eine Rolle für die Prognose spielte.

Von den initial 10 Patienten im Stadium IV nach 6. TNM-Klassifikation verblieben 5 Patienten im Stadium IV nach 7. TNM-Klassifikation, so dass hier eine Verschiebung zu Gunsten des niedrigeren Stadiums erfolgte. Damit zeigte sich eine geringfügige Verbesserung der 5JÜR im Stadium III nach neuerer TNM-Klassifikation (von 12,5% auf 15%).

In einer Studie von Wang [Wang et al. 2011] wurde bei einer Gesamtzahl von 1503 Patienten mit chirurgischer Therapie ein Staging nach der 6. und 7. TNM-Klassifikation vorgenommen. Hier war es das Ziel, diese beiden Klassifikationen miteinander zu vergleichen in Bezug auf Homogenität, Abgrenzbarkeit zwischen den einzelnen Untergruppen und Monotonie der einzelnen Gradienten. Es zeigte sich, dass Patienten mit einem Stadium IV aufgrund einer T4/N3-Situation nach 6.TNM-Klassifikation, welche nach der 7.TNM-Klassifikation als Stadium III gewertet wurde, ein besseres 5JÜR nachweisen konnten, als diejenigen, welche nach 7.TNM-Klassifikation im Stadium IV verblieben waren. In dieser Analyse zeigte sich dieses Phänomen nicht so ausgeprägt, aber das ist möglicherweise auch hier durch die geringen Fallzahlen nicht zu erwarten gewesen.

Man kann davon ausgehen, dass die verschiedenen Untergruppen der 6. TNM-Klassifikation nach Stadium IV eine unterschiedliche Prognose haben und dass die Fernmetastasierung einen Einfluss auf die Verschlechterung der Prognose hat. Dies wurde auch in der Studie von [An et al. 2009] beschrieben.

Im Vergleich erschien eine genauere Differenzierung der Untergruppen und damit eine genauere Prognoseerhebung in der neueren 7. TNM-Klassifikation (2010) möglich [Wang et al. 2011]. Auch andere Studien beschrieben hier eine Überlegenheit der 7. TNM-Klassifikation [Hayashi et al. 2013, Marano et al. 2015]. Dennoch schien insbesondere für die pN3a- und pN3b-Kategorie eine weitere Differenzierung mit nachfolgend Einfluss auf die Stadien erforderlich, da sich signifikante Änderungen der



5JÜR bei nachgewiesenen weniger oder mehr als 16 metastasenpositiven Lymphknoten u.a. auch in einer groß angelegten Studie mit einbezogenen 25411 Patienten ergeben hatten [Sano et al. 2017]. Ein Vergleich mit den in dieser Studie erzielten Überlebensraten in Bezug auf die pN3a- und pN3b-Kategorie erscheint aufgrund der niedrigen Patientenzahlen nicht sinnvoll.

Da ca. 70% der Magenkarzinome erst in einem weit fortgeschrittenen Krankheitsstadium (Stadien III und IV) entdeckt werden, ist die 5-Jahres-Überlebensrate aller Patienten als schlecht zu beurteilen [Sendler et al. 2000]. Die Infiltrationstiefe des fortgeschrittenen Magenkarzinoms reicht mindestens bis zur Tunica muscularis oder bereits darüber hinaus, während in den meisten Fällen bereits lymphatische Metastasen der regionären Lymphknoten an kleiner und großer Kurvatur sowie am Milzhilus vorliegen [Riede et al. 2004, Kumar et al. 2007, Boecker et al. 2012].

Auch in dieser Analyse hatten nach Einteilung in die 7. TNM-Klassifikation 30 Patienten bereits ein fortgeschrittenes Karzinom in der pT3-Kategorie und 7 Patienten in der pT4a-Kategorie. Bei diesen Patienten konnten in 23 Fällen Lymphknotenmetastasen nachgewiesen werden, das heißt, 61% der Patienten mit pT3- und 57% der pT4a-Kategorie hatten Lymphknotenmetastasen.

2017 erschien eine neue 8. TNM- Klassifikation [Brierley et al. 2016, Wittekind 2017]. Die Differenzierung zwischen Magenkarzinomen und den Karzinomen des ösophagogastralen Übergangs wurde noch deutlicher herausgearbeitet. Tumoren, deren Zentrum innerhalb der proximalen 2 cm der Cardia liegen, und die den ösophago-gastralen Übergang miteinbeziehen, werden als Ösophaguskarzinome klassifiziert. Tumoren, deren Zentrum mehr als 2 cm vom ösophago-gastralen Übergang entfernt ist, werden als Magenkarzinome klassifiziert, auch wenn sie den ösophago-gastralen Übergang miteinbeziehen. Im Rahmen dieser Arbeit hätte sich in der Klassifikation der Tumoren keine Änderung der Einteilung ergeben.

Die sich anbahnende bessere Vorhersagegenauigkeit in Abhängigkeit von der Anzahl der befallenen Lymphknoten wurde berücksichtigt. Man erwartet eine weitere Optimierung der Therapiestrategien, eine genauere Prognoseerhebung und Vergleichbarkeit.

### **Einfluss des Resektionsverfahrens auf die Prognose**

Die postoperative 30-Tage-Mortalitätsrate betrug 9,8%. In 2 bedeutenden großen Studien [Bonenkamp et al. 1995, Cuschieri et al. 1999] mit einer Patientenzahl von 996 bzw. 737 registrierten Patienten konnte eine ähnliche In-Hospital-Mortalitätsrate nachgewiesen werden (10% bzw 13%). In einer Studie von Selby [Selby et al. 2015] wird eine 30-Tage-Mortalitätsrate von 2,5% beschrieben, allerdings sind hier partiell andere Voraussetzungen, unter anderem wie bereits die nach S3-Leitlinie empfohlene neoadjuvante Chemotherapie bei 43% der Patienten, erfüllt worden. Eine Verbesserung der 30-Tage -Mortalitätsrate ist in jedem Fall anzustreben und sollte nach Umsetzung der Therapiestrategien der S3-Leitlinien entsprechend überprüft werden.

Verglich man die Patienten bezüglich des Resektionsverfahrens, so erreichten die Patienten, welche partiell gastrektomiert worden waren, eine 5-JÜR von 31%. Patienten, welche gastrektomiert wurden, erreichten eine 5-JÜR von 45%. Bei diesem Ergebnis müssen die Gesamtzahlen von 16 partiellen und 33 kompletten Gastrektomien berücksichtigt werden.

Ein negativer Einfluss von Splenektomie und Pankreaslinksresektion auf den postoperativen Allgemeinzustand von Patienten nach Gastrektomie wurde von verschiedenen Autoren genannt und sollte in jedem Fall vermieden werden, sofern der Patient nicht auf eine multiviszerales Resektion besteht oder der Tumor genannte Strukturen direkt infiltriert [Sasako 1997]. Nach Okuno [Okuno et al. 1999] kann eine signifikant verminderte Funktion der T-Lymphozyten nach Entfernung der Milz neben einer erhöhten chirurgischen Belastung des Patienten als ursächlich für die erhöhte postoperative Letalität angesehen werden. Die 7 Patienten dieser Studie, bei denen eine erweiterte multiviszerales Resektion durchgeführt wurde, sind vor Erreichen des 5-Jahres-Überlebenszeitraumes verstorben. Diese Erweiterung der D2 Lymphadenektomie erwies auch in anderen Studien eine höhere Komplikations- und Letalitätsrate [Cuschieri et al. 1999, Bonenkamp et al. 1999].

In einer Studie von Hartgrink [Hartgrink et al. 2009] waren allerdings 11Jahres-Überlebensraten von 47% nach Milz- und Pankreaserhaltender D2-Lymphadenektomie beschrieben worden. Das erscheint als ein überragendes Ergebnis. Eine Langzeitverlaufsstudie von Songun [Songun et al. 2010] dieser holländischen Studie wies zudem eine höhere tumorbezogene Todesrate nach D1- im

Vergleich zur D2-Lymphadenektomie nach, womit hier eine Empfehlung zur milz- und pankreaserhaltender D2-Lymphadenektomie besteht.

Die 2006 durchgeführte MAGIC-Studie [Cunningham et al. 2006] und eine weitere Studie von Ychou [Ychou et al. 2011] zeigten statistisch signifikante Verbesserungen der Prognose bei Patienten, welche im fortgeschrittenen Tumorstadium mittels Chemotherapie vorbehandelt waren.

Es ist Tatsache, dass Kliniken mit hohen Fall- und Operationszahlen assoziiert sind mit einer deutlichen besseren Prognose bzw. besseren 5-JÜR [Killeen et al. 2005, Gruen et al. 2009, Birkmeyer et al. 2002], dennoch hat dieses Krankenhaus der Grund- und Regelversorgung bei Nachweis einer Gesamtüberlebensrate der kurativ operierten Patienten mit einem Magenkarzinom von 41% akzeptabel gut abgeschnitten. Abweichungen bei der in der S3-Leitlinie beschriebenen 5-JÜR von 27% für Männer und 29% für Frauen können auf unterschiedliche Fakten beruhen. Zunächst gibt es in dieser Studie eine unumstrittene niedrige Fallzahl, ein umgekehrtes Zahlenverhältnis von Männern und Frauen und ebenfalls ein von den Literaturzahlen abweichendes Verhältnis von diffusen und intestinalen Karzinomen.

Nach Einteilung in die TNM-Klassifikation (6. Auflage 2002) hatten Patienten mit Karzinomen der Kategorie pT2b (40%), pN0 (65%) oder UICC-Stadium IB (75%) die besten 5-JÜR. Nach der neuen TNM-Klassifikation hatten Patienten mit der Kategorie pT1B (80%), pT3 (40%), pN0 (65%), pN1 (33%) die besten 5-Jahres-Überlebensraten. Es ist nachgewiesen, dass eine gut organisierte interdisziplinäre Zusammenarbeit ein genauso wichtiger Faktor ist, wie die Fallzahl oder ein einzelner erfahrener Operateur in Bezugnahme auf dem postoperativen Outcome. [Bachmann et al. 2002, Birkmeyer et al. 2002, Gillison et al. 2002].

## 6. Zusammenfassung

Die Optimierung der Diagnostik und Therapie von Magenkarzinomen stellt bei der schlechten Prognose der häufig schon im fortgeschrittenen Stadium diagnostizierten Befunde weiterhin eine große Herausforderung dar.

Im Rahmen dieser Arbeit konnte insbesondere mit Verbesserung der Endosonographischen Diagnostik ein präziseres Tumorstadium präoperativ nachgewiesen werden. Nach Analyse unserer diagnostischen Untersuchungen ist eine Differenzierung zwischen uT2 und uT3 Kategorie einfacher durchführbar. Dennoch zeigte sich häufiger als initial diagnostiziert postoperativ ein positiver Nodalstatus und eine fortgeschrittenere T-Kategorie, deshalb sollte 1. die D2-Lymphadenektomie obligat durchgeführt und 2. das Konzept der multimodalen Therapie stringenter verfolgt werden.

Die 7. TNM-Klassifikation hatte nicht allein einen Einfluss auf das operative Vorgehen. Dennoch kann sie bei der Entscheidung zur lokalen oder radikalen Therapie (z.B. bei T1a oder T1b) behilflich sein. Weiterhin wurde in verschiedenen Studien dargestellt, dass die Anzahl der Lymphknotenmetastasen, präziser nach der 7. TNM-Klassifikation eingeteilt, und die Infiltrationstiefe durchaus einen Einfluss auf die Prognose der 5JÜR haben. Hier besteht ein Potential zur präoperativen Optimierung z.B. durch neoadjuvante Chemotherapie, so dass sie, wie wir heute wissen auch nachfolgend praktiziert, einen Einfluss auf die Entscheidungsfindung der individuellen Therapiestrategie und damit der Prognose hatte. Mit dieser Studie konnten keine signifikante Prognoseverbesserung zwischen den einzelnen Stadien im Vergleich der 6. und 7. TNM Klassifikation nachgewiesen werden.

Kliniken mit einer hohen Fall- und Operationszahl sind assoziiert mit einer besseren Prognose bezüglich des postoperativen Outcomes, dennoch kann das Evangelische Diakonissenkrankenhaus Leipzig mit einer Gesamt-5JÜR der operierten Patienten von 41% in Berücksichtigung der Zusammensetzung Patientengutes und der niedrigen Fallzahl durchaus dem internationalen Vergleich Stand halten. Ob mit der zunehmenden Tendenz zur Zentrenbildung und der weiteren Optimierung der präoperativen Diagnostik sowie der multimodalen Therapie die Langzeitüberlebensraten weiter verbessert werden können, werden zukünftige Studien zeigen.

## 7. Literatur

- Adachi Y et al (2000) Most important lymph node information in gastric cancer: Multivariate prognostic study. *Ann Surg Oncol* 7:503-507
- An JY et al (2009) Proposal to subclassify stage IV gastric cancer into IVA, IVB, and IVM. *Arch Surg* 144:38-45
- Asoglu O et al (2009) Metastatic lymph node ratio is an independent prognostic factor in gastric cancer. *Hepatogastroenterology*. 56:908-913
- Aurello P et al (2007) Classification of lymph node metastases from gastric cancer: comparison between N-site and N-number systems. Our experience and Review of the literature. *Am Surg*. 73:359-366
- Bachmann MO et al (2002) Cohort study in South and West England of the influence of specialization on the management and outcome of patients with oesophageal and gastric cancers. *Brit J Surg* 89:914-922
- Bagnardi V et al (2001) A meta-analysis of alcohol drinking and cancer risk. *Brit J Cancer* 85:1700-1705
- Bagnardi V et al (2001) Alcohol consumption and the risk of cancer - A meta-analysis. *Alcohol Research & Health* 25:263-270
- Bickenbach K et al (2012) Comparisons of gastric cancer treatments: East vs West. *J Gastric Cancer* 12:55-62
- Birkmeyer JD et al (2002) Hospital volume and surgical mortality in the United States. *New Engl J Med* 346:1128-1137
- Böcker W et al (2012) *Pathologie*. Muenchen, Urban & Fischer 5.Auflage:24-38, 564-567
- Bonenkamp JJ et al (1995) Randomized comparison of morbidity after D1 and D2 dissection for Gastric cancer in 996 dutch patients. *Lancet* 345:745-748
- Bonenkamp JJ I et al (1999) Extended lymph-node dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 340:908-914
- Borrmann R (1928) *Geschwülste des Magens*. Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie. F. Hanke and O. Lubarsch. Berlin, Julius Springer Verlag 812-1054.
- Bosman FT et al (2010) World Health Organisation (WHO) Classification of Tumours of the Digestive System, fourth edition. Lyon: IARC Press
- Brierley JD et al (2016) *TNM Classification of malignant Tumors* 8th edition; Wiley-Blackwell, ISBN: 978-1-119-26357-9

- Cancer, I. A. f. R. o. (1994) Schistosomes, liver flukes, and Helicobacter pylori. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Lyon, International Agency for Research on Cancer 61
- Catalano V et al (2005) Gastric cancer Critical Reviews in Oncology Hematology 54:209-241
- Chae S et al (2011) The effectiveness of the new (7th) UICC N classification in the prognosis evaluation of gastric cancer patients: a comparative Study between the 5th/6th and 7th UICC N classification. Gastric Cancer 14:166-171
- Cotran RS et al (1994) Robbins pathology of disease. Philadelphia, Saunders
- Crew KD, Neugut AI (2006) Epidemiology of gastric cancer. World J Gastroenterol 12:354-362
- Cunningham D et al (2006) Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. N Engl J Med 355:11-20
- Curado MP et al (2007) Cancer Incidence in Five Continence. Lyon, International Agency for Research on Cancer. 9
- Cuschieri A et al (1999) Patient survival after D-1 and D-2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial. Brit J Cancer 79(9-10):1522-1530
- Davies J et al (1998) Total or subtotal gastrectomy for gastric carcinoma? A study of quality of life. World J Surg 22:1048-1055
- de Gara CJ et al (2003) A population-based study of tumor-node relationship, resection margins, and surgeon volume on gastric cancer survival." American J Surg. 186:23-27
- de Martel C, Franceschi S (2009) Infections and cancer: Established associations and new hypotheses. Critical Reviews in Oncol Hematol 70(3):183-194
- Deng J et al (2010) Suitability of 7th UICC N Stage for Predicting the Overall Survival of Gastric Cancer Patients After Curative Resection in China. Ann Surg Oncol 17:1259-1266
- Deng JY et al (2008) The most appropriate category of metastatic lymph nodes to evaluate overall survival of gastric cancer following curative resection. J Surg Oncol 98:343-348.
- Dicken BJ et al (2005) Gastric adenocarcinoma - Review and considerations for future directions. Ann. Surg 241:27-39

- Edge SB, Compton CC (2010) The American Joint Committee on Cancer: the 7th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual and the Future of TNM. *Ann Surg Oncol.* 17:1471-1474
- Fang WL et al (2011) Comparison of the survival difference between AJCC 6th and 7th editions for gastric cancer patients. *World J Surg* 35:2723-2739
- Ferlay J et al (2010) Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer.* 127:2893-2917
- Forman D, Bray F (2015) Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 136:359-386
- Gillison EW et al (2002) Surgical workload and outcome after resection for carcinoma of the oesophagus and cardia. *Br J Surg* 89(3):344-348
- Gonzalez CA et al (2003) Smoking and the risk of gastric cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *International J Cancer* 107:629-634
- Gruen RL et al (2009) The Effect of Provider Case Volume on Cancer Mortality. *Cancer J Clin* 59:192-211
- Hartgrink HH et al (2009) Gastric Cancer *Lancet* 374:477-490
- Ichikura T et al (1999) Evaluation of the New American Joint Committee on Cancer/International Union against Cancer classification of lymph node metastasis from gastric carcinoma in comparison with the Japanese classification. *Cancer* 86:553-558
- Englisch-Fritz C et al (2008) Diagnostik beim Magenkarzinom. *Onkologe* 14:332–338
- Gall FP et al (1986) *Epidemiologie, Pathologie, Therapie, Nachsorge.* Muenchen, Bern, San Franzisco, Zuckschwerdt
- Hayashi T et al (2013) The superiority of the seventh edition of the TNM classification depends on the overall survival of the patient cohort: comparative analysis of the sixth and seventh TNM editions in patients with gastric cancer from Japan and the United Kingdom. *Cancer* 119:1330-1337
- Hwang SW et al (2010) Preoperative staging of gastric cancer by endoscopic ultrasonography and multidetector-row computed tomography." *J Gastroenterol. Hepatol* 25:512-518
- Institut, R. K. (2012) *Krebs in Deutschland 2007/2008.* Robert Koch Institut.
- Killeen SD et al (2005) Provider volume and outcomes for oncological procedures. *Br J Surg* 92(4):389-402

- Km CY, Yang DH (2009) Adjustment of N stages of gastric cancer by the ratio between the metastatic and examined lymph nodes. *Ann Surg Oncol* 16:1868-1874
- Koh TJ, Wang TC (2002) Tumors of the stomach. *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. M. Feldman, L. S. Friedman and M. H. Sleisenger. Philadelphia, Saunders 829-844
- Kong SH et al (2012) Stage migration effect on survival in gastric cancer surgery with extended lymphadenectomy: the reappraisal of positive lymph node ratio as a proper N staging. *Ann Surg* 255:50-58
- Kumar V et al (2007) *Robbins Basic Pathology*. Philadelphia, Saunders
- Kwee RM, Kwee TC (2007) Imaging in local staging of gastric cancer: A systematic review." *J Clin Oncol* 25:2107-2116
- Larsen LPS (2010) Role of contrast enhanced ultrasonography in the assessment of hepatic metastases: A review." *World J Hepatol* 2:8-15
- Laurén P (1965) 2 histological main types of gastric carcinoma- diffuse and so-called intestinal type carcinoma - an attempt at a histo-clinical classification." *Acta Pathologica Et Microbiologica Scandinavica* 64(1):31-36
- Lee HH et al (2012) Low accuracy of endoscopic ultrasonography for detailed T staging in gastric cancer. *World J Surg Oncol* 10
- Lundegårdh G et al (1994) Risk of cancer following partial gastrectomy for benign ulcer disease. *Br J Surg* 81:1164-1167
- Marano L et al (2015) Comparison of the 6th and 7th editions of the AJCC/UICC TNM staging system for gastric cancer focusing on the "N" parameter-related survival: the mono institutional NodUs Italien study. *World J Surg Oncol* 13:215
- Maruyama K et al (1998) Should systematic lymph node dissection be recommended for gastric cancer? *European J Cancer* 34(10):1480-1483
- McGhan LJ et al(2012) Validation of the updated 7th edition AJCC TNM staging criteria for gastric adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 16:53-61
- Messmann H, Schlottmann K (2001) Role of endoscopy in the staging of esophageal and gastric cancer. *Semin Surg Oncol* 20:78–81
- Meyer HL, Wilke H (2011) Behandlungsstrategien beim Magenkarzinom. *Deutsches Aerzteblatt Int* 108(41):698-706
- Moehler M et al (2011) German S3-Guideline Diagnosis and Treatment of Esophagogastric Cancer. *Zeitschrift Gastroenterologie*. 49(4):461-53
- Oeffner D, Meyer HJ (2008) *Chirurgische Onkologie*. Wien, Springer Verlag



- Oh SJ et al (2017) Prognostic Discrepancy of the 6th and 7th UICC N Classification for Lymph Node Staging in Gastric Cancer Patients after Curative Resection. *Case Rep Oncol* 10:57-65
- Okuno K et al (1999) Suppression of T-cell function in gastric cancer patients after total gastrectomy with splenectomy: implications of splenic autotransplantation. *Gastric Cancer* 2:20-25
- Oliveira C et al (2009) Germline CDH1 deletions in hereditary diffuse gastric cancer families. *Human Molecular Genetics* 18:1545-1555
- Onate-Ocana LF et al (2000) Survival benefit of D2 lymphadenectomy in patients with gastric adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 7:210-217
- Oota K, Sobin LH (1977) Histological typing of gastric and oesophageal t. International histological classification of tumors. WHO. Geneva, WHO
- Organisation WH, WHO Classification of Tumors. S. R. Hamilton and L. A. Aaltonen (2000) Lyon, IARC Press
- Piscaglia F et al (2007) Real time contrast enhanced ultrasonography in detection of liver metastases from gastrointestinal cancer. *Bmc Cancer* 7
- Puli SR et al (2008) How good is endoscopic ultrasound for TNM staging of gastric cancers? A meta-analysis and systematic review. *World J Gastroenterol* 14(25):4011-4019
- Qiu M et al (2013) Clinicopathological characteristics and prognostic analysis of lauren classification in gastric adenocarcinoma in China. *J Translat Med* 11:58
- Research., W. C. R. F. A. I. f. C. (2007) Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. Washington DC, AICR
- Riede UN et al (2004) Allgemeine und spezielle Pathologie. Stuttgart, New York, Georg Thieme Verlag
- Sakland M (1941) Grading of patients for surgical procedures. *Anesthesiology* 2: 281-284
- Sano T, Aiko T (2011) New Japanese classifications and treatment guidelines for gastric cancer: revision concepts and major revised points. *Gastric Cancer* 14(2):97-100
- Sano T et al (2004) Gastric cancer surgery: Morbidity and mortality results from a prospective randomized controlled trial comparing D2 and extended para-aortic lymphadenectomy - Japan Clinical Oncology Group Study 9501. *J Clin Oncology*. 22:2767-2773

- Sano T et al (2017) Proposal of a new stage grouping of gastric cancer for TNM classification: International Gastric Cancer Association staging project. *Gastric Cancer* 20(2):217-225
- Sasako M (1997) Risk factors for surgical treatment in the Dutch Gastric Cancer Trial. *Br J Surg* 84(11):1567-1571
- Schreiber HW (1982) What is the position of gastric-cancer surgery 100 years after the 1st successful operation by Billroth Theodor, *Langenbecks Archiv Fur Chirurgie* 358:53-55
- Selby LV et al (2015) Morbidity after Total Gastrectomy: Analysis of 238 Patients. *J Am Coll Surg* 220(5):863-871
- Siewert JR et al (1998) Relevant prognostic factors in gastric cancer - Ten-year results of the German Gastric Cancer Study. *Ann Surg* 228(4):449-459
- Sobin LH et al (2010) *TNM Classification of Malignant Tumors, 7th Edition*, Oxford Blackwell Publishing Ltd.
- Sobin LH, Wittekind C (2002) *TNM classification of malignant tumors. 6th Edition* New York, John Wiley & Sons
- Songun I et al (2010) Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomized nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol* 11:439-49
- Tsendsuren T et al (2006) Usefulness of endoscopic ultrasonography in preoperative TNM staging of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 12(1):43-47
- Uemura N et al (2001) *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 345(11):784-789
- van Krieken JH et al (2001) *Gastric Cancer. Prognostic factors in cancer. MK Gospodarowicz, DE Henson, RVP Hutter et al.* New York, Wiley-Liss 251-265
- Wang H et al (2018) Metastatic lymph node ratio and Lauren classification are independent prognostic markers for survival rates of patients with gastric cancer. *Oncol Lett* 15:8853-8862
- Wang W et al (2011) Comparison of the 6th and 7th editions of the UICC TNM staging system for gastric cancer: results of a Chinese single-institution study of 1503 patients. *Ann Surg Oncol* 18(4):1060-1067
- Wang Z, Chen JQ (2011) Imaging in assessing hepatic and peritoneal metastases of gastric Cancer: a systematic review. *BMC Gastroenterol* 11:19
- Wittekind C, Oberschmid B (2010) TNM classification of malignant tumors 2010. *Pathologie* 31(5):333-338

Wittekind C, Meyer HJ (2010) TNM Klassifikation maligner Tumoren. Weinheim: WILEY-VCH 7. Auflage [Übersetzung der englischen Ausgabe: Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C (eds) TNM Classification of Malignant Tumors, 7th edition. Oxford: Blackwell Publishing Ltd.

Wittekind C (2017) TNM Klassifikation maligner Tumoren. WILEY-VCH 8. Auflage

Xu DZ et al (2009) Positive lymph node ratio is an independent prognostic factor in gastric cancer after D2 resection regardless of the examined number of lymph nodes. *Ann Surg Oncol* 16:319-326

Yamashita K et al (2009) Diffuse type advanced gastric cancer showing dismal prognosis is characterized by deeper invasion and emerging peritoneal cancer cell: the latest comparative study to intestinal advanced gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 56:276-281

Ychou M et al (2011) Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 29:1715-1721

Zeng WJ et al (2013) Lymph node ratio is a better prognosticator than lymph node status for gastric cancer: A retrospective study of 138 cases. *Oncol Lett* 6:1693-1700

Zheng H et al (2007) Pathobiological characteristics of intestinal and diffuse-type gastric carcinoma in Japan: an immunostaining study on the tissue microarray *J Clin Pathol* 60(3):273-277

## 8. Anlagen

### Tabellenverzeichnis

- Tab.1: Anzahl der neu eingewiesenen, kurativ operierten Patienten
- Tab.2: Einweisungsdiagnose
- Tab.3: Angabe der Risikofaktoren der kurativ operierten Patientengruppe
- Tab.4: Einteilung nach ASA-Klassifikation
- Tab.5: BMI
- Tab.6: Korrelation Gewichtsverlust mit pT-Kategorie (TNM Klassifikation 7.Auflage (2009))
- Tab.7: Symptomatik in Abhängigkeit von Tumorlokalisierung
- Tab.8: Präoperativ durch die Gastroskopie beschriebene Tumorlokalisierung
- Tab.9: Endosonographie im Vergleich kurativ operierte Gruppe mit Gesamtgruppe
- Tab.10: Übereinstimmung der uT-Kategorie endosonographisch evaluiert mit der pT-Kategorie im entsprechenden Zeitraum in der kurativ operierten Gruppe
- Tab.11: Vergleich endosonographisch erhobener uT-Kategorie mit postoperativer pT Kategorie nach TNM Klassifikation 6. Auflage (2002)
- Tab.12: Vergleich endosonographisch erhobener uT-Kategorie mit postoperativer pT-Kategorie nach TNM Klassifikation 7. Auflage (2009)
- Tab.13: Ultraschalldiagnostik Vergleich kurativ operierte Gruppe mit Gesamtgruppe
- Tab.14: Vergleich CT Abdomen Gesamtgruppe mit der kurativ operierten Gruppe
- Tab.15: Vergleich der in der CT des Abdomens nachgewiesenen Lymphknoten (cN) mit dem histopathologischen Befund (pN)
- Tab.16: Präoperative und postoperative Histologie, Differenzierung der Adenokarzinome nach WHO 2000
- Tab.17: Differenzierung der Magenresektion unter Berücksichtigung der Tumorlokalisierung
- Tab.18: Resektionsverfahren in Bezug auf Laurén-Klassifikation
- Tab.21: Resektionsausmaß im Vergleich mit postoperativ UICC Stadium 6.Auflage (2002) sowie 7.Auflage (2010)
- Tab.20: Resektionsverfahren im Vergleich mit pT-Kategorie
- Tab.21: Resektionsverfahren im Vergleich mit pN-Kategorie

- Tab.22: Änderung nach Einstufung in 6. bzw. 7. TNM-Klassifikation
- Tab.23: Gesamtverteilung der pT-Kategorien in der kurativ operierten Gruppe im Vergleich
- Tab.24: Gesamtverteilung der pN-Kategorie der kurativ operierten Gruppe im Vergleich
- Tab.25: Nodalstatus in Abhängigkeit von der pT-Kategorie, TNM-Klassifikation 6. Auflage (2002)
- Tab.26: Nodalstatus in Abhängigkeit von der pT-Kategorie, TNM-Klassifikation 7. Auflage (2009)
- Tab.27: Postoperatives Grading der kurativ operierten Gruppe
- Tab.28: Verteilung der UICC Stadien nach TNM-Klassifikation 6. Auflage (2002)
- Tab.29: Verteilung der UICC Stadien nach TNM-Klassifikation 7. Auflage (2009)
- Tab.30: 5JÜR in Abhängigkeit von pT, pN, UICC nach Einteilung in die TNM-Klassifikation 6. Auflage (2002)
- Tab.31: 5JÜR in Abhängigkeit von pT, pN, UICC nach Einteilung in die TNM-Klassifikation 7. Auflage (2009)
- Tab.32: Univariate Überlebensanalyse

**Abbildungsverzeichnis**

- Abb.1: Gesamteinweisung der Patienten mit Magenkarzinom im Erfassungszeitraum
- Abb.2: Altersverteilung der kurativ operierten Patienten zum Zeitpunkt der Aufnahme
- Abb.3: Endosonographische Diagnostik der kurativ operierten Gruppe
- Abb.4: Endosonographien der Gesamtgruppe über den Erfassungszeitraum
- Abb.5: Präoperatives Grading der kurativ operierten Gruppe
- Abb.6: Vergleich der Resektionsverfahren in Abhängigkeit von der Lokalisation des Tumors
- Abb.7: Resektionsausmaß im Vergleich mit postoperativem UICC Stadium 2009, 7.Auflage
- Abb.8: Klassifikation der Wachstumstypen der Karzinome nach Laurén
- Abb.9: Kaplan-Meier Überlebenskurve gesamt
- Abb.10: Kaplan-Meier Überlebenskurve geschlechtsbezogen

## Anhang

**Der Body-Mass-Index (BMI)** (entwickelt von Adolphe Quetelet 1830 Belgischer Mathematiker) ist der Quotient aus dem Gewicht des Patienten geteilt durch die Körpergröße in Metern zum Quadrat.

### ASA-Klassifikation

ASA 1: Normaler, gesunder Patient

ASA 2: Patient mit leichter Allgemeinerkrankung

ASA 3: Patient mit schwerer Allgemeinerkrankung

ASA 4: Patient mit schwerer Allgemeinerkrankung, ständige Lebensbedrohung

ASA 5: moribunder Patient, der ohne Operation voraussichtlich nicht überleben wird

ASA 6: hirntoter Patient, dessen Organe zur Organspende entnommen werden

### Klassifikation nach Laurén (1965)

- intestinaler Typ polypöses Wachstum, klar abgegrenzt, günstigere Prognose
- diffuser Typ infiltratives Wachstum, ungünstige Prognose
- Mischtyp (klinisch wie Karzinome vom diffusen Typ zu klassifizieren)

### Grading nach UICC

G1 gut differenziertes Karzinom

G2 mäßig differenziertes Karzinom

G3 schlecht differenziertes Karzinom

G4 nicht differenziertes Karzinom

GX Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden

### Borrmann 1928- Beurteilung makroskopische Wachstumsform

- Typ I: polypöse Karzinome mit exophytischem Wachstum

- Typ II: schlüsselförmiges, ulzeriertes Karzinom mit wallartiger, scharfer Begrenzung zur umgebenden Schleimhaut

- Typ III: ulzeriertes Karzinom mit unscharfer Abgrenzung zur umgebenden Schleimhaut

- Typ IV: diffus-infiltrierend wachsendes Karzinom, keine Ulzeration.

### 2.2.4 Klassifikation

Tab.: TNM Klassifikation Magenkarzinom 2002, 6.Auflage/2010 7.Auflage

		2009, 7.Auflage	
Eindringtiefe			
T1	Tumor infiltriert Lamina propria oder Submukosa	T1	Tumor infiltriert Lamina propria, M.mucosae oder Submukosa
		T1a	Tumor infiltriert Lamina propria oder M. mucosae
		T1b	Tumor infiltriert Submukosa
T2 a	Tumor infiltriert M. Propria	T2	Tumor infiltriert M. propria
T2 b	Tumor infiltriert Subserosa		
T3	Tumor penetriert Serosa	T3	Tumor infiltriert Subserosa
T4	Tumor infiltriert benachbarte Strukturen	T4a	Tumor penetriert Serosa
		T4b	Tumor infiltriert benachbarte Strukturen
Lymphknoten beteiligung			
N1	Metastasen in 1–6 regionären Lymphknoten	N1	Metastasen in 1–3 regionären Lymphknoten
N2	Metastasen in 7–15 regionären Lymphknoten	N2	Metastasen in 4–6 regionären Lymphknoten



N3	Metastasen in mehr als 15 regionären Lymphknoten	N3	Metastasen in 7 oder mehr regionären Lymph-knoten
		N3a	Metastasen in 7–15 regionären Lymphknoten
		N3 b	Metastasen in 16 oder mehr regionären Lymph-knoten
Fern- metastasen			
M0			
M1			
Mx			

Tab.: UICC Stadien 2002, 6.Auflage im Vergleich zu 2010, 7.Auflage

2002		2009	
UICC	TNM	UICC	TNM
IA	T1N0M0	IA	T1N0M0
IB	T1N1M0 T2a/bN0M0	IB	T2N0M0, T1N1M0
II	T1N2M0 T2a/bN1M0 T3N0M0	IIA	T3N0M0 T2N1M0 T1N2M0
		IIB	T4aN0M0 T3N1M0 T2N2M0 T1N3M0
IIIA	T2a/bN2M0 T3N1M0 T3N0M0	IIIA	T4aN1M0 T3N2M0 T2N3M0
IIIB	T3N2M0	IIIB	T4bN0M0 T4bN1M0 T4aN2M0 T3N3M0
IV	Jedes T, jedes N, M1	IIIC	T4aN3M0 T4bN2M0 T4bN3M0
		IV	jedes T, jedes N, M1

## **Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit**

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar eine Vergütung oder geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Die aktuellen gesetzlichen Vorgaben in Bezug auf die Zulassung der klinischen Studien, die Bestimmung des Tierschutzgesetzes, die Bestimmung des Gentechnikgesetzes und die allgemeine Datenschutzbestimmung wurden eingehalten. Ich versichere, dass ich die Regelungen der Satzung der Universität Leipzig zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis kenne und eingehalten habe.

Leipzig, den 14.01.2019

## **Danksagung**

Diese Arbeit hätte so nicht entstehen können ohne die liebevoll unterstützende Motivation meines initialen Mentors Dr. J. Schwarze.

Weiterhin möchte ich bei den Kollegen bedanken, die während meiner intermittierenden Schaffensphasen mit inspirativen Worten und Rücksicht zur Seite standen.

Dr. A. Scholz hat durch die Bereitstellung seines Zimmers für mich und meinen gerade neugeborenen Sohn für die Zeit der Recherche wesentlich zum Erfolg beigetragen.

Meiner Familie gilt ein besonderer Dank für Geduld und Entbehrung.

Herrn Professor Wittekind danke ich für die Unterstützung und insbesondere dafür, dass die Arbeit in dieser Form geschrieben werden konnte.