

Aus der
Universitätsklinik für Allgemeine- Viszeral-
und Transplantationschirurgie Tübingen

Langzeitergebnisse nach operativer Therapie von Magenkarzinomen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Schwarz, Andreas Florian
2023

Aus der
Universitätsklinik für Allgemeine- Viszeral-
und Transplantationschirurgie Tübingen

Langzeitergebnisse nach operativer Therapie von Magenkarzinomen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Schwarz, Andreas Florian
2023

Dekan: Professor Dr. B. Pichler
1. Berichterstatter: Professorin Dr. K. M. Thiel
2. Berichterstatter: Professor Dr. M. Bitzer

Tag der Disputation: 20.07.2022

Gewidmet meiner Mutter 1954-2021

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|----------|---|-----------|
| 1 | Einleitung | 1 |
| 2 | Grundlagen | 2 |
| 2.1 | <i>Anatomie und Physiologie des Magens</i> | 2 |
| 2.1.1 | Anatomische Grundlagen | 2 |
| 2.1.2 | Histologische Grundlagen | 7 |
| 2.1.3 | Physiologische Grundlagen | 8 |
| 2.2 | <i>Grundlagen des Magenkarzinoms</i> | 9 |
| 2.2.1 | Ätiologie und Risikofaktoren | 9 |
| 2.2.2 | Metastasierungswege | 11 |
| 2.2.3 | Klassifikationen | 12 |
| 2.2.4 | Symptomatik und Diagnostik | 18 |
| 2.3 | <i>Invasive Therapie des Magenkarzinoms</i> | 20 |
| 2.3.1 | Endoskopische Therapie | 20 |
| 2.3.2 | Chirurgische Therapie | 21 |
| 2.3.3 | Multimodale Therapie | 24 |
| 3 | Zielsetzung | 27 |
| 4 | Material und Methodik | 28 |
| 4.1 | <i>Vorbereitung und Durchführung der Studie</i> | 28 |
| 4.2 | <i>Patientengruppen, Einschlusskriterien</i> | 29 |
| 4.2.1 | Einschlusskriterien | 29 |
| 4.2.2 | Patientenkollektiv | 29 |
| 5 | Ergebnisse | 31 |
| 5.1 | <i>Patientenkollektiv</i> | 32 |
| 5.1.1 | Alters- und Geschlechterverteilung | 32 |
| 5.1.2 | TNM-/UICC-Stadien | 32 |
| 5.1.3 | Tumorlokalisation | 36 |
| 5.1.4 | Erkrankungssymptome | 37 |
| 5.1.5 | Histopathologische Verteilung | 38 |
| 5.2 | <i>Therapeutische Daten</i> | 40 |
| 5.2.1 | Perioperative Chemotherapie | 40 |
| 5.2.2 | Operative Therapie | 40 |

| | | |
|-----------|--|-----------|
| 5.2.3 | Verweildauer und Komplikationen | 41 |
| 5.3 | <i>Überlebenszeitanalyse</i> | 43 |
| 5.3.1 | Einfluss des Patientenalters | 43 |
| 5.3.2 | Einfluss anamnestischer Faktoren | 45 |
| 5.3.3 | Einfluss des Tumorstadiums | 48 |
| 5.3.4 | Einfluss der Tumorlokalisierung | 51 |
| 5.3.5 | Einfluss perioperativer Therapien | 53 |
| 5.3.6 | Einfluss operativer Aspekte | 55 |
| 5.3.7 | Einfluss histopathologischer Parameter | 60 |
| 6 | Diskussion | 63 |
| 6.1 | <i>Methodendiskussion</i> | 63 |
| 6.2 | <i>Ergebnisdiskussion</i> | 63 |
| 7 | Zusammenfassung | 71 |
| 8 | Literaturverzeichnis | 73 |
| 9 | Abbildungsverzeichnis | 83 |
| 10 | Anhang | 85 |
| 10.1 | <i>Votum der Ethik-Kommission</i> | 85 |
| 11 | Lebenslauf | 86 |
| 12 | Ehrenerklärung | 87 |
| 13 | Erklärung zum Eigenanteil | 88 |
| 14 | Danksagung | 89 |

1 Einleitung

Als die weltweit am fünft häufigsten auftretende bösartige Erkrankung stellt die Diagnose Magenkrebs unsere moderne Medizin auch heute noch vor enorme Herausforderungen. Insbesondere in Asien und Latein-Amerika sind die Inzidenzen und damit der Bedarf an adäquater medizinischer Betreuung sehr hoch (Fitzmaurice et al. 2019). Im Jahre 2018 belief sich die Zahl der Verstorbenen auf weltweit nahezu 800.000, womit Magenkarzinome als die dritt tödlichste unter den neoplastischen Erkrankungen einzustufen ist (Bray et al. 2018, Rawla u. Barsouk 2019). Zwar sinkt die Inzidenz seit Jahren kontinuierlich, dennoch erkrankten etwa im Jahre 2016 allein in Deutschland noch knapp 6000 Frauen und etwas mehr als 9000 Männer. Das Risiko einer Erkrankung steigt über die Lebenszeit hinweg, Frauen erkranken hierbei im Mittel im Alter von 76 Jahren, Männer im Alter von 72 Jahren (RKI 2019). Aufgrund der hohen Malignität, der frühzeitigen Metastasierung, sowie der zumeist erst späten Diagnosestellung werden Magenkarzinome häufig im bereits metastasierten Stadium therapiert (RKI 2019). Dies ist mitunter ein Grund für die vergleichsweise niedrigen Überlebensraten von 34 bzw. 32 Prozent über fünf Jahre bei Frauen bzw. Männern.

Die Therapie richtet sich maßgeblich nach dem Stadium der Erkrankung. Magenfrühkarzinome können endoskopisch reseziert werden (AWMF 2019). Die Standardtherapie aller weiteren potentiell resektablen Magenkarzinome ist die chirurgische Resektion. Sie ist die einzige Möglichkeit zur kurativen Behandlung.

2 Grundlagen

2.1 Anatomie und Physiologie des Magens

2.1.1 Anatomische Grundlagen

2.1.1.1 Form und Lage

Der Magen ist ein ca. 25-30 Zentimeter langes Hohlorgan mit einem Volumen von bis zu 1.5 Liter und liegt intraperitoneal im linken oberen Abdomen direkt unterhalb des Zwerchfells (siehe Abbildung 1). Er ist nach links durch die Milz, nach rechts durch die Leber mit Gallenblase und nach kaudal durch das Colon transversum begrenzt. Ventral des Magens befindet sich die Bauchwand, während dorsal das Pankreas liegt. Zwischen Magen und Pankreas erstreckt sich ein Teil der Bursa omentalis, ein natürlicher Recessus und zugleich wichtiger Zugangsweg in der Pankreaschirurgie. Nach oral geht der Magen an der Pars cardiaca in den Ösophagus über, nach aboral verschließt der Pylorus die Passage in das nachfolgende Duodenum.

Der Magen hat eine kurvenartige Form ähnlich einem „J“ und bildet dementsprechend eine kleine innen Kurve (Curvatura minor) und eine größere Außenkurve (Curvatura major). An der Curvatura minor setzt das Omentum minus an, welches den Magen unter anderem mit der Leber verbindet. Hier befindet sich auch der einzige natürliche Zugang zur Bursa omentalis (s.o.). Dieses Foramen omentale spielt auch als Prädilektionsstelle für Peritonealkarzinosen (siehe 2.2) eine Rolle.

An der Curvatura major ist unter anderem das Ligamentum gastrocolicum und damit ein Teil des Omentum majus fixiert. Der Magen lässt sich in mehrere, funktionell unterschiedliche Abschnitte gliedern. Der kraniale Abschnitt befindet sich links der Kardie. Er wird aufgrund seiner kuppelartigen Form als Fundus gastricus bezeichnet und ist zumeist luftgefüllt. Kardie und Fundus liegen hierbei getrennt von der Incisura cardialis in einem Winkel von etwas weniger als 80° zueinander (sog. HIS-Winkel). Die Pars cardiaca bildet wie bereits erwähnt den Mageneingang und enthält einen funktionellen Sphinkter. Dieser besteht im Gegensatz zu einem „echten“ Sphinkter nicht aus einem ringförmigen Muskel,

sondern aus spiralig angeordneten Muskelzügen. Diese verschließen bei Distraction passiv das Lumen und verhindern so einen Reflux von saurem Mageninhalt.

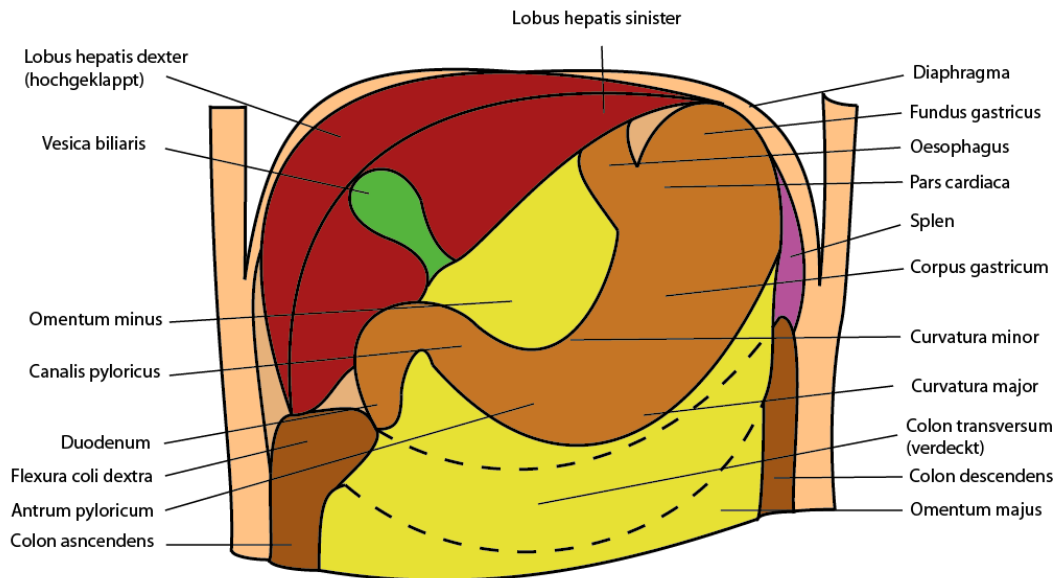


Abbildung 1: Magen in situ

Den Großteil des Magens bildet das Corpus gastricum. Es ist geprägt von Schleimhautfalten und dient als Reservoir und Zwischenspeicher für den Speisebrei. Weiterhin befinden sich hier für die spätere Verdauung wichtige Zellstrukturen (siehe 2.1.2 bzw. 2.1.3). Durch die Incisura angularis abgegrenzt, liegt die Pars pylorica trichterförmig zwischen Corpus gastricum und Duodenum. Sie enthält den Musculus sphincter pylori, einen echten Schließmuskel (Lippert u. Deller 2011, Winkler et al. 2015, Aumüller et al. 2017).

2.1.1.2 Entwicklungsgeschichte

Der Magen entstammt embryologisch der Darmanlage, welche sich aus dem Endoderm und einem Teil des Dottersacks zusammensetzt. Im Bereich des Nabels wird diese Anlage eingeengt und als Ductus omphaloentericus bezeichnet. Die entstehenden drei Abschnitte der Darmanlage werden als Vorder-, Mittel- und Hinterdarm systematisiert. Aus dem Endoderm des Vorderdarms leitet sich das Epithel des Magens ab, während die muskulären und bindegewebigen Anteile mesodermalen Ursprungs sind. Die Magenanlage ist

sowohl nach ventral (Mesogastricum ventrale), als auch nach dorsal (Mesogastricum dorsale) mit dem Peritoneum verbunden. Die Leber teilt das Mesogastricum ventrale noch einmal in ein Mesohepaticum ventrale und dorsale unterteilt. Diese Verhältnisse bedingen, dass der Magen von allen Seiten mit Peritoneum überzogen ist und damit primär intraperitoneal liegt. In der fünften Embryonalwoche verursacht ein asymmetrisches Wachstum der Magenanlage die charakteristische J-Form mit der kleinen und großen Krümmung. Zudem beginnt die Anlage sich um 90° im Uhrzeigersinn zu drehen. Im Rahmen dieser Vorgänge entwickelt sich aus dem Mesogastricum dorsale unter anderem die bereits erwähnte Bursa omentalis sowie das Omentum majus. Das Mesogastricum ventrale differenziert sich schließlich zu den Ligamenta hepatogastricum und hepatoduodenale. Diese bilden gemeinsam das Omentum minus (Sadler u. Langman 2003, Winkler et al. 2015).

2.1.1.3 Gefäßversorgung, Innervation, Lymphwege

Die arterielle Versorgung des Magens wird über den Truncus coeliacus aus der Aorta abdominalis gewährleistet (siehe Abbildung 2). An der kleinen und großen Krümmung werden jeweils von links und rechts kommend die Arteriae gastricae sinistra et dextra bzw. die Arteriae gastromentales sinistra et dextra unterschieden. Beide Arterienpaare treffen sich in der Mitte der jeweiligen Krümmung und bilden hierdurch eine Arkade aus. Während die Arteria gastrica sinistra als einzige direkt aus dem Truncus coeliacus abgeht, entspringt die Arteria gastromentalis sinistra der Arteria splenica. Die beiden rechten Arterien stellen Abgänge aus der Arteria hepatica communis dar. Aus beiden Arkaden ziehen kleinere Gefäße auf der Oberfläche nach ventral und dorsal zur Versorgung aller Magenanteile.

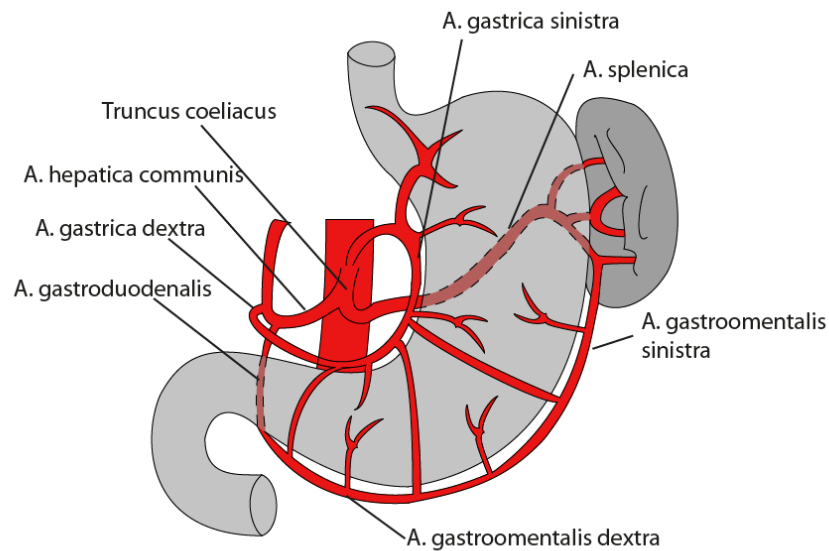


Abbildung 2: Arterielle Gefäßversorgung des Magens

Die venöse Drainage erfolgt über die Vena portae hepatis auf direktem Wege in die Leber. Auch hier ist das Gefäßsystem wieder als Arkade ähnlich dem arteriellen System aufgebaut. Das venöse Blut der großen Kurvatur wird linksseitig in die Vena splenica und rechtsseitig in die Vena mesenterica superior geleitet. Beide Venen vereinigen sich hierauf zur Vena portae hepatis in welche anschließend die beiden Venen der kleinen Kurvatur münden. Im Bereich der Kardie kann ein Teil des venösen Blutes auch über die Venae oesophageae in die Vena hemiazygos bzw. Vena azygos abgeleitet werden. Diese mündet schließlich in der Vena cava superior (Schünke et al. 2012). Diese Verbindung stellt eine der sogenannten portokavalen Anastomosen dar, welche als Umgehungskreislauf der Leber etwa bei Leberzirrhose an Bedeutung gewinnen (Peck-Radosavljevic 2003).

Die Innervation des Magens ist rein vegetativer Natur. Parasympathische Fasern erreichen ihn über die Trunci vagales anterior et posterior. Der Nervus vagus zieht nach Abgang des Ramus recurrens paarig links und rechts des Ösophagus nach kaudal. Aufgrund der stattgehabten Magendrehung (siehe 2.1.1.2) zieht der linke Truncus auf die Vorderseite des Magens, der rechte auf die Rückseite. Sie versorgen gemeinsam als Rami gastrici große Teile des Fundus und Corpus.

Äste des Truncus vagalis anterior laufen gemeinsam mit den Rami hepatici zur Leber um von dort aus in einem Bogen über das Omentum minus zurück zur Pars pylorica zu ziehen. Die große Krümmung wird durch Äste des Truncus vagalis posterior innerviert. Diese ziehen zunächst durch den Plexus coeliacus und gemeinsam mit den arteriellen Gefäßen (s.o.) zum Zielorgan. Die parasymphatische Umschaltung auf das zweite Neuron erfolgt stets unmittelbar am Zielort (Huppelsberg u. Walter 2009, Schmidt et al. 2010).

Symphatische Fasern treten in Form der Nervi splanchnici majores et minores beidseitig durch die lumbalen Zwerchfellschenkel und werden in den Ganglia coeliaca nahe des Truncus coeliacus umgeschaltet. Anschließend verlaufen sie gemeinsam mit den arteriellen Gefäßen (s.o.) als periarterielle Geflechte zu den jeweiligen Zielregionen.

Die Lymphflüssigkeit des Magens drainiert in drei verschiedene Gebiete mit jeweils drei Filterstationen. Die Nodi lymphoidei gastrici dextri et sinistri liegen im Bereich der kleinen Krümmung und nehmen auch die Lymphe der Pars cardiaca auf. Die Lymphe des Fundus und der an die Milz grenzenden Magenanteile drainiert in die Nodi lymphoidei splenici im Bereich des Milzhilums. Der Hauptteil der großen Krümmung und die Pars pylorica drainieren in die Nodi lymphoidei gastromentales bzw. pylorici. Anschließend wird die Lymphe dieser drei Gebiete in weiteren Lymphknoten auf dem Weg zum Ursprung des Truncus coeliacus gefiltert und an dessen Abgang ein weiteres Mal in den Nodi lymphoidei coeliaci. Über die Trunci intestinales gelangt die Lymphe schließlich in den Ductus thoracicus und den linken Venenwinkel. Weiterhin existieren direkte räumliche und funktionelle Beziehungen zu weiteren Lymphknotensystemen etwa im Bereich der Aorta (Lippert u. Deller 2011, Schünke et al. 2012, Winkler et al. 2015, Aumüller et al. 2017, Herold 2019).

2.1.2 Histologische Grundlagen

2.1.2.1 Aufbau der Magenwand

Die Magenwand ist ähnlich aufgebaut wie alle weiteren Hohlorgane des Verdauungsapparates. Unterhalb der Tela serosa und Tela subserosa findet sich die Tunica muscularis mit einer Dicke von 2 bis zu 6 mm im Bereich des Pylorus. Diese besteht im Unterschied zu den anderen Darmabschnitten aus insgesamt drei Muskelschichten. Die äußere Schicht verläuft longitudinal, die mittlere zirkulär und die innere Schicht schließlich schräg. Innerviert werden die Muskelschichten durch den dort befindlichen Plexus myentericus (Auerbach), einem Teil des vegetativen Nervensystems. In der nun folgenden Tela submucosa verlaufen arterielle und venöse Gefäße, sowie Geflechte aus Lymphbahnen. Ebenso findet sich hier der nervöse Plexus submucosus (Meissner). Nach einer dünnen Schicht glatter Muskulatur (Lamina muscularis mucosae) und der Basalmembran (Lamina propria) findet sich nach endoluminal die eigentliche Magenschleimhaut, die Lamina epithelialis mucosae (Aumüller et al. 2017).

2.1.2.2 Aufbau der Magenschleimhaut

Die Magenschleimhaut ist in etwa 1 Millimeter hoch und ist von einem ca. 100-200 Mikrometer dicken, zähflüssigen, pH-neutralen Schleimfilm aus zwei verschiedenen Muzinen überzogen. In Verbindung mit dem ebenfalls durch die einschichtig hochprismatischen Epithelzellen sezernierten Bikarbonat, schützt dieser die Magenschleimhaut vor dem sauren Milieu im Mageninneren. Im Bereich des Corpus gastricum liegt die Schleimhaut in makroskopisch sichtbaren Falten vor. Diese verstreichen bei zunehmender Füllung und stellen gewissermaßen eine Dehnungsreserve dar. Die Oberfläche ist in einzelne Felder (Areae gastricae) aufgeteilt. Diese werden durch kleine Vertiefungen, den Foveolae gastricae unterbrochen, wo die Ausführungsgänge der Magendrüsen münden. Diese Drüsen reichen tief bis zur Lamina muscularis mucosae hinunter. Im Fundus und Corpus des Magens enthalten die Drüsen mehrere Arten exokriner Zellen. Die Drüsen der Pars pylorica und Pars cardiaca sind hingegen

aus einheitlichen, mukösen Zellen aufgebaut. Enteroendokrine Zellen finden sich hingegen in den Drüsen sämtlicher Magenabschnitte (Lüllmann-Rauch 2009).

2.1.3 Physiologische Grundlagen

Die physiologische Funktion des Magens besteht in der kurzzeitigen (ca. 1-6 Stunden) Speicherung und Zerkleinerung der Nahrung. Weiterhin sezernieren die Magendrüsen täglich zwischen 1-3 Liter Magensaft und bereiten so die Nahrung auf die weitere Passage durch den Gastrointestinaltrakt vor (Aumüller et al. 2017).

Durch seine aus Muskulatur aufgebaute und enorm dehnungsfähige Wand (siehe 2.1.2.1) können auch größere Mengen Nahrung in kurzer Zeit aufgenommen werden. Die Dehnbarkeit der einzelnen Magenabschnitte wird hierbei unterschiedlich reguliert. Durch vagovagale Reflexe beim Schlucken wird bereits vor Eintritt der Speise in den Magen die Wandspannung herabgesetzt. Durch die Nahrung kommen lokale Dehnungsreize hinzu welche reflexartig eine weitere Relaxation zur Folge haben. Diese zumeist durch den N. vagus vermittelten Effekte werden durch den Plexus myentericus und hormonelle Faktoren moduliert.

Die weitere Homogenisierung der Nahrungsbestandteile wird mittels rhythmisch peristaltischer Kontraktionen der Magenwand erzielt (Huppelsberg u. Walter 2009). Ausgelöst durch die Dehnung des Magens und ebenfalls durch den N. vagus sowie hormonelle Faktoren beeinflusst, schieben diese Kontraktionen als Wanderwelle den Nahrungsbrei (Chymus) in Richtung Antrum pyloricum. Durch gleichzeitigen Verschluss des Pylorus wird der Chymus umgewälzt und die enthaltenen Partikel werden durch gegenseitige Abrasion zerkleinert. Durch die beschriebenen Vorgänge wird eine Partikelgröße etwa 0,25mm erreicht woraufhin sie durch gesteuerte Dilatation des Pylorus in das Duodenum gelangen.

Die Magenschleimhaut enthält eine Vielzahl unterschiedlicher Drüsen mit jeweils spezifischen exokrinen oder endokrinen Funktionen (siehe 2.1.2.2). Zur Denaturierung proteinhaltiger Nahrung und als Schutz vor potentiell pathogenen Stoffen wird durch die Parietalzellen des Fundus und Korpus Salzsäure sezerniert (Pape et al. 2018). Dies geschieht mittels Protonenpumpen welche

Protonen im Austausch gegen Kalium-Ionen aktiv in das Lumen abgeben. Zudem produzieren diese Zellen den sogenannten intrinsic-Faktor. Dieser wird im Ileum zur Resorption von Vitamin B12 benötigt. Zum enzymatischen Aufschluss der Nahrung wird ferner Pepsinogen durch die Hauptzellen des Magens produziert. Dieses wird erst im Magenlumen durch den niedrigen pH-Wert zu Pepsin aktiviert. Zum Schutz vor dem sauren Milieu im Mageninneren wird durch die Nebenzellen bzw. das Oberflächenepithel ein zähflüssiger Schleim sowie Bikarbonat sezerniert. Die G- und D-Zellen des Magens nehmen im Unterschied zu den vorherig genannten Zellen rein endokrine Funktionen wahr. Durch Produktion und Sekretion von Gastrin (G-Zellen) und Somatostatin (D-Zellen) wirken sie steigern bzw. hemmend auf die Aktivität des gesamten Gastrointestinaltraktes (Schmidt et al. 2010).

2.2 Grundlagen des Magenkarzinoms

2.2.1 Ätiologie und Risikofaktoren

Bösartige Tumore des Magens stellen eine zumeist multifaktoriell bedingte Erkrankung dar. Die meisten dieser Faktoren sind exogene Einflüsse, es existieren jedoch auch genetische Prädispositionen.

Die Entstehung einer malignen Neoplasie wie dem Magenkarzinom vollzieht sich zumeist über einen langen Zeitraum in mehreren Vorstufen. Am Ende dieser Entwicklung steht die unkontrollierte Zellteilung eines körpereigenen Gewebes und dessen Unfähigkeit zur Einleitung der Apoptose, also des kontrollierten Zelltodes. Verursacht wird dies mitunter durch die Aktivierung von Genen, welche die Zellteilung anregen, sowie durch die Inaktivierung von Mechanismen, welche im Falle einer Schädigung des Erbmaterials die weitere Zellteilung verhindern und den Zelltod einleiten. Weiterhin verändern die Tumorzellen ihre Oberflächenstruktur derart, dass sie vom Immunsystem des Körpers nicht als abnormes Gewebe erkannt werden können. In diesem Zustand sind die Zellen in der Lage sich unkontrolliert, destruktiv und lokal invasiv, sowie systemisch in Form von Metastasen zu verbreiten (Aigner u. Stephens 2016).

Bei etwa 10 % der Betroffenen tritt die Erkrankung innerhalb der Verwandtschaft gehäuft auf (Choi u. Kim 2016). Eine häufige Ursache hierfür ist das hereditäre diffuse Magenkarzinom. Es wird durch eine Inaktivierung des Tumorsuppressorgens CDH1 hervorgerufen. Diese Inaktivierung kann durch Keimbahnmutationen des Genabschnittes oder auch durch Hypermethylierung der Promotorregion bedingt sein (Graziano et al. 2004). Als weitere genetische Prädisposition für die Entstehung eines Magenkarzinoms wird etwa das Vorliegen eines hereditären kolorektalen Karzinoms angesehen. Weitere Genveränderungen etwa des Interleukin-1B und deren Assoziation zur Entstehung von Magenkarzinomen wurde vielfach untersucht, konnte bislang jedoch nicht zweifelsfrei festgestellt werden (Kamangar et al. 2006).

Menschen mit Allgemeinerkrankungen wie einer perniziösen Anämie oder einer chronischen atrophischen Gastritis haben ein bis zu 6-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Magenkarzinoms (Aigner u. Stephens 2016).

Als exogener Einfluss hat eine Infektion mit *Helicobacter Pylori* einen nachweislich entscheidenden kanzerogenen Einfluss (Machida-Montani et al. 2004, Ishaq u. Nunn 2015, Youn Nam et al. 2019). Dieses Gram-negative Bakterium besiedelt mit einer Prävalenz von etwa 50 % die menschliche Magenschleimhaut vorwiegend im Bereich des Antrums bzw. des Pylorus. Die Kanzerogenität des Bakteriums beruht auf zwei Effekten. Einerseits wirkt *H. pylori* auf epigenetischem Wege etwa durch Produktion eines Zytotoxins, andererseits schädigt die durch den Erreger bedingte Entzündungsreaktion das Gewebe (Ishaq u. Nunn 2015).

Ein viraler Erreger, das Epstein-Barr-Virus, wird ebenfalls häufig im Zusammenhang mit Magenkarzinomen vorgefunden, jedoch ist dessen Rolle in der Entstehung des Tumors nicht abschließend geklärt (Chen et al. 2015).

Einfluss auf die Entstehung von Magenkarzinomen haben auch Lifestyle-Faktoren wie etwa der Verzehr stark salz- oder nitrathaltiger Nahrung (Correa 1992, D'Elia et al. 2014, Song et al. 2015). Salzhaltige Nahrung potenziert hierbei oftmals die kanzerogene Wirkung von *H. pylori* durch Stimulation der Zytotoxinproduktion (Fox et al. 1999).

Regelmäßiger Tabak- und Alkoholkonsum tragen durch ihre Mutagene und lokal chemische Kanzerogenität ebenfalls maßgeblich zur Entstehung von Magenkarzinomen bei (Everatt et al. 2012, Yeh et al. 2013).

Als weiterer Risikofaktor gilt eine unausgewogene Ernährung mit Mangel an Ballaststoffen, Beta-Carotin, Folsäure, Vitamin C und Vitamin B6 (Mayne et al. 2001). Übergewicht aufgrund von chronischer Fehlernährung wird hingegen nicht ursächlich mit der Entstehung von Magenkarzinomen in Verbindung gebracht (Yang et al. 2009).

2.2.2 Metastasierungswege

Die lymphogene Metastasierung ist ein häufiger Metastasierungsweg des Magenkarzinoms. Sie ist abhängig von der Tumorlokalisation sowie der Infiltrationstiefe des Primärtumors. Bei einem Tumor der Mukosa (T1a) ist in 5 % der Fälle von einer lymphogenen Metastasierung auszugehen, bei einem Tumor der Submukosa (T1b) sind es bereits 25 % (de Gara et al. 2003). Bei einem T2- oder T3 Tumor sind es dann bereits 50 % bzw. 83 % Wahrscheinlichkeit (de Gara et al. 2003). Zur Systematisierung der Lymphadenektomien definierte die Japanese Gastric Cancer Association (JGCA) 16 lokale Lymphknotenstationen und teilte diese in zwei Kompartimente ein (siehe Abbildung 3). Das erste Kompartiment befindet sich entlang der großen und kleinen Krümmung, das zweite Kompartiment befindet sich weiter dorsal im Bereich der arteriellen Hauptstämme sowie des Pankreas. Alle übrigen Lymphknotenstationen werden nicht als lokoregionär eingestuft und stellen bei einem malignen Befall per Definition eine Fernmetastasierung dar (JGCA 2011). Das Ausmaß der Lymphadenektomie richtet sich nach der Tumorgröße und der Lokalisation. Es werden drei Abstufungen unterschieden. Eine D1-Lymphadenektomie umfasst sämtliche Lymphknotenstationen des ersten Kompartiments. Eine D1+-Lymphadenektomie inkludiert zusätzlich einen Teil der Lymphknoten des zweiten Kompartiments. Eine D2-Lymphadenektomie entspricht der vollständigen Ausräumung beider Kompartimente. Die JGCA empfiehlt bei Mukosakarzinomen eine D1, bei Karzinomen der Submukosa eine D1+ und bei Verdacht auf eine lymphogene Metastasierung eine D2-Lymphadenektomie (JGCA 2020). Es

existieren weiterhin Lymphknotenstationen para-aortal bzw. retropankreatisch welche in Sonderfällen ausgeräumt werden können.

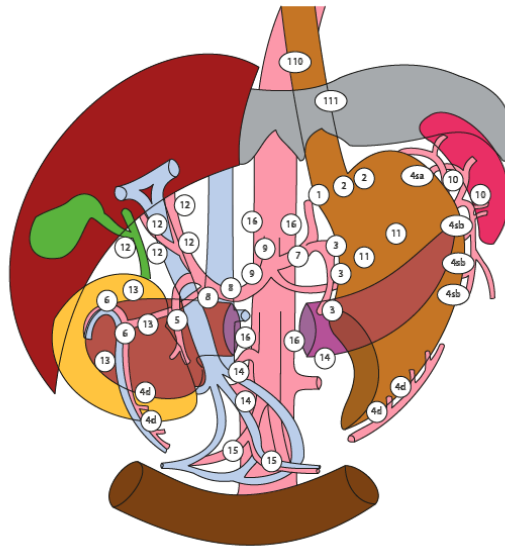


Abbildung 3: Lymphknotenstationen

2.2.3 Klassifikationen

Unter dem Begriff Magenkarzinom können eine Reihe maligner Neoplasien mit zum Teil unterschiedlicher Abstammung wie etwa Plattenepithelkarzinome, gastrointestinale Stroma-Tumore oder Adenokarzinome subsummiert werden. Etwa 95 % dieser Tumoren stellen sich nach histologischer Aufarbeitung als Adenokarzinome heraus, weshalb sich die folgenden Klassifikationen im Wesentlichen auf diese Tumorentität beziehen (Rawla u. Barsouk 2019).

2.2.3.1 Histopathologische Einteilung nach Laurén

Die histologische Einteilung nach Laurén entwickelte sich seit ihrer Einführung 1965 zur weithin gebräuchlichsten Klassifikation von Adenokarzinomen des Magens. Es wird hierbei anhand makroskopischer und mikroskopischer Merkmale ein intestinaler von einem diffusen Typ unterschieden (Lauren 1965). In manchen Fällen (bis zu 15 %) können Merkmale beider Typen beobachtet werden, weshalb in die Klassifikation zusätzlich ein Mischtyp bzw. unbestimmter Typ aufgenommen wurde (Fletcher 2007). Der intestinale Typ wird hierbei häufig mit intestinalen Metaplasien und Infektionen mit *H. pylori* in Verbindung gebracht.

Der diffuse Typ hingegen zeigt sich hingegen häufiger im Zusammenhang mit gesunder Magenschleimhaut. Tendenziell können auch die Patientengruppen der beiden Karzinomtypen unterschieden werden. So tritt das diffuse Magenkarzinom häufiger bei jungen Frauen auf, was eine unterschiedliche Pathogenese beider Typen vermuten lässt (Berlth et al. 2014). Je nach Literatur ergeben sich etwa bei der Wahl der Sicherheitsabstände durchaus Unterschiede in der Therapie des intestinalen und diffusen Typs (Hornig et al. 1987). Dennoch kann diese Klassifikation nach aktueller Studienlage nicht als prognostischer Faktor angesehen werden.

2.2.3.2 Einteilung der Wachstumsmuster nach Borrmann

Die Einteilung der Magenkarzinome nach Borrmann ist eine makroskopische Klassifikation und eignet sich daher für fortgeschrittene Karzinome. Relevant wird die Kenntnis des Wachstumsmusters vor allem für das prätherapeutische Staging (Holzheimer u. Mannick 2001). Unterschieden werden nach Borrmann vier verschiedene Typen von scharf begrenzt polypös (exophytisch) bis ulzerativ ohne klare Begrenzung (siehe Abbildung 4).



Abbildung 4: Klassifikation nach Borrmann

Für die korrekte Beurteilung eines Computertomogramms oder die gezielte Entnahme von Gewebeprobe ist die Kenntnis dieses Wachstumsmusters wichtig (Remmele et al. 2013). Eine prognostische Relevanz dieser Klassifikation ergibt sich aus der Tatsache, dass ein infiltratives Wachstum mit abgebildet wird (An et al. 2008). Die Infiltrationstiefe von Magenkarzinomen ist ein entscheidendes Kriterium nicht nur für die Prognose sondern auch für die Therapie (AWMF 2019).

2.2.3.3 WHO-Klassifikation

Die Klassifikation der WHO wurde 2019 zuletzt novelliert. Sie beinhaltet makroskopische und mikroskopische Aspekte wie etwa das Wachstumsmuster oder die Schleimproduktion des Tumors. Damit überschneidet sie sich in einigen Aspekten mit anderen Klassifikationen und beinhaltet so etwa die Einteilung nach Laurén. Es werden vier verschiedene häufige Wachstumsformen beschrieben: papillär, tubulär, muzinös und siegelringzell-haltig (Remmele et al. 2013). Zudem werden auch seltenere Entitäten wie Plattenepithel-, adenosquamöse, kleinzellige und undifferenzierte Karzinome erfasst. Ein prognostischer Wert dieser Klassifikation insbesondere in Bezug auf Karzinome mit siegelringzell-haltigen Anteilen wird weiterhin kontrovers diskutiert (Hass et al. 2011, Taghavi et al. 2012).

2.2.3.4 Einteilung nach genomischer Zugehörigkeit

Im Gegensatz zu den vorherigen Klassifikationen, welche sich an mikroskopischen oder makroskopischen Merkmalen orientieren, erfolgt die Einteilung nach genomischer Zugehörigkeit auf Basis molekulargenetischer Kriterien. Basierend auf unterschiedlich starker Expression von Proteinen wie etwa dem HER2, einem Vertreter der epidermal-growth-factor-Rezeptoren oder Genmutationen wie dem CDH1, einem E-cadherin-Gen, können vier verschiedene Tumorgruppen definiert werden (Cancer Genome Atlas Research Network 2014, Sanjeevaiah et al. 2018).

1. Epstein-Barr Virus assoziierte Tumoren. Diese treten in der Mehrheit der Fälle im Korpus oder Fundus des Magens auf, sind mit einer etwas höheren Überlebensdauer assoziiert und betreffen 9 % der Tumore (Camargo et al. 2014).
2. Mikrosatelliten-instabile Tumoren. Vorwiegend bei älteren Patienten festgestellt betreffen sie etwa 20 % aller Patienten. Sie sind vergesellschaftete mit einer starken Genommutation, Hypermethylierung von DNA-Abschnitten und Defekten bei DNA-Reparaturmechanismen wie etwa dem hMLH1 (Keller et al. 1996).
3. Genomisch stabile Tumoren. In etwa 20 % der Tumoren sind genomisch stabiler, im Vergleich jedoch oftmals aggressiver wachsend. Nach Laurén

sind in etwa dreiviertel dieser Tumoren dem diffusen Typ zuzuordnen. Es finden sich überdurchschnittlich oft Mutationen der Gene CDH1 und RHOA. Einige dieser Mutationen beeinflussen die Zelladhäsion und erklären so das histologisch diffuse Bild.

4. Chromosomal instabile Tumoren. Nach dieser Klassifikation stellen chromosomal instabile Tumoren mit etwa 50 % die größte Gruppe dar. Histologisch sind sie häufig mit dem intestinalen Typ nach Laurén vergesellschaftet. Auffällig sind hierbei Mutationen in Tumorsuppressorgenen wie dem TP53. Weiterhin sind häufig Gene aus der Familie der Wachstumsfaktoren bzw. Rezeptor-Tyrosinkinasen mutiert. Durch Mutation der cdc-Gene kann es auch zur gestörten Regulation des Zellzyklus kommen (Sanjeevaiah et al. 2018).

2.2.3.5 TNM-Klassifikation

Die TNM-Klassifikation ist eine Möglichkeit maligne Erkrankungen unter anderem des Gastrointestinaltraktes zu erfassen. Hierbei spielen unter anderem die Tumorausdehnung, der Lymphknotenstatus (lat. **Nodus**) und das Vorhandensein von (Fern-)Metastasen eine Rolle (Harmer et al. 1970). Diese Facettenklassifikation wurde 1940er Jahren durch Pierre Denoix entwickelt und wurde durch die UICC (Union internationale contre le cancer) aktualisiert. Sie erschien zuletzt 2017 in ihrer 8. Auflage. Basierend auf der statistischen Auswertung vieler Patientenuntersuchungen kann durch Erhebung unter anderem oben genannter Kriterien eine Prognose hinsichtlich des zu erwartenden Krankheitsverlaufes, sowie eine möglicherweise geeignete Therapie beschrieben werden.

Tabelle 1: TNM-Klassifikation

| T-Kategorie | |
|-------------|--|
| T1 | Oberflächlich infiltrierender Tumor |
| T1a | Tumor infiltriert Lamina propria oder Muscularis Mucosae |
| T1b | Tumor infiltriert Submucosa |
| T2 | Tumor infiltriert Muscularis propria |

| | |
|--------------------|---|
| T3 | Tumor infiltriert Subserosa |
| T4 | Tumor perforiert Serosa (viszerales Peritoneum) oder infiltriert benachbarte Strukturen |
| T4a | Tumor perforiert Subserosa (viszerales Peritoneum) |
| T4b | Tumor infiltriert benachbarte Strukturen |
| N-Kategorie | |
| N0 | Keine regionären Lymphknotenmetastasen |
| N1 | Metastasen in 1-2 regionären Lymphknoten |
| N2 | Metastasen in 3-6 regionären Lymphknoten |
| N3 | Metastasen in 7 oder mehr regionären Lymphknoten |
| N3a | 7-15 Lymphknoten |
| N3b | ≥ 16 Lymphknoten |
| M-Kategorie | |
| M0 | Keine Metastasen |
| M1 | Fernmetastasen |

Die Hauptkategorien der TNM-Klassifikation (siehe Tabelle 1) kann durch weitere Angaben präzisiert werden. Hierzu gehören die Buchstaben

- **c** clinical, **p** pathological und **u**ltrasonic für die Art Untersuchungstechnik
- **y** sofern eine neoadjuvante Therapie erfolgte
- **r** sofern der Tumor ein Rezidiv eines früheren Tumors darstellt

Weitere Kategorien der Klassifikation sind

- **L0/L1** zur Abbildung einer Invasion in angrenzende Lymphgefäße
- **V0/1/2** zur Abbildung einer Invasion in angrenzende Venen
- **Pn0/1** zur Abbildung einer perineuralen Invasion
- **G1/2/3/4** zur Abbildung des Differenzierungsgrades eines Tumors
- **R0/1/2** zur Abbildung eines Residualtumors nach invasiver Therapie

2.2.3.6 UICC-Klassifikation

Während die TNM-Einteilung die Größe und Ausdehnung eines Tumors beschreibt, so ist die UICC-Klassifikation als Einteilung in verschiedene Krankheitsstadien zu verstehen. Basierend auf der aktuell 8. Auflage der TNM-Klassifikation grenzt die Union internationale contre le cancer vier Stadien ab (siehe Tabelle 2) und bietet hierdurch anhand objektiver Kriterien ein effektives Mittel zur Therapieplanung und Prognoseabschätzung (Liu et al. 2018).

Tabelle 2: UICC-Klassifikation

| UICC-Stadium | Primärtumor | Lymphknoten | Fernmetastasen |
|--------------|-------------|-------------|----------------|
| 0 | Tis | N0 | M0 |
| IA | T1a | N0 | M0 |
| | T1b | N0 | M0 |
| IB | T2 | N0 | M0 |
| | T1 | N1 | M0 |
| IIA | T3 | N0 | M0 |
| | T2 | N1 | M0 |
| | T1 | N2 | M0 |
| IIB | T4a | N0 | M0 |
| | T3 | N1 | M0 |
| | T2 | N2 | M0 |
| | T1 | N3 | M0 |
| IIIA | T4a | N1 | M0 |
| | T3 | N2 | M0 |
| | T2 | N3 | M0 |
| IIIB | T4b | N0/1 | M0 |
| | T4a | N2 | M0 |
| | T3 | N3 | M0 |
| IIIC | T4b | N2/3 | M0 |
| | T4a | N3 | M0 |
| IV | jedes T | jedes N | M1 |

2.2.4 Symptomatik und Diagnostik

Die bereits in der Einleitung beschriebene, hohe Mortalität bei Magenkarzinomen liegt unter anderem daran, dass meist erst zu einem fortgeschrittenen Krankheitsverlauf das Auftreten von Symptomen bemerkt wird (Axon 2006, Bubis et al. 2020). Das Einsetzen von Symptomen kann daher mit einer schlechteren Prognose assoziiert werden im Vergleich zu Patienten, deren Diagnose zu einem asymptomatischen Zeitpunkt gestellt werden konnte (Stephens et al. 2005). Vielfach treten bei Patienten auch keinerlei Symptome auf (Menakuru et al. 2006). In Japan wird daher Aufgrund der hohen Inzidenz der Erkrankung auch bei geringen Symptomen häufiger eine endoskopische Untersuchung durchgeführt. Häufig beschriebene Symptome der Erkrankung sind:

- epigastrische Schmerzen/Druckgefühl
- Reflux/Erbrechen
- Appetitlosigkeit
- ungewollter Gewichtsverlust
- gastrointestinale Blutungen
- Anämie

Diese Symptome sind zwar häufig, aber nicht spezifisch mit der Diagnose Magenkarzinom verbunden (Maconi et al. 2008). Oftmals wird daher etwa bei unspezifischen Oberbauchschmerzen zunächst ein Protonenpumpeninhibitor verordnet und erst bei Beschwerdepersistenz eine weitergehende Diagnostik eingeleitet. Dies verzögert unter Umständen eine adäquate Therapie der Erkrankung.

Bei Verdacht auf eine maligne Neubildung des Magens sollte zeitnah eine Untersuchung der oberen Verdauungswege im Sinne einer Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) durchgeführt werden (AWMF 2019). Diese gilt nach wie vor als „Goldstandard“ in der frühen Diagnostik (Englisch-Fritz et al. 2008). Die Vorteile dieser Untersuchung sind unter anderem die Möglichkeit, Biopsien zu entnehmen und die Vermeidung ionisierender Strahlung. Zudem kann sie mit hoher Patientensicherheit durchgeführt werden und erlaubt eine genaue räumliche Lokalisation der Befunde und damit eine exakte Planung der weiteren Therapie. Als Erweiterung dieser Methode können

durch den Einsatz von Lichtquellen im grünen bzw. blauen Spektralbereich, sowie durch digitale Verarbeitungsverfahren zusätzliche Kontrasteffekte erzielt werden (Asge Technology et al. 2008, Rex et al. 2016). Das Anfärben der Magenschleimhaut etwa mittels Methylenblaus ist ebenfalls möglich.

Nach histopathologischer Sicherung der Diagnose sollte das Tumorstadium im Sinne der TNM-Klassifikation näher eingegrenzt werden. Dieser Schritt wird als Staging bezeichnet. Er beinhaltet die Untersuchung der Tumorausdehnung, des Lymphknotenstatus sowie die Prävalenz etwaiger Fernmetastasen. Bei Karzinomen im frühen Stadium sollte eine Endosonographie des oberen Gastrointestinaltraktes erfolgen. Diese ist ein geeignetes Mittel um die Tiefenausdehnung der Läsion sowie die Größe der lokoregionären Lymphknoten zu beurteilen (Jenssen et al. 2011).

Zur weiteren Untersuchung dieser Lymphknoten sowie zur Detektion eines möglichen Aszites eignet sich eine konventionelle B-Sonographie. Diese ist als non-invasive, breit verfügbare, schnelle und kostengünstige Untersuchungsmethode ein ideales diagnostisches Instrument.

Aufwendiger und mit einer Strahlenexposition verbunden ist hingegen die Computertomographie (CT) des Thorax, des Abdomens und des Beckens, die zum Ausschluss einer Fernmetastasierung empfohlen wird (AWMF 2019). Diese sollte mit einer Schichtdicke von maximal 3mm und mit intravenöser Gabe von Kontrastmittel durchgeführt werden. Zur besseren Abgrenzung des Lokalbefundes kann eine Distension des Magens durch vorheriges Trinken von Wasser erfolgen (Kim et al. 2009). Die CT ist bei der Detektion von Fernmetastasen etwa der Lunge einer konventionellen Röntgenaufnahme weit überlegen (Schueller u. Herold 2003). Eine Erweiterung der CT, die Positronenemissionstomographie (PET) ist in der Lage Stoffwechsellaktive Gewebe darzustellen. So können stoffwechselaktive Gewebe wie etwa Tumoren detektiert werden. Ein routinemäßiger Einsatz dieser Methode wird jedoch nicht empfohlen (AWMF 2019).

Zur Therapieentscheidung bei fortgeschrittenen Tumoren wird eine diagnostische Laparoskopie empfohlen (AWMF 2019). Hierbei wird mittels einer transkutan eingebrachten Optik der Bauchraum inspiziert. Kleinste Befunde, die

unterhalb der Auflösungsgrenze der bereits genannten Untersuchungsmethoden liegen, können so diagnostiziert und gleichzeitig biopsiert werden. In 20-30 % der Fälle wird so eine peritoneale Metastasierung bei diesbezüglich unauffälliger Computertomographie festgestellt (Englisch-Fritz et al. 2008).

Im klinischen Alltag denkbar ist auch die Untersuchung mittels Magnetresonanztomographie. Diese ist jedoch mit einem hohen Zeitaufwand verbunden und ist einer Computertomographie in seiner Aussagekraft nicht überlegen (Borggreve et al. 2019). Sie wird daher nur bei Patienten angewandt, bei denen etwa aufgrund von Kontrastmittelallergien oder eingeschränkter Nierenfunktion keine Computertomographie durchführbar ist.

Für den Nutzen einer Bestimmung von Tumormarkern (wie etwa CEA Ca19-9 oder Ca72-4) zur Erkennung von Frühkarzinomen gibt es derzeit keine Evidenz (Zheng et al. 2015). Diese im peripheren Blut befindlichen Marker werden hingegen oftmals zur Verlaufskontrolle einer Therapie oder zu wissenschaftlichen Zwecken bestimmt.

2.3 Invasive Therapie des Magenkarzinoms

2.3.1 Endoskopische Therapie

Eine endoskopische En-bloc-Resektion kommt bei intraepithelialen Neoplasien sowie Magenfrühkarzinomen in Betracht. Hierfür darf der Tumor maximal 2cm Durchmesser haben, darf nicht ulzeriert sein, muss sich innerhalb der Mukosa befinden und dem intestinalen Typ nach Laurén oder einem Differenzierungsgrad von maximal G2 entsprechen (AWMF 2019, KGCA 2019). Das Vorgehen der Wahl ist dabei eine endoskopische Submukosadisektion (Banks et al. 2019, Möhler 2020, Park et al. 2020). Sie ist eine Weiterentwicklung der bislang gebräuchlichen endoskopischen Mukosaresektion (EMD). Beide Verfahren haben eine vollständige Resektion des Tumors zum Ziel. Bei der EMD wird das suspekte Areal angesaugt und mittels einer elektrischen Drahtschlinge reseziert. Im Gegensatz dazu wird bei der ESD nach Markierung der Resektionsfläche eine Flüssigkeit wie etwa Hyaluronsäure submukosal injiziert, sodass sich das Areal aufbläht. Anschließend wird das Gebiet umschnitten und die Submukosa mittels

eines elektrischen Messers disseziert. Anschließend wird der Wundgrund auf mögliche Blutungsquellen inspiziert und diese ggf. koaguliert. Die Ergebnisse dieser Methode sind auch nach einem Beobachtungszeitraum von mehr als 10 Jahren sehr vielversprechend (Abe et al. 2015).

2.3.2 Chirurgische Therapie

Eine vollständige chirurgische Resektion des Magenkarzinoms ist die einzige kurative Therapie. Sofern der Befund nicht mehr komplett endoskopisch therapierbar ist, muss ein chirurgisches Vorgehen gewählt werden. Hierbei werden offene von minimalinvasiven Verfahren unterschieden. Durch beide Verfahren sollte der Tumor mit einem Sicherheitsabstand von 5 bzw. 8 cm je nach Laurén-Klassifikation (intestinal bzw. diffus) reseziert, sowie die umliegenden Lymphknotenstationen ausgeräumt werden (Schwarz u. Reutter 2012). Abhängig von TNM-Klassifikation, histologischem Typ und Lokalisation des Tumors sind verschiedene Resektionsarten möglich:

- Atypische Magenteilresektion („Wedge-Resektion“)
- Subtotale Gastrektomie
- Totale Gastrektomie
- Transhiatal erweiterte Gastrektomie
- Abdominothorakale Resektion
- Erweiterte Gastrektomie/Multiviszeralresektion

2.3.2.1 Rekonstruktionsverfahren

Der operative Ersatz des Magens soll den Patienten eine hindernisfreie Passage der Nahrung, damit eine gute Gewichtsentwicklung und so letztlich eine gute Lebensqualität ermöglichen.

Die Rekonstruktion richtet sich verständlicherweise nach dem Ausmaß der Resektion. Diese kann in zwei Gruppen eingeteilt werden: zum einen die distale bzw. subtotale Resektion und zum anderen die vollständige Gastrektomie. Bei der subtotalen Resektion bieten sich Rekonstruktionsverfahren an, welche auch in der chirurgischen Therapie von Ulcera zur Anwendung kommen. Unterschieden wird zwischen Verfahren mit und ohne Duodenalpassage der Nahrung. Als Magenersatz kommt im Regelfall ein Teil des Jejunums zum

Einsatz, in manchen Fällen ist dies technisch bedingt nicht möglich, weshalb auch ein Abschnitt des Kolons verwendet werden kann. Die Reservoirfunktion des Magens kann fakultativ durch die Anlage eines Pouches imitiert werden. Das mit in über 75 % der Fälle verwendete Verfahren ist die Rekonstruktion nach Roux-Y (Schwarz u. Reutter 2012). Das Verfahren ist im Vergleich zu anderen Rekonstruktionsformen (siehe Abbildung 5) risikoärmer, technisch einfacher und daher zeitsparend (Schwarz u. Reutter 2012, Kreis u. Seeliger 2017).

Die Rekonstruktion nach Billroth I kommt einer End-zu-End- oder End-zu-Seit-Anastomose des Duodenums und des Magenstumpfes im Sinne einer Gastroduodenostomie gleich. Der natürliche Speiseweg ist somit weiterhin gegeben.

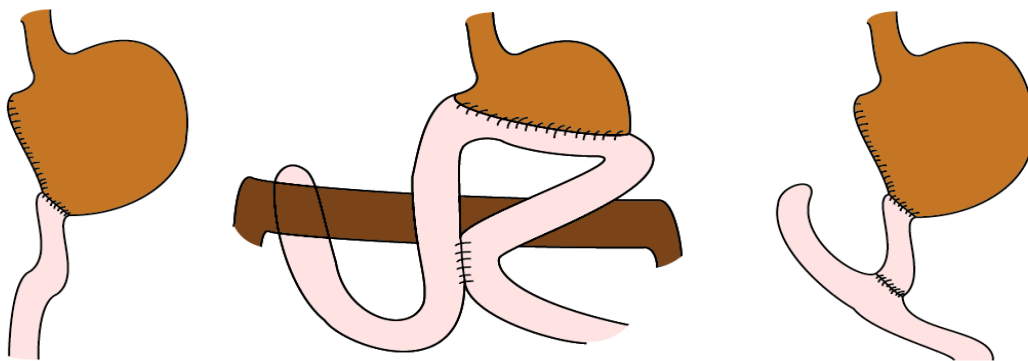


Abbildung 5: Rekonstruktionsverfahren 1: Billroth I, 2: Billroth II mit Ω -Loop antekolisch, 3: Roux-Y

Das Verfahren nach Billroth II verschließt das Duodenum blind und es wird eine Jejunum-Schlinge End-zu-Seit mit dem Restmagen verbunden. Diese Schlinge kann entweder ventral oder dorsal des Colon transversum nach kranial verlagert werden. Um den Kontakt der Magenschleimhaut mit den Gallensekreten aus dem Duodenum zu vermeiden, kann zwischen den Jejunumschlingen proximal und distal des Magens eine Fußpunktanastomose gesetzt werden. Dieses Verfahren eignet sich etwa zur Rekonstruktion nach 4/5- oder 2/3-Resektionen.

Die Roux-Y-Rekonstruktion kann sowohl für subtotale, als auch für totale Gastrektomien angewandt werden. Hierbei wird das Duodenum blind verschlossen. Das Jejunum wird anschließend durchtrennt und der distale Teil wird bei einer subtotalen Resektion mit dem Magen verbunden im Sinne einer Gastrojejunostomie, oder als Ösophagojejunostomie im Falle einer

Gastrektomie. Der proximale Teil des Jejunums wird nun etwa 40 Zentimeter distal der eben genannten Anastomose wieder an das Jejunum angeschlossen. Es existiert so im Gegensatz zur Methode nach Billroth II kein direkter Weg vom Duodenum in den Magen. Dies soll ebenfalls den Reflux von Gallesekreten reduzieren (Schwarz u. Reutter 2012).

2.3.2.2 Offene subtotale und totale Gastrektomie

Bei der offenen subtotalen und totalen Gastrektomie wird als Zugang zumeist die mediane Oberbauch-Längslaparotomie gewählt. Nach dem Einbringen von Wundretractoren wird das Operationsgebiet inspiziert und auf mögliche Kontraindikationen für das geplante Vorgehen geachtet. Diese können beispielsweise eine bislang unbekannte Peritonealkarzinose oder eine makroskopische Metastasierung in umliegende Organe sein.

In einem ersten Schritt wird das Omentum majus vom Colon transversum gelöst und dabei die Bursa omentalis von kaudal eröffnet. Etwaige Verwachsungen retrogastral können nun eingesehen werden. Mittels Durchtrennung des Ligamentum gastrolienale wird die große Kurvatur des Magens mobilisiert. Hierbei muss insbesondere auf Blutungen aus den Arteriae gastricae breves geachtet werden (Kreis u. Seeliger 2017).

Die Mobilisierung der kleinen Kurvatur erfolgt durch eine lebernahe Durchtrennung des Omentum minus. Die Erhaltung der Arteria hepatica propria ist hierbei entscheidend. Anschließend wird nach distal die Pars pylorica, sowie das Duodenum mobilisiert und etwa zwei bis drei Zentimeter distal des Pylorus mittels eines Staplers abgesetzt (Schwarz u. Reutter 2012).

Zuletzt kann der Magen nach oral vollständig präpariert und etwa zwei Zentimeter oberhalb der Kardia abgesetzt werden. Das freie Ende des Ösophagus wird anschließend für die Magenrekonstruktion vorbereitet.

Während dieser Schritte werden sämtliche lokoregionären Lymphknotenstationen (siehe 2.2.2) systematisch mit entfernt. Das Vorgehen bei dieser sogenannten Lymphadenektomie ist bei einer offenen Resektion und bei minimalinvasiven Resektionen gleich.

2.3.2.3 Laparoskopische subtotale und totale Gastrektomie

Das operative Vorgehen gleicht dem einer offenen Resektion (siehe 2.3.2.2). Die Bergung der Resektate erfolgt über eine Trokarerweiterung. Das laparoskopische Vorgehen ist bei richtiger Indikationsstellung sicher durchzuführen und nach aktueller Datenlage einer offenen Therapie gleichwertig (Son et al. 2014, Son u. Hyung 2016, Germer et al. 2018, Wang et al. 2019). Die Vorteile sind mittlerweile gut untersucht und lassen erkennen, dass die Patienten postoperativ schneller mobilisiert werden können, früher eine orale Ernährung tolerieren und insgesamt kürzer im Krankenhaus verbleiben (Zhang et al. 2018). Diese Effekte gelten auch für kombiniert endoskopisch-laparoskopische Kombinationsverfahren etwa zur Vollwandexzision. Ein Nachteil des laparoskopischen Verfahrens ist eine längere Operationsdauer (Zhang et al. 2018).

2.3.3 Multimodale Therapie

Die chirurgische Entfernung des Tumors stellt nach wie vor die einzige sicher kurative Therapieoption dar. Dennoch tragen begleitende Therapiekonzepte maßgeblich zum Erfolg der Chirurgie bei. Eine genaue Kenntnis des Karzinomtyps und des Tumorstadiums sind bei der Planung und Durchführung der Gesamttherapie entscheidend.

2.3.3.1 Perioperative Chemotherapie

Bei Tumoren in einem fortgeschrittenen Stadium (>T2 oder N+) wird eine perioperative Chemotherapie empfohlen. Diese konnte in Studien das mediane Überleben der Patienten um bis zu 30 Monate verlängern (Wagner et al. 2017, Al-Batran et al. 2019). Weiterhin geht die Therapie nach aktueller Studienlage mit keiner signifikant erhöhten Morbidität und Letalität einher. Mitunter kann durch die neoadjuvante Behandlung ein Downsizing des Tumors, also die Resektabilität bei zunächst inoperabler Ausgangssituation erzielt werden (Ghadimi et al. 2019).

Die heutige Standard-Therapie besteht in der prä- und postoperativen Verabreichung von jeweils vier Zyklen der Wirkstoffkombination 5-Fluorouracil, Leukovorin, Oxaliplatin und Taxotere (FLOT).

2.3.3.2 Systemische Antikörpertherapie

Bei Patienten mit einer Überexpression des Wachstumsfaktors HER2 kann die Ergänzung der konventionellen Chemotherapie durch den monoklonalen Antikörper Trastuzumab einen signifikanten Überlebensvorteil bieten (Bang et al. 2010, Rau et al. 2018). Als Zweitlinientherapie ist in Deutschland auch der Antikörper Ramucirumab zugelassen. Weitere Substanzen wie etwa Cetuximab, Panitumumab oder Bevacizumab werden derzeit intensiv durch Studien erforscht und bieten einen vielversprechenden Ansatz für die Erweiterung der systemischen Krebstherapie (Song et al. 2016).

2.3.3.3 Radiochemotherapie

Der Einsatz einer Radiochemotherapie gehört nicht zur standardisierten Vorgehensweise bei der Therapie von Magenkarzinomen ungeachtet seines Stadiums. Bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen Karzinomen des ösophagogastralen Übergangs (AEG) kann eine solche Therapie in Erwägung gezogen werden. Sie kann als Alternative zur Stentimplantation einer lokalen Stenosierung entgegenwirken, sorgt jedoch für keinen Überlebensvorteil. Die Studienlage zum Einsatz einer Strahlentherapie beim Magenkarzinom ist derzeit noch unzureichend (Meyer u. Wilke 2011, Ghadimi et al. 2019).

2.3.3.4 Zytoreduktion und HIPEC

Das Vorhandensein einer Peritonealkarzinose geht mit einer signifikanten Einschränkung der Überlebensprognose einher. Das Auftreten eines Lokalrezidivs nach erfolgreicher R0-Resektion ist in 30-50 % auf eine peritoneale Metastasierung zurück zu führen (Thomassen et al. 2014). Zusätzlich zur Zytoreduktion besteht intraoperativ die Möglichkeit mittels eines in den eröffneten Situs eingebrachten, heißen Chemotherapeutikums, direkt auf die Tumorzellen einzuwirken. Diese Hypertherme Intraperitoneale Chemotherapie (HIPEC) kann auch zur Behandlung einer möglicherweise vorhandenen Peritonealkarzinose erfolgen, welche makroskopisch evtl. noch nicht erkennbar ist (Brenkman et al. 2019). Verbesserte Überlebensraten konnten in zahlreichen Studien dargelegt werden (Liu et al. 2019, Lei et al. 2020), jedoch kann das Verfahren mit einer erhöhten Komplikationsrate vergesellschaftet sein (Desiderio et al. 2017). Es wird

deshalb es nicht in der Routine eingesetzt. Ein aktueller Diskussionspunkt bleibt der Einsatz des HIPEC-Verfahrens bei einem Peritonealkarzinoseindex (PCI) von mehr als 6 Punkten (Dineen u. Pimiento 2021).

3 Zielsetzung

Das Ziel dieser Studie war es, die Überlebensdaten von Patienten, die aufgrund eines Magenkarzinoms operativ in unserer Klinik versorgt wurden, hinsichtlich ihres Krankheitsverlaufes zu evaluieren. Insbesondere sollten Operationsverfahren, Operationsumfang, perioperative Therapie, Komplikationen, krankheitsfreies Überleben und Gesamtüberleben betrachtet werden.

Hieraus ergaben sich unter anderem folgende Hypothesen oder Fragen:

- Welche Erkrankungssymptome führten möglicherweise zur Durchführung der Diagnostik und somit zur Diagnosestellung?
- Ist das Vorliegen einer auffälligen Familienanamnese ein negativer oder positiver Faktor für die Erkennung und Therapie von Magenkarzinomen?
- Wo sind die Primärtumore lokalisiert und welche Tumorstadien liegen vor?
- Welchen Stellenwert hat das Tumorstadium als Prädiktor für das Gesamtüberleben?
- Welche Aussagekraft hat der histologische Subtyp des Magenkarzinoms und ergibt sich daraus eine Konsequenz für die Therapie?
- Welche perioperativen Maßnahmen wurden getroffen und waren diese zielführend im Sinne einer verbesserten Überlebenszeit?
- Welche operativen Verfahren wurden im Einzelfall angewandt, führten zu einer verbesserten Überlebenszeit und welches Komplikationsprofil war damit vergesellschaftet?
- Ist eine längere Verweildauer im Krankenhaus ein negativer, prädiktiver Marker für die Überlebenszeitprognose?
- Ist unsere Studie hinsichtlich des Patientengutes und seiner Zusammensetzung vergleichbar mit anderen Studien?

4 Material und Methodik

4.1 Vorbereitung und Durchführung der Studie

Es wurde eine retrospektive Analyse von Patientendatensätzen, mit der Diagnose Magenkarzinom und der Indikation zur operativen Therapie mittels Magenresektion durchgeführt. Das Studienprotokoll war zuvor durch die Ethikkommission der Universität Tübingen genehmigt worden 361/2020BO2 (siehe 10.1).

Als Grundlage für die Erhebung, dienten die im Rahmen der Diagnostik, Therapie und Nachsorge generierten Patientendokumente. Es wurde die ICD-10 Diagnose „C16“ sowie die OPS-Scores „5-435“ bis „5-438“ als Suchparameter verwendet. Die Erhebung der Daten erfolgte aus der am Universitätsklinikum Tübingen für die Verwaltung der Patientendokumente genutzten Software der Firma SAP®. Weiterhin wurden die Datensätze durch Informationen aus dem Bundeskrebsregister angereichert.

Zur Verwaltung der erhobenen und anonymisierten Daten wurde Microsoft® Excel 365 verwendet.

Die statische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte durch den Autor der Dissertationsschrift mit Hilfe des Statistikprogrammes JMP® 14.

Im Rahmen der Auswertung wurden die Verfahren T-Test, Logrank-Test und Wilcoxon-Test angewandt, sowie jeweils Mittelwert und Standardfehler berechnet. Ein $p < 0.05$ wurde als statistisch signifikant gewertet. Die Auswertung der Überlebenszeiten wurde mittels Kaplan-Meier-Verfahren durchgeführt. Zur Bewertung von Effekten mehrerer Parameter gleichzeitig auf das Patientenüberleben wurde eine Multivarianzanalyse (Chi-Quadrat-Test) durchgeführt.

Zur Erstellung dieses Schriftdokuments wurde Microsoft® Word 365 verwendet.

4.2 Patientengruppen, Einschlusskriterien

4.2.1 Einschlusskriterien

Eingeschlossen wurden alle Patienten, die im Zeitraum von 01.01.2015 bis 31.12.2020 in der Klinik für Allgemeine, Viszeral- und Transplantationschirurgie des Universitätsklinikums Tübingen eine kurativ intendierte operative Therapie von Adenokarzinomen des Magens erhalten haben. Hierbei wurden Patientinnen und Patienten berücksichtigt, bei denen eine subtotale, totale, transhiatal erweiterte, oder erweiterte Gastrektomie durchgeführt wurde. Nicht eingeschlossen wurden Fälle, bei denen eine Ösophagusresektion mit Magenhochzug durchgeführt wurde.

4.2.2 Patientenkollektiv

Die Rekrutierung erfolgte über die in der Abteilung für Allgemeine, Viszeral- und Transplantationschirurgie des Universitätsklinikums Tübingen gespeicherten Operationsregister. Anhand dieser Daten wurden Patienten, auf welche die unter 4.2.1 genannten Einschlusskriterien zutrafen, für die weitere retrospektive Datenerhebung ausgewählt.

Die erhobenen Parameter werden im Folgenden aufgeführt.

- Fallnummer
- Nachname, Vorname, Geschlecht, Geburtsdatum, Adresse
- Größe und Gewicht bei Operation
- mögliche Gewichtsabnahme
- stationäre Aufenthalte im Klinikum
- Evtl. durchgeführte diagnostische Laparoskopie
- Evtl. durchgeführte Endosonographie
- Datum Erstdiagnose
- Tumorlokalisierung
- TNM-Stadium präoperativ
- TNM-Stadium postoperativ
- Familienanamnese
- Abdominelle Voroperationen
- CDH-1-Mutationen
- Her-2-neu-Status
- Infektion mit Helicobacter pylori, ggf. Eradikation
- Erkrankungssymptome
- PCI-Score
- Befall Omentum majus
- Neoadjuvante Therapien inkl. Substanzen, Anzahl Zyklen, klinisches Ansprechen ggf. Abbruch
- Tumorgrading
- Histopathologischer Typ nach Laurén
- Absetzungsabstände nach oral und aboral

- Siegelringzellen, muzinöser Tumor
- Ansprechen auf Chemotherapie in %
- Regressionsgrad nach Becker
- Adjuvante Therapien inkl. Substanzen, Anzahl Zyklen
- Rezidive inkl. zeitlichem Zusammenhang und Lokalisation
- Follow-up in Monaten
- Postoperative Komplikationen inkl. zeitlichem Zusammenhang und Ursachen
- Liegedauer im Krankenhaus, auf IMC und auf Intensivstation
- Sterbedatum
- Tumormarker CEA, CA19-9, CA 72-4 prä- und postoperativ
- Operationsdatum, Operationszeit, Resektionsumfang
- Operationsart (offen/laparoskopisch) inkl. ggf. Grund für Umstieg auf offenes Verfahren
- Durchführungsart Anastomose
- Ggf. HIPEC inkl. Substanz und Dauer

5 Ergebnisse

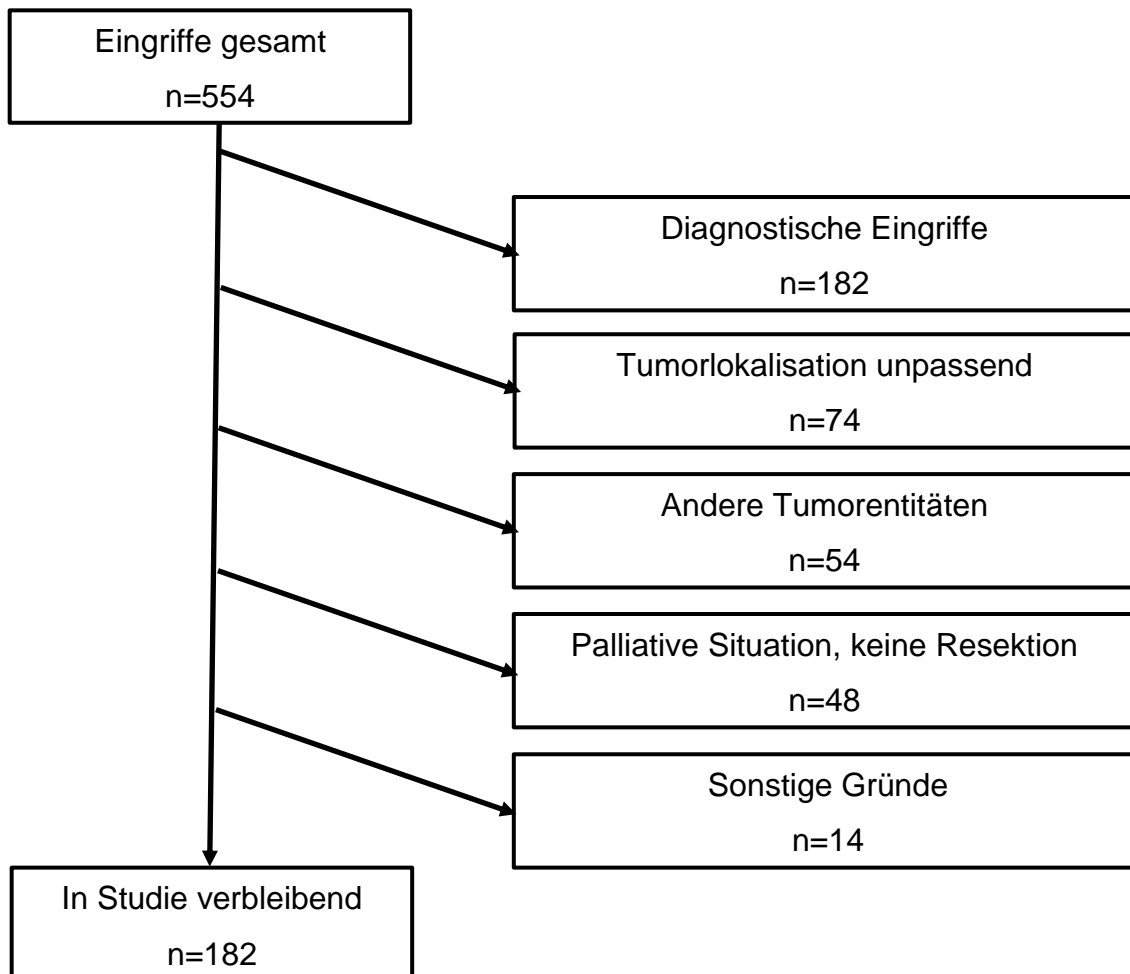


Abbildung 6: Flussdiagramm zur Auswahl der Studiendaten

Ausgangsdatenlage unserer Datenanalyse waren 554 Eingriffe, welche zwischen dem 01.01.2015 bis zum 31.12.2020 im Zusammenhang mit Magenkarzinomen in unserer Klinik durchgeführt worden waren (siehe Abbildung 6). Nach eingehender Betrachtung der einzelnen Eingriffe, wurden diejenigen ausgesondert, welche nicht den unter 4.2.1 genannten Kriterien entsprachen. Hierbei waren 182 Eingriffe diagnostischer Art wie etwa präoperative Laparoskopien. In 74 Fällen war die Lokalisation des Tumors nicht im Magen, sondern im Ösophagus lokalisiert. Miterfasst in den Ausgangsdaten waren auch 54 operative Therapien von anderen Tumorentitäten wie etwa GIST-Tumoren. Eine intraoperativ diagnostizierte palliative Situation und somit der Verzicht auf

eine geplante Gastrektomie trat in 48 Fällen auf. Weitere 14 Fälle schieden aus anderen Gründen wie etwa einer heimatnah durchgeführten Primäroperation aus. Der Nachbeobachtungszeitraum endete am 22.12.2020 und betrug im Durchschnitt 19,9 Monate. Der kürzeste Beobachtungszeitraum betrug 5 Tage (Todesfall), der längste 66,6 Monate.

5.1 Patientenkollektiv

5.1.1 Alters- und Geschlechterverteilung

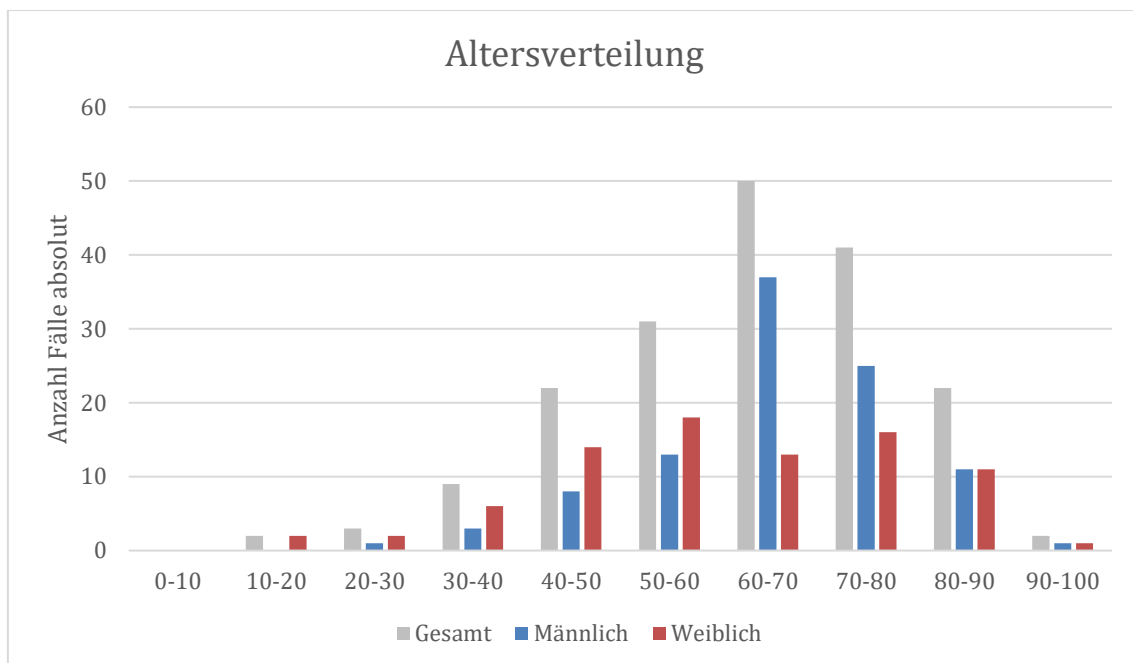


Abbildung 7: Altersverteilung Patientenkollektiv

Das mittlere Alter der insgesamt 182 Patientinnen und Patienten lag für beide Geschlechter gemeinsam betrachtet bei $62,9 \pm 15$ Jahren. Das Durchschnittsalter der 99 männlichen Patienten (54,4 %) lag bei $65,4 \pm 12,6$ Jahren, die 83 weiblichen Patientinnen (45,6 %) waren durchschnittlich $60,1 \pm 17,1$ Jahre alt (siehe Abbildung 7).

Die Altersspanne reichte von 17 bis 91 Jahre bei einem Median von 65 Jahren.

5.1.2 TNM-/UICC-Stadien

Präoperativ, im Rahmen der Staginguntersuchungen, erfolgte in 80 Fällen eine dokumentierte Endosonographie sowie in 85 Fällen eine diagnostische

Laparoskopie. Etwa die Hälfte (n=88) der Patientinnen und Patienten hatte eine der beiden Untersuchungen erhalten. Jeweils ein Viertel der Patientinnen und Patienten hatte keine (n=55), oder gar beide (n=39) der genannten Untersuchungen erhalten.

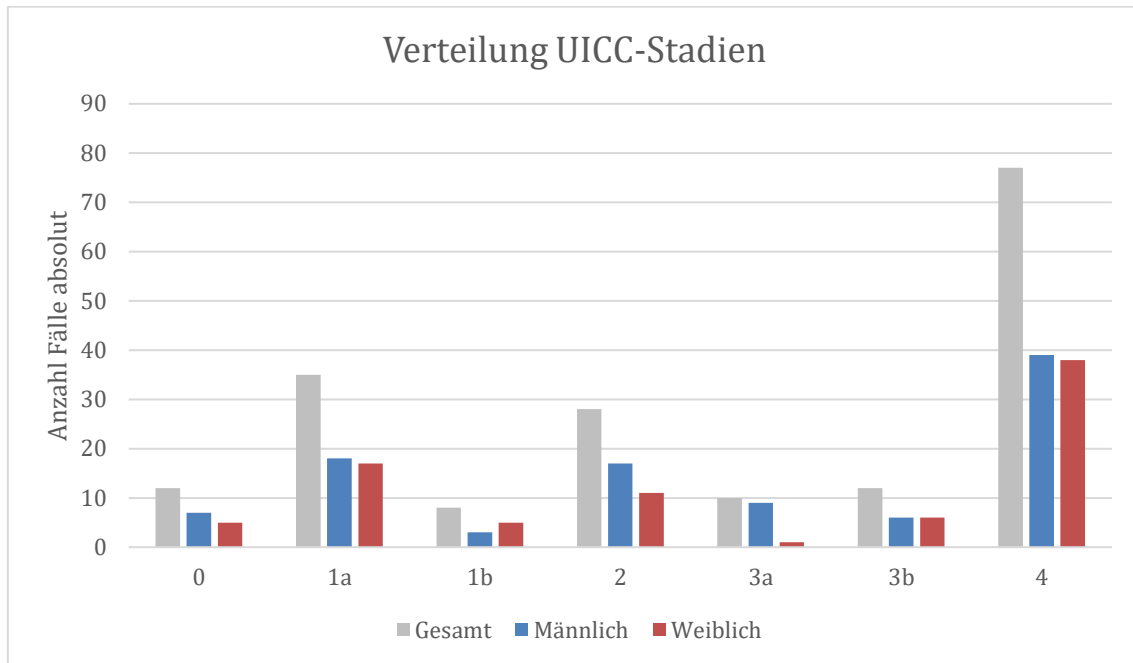


Abbildung 8: Verteilung UICC-Stadien

42,3 % (n=77) der Patientinnen und Patienten wurden im UICC-Stadium 4 diagnostiziert bzw. therapiert. Das Geschlechterverhältnis stellte sich dabei ausgeglichen dar (siehe Abbildung 8). Die Diagnosestellung in den Stadien 3a und 3b war mit n=10 (5,5 %) bzw. n=12 (6,6 %) deutlich seltener. Die Stadien 1a und 2 wurden mit n=35 (19,2 %) und n=28 (15,4 %) häufiger diagnostiziert. Das Geschlechterverhältnis stellte sich mit 18:17 und 17:11 zu Ungunsten der männlichen Patienten dar. In 12 bzw. 8 Fällen (6,6 % bzw. 4,4 %) ergab sich ein Tumorstadium 0 bzw. 1b nach UICC.

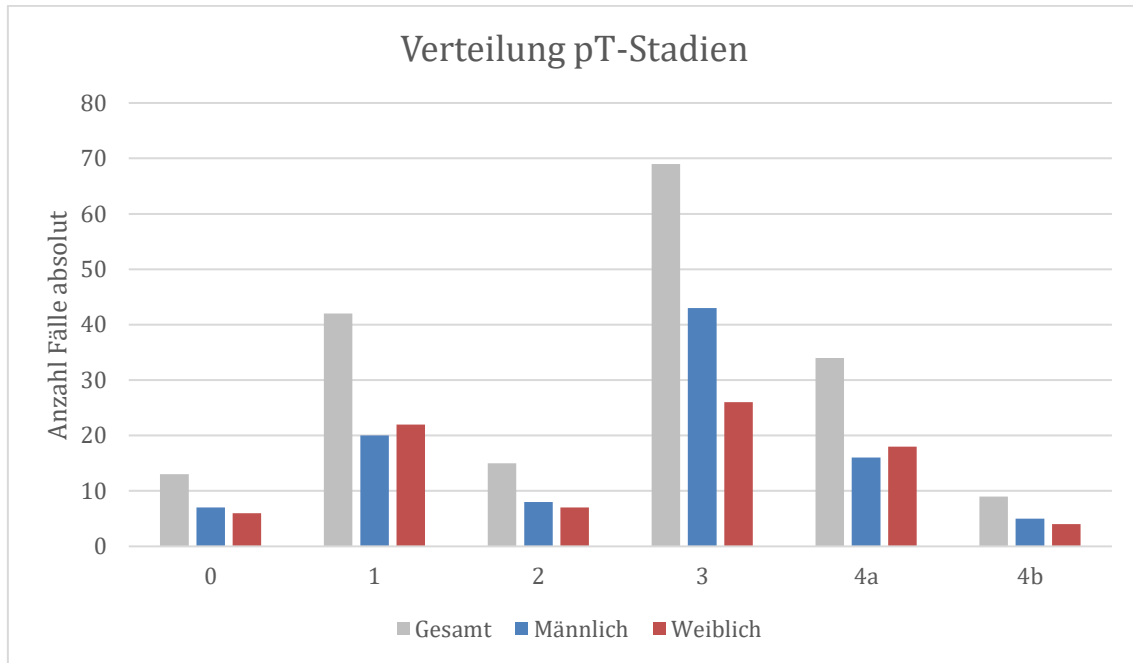


Abbildung 9: Verteilung pT-Stadien

Bei Betrachtung des pT-Stadiums befanden sich 37,9 % (n=69) des Patientenkollektivs im Stadium pT3 (siehe Abbildung 9). Das präoperative, auf Basis der Staginguntersuchungen zugrunde gelegte u/cT-Stadium erwies sich in 27 Fällen (14,8 %) als zu niedrig. Die Erkrankung war also aus intra-, oder postoperativer Perspektive bereits fortgeschrittener gewesen, als zunächst vermutet. Zumeist wurde in diesen Fällen letztlich ein pT3- oder pT4-Stadium diagnostiziert. Bei 20 dieser Patientinnen und Patienten (74 %) war eine präoperative Endosonographie dokumentiert gewesen. Eine neoadjuvante Chemotherapie hatten 21 (77,8 %) dieser 27 Patientinnen und Patienten durchlaufen. In zehn Fällen (37 %) wurde sowohl eine neoadjuvante, als auch eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt. Eine alleinige adjuvante Chemotherapie wurde in lediglich einem Fall angeschlossen.

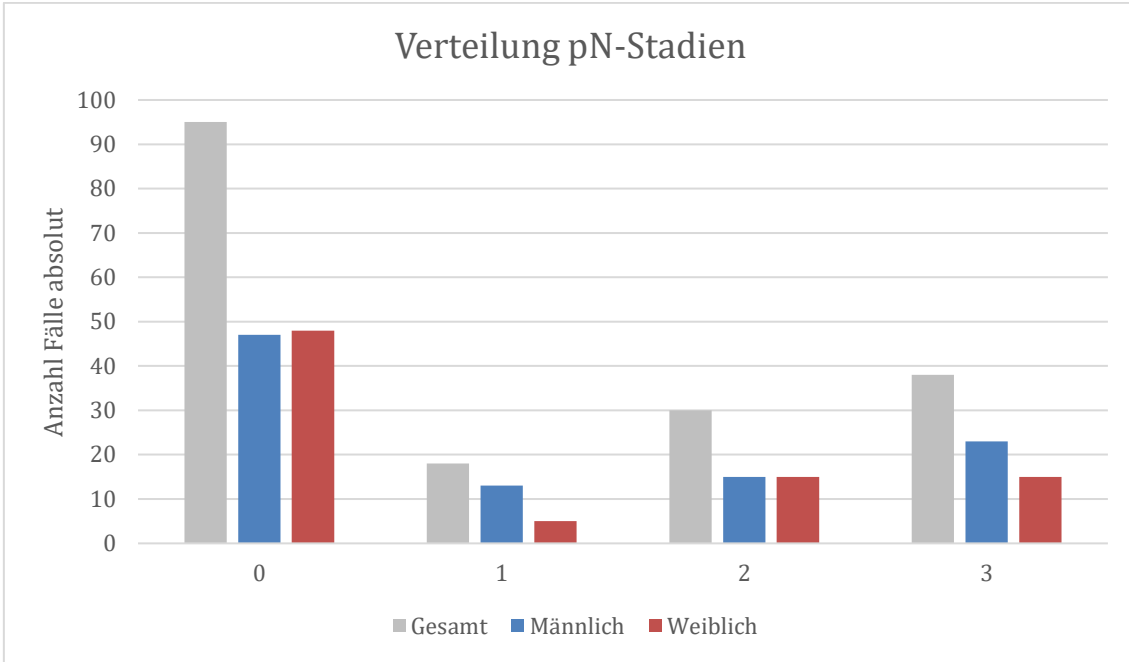


Abbildung 10: Verteilung pN-Stadien

Bei 52,2 % (n = 95) des Patientenkollektivs fand sich histopathologisch kein Nachweis von lokoregionären Lymphknotenmetastasen. Analog zum T-Stadium (siehe Abbildung 10) zeigte sich in 17 Fällen (9,3 %) ein postoperativ höher bewertetes N-Stadium, als durch die Voruntersuchungen festgestellt worden war.

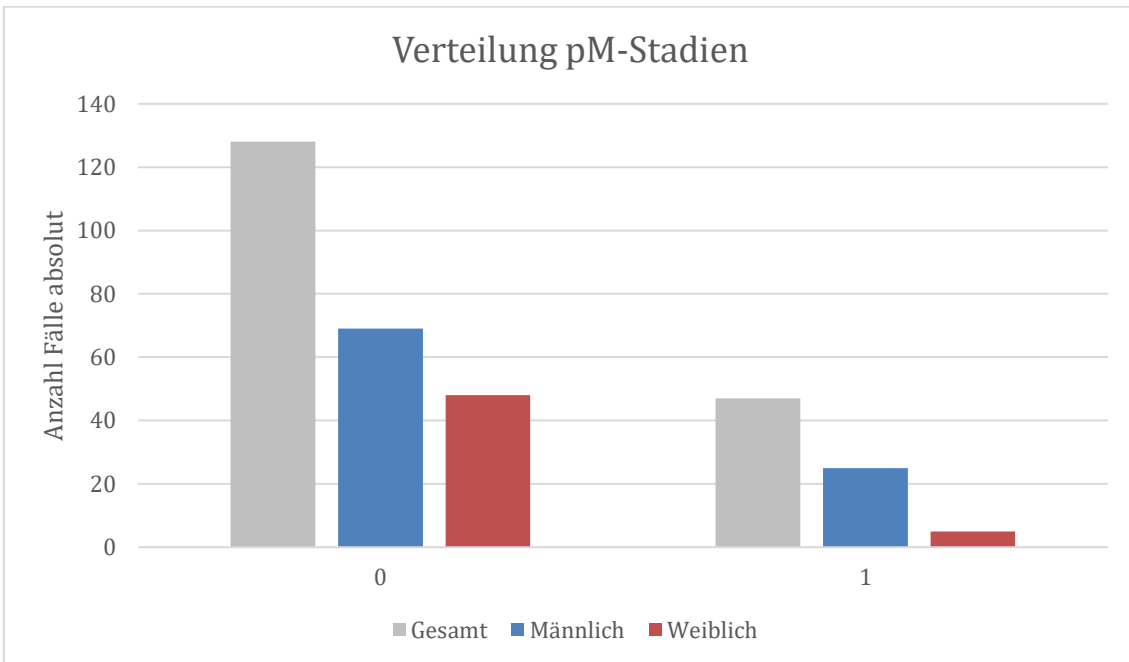


Abbildung 11: Verteilung pM-Stadien

Für die Existenz von Fernmetastasen wurde bei 73,1 % (n=128) der Patientinnen und Patienten kein klinischer, radiologischer oder histopathologischer Hinweis gefunden (siehe Abbildung 11).

5.1.3 Tumorlokalisation

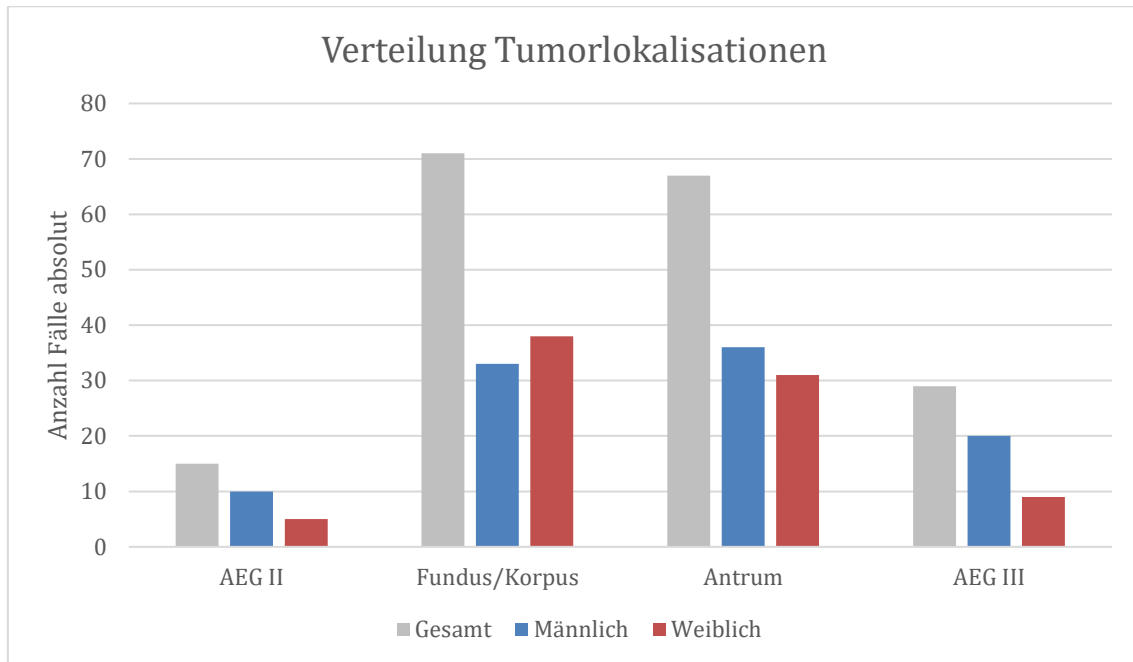


Abbildung 12: Verteilung Tumorlokalisationen

75,8 % (n= 138) der im Rahmen dieser Studie betrachteten Karzinome befanden sich im Bereich des Fundus, Korpus, sowie im Antrum pyloricum (siehe Abbildung 12). Der Anteil, der rein auf die Kardia beschränkten Karzinome (AEG II) war mit 8,2 % (n=15) in etwa halb so groß wie die Anzahl der Karzinome des ösophagogastralen Übergangs Typ III (n=29 bzw. 15,9%). Ein signifikantes Ungleichgewicht hinsichtlich der Geschlechterverteilung war nicht zu erkennen.

5.1.4 Erkrankungssymptome

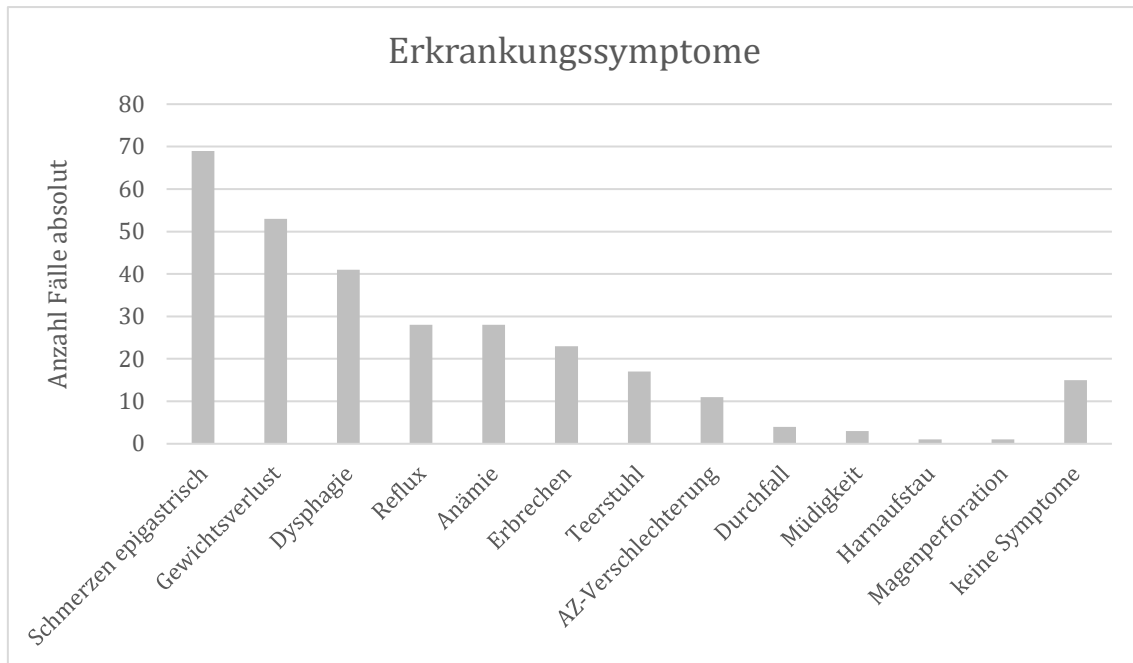


Abbildung 13: Erkrankungssymptome

Die Patientinnen und Patienten wurden präoperativ im Rahmen der Anamnese nach Erkrankungssymptomen gefragt. Hierbei gaben 91,8 % (n=167) mindestens ein Erkrankungssymptom an. Zumeist waren dies epigastrische, postprandiale Schmerzen (n=69 bzw. 37,9 %). Weiterhin berichteten sie häufig von ungewolltem Gewichtsverlust (n=53 bzw. 29,1 %), sowie einer ausgeprägten Dysphagie (n=41). Als weitere Symptome wurden Reflux (n=28 bzw. 15,4 %) und Erbrechen (n=23 bzw. 12,6 %) angegeben. 15 Patienten (8,2 %) gaben anamnestisch das Fehlen von Erkrankungssymptomen an (siehe Abbildung 13).

5.1.5 Histopathologische Verteilung

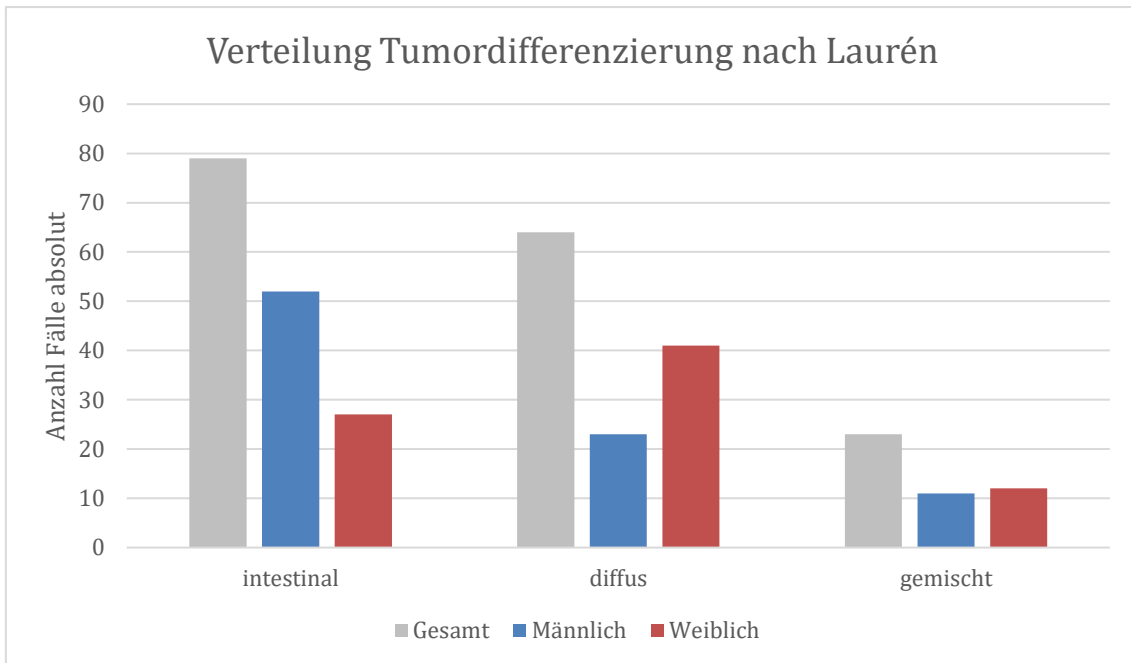


Abbildung 14: Tumordifferenzierung nach Laurén

43,4 % (n=79) der Patientinnen und Patienten litten an einem Karzinom, welches dem intestinalen Typ nach Laurén zuzuordnen war (siehe Abbildung 14). Das mit 35,2 % (n=64) zweithäufigste Karzinom war vom diffusen Typ. Ein statistisch signifikanter Unterschied mit $p=0,0015$ zeigte sich in der Geschlechterverteilung. Während die männlichen Patienten zumeist an einem Tumor vom intestinalen Typ erkrankt waren, hatten die weiblichen Patientinnen mehrheitlich ein Karzinom vom diffusen Typ.

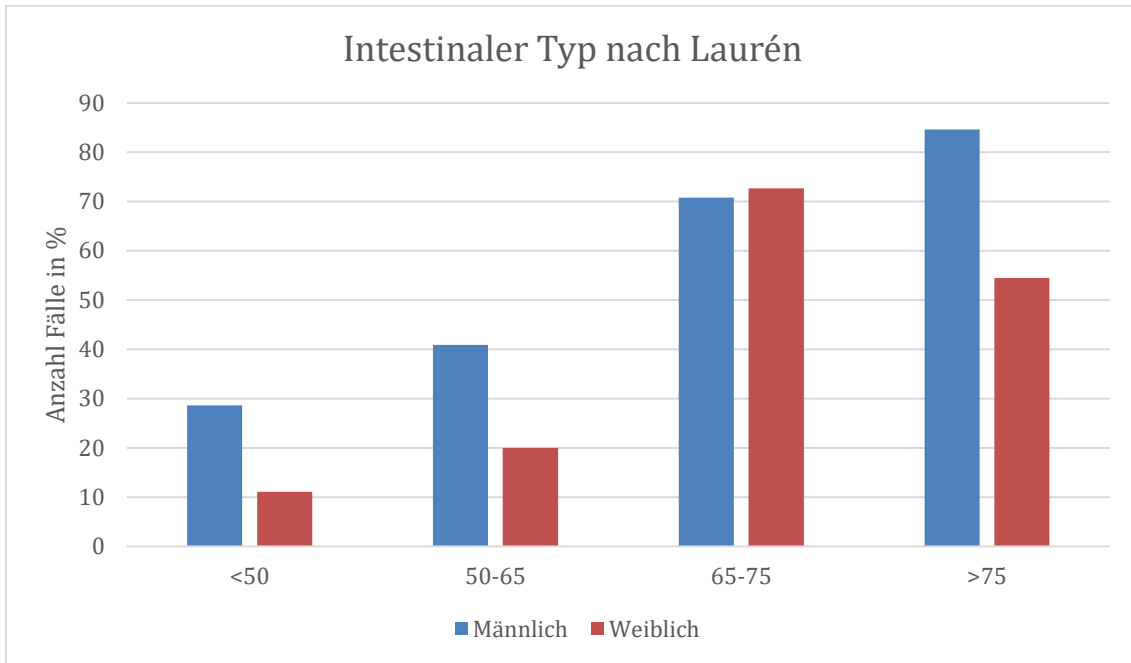


Abbildung 15: Prävalenz intestinaler Typ nach Altersgruppen

Nach Gruppierung des Patientenkollektiv in vier Altersgruppen zeigte sich für den Intestinalen Typ nach Laurén eine weitere Auffälligkeit. Bei den männlichen Patienten nahm er prozentual gesehen mit fortschreitendem Alter einen steigenden Anteil der Karzinome ein (siehe Abbildung 15).

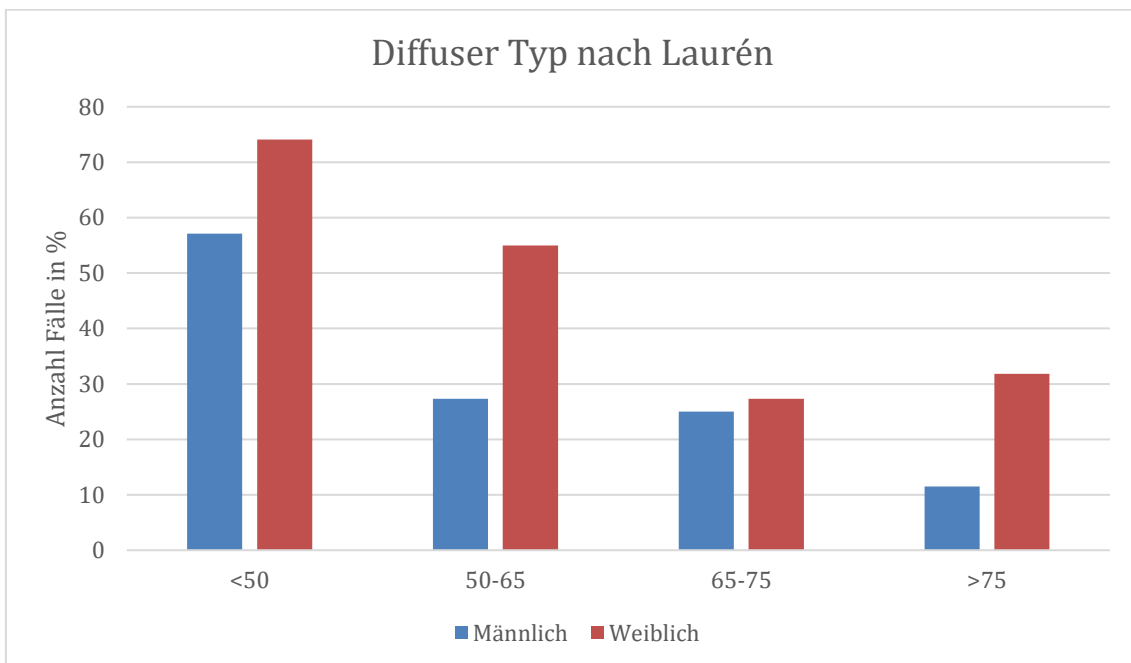


Abbildung 16: Prävalenz diffuser Typ nach Altersgruppen

Eine umgekehrte Verteilung ließ sich bei den Karzinomen des diffusen Typs nach Laurén sowohl für die männlichen, als auch die weiblichen Patienten/-innen feststellen. Mit höherem Alter sank der Anteil dieses Typs. In dieser Betrachtung nicht enthalten, waren Karzinomen, welche histopathologisch als „Mischtyp“ klassifiziert wurden (siehe Abbildung 16).

5.2 Therapeutische Daten

5.2.1 Perioperative Chemotherapie

Als perioperative Maßnahme wurde in 124 Fällen (68,1 %) eine neoadjuvante Chemotherapie durchgeführt, sowie in 81 Fällen (44,5 %) eine adjuvante Chemotherapie. Eine sowohl neoadjuvante, als auch adjuvante Chemotherapie erhielten 40,7 % (n=74) der Patientinnen und Patienten. Eine alleinige neoadjuvante Chemotherapie war in 36 Fällen (19,8 %) verabreicht worden, eine alleinige adjuvante Chemotherapie in 7 Fällen (3,8 %). Die mit 91,4 % (n=74) klare Mehrheit der Patientinnen und Patienten mit adjuvanter Chemotherapie, hatten bereits eine neoadjuvante Chemotherapie erhalten.

5.2.2 Operative Therapie

Diese Studie beinhaltet die Auswertung von 148 kompletten Gastrektomien, sowie 34 Teilgastrektomien. Die Teilgastrektomien gliederten sich in 8 Fälle von 2/3-Gastrektomien, sowie 25 Fälle von 4/5-Gastrektomien.

Von den 182 hier ausgewerteten Operationen wurden 133 (73,1 %) im offenen Verfahren mittels medianer Laparotomie durchgeführt. Mit 49 laparoskopischen Eingriffen, wurden 26,9 % der Patienten minimalinvasiv operiert. In 22 dieser Fälle (44,9 %) wurde die Operation als minimal invasiv assistiert, mit offener Anlage der Anastomose durchgeführt.

Im offenen Verfahren wurden mit einem Durchschnitt von $29 \pm 14,5$ entnommenen Lymphknoten durchschnittlich fünf Lymphknoten mehr entfernt als laparoskopisch.

5.2.3 Verweildauer und Komplikationen

Die durchschnittliche Liegedauer der Patientinnen und Patienten im Krankenhaus betrug $17,5 \pm 11,6$ Tage. Der Spanne der Aufenthaltsdauer reichte von 1 bis 67 Tage. Intensivpflichtig waren diese im Durchschnitt für 4,4 Tage. Ein prolongierter Aufenthalt im Krankenhaus bzw. auf der Intensivstation war zumeist mit peri- oder intraoperativ aufgetretenen Komplikationen assoziiert. Solche Komplikationen traten in 76 Fällen (41,8 %) auf (siehe Abbildung 17). In 65 dieser Fälle (85,5 %) traten die jeweiligen Komplikationen innerhalb der ersten 30 Tage auf. Die häufigste Ursache für Komplikationen waren Pneumonien (n=16), gefolgt von Anastomoseninsuffizienzen (n=13), sowie Wundheilungsstörungen (n=10). Für das Auftreten von Wundheilungsstörungen konnte kein Unterschied zwischen laparoskopisch und offen durchgeführten Eingriffen festgestellt werden. Vier Patientinnen und Patienten verstarben während ihres Klinikaufenthalts innerhalb der ersten 30 Tage, eine weitere Person verstarb nach 54 Tagen ebenfalls noch innerhalb der Klinik. Mit diesen Fällen assoziierte Komplikationen waren Lungenembolien (n=2), Pneumonien (n=1) oder Blutungen (n=2). Alle diese Patientinnen und Patienten wiesen ein bereits fortgeschrittenes Tumorstadium auf.

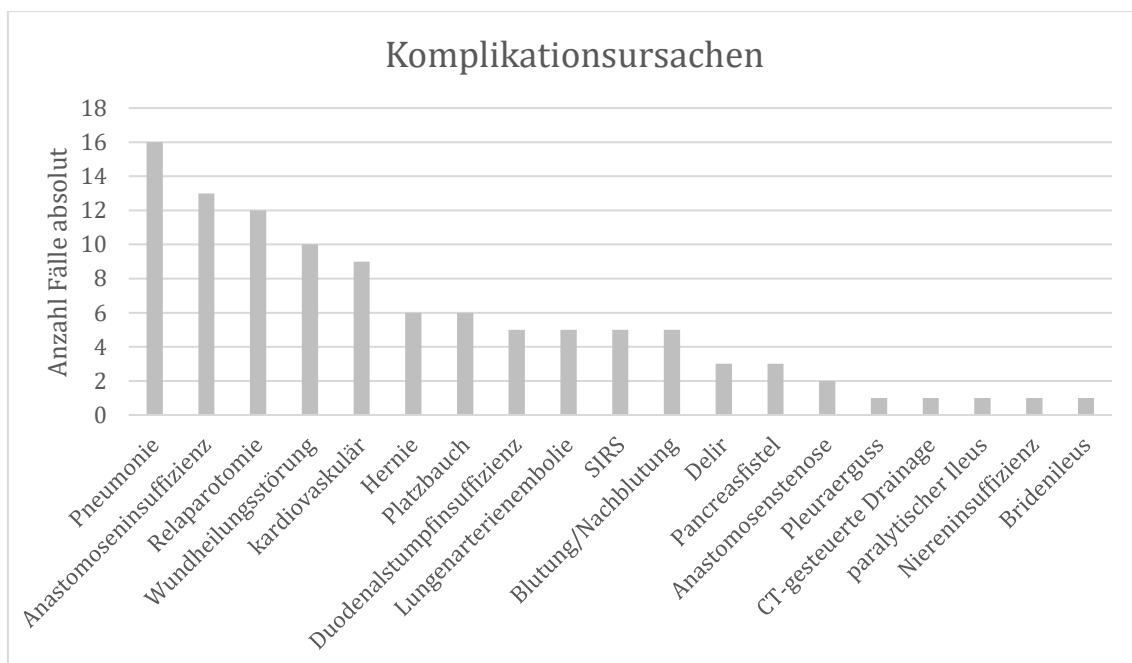


Abbildung 17: Komplikationsursachen

Über den durchschnittlichen Follow-up-Zeitraum von 19,9 Monaten hinweg, blieben 48 (26,4 %) der Patientinnen und Patienten tumorfrei. In 74 Fällen (40,7 %) wurde ein Tumorprogress/Rezidiv nachgewiesen. Diese Ereignisse traten im Mittel nach einem Zeitraum von 8 Monaten auf. Typische Lokalisationen der Rezidive waren das Peritoneum (n=15), gefolgt von Lokalrezidiven (n=4) und drei Fälle von Lebermetastasen (siehe Abbildung 18).

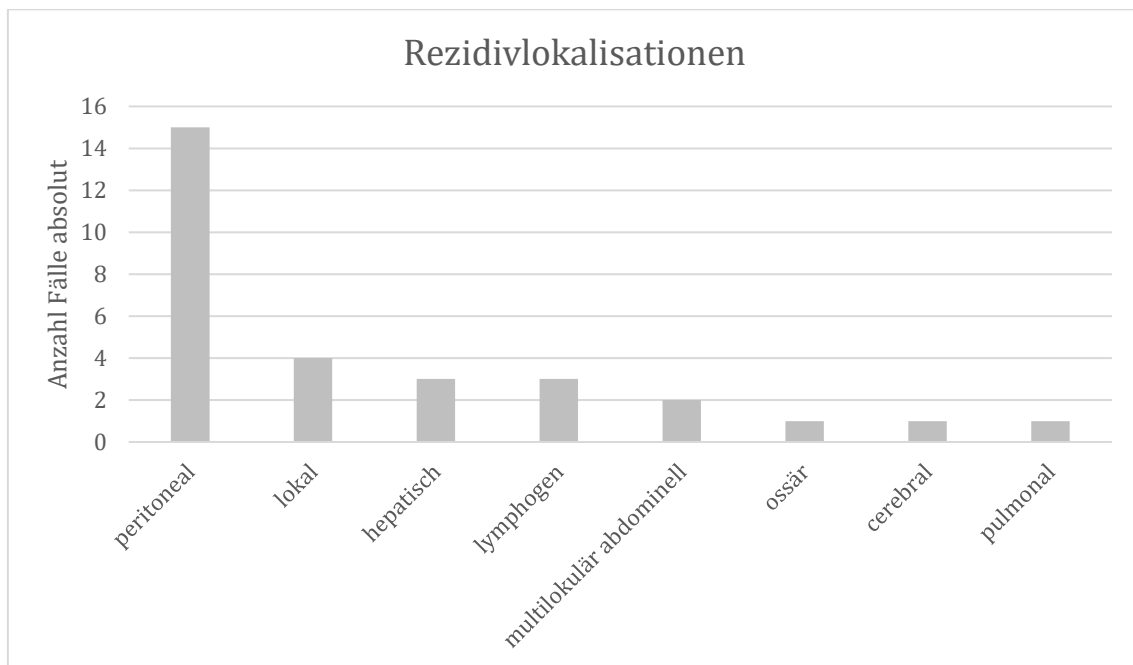


Abbildung 18: Rezidivlokalisationen

In 78 (42,9 %) aller, im Rahmen dieser Studie betrachteten Patientenfälle, verlief die Erkrankung innerhalb des Beobachtungszeitraums letal. In 60 (76,9 %) dieser Fälle waren ein Rezidiv bzw. ein Tumorprogress ursächlich oder begleitend vorhanden.

5.3 Überlebenszeitanalyse

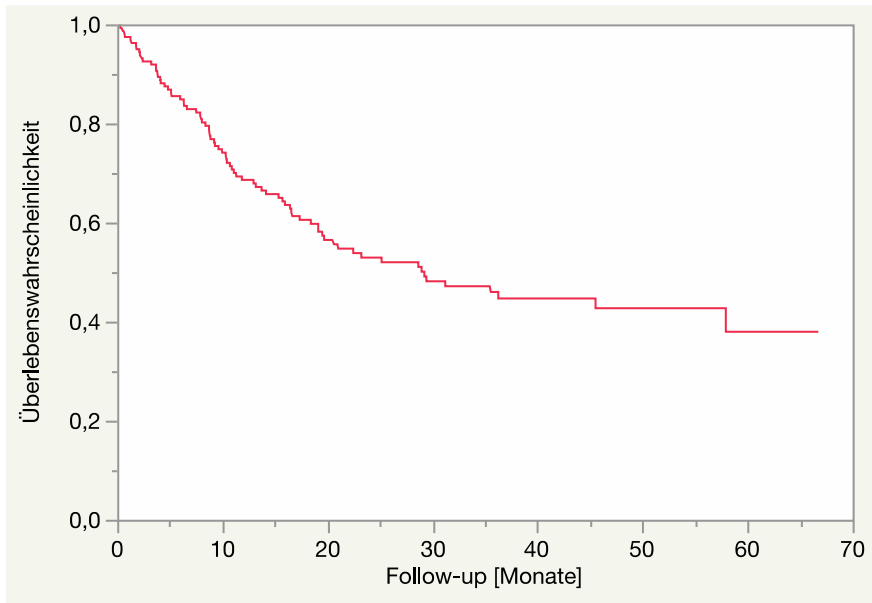


Abbildung 19: Gesamtüberleben

Die Überlebenszeitanalyse offenbarte die nach wie vor schlechte Prognose des Magenkarzinoms. Nach statistischer Berechnung mittels Kaplan-Meier-Verfahren und Zensierung ungültiger Werte, ergibt sich eine Überlebensrate von 68,9 % nach dem ersten Jahr, 46,1 % nach drei Jahren, sowie 38,1% nach dem fünften Jahr.

5.3.1 Einfluss des Patientenalters

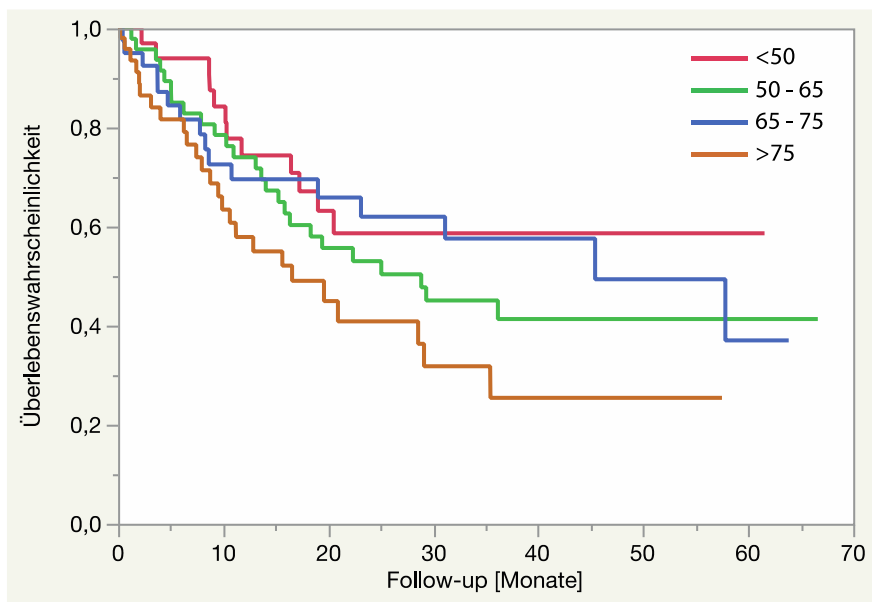


Abbildung 20: Überleben nach Altersgruppen

Die Betrachtung der Überlebenszeit nach Altersgruppen ergab mit $p=0,085$ keinen statistisch signifikanten Unterschied (siehe Abbildung 20). Tendenziell schienen jedoch jüngere Patientinnen und Patienten ein besseres Überleben zu zeigen als ältere. Lediglich die Gruppe der 65-75-Jährigen passt nicht zu dieser Hypothese.

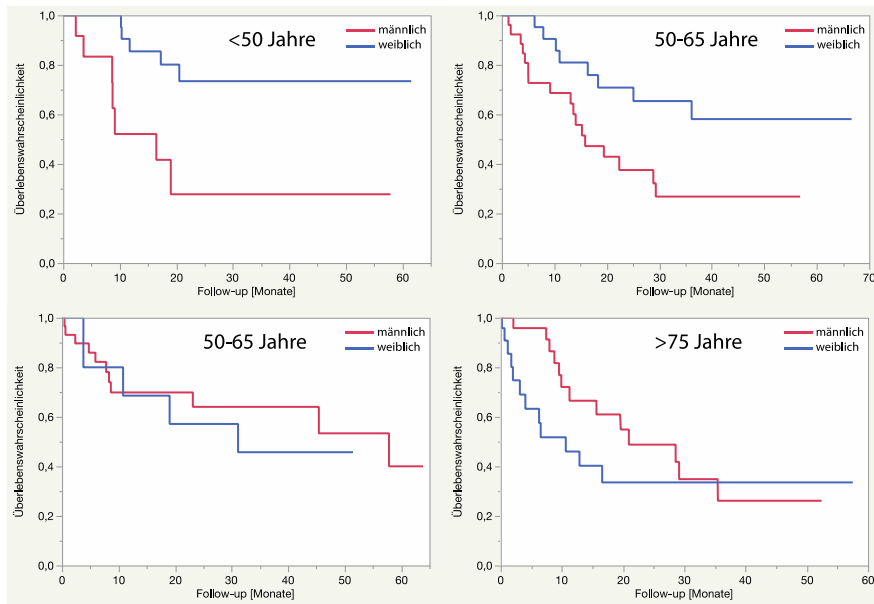


Abbildung 21: Überleben nach Altersgruppen und Gender

Bei der geschlechtergetrennten Betrachtung der Altersgruppen fiel hingegen auf, dass sich die Prognose der männlichen und weiblichen Patienten/-innen mit zunehmendem Alter umkehrt. So zeigten junge weibliche Patientinnen eine längere Überlebenszeit als junge männliche Patienten (siehe Abbildung 21). In der Altersgruppe der über 75-Jährigen zeigten hingegen die männlichen Patienten ein besseres Überleben als weibliche Patientinnen ($p<0,05$).

5.3.2 Einfluss anamnestischer Faktoren

5.3.2.1 Familienanamnese

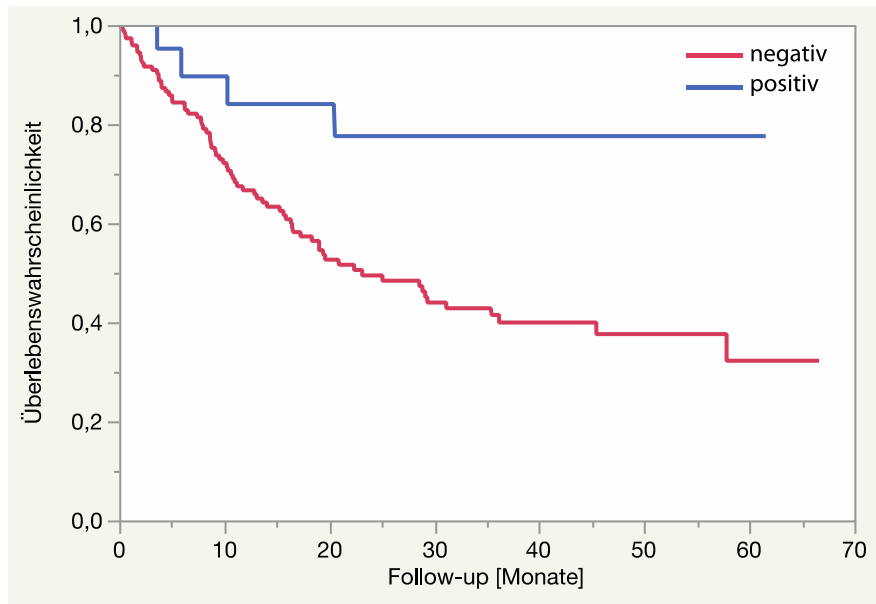


Abbildung 22: Überleben nach Familienanamnese

Patientinnen und Patienten mit einer, hinsichtlich maligner Neoplasien des Gastrointestinaltraktes, positiven Familienanamnese, zeigten ein signifikant ($p=0,0069$) besseres Gesamtüberleben (siehe Abbildung 22). Ein signifikanter Unterschied im pT-Stadium konnte zwischen diesen Gruppen jedoch nicht festgestellt werden (siehe Abbildung 23). Bei Betrachtung der jeweiligen UICC-Stadien konnte hingegen ein Unterschied mit Tendenz ($p=0,03$) zur statistischen Signifikanz beobachtet werden. Bei positiver Familienanamnese erfolgte die Diagnosestellung eher in einem niedrigeren Stadium.

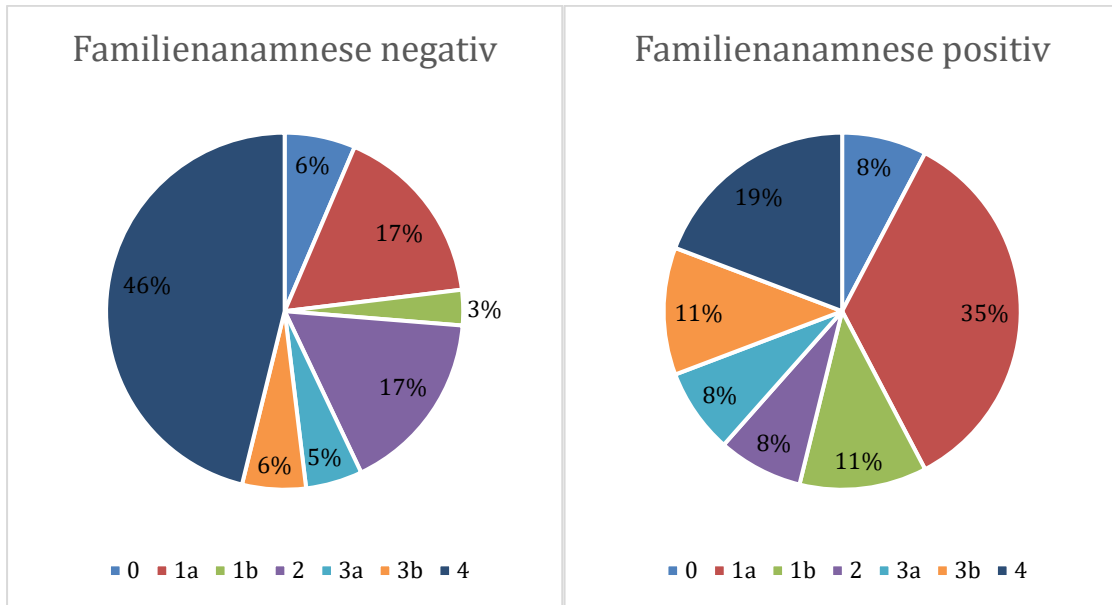


Abbildung 23: T-Stadium bei Patienten/-innen mit und ohne positiver Familienanamnese

5.3.2.2 Symptome

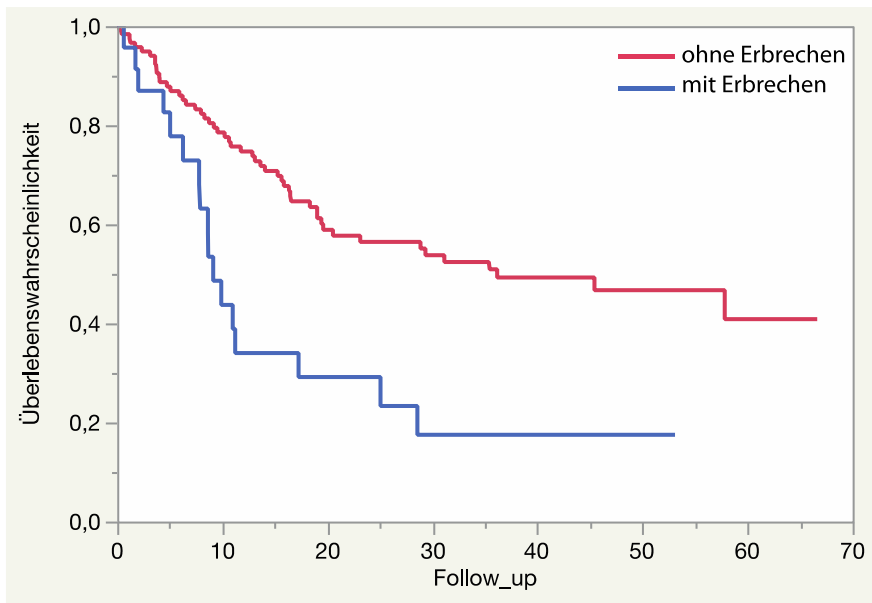


Abbildung 24: Überleben nach präoperativem Symptom Erbrechen

Bei Betrachtung der anamnestisch angegebenen Symptome, zeigte sich ein klarer Überlebensvorteil ($p=0,0007$) für Patientinnen und Patienten, welche nicht an Erbrechen litten (siehe Abbildung 24). Ein solcher Unterschied konnte für keines der anderen Symptome (siehe 5.1.4) beobachtet werden.

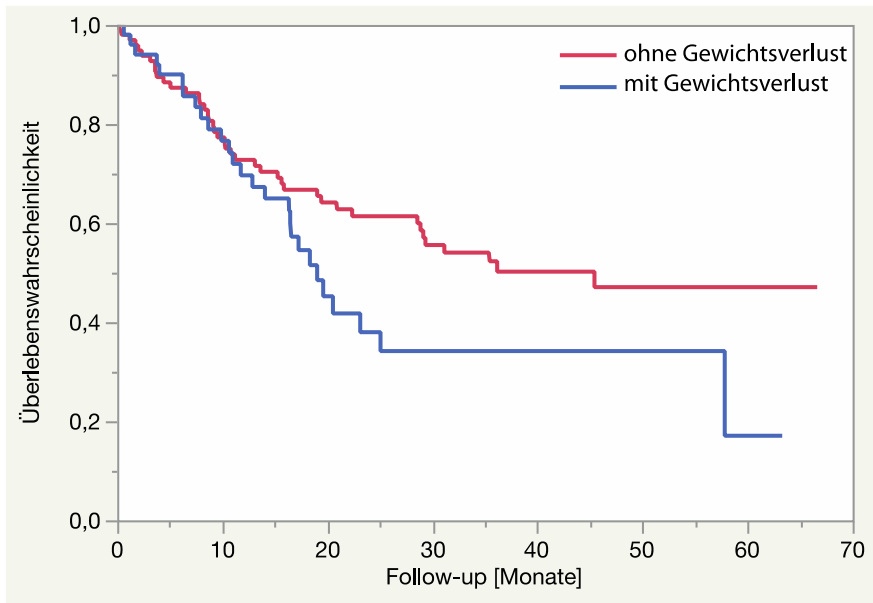


Abbildung 25: Überleben nach präoperativem Symptom Gewichtsverlust

Patientinnen und Patienten mit einer präoperativen Gewichtsabnahme zeigten im Vergleich einen tendenziellen, jedoch statistisch nicht signifikanten Nachteil ($p=0,27$) in der Überlebenszeitanalyse (siehe Abbildung 25). Bei isolierter Betrachtung von Patientinnen und Patienten mit Gewichtsverlust, zeigte sich auch bezüglich dessen Ausmaßes kein Effekt auf die Überlebenszeit. Es machte also weder einen Unterschied ob, noch wie viel Gewicht die Patienten verloren hatten.

5.3.3 Einfluss des Tumorstadiums

5.3.3.1 T-/UICC-Stadium

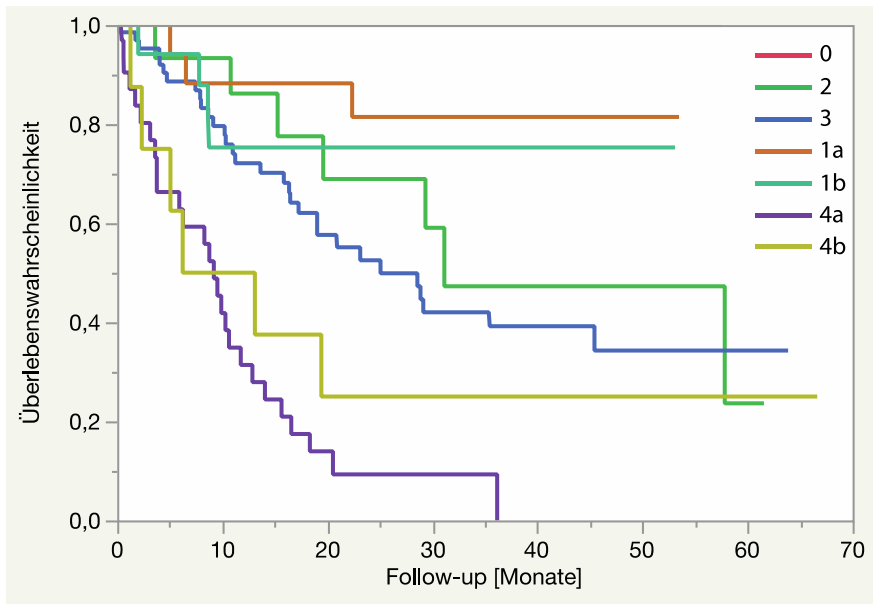


Abbildung 26: Überleben nach pT-Stadium

Wie in Abbildung 26 deutlich erkennbar ist, bestand ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem pT-Stadium der Patientinnen/Patienten und der Überlebensprognose ($p < 0,0001$). Lediglich die Stadien 4a und 4b scheinen sich nicht voneinander abzugrenzen. Hierbei ist jedoch die geringere Fallzahl im Stadium 4b zu bemerken.

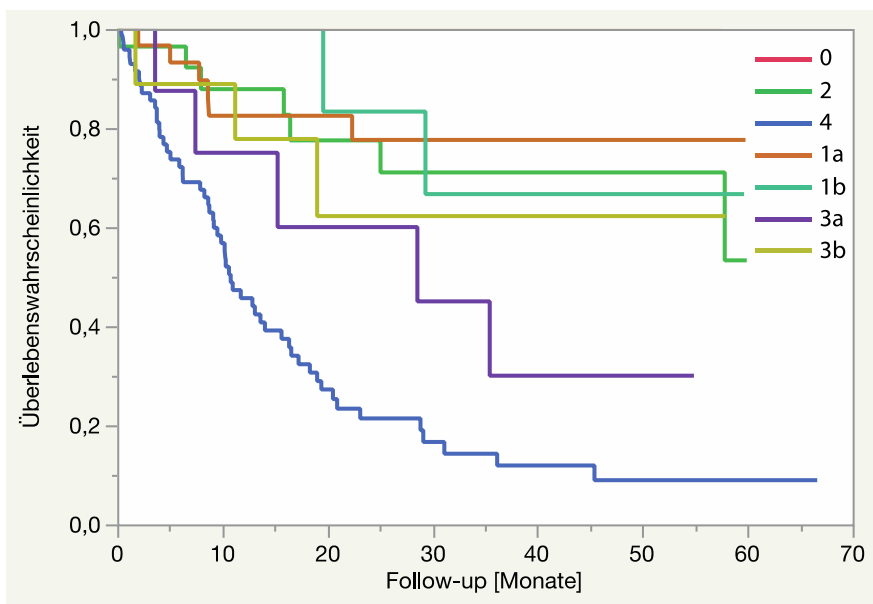


Abbildung 27: Überleben nach UICC-Stadium

Auch bei Gruppierung des Patientenkollektivs nach UICC-Stadien zeigte sich ein Überlebensvorteil für niedrigere Stadien ($p < 0,0001$). Interessant ist, dass sich das Stadium 4 in seiner Prognose deutlich von allen anderen Kurven abgrenzt, wohingegen die Stadien 1-3 relativ ähnliche Kurven aufweisen (siehe Abbildung 27).

5.3.3.2 Lymphknotenstatus

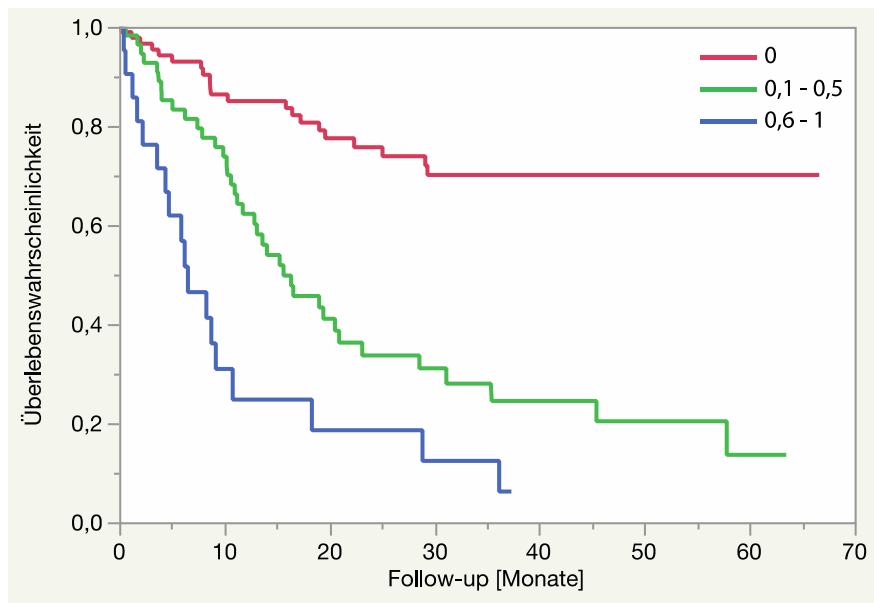


Abbildung 28: Überleben nach Lymphknoten-Verhältnis

Die intraoperativ entnommenen Lymphknoten wurden histopathologisch aufgearbeitet und quantifiziert. Das Verhältnis von Lymphknoten mit Anteilen von Tumorzellnestern zu nicht befallenen Lymphknoten, die sogenannte Lymphknoten-Ratio, wurde als Teil der TNM-Formel dokumentiert. Der Wertebereich dieses Verhältnisses beträgt demnach 0 bis 1. Das Patientenkollektiv wurde in drei Gruppen mit einer Ratio von 0, 0,1-0,5 und 0,6-1 eingeteilt. Diese Gruppen enthielten 95, 65 und 22 Patientinnen bzw. Patienten. Nach dieser Einteilung zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Anteil der befallenen Lymphknoten und der Überlebensprognose der Patientinnen und Patienten ($p < 0,0001$). So ergab sich die beste Überlebensrate für den Fall, dass keiner der entnommenen Lymphknoten Anteile von Tumor enthielt (siehe Abbildung 28). Patientinnen und Patienten mit einem Verhältnis von mehr als 50 % befallenen Lymphknoten wiesen ein kürzeres Gesamtüberleben auf als solche mit einer Quote von weniger als 50 %.

5.3.3.3 Fernmetastasen

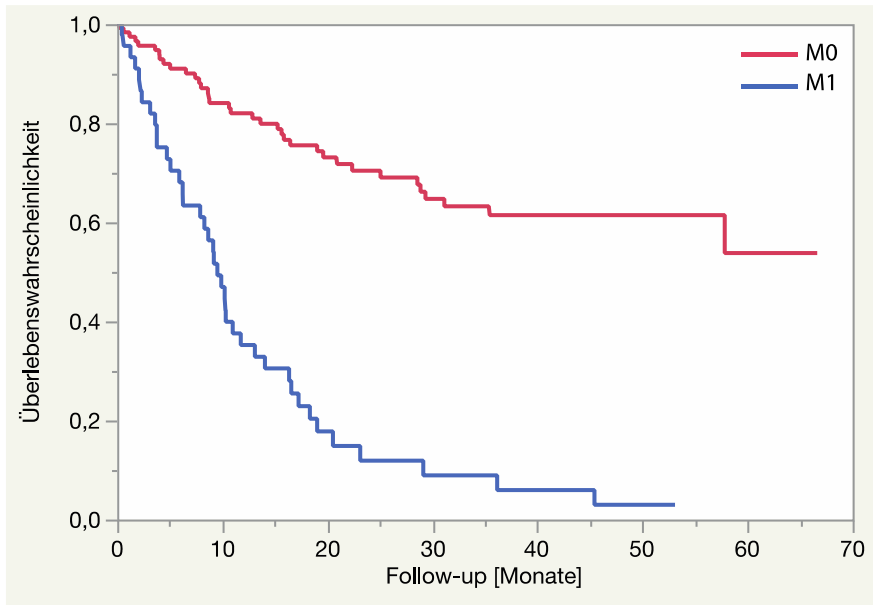


Abbildung 29: Überleben bei Fernmetastasierung

Hochsignifikant ($p < 0,0001$) zeigte sich eine Verschlechterung des Gesamtüberlebens für Patientinnen und Patienten mit einer zum Operationszeitpunkt histopathologisch oder bildgebend diagnostizierten Fernmetastasierung (siehe Abbildung 29). Eine solche Situation mit gesicherter Fernmetastasierung lag in 47 Fällen (25,8 %) vor.

5.3.3.4 Peritonealkarzinose bzw. Befall Omentum majus

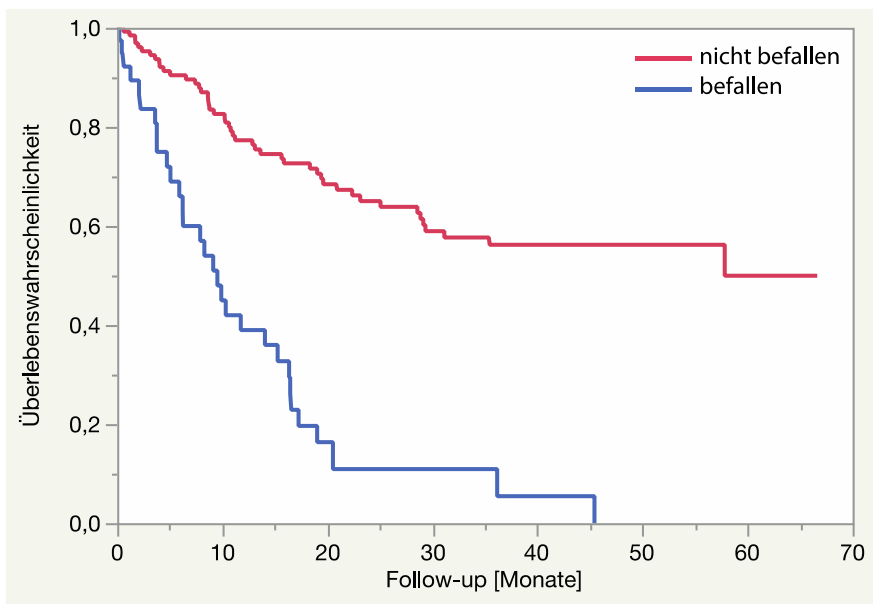


Abbildung 30: Überleben bei Peritonealkarzinose

Das Vorliegen einer Peritonealkarzinose wurde in 39 Fällen (20,3 %) festgestellt. Das Gesamtüberleben von Patientinnen und Patienten bei Vorliegen einer Peritonealkarzinose war deutlich kürzer (siehe Abbildung 30) als bei einem tumorfreien Peritoneum ($p < 0,0001$). Derselbe Sachverhalt ließ sich auch für eine maligne Infiltration des Omentum majus feststellen (siehe Abbildung 31). Eine solche Infiltration zeigte sich in 38 Fällen (19,8 %).

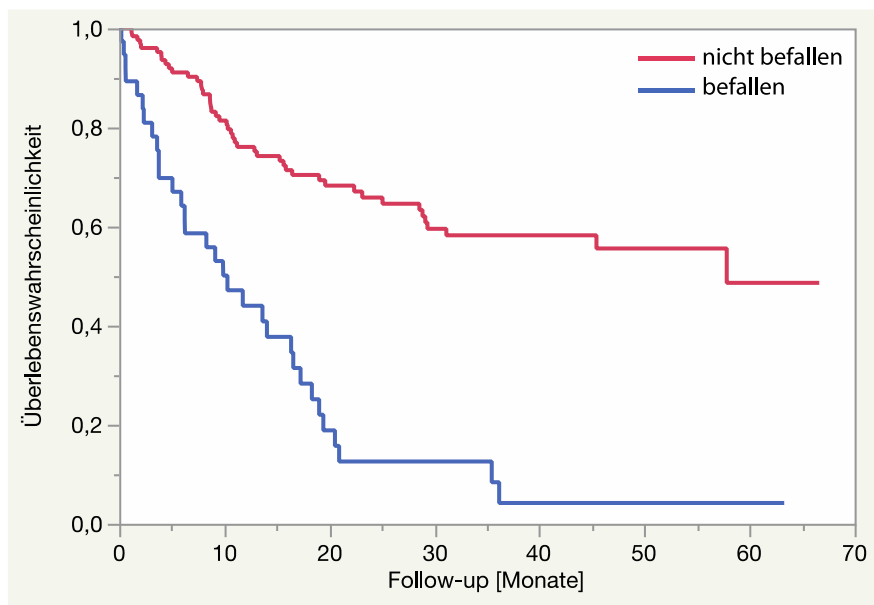


Abbildung 31: Überleben bei Befall des Omentum majus

5.3.4 Einfluss der Tumorlokalisation

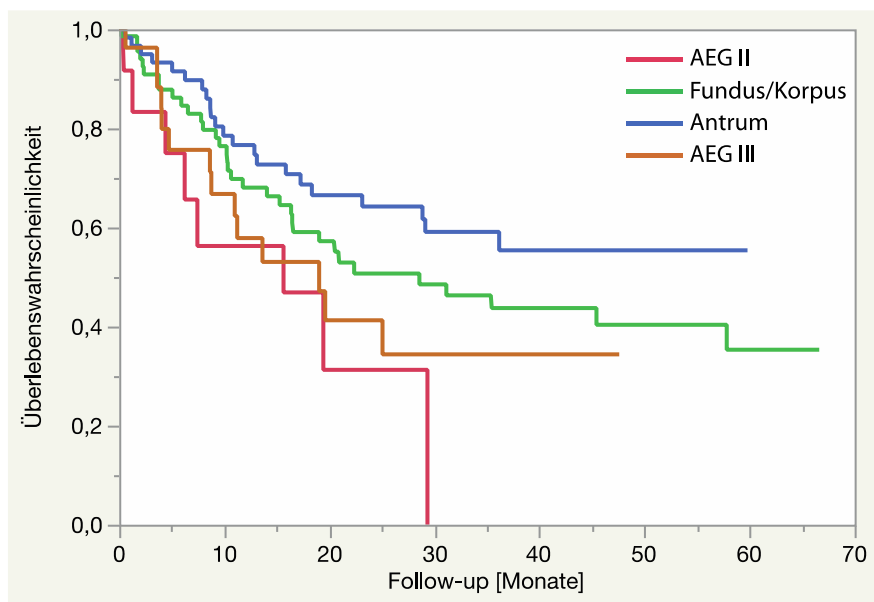


Abbildung 32: Überleben nach Tumorlokalisation

Bei Betrachtung der Lokalisation des Primärtumors zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Überlebenszeitanalyse ($p=0,036$). So zeigten Patientinnen und Patienten mit einem Tumor im Bereich des Antrums oder des Fundus/Korpus eine bessere Prognose als solche mit einem Tumor im Bereich der Kardialia bzw. des ösophagogastralen Übergangs (siehe Abbildung 32). Deutlicher wurde dieser Effekt noch, wenn man die Lokalisation des Primärtumors in Karzinome des Magens und der Kardialia-/Ösophagus-Region unterschied (siehe Abbildung 33). So zeigten Patientinnen und Patienten mit einem Tumor des ösophagogastralen Übergangs oder der Kardialia ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben als Patientinnen und Patienten mit einem isolierten Tumor des Magens ($p=0,019$).

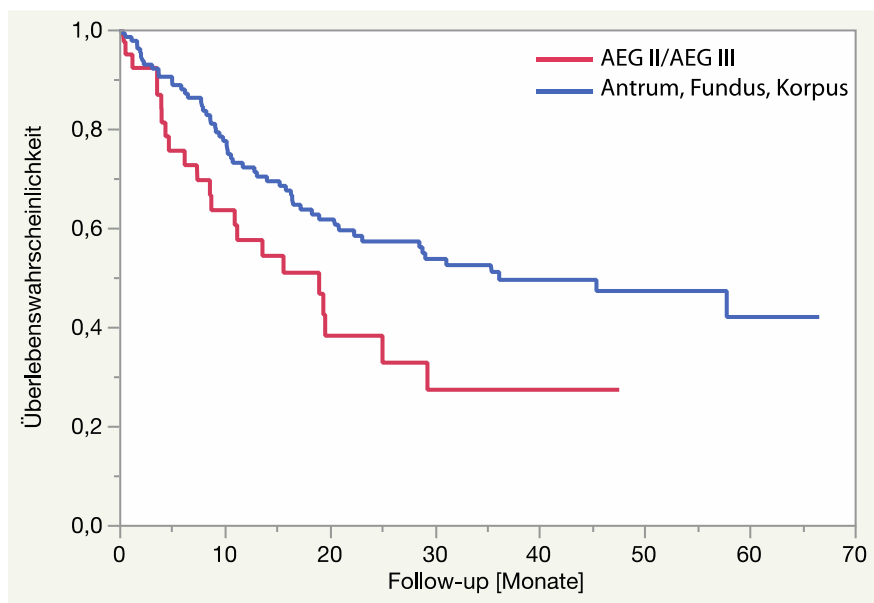


Abbildung 33: Überleben nach Lokalisation: Antrum, Fundus, Korpus gegenüber AEG II/AEG III

5.3.5 Einfluss perioperativer Therapien

5.3.5.1 Neoadjuvante Chemotherapie

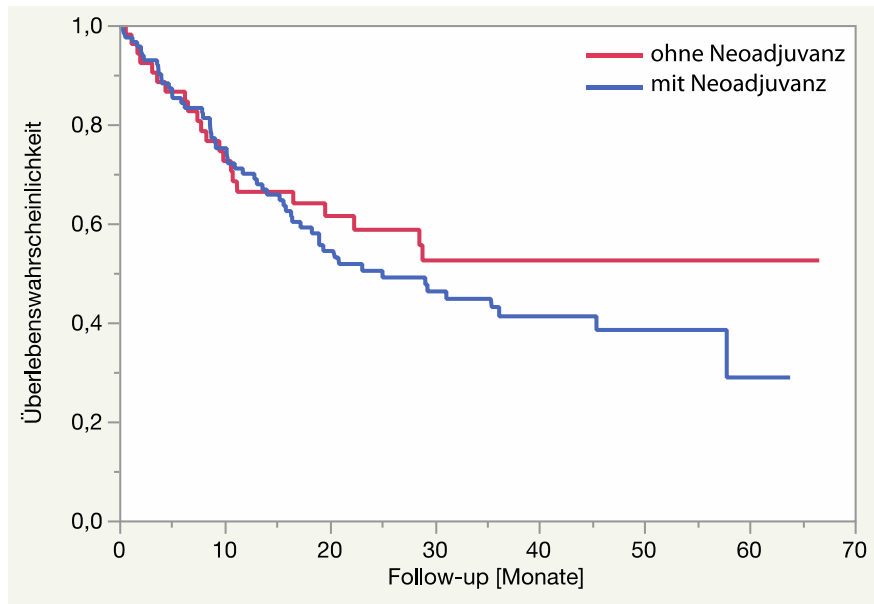


Abbildung 34: Überleben nach neoadjuvanter Chemotherapie

Der Vergleich des Gesamtüberlebens von Patientinnen und Patienten mit und ohne neoadjuvanter Chemotherapie zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen (siehe Abbildung 34). Bei isolierter Betrachtung der Patientinnen und Patienten, welche eine neoadjuvante Chemotherapie erhielten hatten ($n=124$), ergab sich jedoch ein interessanter Aspekt (siehe Abbildung 35). Es konnte ein klarer Überlebensvorteil beobachtet werden, wenn die Patientinnen und Patienten entsprechend dem Standard-Procedure genau vier Zyklen des Chemotherapeutikums erhalten hatten ($p=0,0016$).

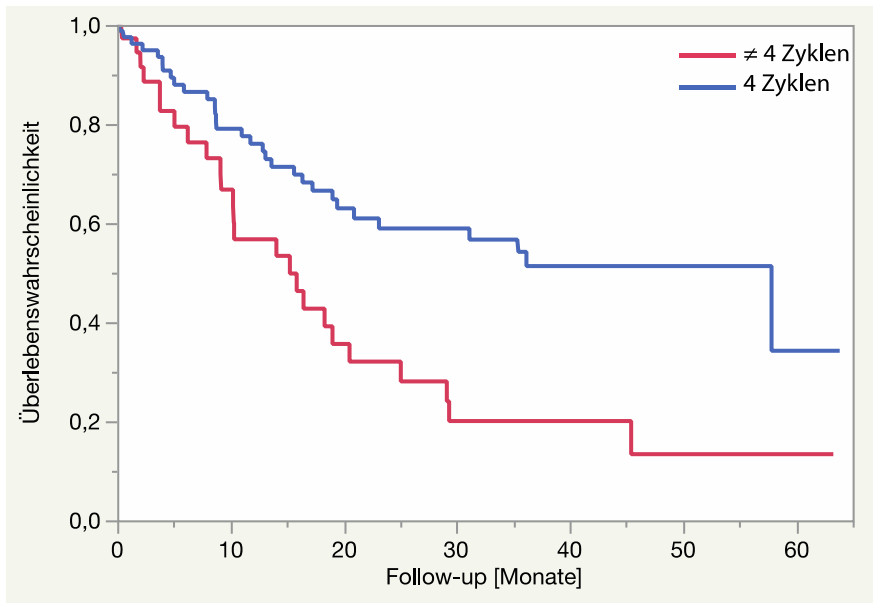


Abbildung 35: Überleben nach Anzahl Zyklen neoadjuvanter Chemotherapie

5.3.5.2 Adjuvante Chemotherapie

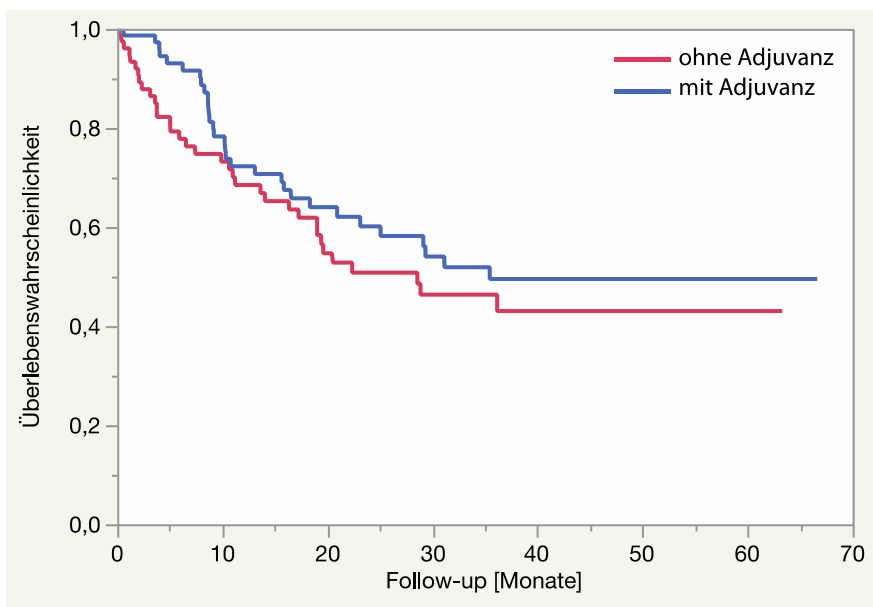


Abbildung 36: Überleben nach adjuvanter Chemotherapie

Ein Überlebensvorteil für Patientinnen und Patienten, die eine adjuvante Chemotherapie erhalten hatten, im Vergleich zu solchen ohne eine postoperative Chemotherapie, konnte aus den vorliegenden Daten nicht abgeleitet werden (siehe Abbildung 36).

5.3.6 Einfluss operativer Aspekte

5.3.6.1 Operationsverfahren

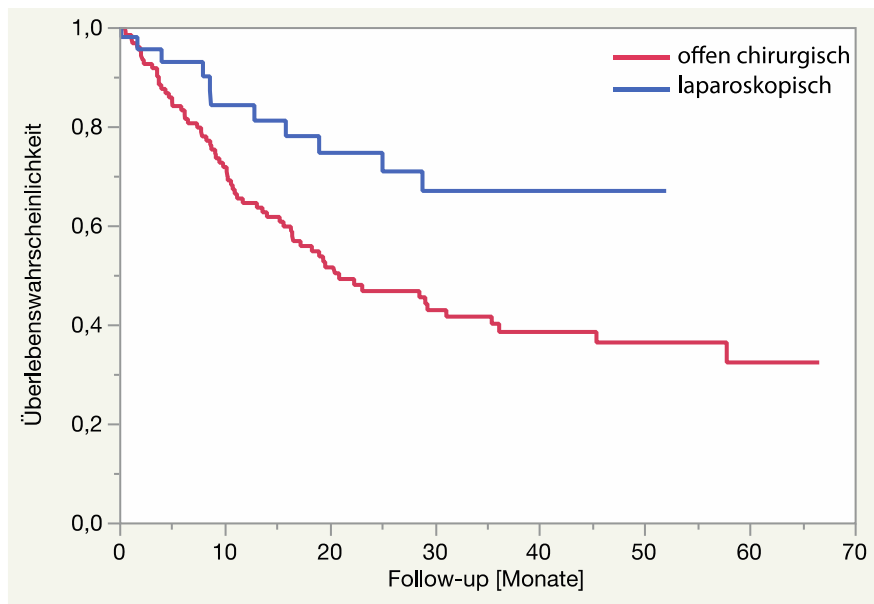


Abbildung 37: Überleben nach Operationsverfahren

Nach Durchführung einer laparoskopischen Operation zeigte sich für diese Patientinnen und Patienten ein Überlebensvorteil ($p=0,0095$) im Vergleich zu einem offen chirurgischen Vorgehen (siehe Abbildung 37). Es muss ergänzend festgestellt werden, dass die Betrachtung des jeweiligen Tumorstadiums nach UICC nicht ausbleiben darf. So wurden in den Tumorstadien UICC 1 und 2 jeweils 20 bzw. 10 Operationen laparoskopisch durchgeführt, während in den Stadien UICC 3 und 4 jeweils nur 8 laparoskopische Eingriffe vorgenommen wurden. Mittels Multivarianzanalyse (Chi-Quadrat-Test) stellte sich heraus, dass der Einfluss des UICC-Stadiums auf das Gesamtüberleben größer war, als die Art des gewählten Operationsverfahrens ($p<0,001$). Innerhalb der jeweiligen UICC-Stadien zeigte sich kein signifikanter Unterschied des Gesamtüberlebens nach offen chirurgischen oder laparoskopisch durchgeführten Eingriffen.

Es zeigte sich ein geringer, statistisch nicht signifikanter Unterschied für das Auftreten von Komplikationen für das offen chirurgische (38,9 %) vs. das laparoskopische Vorgehen (26,5 %).

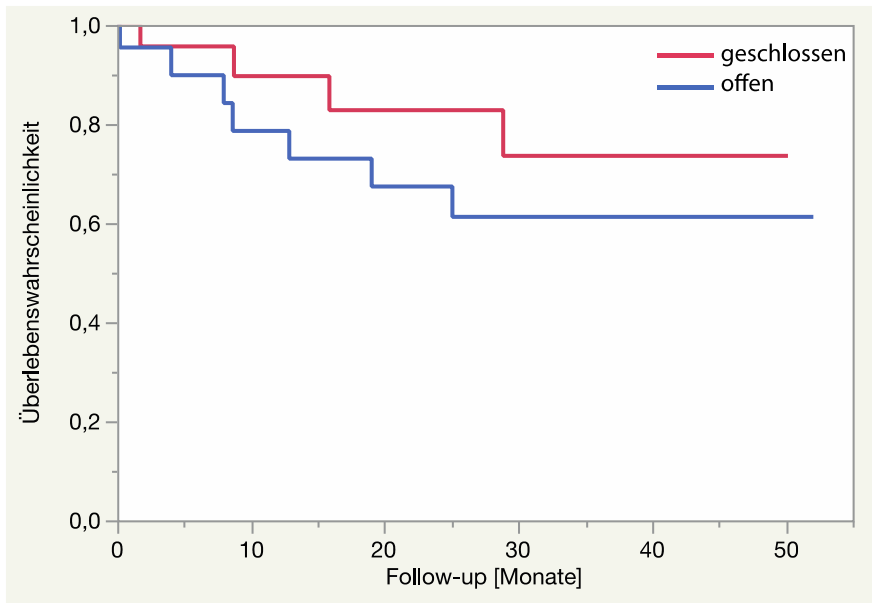


Abbildung 38: Überleben nach geschlossener gegenüber offener Anastomose bei Laparoskopie

Bei Durchführung eines laparoskopischen Verfahrens wurden die Anastomosen entweder komplett laparoskopisch (n=27) oder offen (n=22) angelegt. Ein Überlebensvorteil für eines der beiden Verfahren ließ sich aus den im Rahmen dieser Studie erhobenen Daten nicht ableiten (siehe Abbildung 38).

5.3.6.2 Resektionsumfang

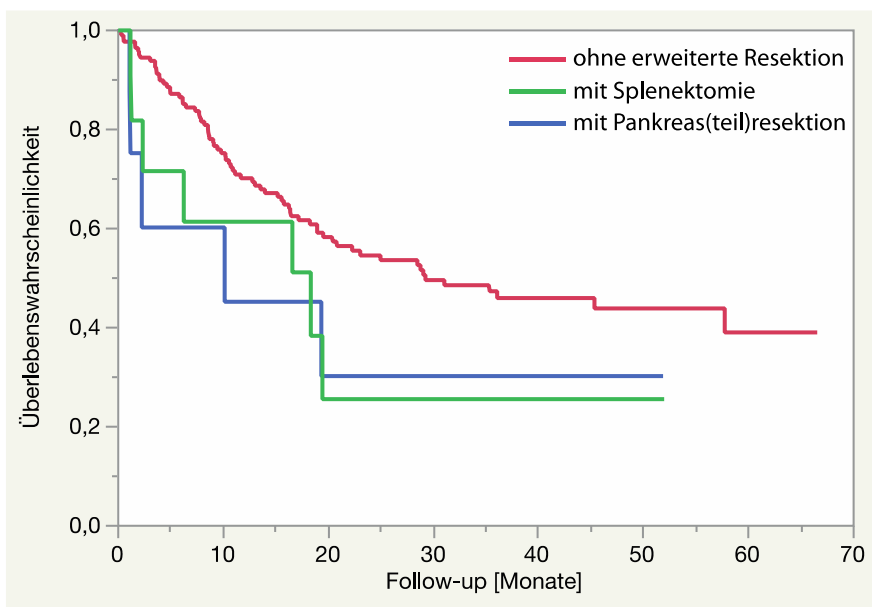


Abbildung 39: Überleben nach erweiterter Resektion

Bei insgesamt 22 Patientinnen und Patienten wurde im Rahmen der Operation eine Splenektomie (n=12) oder eine Pankreas(teil)resektion (n=10) durchgeführt. Ein Effekt dieser erweiterten Resektionen auf die Überlebenszeit konnte

statistisch für das Pankreas mit $p < 0,05$, sowie für die Splenektomie mit $p = 0,01$ beobachtet werden (siehe Abbildung 39). Kein Unterschied ließ sich wiederum zwischen den unterschiedlichen Ausdehnungen der Magenresektionen (2/3, 4/5, total) nachweisen.

5.3.6.3 HIPEC

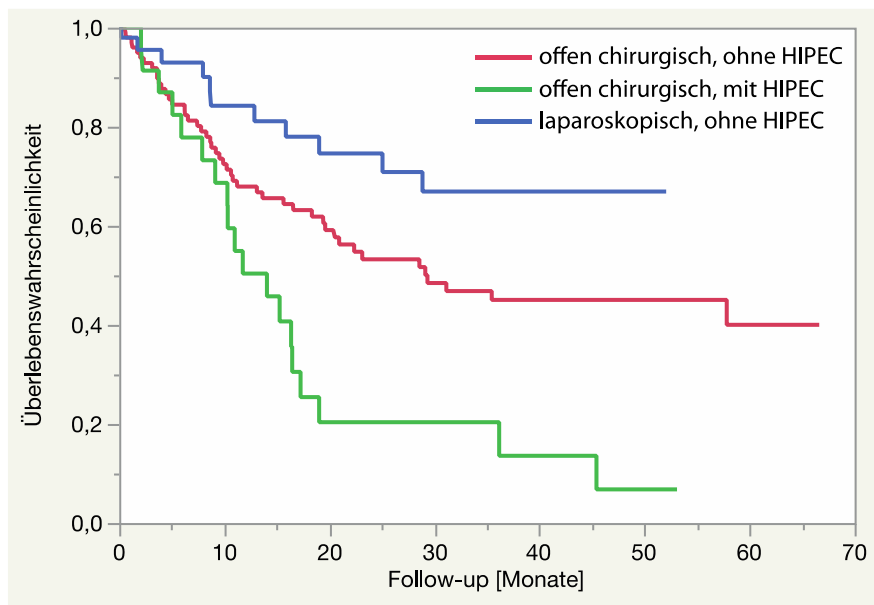


Abbildung 40: Überleben nach Operationsverfahren und HIPEC

In ausgewählten Fällen ($n=24$) kam eine intraoperative Anwendung zytostatischer Lösungen im Sinne einer HIPEC (siehe 2.3.3.4) zur Anwendung. Diese bestand zumeist aus einer einmaligen, intraperitonealen Anwendung von Cisplatin und Doxorubicin für eine Dauer von 60 Minuten. In kombinierter Betrachtung mit unterschiedlichen operativen Verfahren, ließ sich eine statistisch signifikante Abgrenzung dreier Ansätze, hinsichtlich ihrer Gesamtüberlebenszeit beobachten ($p=0,0002$). So zeigten weiterhin die laparoskopisch therapierten Patientinnen und Patienten ohne HIPEC-Anwendung ($n=49$) die beste Überlebensprognose (siehe Abbildung 40). Bei Trennung der offen chirurgisch therapierten Fälle, zeigte sich kein Überlebensvorteil für die Kombination mit einer HIPEC ($n=24$) gegenüber einer Operation ohne HIPEC ($n=108$). Bei Mitbetrachtung des jeweiligen UICC- bzw. T-Stadiums der Einzelfälle, zeigte die Multivarianzanalyse jedoch eine Einschränkung auf. Der Effekt des

Tumorstadiums auf die Überlebenszeit war weitaus stärker als der Effekt einer eventuell durchgeführten HIPEC ($p < 0,0001$).

5.3.6.4 R-Status

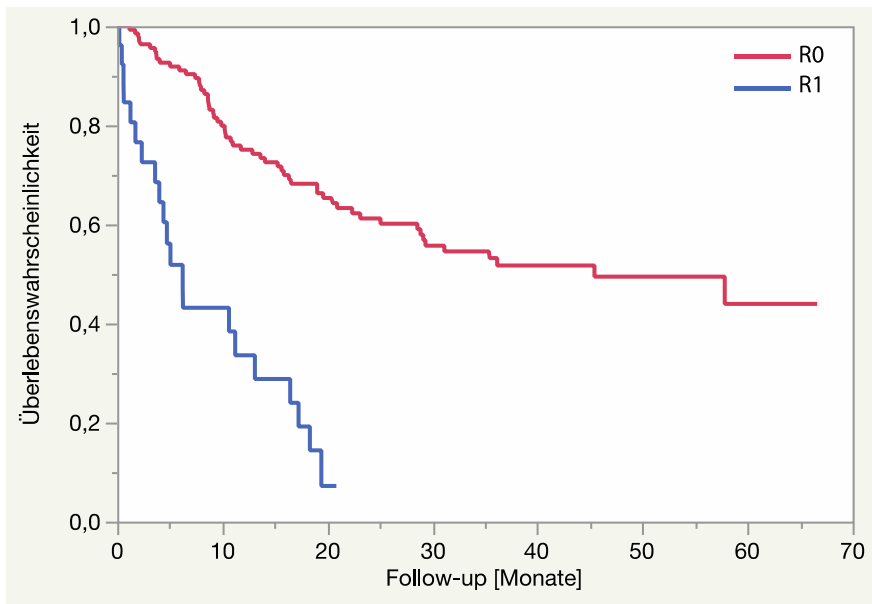


Abbildung 41: Überleben nach Resektionsstatus

Wie zu erwarten, zeigten die Patientinnen und Patienten mit makroskopisch und mikroskopisch tumorfreien Absetzungsrandern ($n=156$) einen statistisch signifikanten ($p < 0,0001$) Überlebensvorteil (siehe Abbildung 41). Innerhalb der Patientengruppe mit einer R1-Resektion (mindestens ein Absetzungsrand nicht tumorfrei) unterschieden wir nochmals in eine orale (Ösophagus) oder aborale (Duodenum) Resttumorlast. Zwischen diesen Gruppen (oral $n=16$, aboral $n=3$) konnte kein Überlebensunterschied festgestellt werden.

5.3.6.5 OP-Dauer

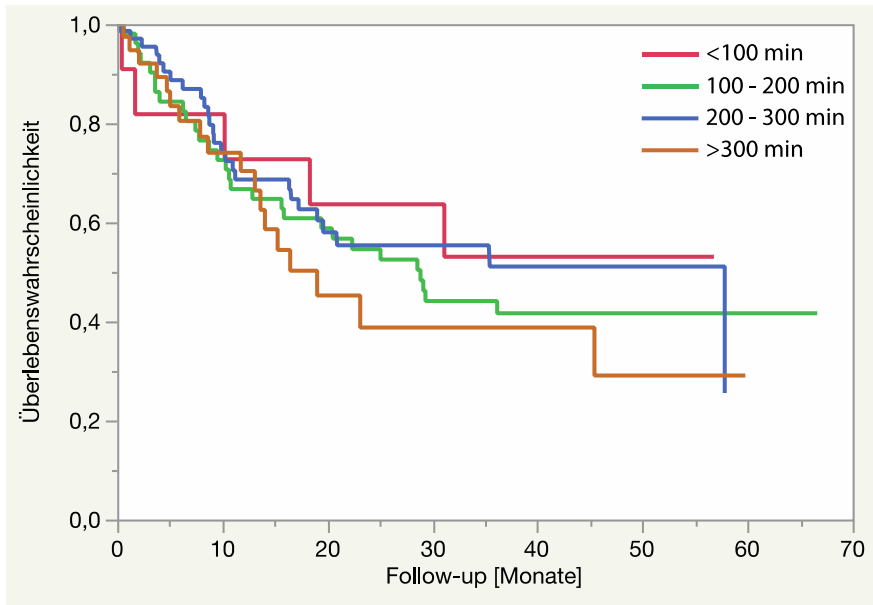


Abbildung 42: Überleben nach Operationsdauer

Ein statistisch signifikanter Überlebensunterschied bei unterschiedlich langen Operationsdauern konnte nicht festgestellt werden (siehe Abbildung 42).

5.3.6.6 Komplikationen

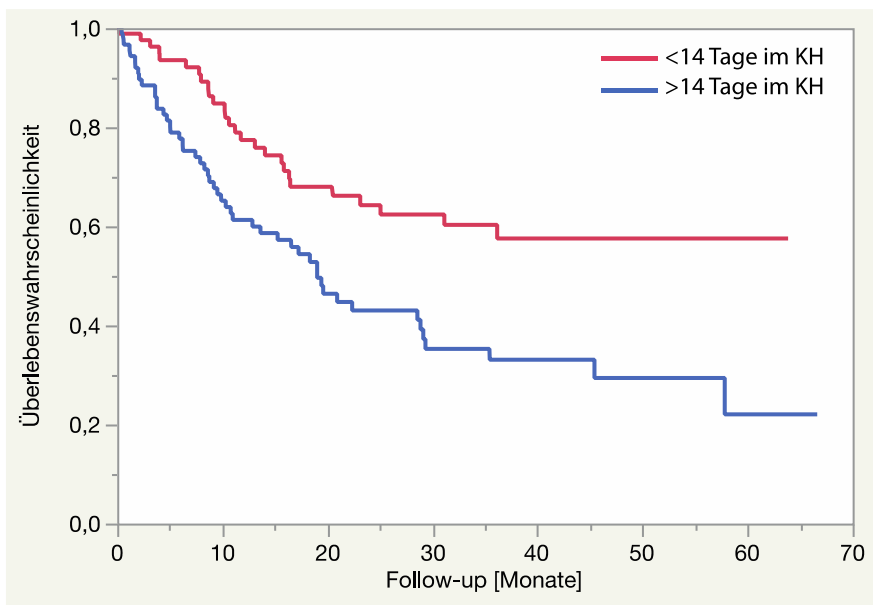


Abbildung 43: Überleben nach Aufenthaltsdauer im Krankenhaus

Patientinnen und Patienten mit einer Aufenthaltszeit von mehr als 14 Tagen im Krankenhaus (n=93) hatten eine signifikant schlechtere Überlebensprognose ($p=0,0013$) als bei einem Aufenthalt von weniger als 14 Tagen (siehe Abbildung 43). Bei n=16 ließ sich der gleiche Effekt ($p=0,0008$) für eine Aufenthaltsdauer

von mehr oder weniger als neun Tagen auf der Intensivstation beobachten (siehe Abbildung 44). Bei Patientinnen und Patienten mit einer postoperativen Komplikation (n=66) war das Auftreten dieser Komplikation innerhalb 30 Tagen nach Operation (n=10) mit einer statistisch signifikant schlechteren Überlebenszeit vergesellschaftet (p=0,015).

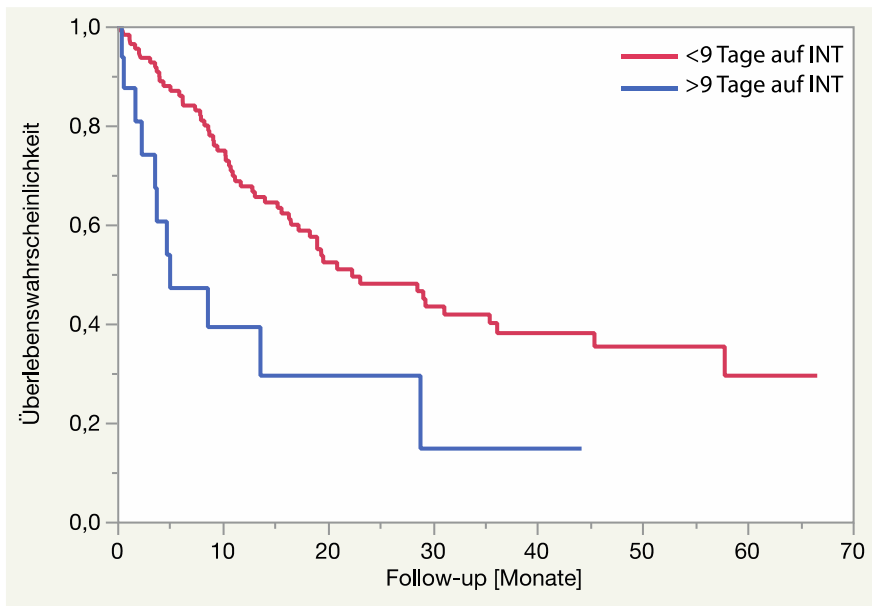


Abbildung 44: Überleben nach Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation

5.3.7 Einfluss histopathologischer Parameter

5.3.7.1 Laurén

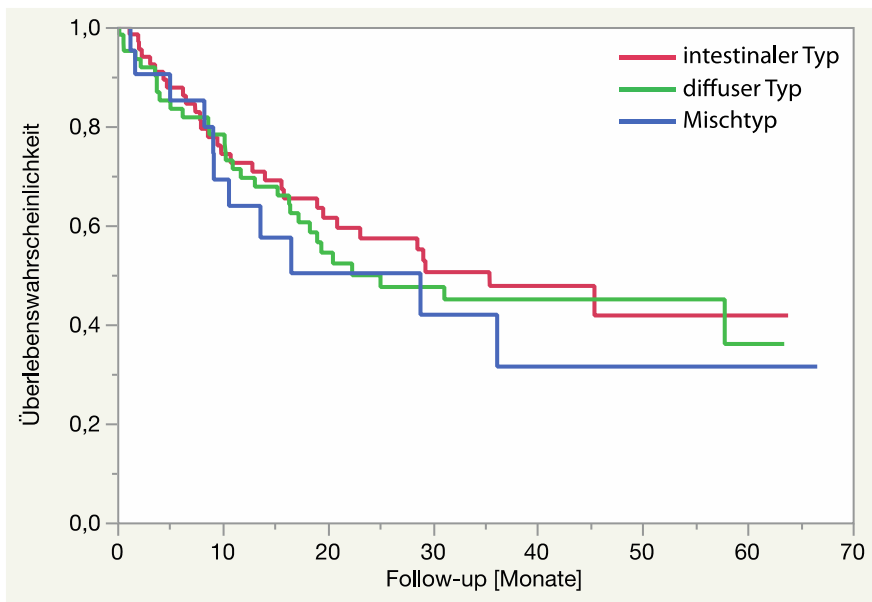


Abbildung 45: Überleben nach histopathologischem Typ (Laurén)

Ein Überlebensvorteil für das Vorliegen einer bestimmten Tumorentität nach Laurén konnte nicht beobachtet werden (siehe Abbildung 45). Ebenso gab es keinen Anhalt für einen Effekt des Her-2-Neu-Status. Das Vorliegen von Siegelringzellen im Tumorgewebe zeigte ebenfalls keine statistisch signifikante Auswirkung auf das Gesamtüberleben der Patientinnen und Patienten.

5.3.7.2 Grading

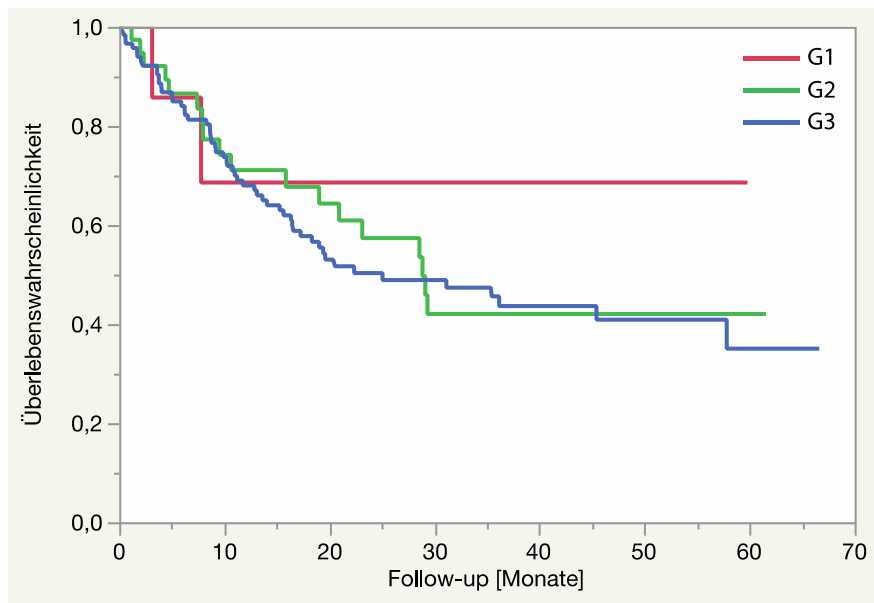


Abbildung 46: Überleben nach histopathologischem Grading

Der Differenzierungsgrad der Tumorzellen hatte mit $p=0,6$ keinen Effekt auf das Gesamtüberleben der Patientinnen und Patienten (siehe Abbildung 46).

5.3.7.3 Regressionsgrad

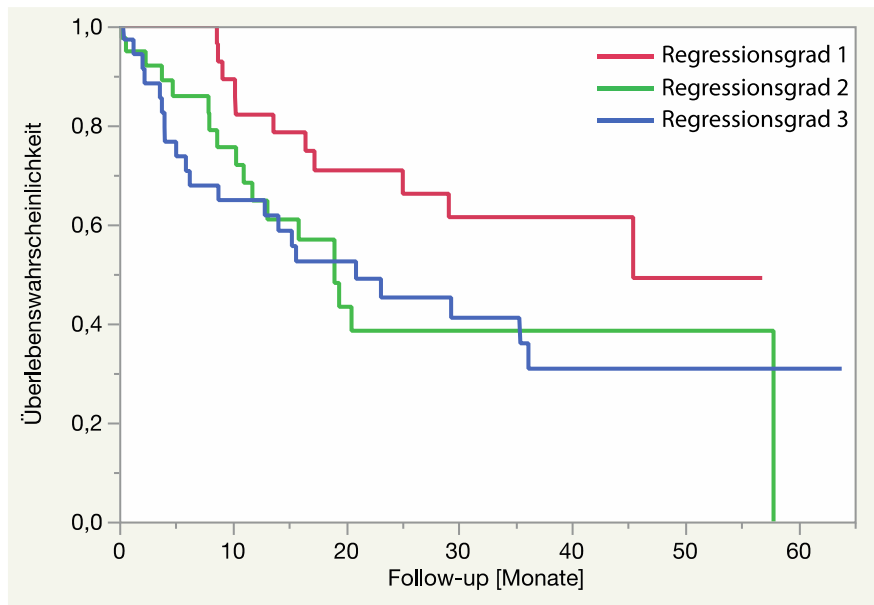


Abbildung 47: Überleben nach Regressionsgrad (Becker)

Von den insgesamt 182 Patientinnen und Patienten bekamen 124 eine neoadjuvante Chemotherapie. Anschließend wurde in den Resektaten die degenerative Veränderung der Tumorzellen quantifiziert. Dieser Regressionsgrad nach Becker wird mit den Graden 1 (<10 % Residualtumor) bis 3 (>50 % vitale Tumorzellen) angegeben. Patientinnen und Patienten mit einem Regressionsgrad von 1 nach Becker (n=35) zeigten einen statistischen Überlebensvorteil mit $p=0,043$ (siehe Abbildung 47). Eine Komplettremission des Tumors (0 % vitale Tumorzellen nach Neoadjuvanz) zeigten insgesamt 12 Personen. Drei dieser Personen verstarben dennoch während des Beobachtungszeitraums dieser Studie.

6 Diskussion

6.1 Methodendiskussion

Die hier vorliegende Single-Center-Studie basierte auf einer retrospektiven Erhebung von Patientendaten, welche im Rahmen der prä- und postoperativen Untersuchungen und Therapien dokumentiert worden waren. In einigen Fällen waren die postoperativen Therapien heimatnah durchgeführt worden, sodass eine vollständige Dokumentation nicht immer vorlag.

Aufgrund der hohen Letalität der hier untersuchten Grunderkrankung waren eventuell bestehende Dokumentationslücken zumeist nicht zu beheben.

Die durch den Autor erhobenen Daten unterlagen aufgrund des Studiendesigns keiner neuerlichen Messungsgenauigkeit.

6.2 Ergebnisdiskussion

Das im Rahmen dieser Single-Center-Studie betrachtete Patientenkollektiv entsprach mit einem Anteil von 54,6 % männlichen Patienten der zu erwartenden Geschlechterverteilung. Verschiedene Studien zur Geschlechterverteilung von Magenkarzinomen zeigten eine durchaus beachtliche Varianz. Allen gemein war jedoch, dass mehr männliche Patienten an Magenkarzinomen litten als Frauen (Lou et al. 2020). Mögliche Gründe für diesen Umstand sind bei Männern vermehrt auftretende Risikofaktoren wie etwa Fehlernährung oder Genussmittelkonsum (Ramazani et al. 2020, Yang et al. 2020).

Das mittlere Alter von 65,3 Jahren bei den männlichen Patienten, sowie 60,1 Jahre bei den Patientinnen, lag etwas unterhalb des für Deutschland zu erwartenden Durchschnittes von 76 beziehungsweise 72 Jahren (RKI 2019). Im Vergleich mit anderen europäischen Ländern, sowie den USA war das Durchschnittsalter unserer Patientinnen und Patienten ebenfalls um etwa 7 Jahre geringer (Huang et al. 2020). Im asiatischen Raum liegt durchaus eine weitaus höhere Inzidenz für Magenkarzinome vor, das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt jedoch ebenfalls bei 70 Jahren (Jiang u. Shen 2019, Sung et al. 2021).

Ein bemerkenswerter Effekt hinsichtlich des Überlebens nach Gastrektomie, zeigte sich für unser Patientenkollektiv nach Alters- und Geschlechterverteilung. So hatten junge, männliche Patienten eine durchschnittlich geringere Überlebenszeit als junge Patientinnen. Über das Altersspektrum hinweg, drehte sich dieser Effekt ins Gegenteil um. Nun hatten ältere, männliche Patienten eine bessere Überlebenszeitprognose als ältere Patientinnen. In vorherigen Studien wurde das Alter bereits als wichtiger prognostischer Faktor für die Überlebenszeit nach Gastrektomie identifiziert. So zeigten ältere Patientinnen und Patienten stets eine geringere Überlebenszeit (Llanos et al. 2006, Yang et al. 2011, Fujiwara et al. 2017, Ciesielski et al. 2019). Auch die Daten unserer Studie konnten einen Trend zur statistischen Signifikanz zeigen, wonach alte Patientinnen und Patienten eine schlechtere Prognose in der Überlebenszeit zu erwarten hatten. Ein solcher Effekt, welcher sich nach Geschlechtertrennung bei älteren Patientinnen und Patienten umkehrt, wurde jedoch bislang in keiner, dem Autor bekannten Studie aufgezeigt.

Mit einem Anteil von 39 Prozent im Korpus/Fundus, sowie mit 36,8 Prozent im Antrum pyloricum, hatten etwa drei Viertel der Tumore keinen Bezug zur Kardia bzw. zum ösophagogastralen Übergang. Dies entspricht den Daten internationaler Studien zur Lokalisation und Therapie von Magenkarzinomen (Kim u. Choi 2019). Die Überlebensraten der Patientinnen und Patienten wiesen einen signifikanten Zusammenhang mit der Lokalisation des Tumors auf. So ging ein Tumor im Bereich des Korpus und des Antrum pyloricum zumeist mit einem längeren Gesamtüberleben einher, als ein Tumor im Bereich der Kardia bzw. des ösophagogastralen Übergangs. Ein solches Ergebnis konnte auch im Rahmen einer Metaanalyse von 50 Studien gezeigt werden (Petrelli et al. 2017). Im Rahmen dieser Studie wurden ausschließlich Fälle von Gastrektomien berücksichtigt. Patientinnen und Patienten, die eine Ösophagusresektion erhielten, wurden ausgeschlossen. Die operative Therapie für AEG-II-Tumoren ist mit beiden Verfahren möglich ist, aktuell zeichnet sich jedoch ein Trend zur Ösophagusresektion ab. Daher sind Karzinome im Bereich der Kardia in dieser Studie verhältnismäßig weniger häufig repräsentiert.

Die Verteilung der Tumorstadien nach TNM bzw. UICC war von einem hohen Anteil an bereits fortgeschrittenen oder gar metastasierten Tumoren geprägt. So befanden sich mehr als die Hälfte aller Patientinnen und Patienten in einem UICC-, oder pT-Stadium von 3 oder 4. Bei Betrachtung des Patientenkollektivs nach Einteilung der TNM-Klassifikation, war die größte Gruppe der Patientinnen und Patienten dem Stadium pT3 zuzuordnen (siehe 5.1.2). Nach der UICC-Klassifikation hingegen, war das Stadium 4 am häufigsten vertreten. Diese Diskrepanz lässt sich durch die häufig bereits vorhandene, jedoch im T-Stadium nicht abgebildete Fernmetastasierung erklären. Unser Patientenkollektiv entspricht damit den Erfahrungen aus anderen europäischen Staaten mit einem durchschnittlichen Erkrankungsalter von 72-76 Jahren und einem hohen Anteil fortgeschrittener Tumore (RKI 2019). In den USA werden Magenkarzinome durchschnittlich im Alter von 68 Jahren ebenfalls zumeist in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert (Michael R. Page u. Shriya Patel 2017, Jiang u. Shen 2019). Im Vergleich dazu werden Magenkarzinome aufgrund ihrer hohen Inzidenz und geeigneter Screeningprogramme bereits in früheren Stadien diagnostiziert (Klingelhofer et al. 2020). In Afrika ist das Patientenkollektiv mit einem durchschnittlichen Alter von 51 Jahren bei Erstdiagnose deutlich jünger, das Tumorstadium ist jedoch häufig weit fortgeschritten (Asombang et al. 2014).

Es gab insgesamt 27 Patientinnen und Patienten, welche im Rahmen der Voruntersuchungen einem Tumorstadium von maximal T2 zugeordnet, sich jedoch intraoperativ ein Stadium von T3 oder höher zeigte. In zehn dieser Fälle hatten die Patientinnen und Patienten eine neoadjuvante Chemotherapie erhalten, in elf Fällen wurde eine adjuvante Chemotherapie angeschlossen. Eine statistische Aussage zum Überleben dieser, im Rahmen der Voruntersuchungen zu niedrig eingestuft Fälle, ist aufgrund der geringen Fallzahl nicht zu treffen. Ob in einem solchen Fall eine alleinige adjuvante Chemotherapie indiziert ist, wird noch untersucht (Chang et al. 2018, Beypinar u. Sumbul 2020).

Wie im Abschnitt 5.3.2.1 gezeigt, wurden Patientinnen und Patienten mit einer auffälligen Familienanamnese in früheren Stadien diagnostiziert und therapiert. Dieser Effekt dürfte auf die Sensibilisierung der Patientinnen und Patienten, sowie gehäufte Routineuntersuchungen bei familiärer Prädisposition zurückzuführen sein. Aufgrund einer endemischen Prädisposition vor allem in Ost-Asien, wurden dort neben einer sehr intensiven Forschungstätigkeit auch regelhaft Screeninguntersuchungen etabliert (Klingelhofer et al. 2020). Dies führte regional zu einer erheblichen Reduktion des Anteils fortgeschrittener Karzinome (Rahman et al. 2014).

Ein weiterer anamnestischer Faktor, die tumorassoziierten Symptome, konnten im Rahmen der hier vorliegenden Studie, in Zusammenhang mit der Überlebensprognose gebracht werden. Anamnestisch konnten mannigfaltige, dokumentierte Symptome des Magenkarzinoms ausgewertet werden. Während für viele dieser Symptome kein Zusammenhang mit der Überlebensprognose der Patientinnen und Patienten bestand, konnte die Emesis als negativer, prädiktiver Faktor identifiziert werden. Interessanterweise ging ein eventuell vorhandener, ungewollter Gewichtsverlust nicht mit einer kürzeren Überlebenszeit einher. Dies ist bemerkenswert, da rezidivierende Emesis durchaus zu einem Gewichtsverlust führen kann. Studien zu tumorassoziierten Symptomen als prädiktiver Faktor existieren zwar bereits seit langer Zeit, speziell die Emesis wird jedoch aufgrund unterschiedlicher Ergebnisse einzelner Studien weiter kontrovers diskutiert (Stephens et al. 2005, Bowrey et al. 2006, Maconi et al. 2008).

Die durchschnittliche Verweildauer der Patientinnen und Patienten im Krankenhaus, lag bei 17,5 Tagen. Sie lag damit vergleichbar mit der Verweildauer anderer Studien aus dem europäischen Raum (Kostakis et al. 2017, Chevally et al. 2019). Im Rahmen einer Metaanalyse konnte gezeigt werden, dass die durchschnittliche Verweildauer im asiatischen Raum mit etwa 10 Tagen kürzer als in Europa ist (Beyer et al. 2019). Diesbezüglich muss einschränkend erwähnt werden, dass es sich bei den, im Rahmen dieser Metaanalyse untersuchten Studien, zumeist um Fälle von Magenfrühkarzinomen

handelte. Diese wurden überwiegend mittels einer distalen Gastrektomie behandelt. Weiterhin müssen in Asien je nach Versicherungsstatus der Patienten ein Teil der Krankenhauskosten selbst getragen werden (Cohen u. Hendersen 1983, Hennock 2007), was ebenfalls zur Verkürzung der durchschnittlichen Aufenthaltsdauer beitragen kann.

Bei Betrachtung der Verweildauer im Krankenhaus im Hinblick auf die Überlebenszeit der Patientinnen und Patienten, ergaben unsere erhobenen Daten einen statistisch signifikanten Zusammenhang. So waren die Überlebensraten bei einem Aufenthalt von mehr als 14 Tagen im Krankenhaus, bzw. 9 Tagen auf der Intensivstation, signifikant geringer als für kürzere Aufenthalte. Die Verteilung der Tumorstadien war hierbei in beiden Gruppen ähnlich. Komplikationen, welche für eine lange Liegedauer zumeist ursächlich sind, traten in 76 Fällen auf. In 65 dieser Fälle (85,5 %) traten die jeweiligen Komplikationen innerhalb der ersten 30 Tage auf.

Die 30-Tage-Mortalität in unserem Patientenkollektiv belief sich auf vier Fälle (2,2 %) und liegt damit im internationalen Vergleich im unteren Bereich. Diese, von unterschiedlichen Kontinenten stammenden Daten, weisen zum Teil erhebliche Schwankungen dieses Wertes von 2 % bis über 7 % auf (Grossmann et al. 2002, Papenfuss et al. 2014, Norero et al. 2017, Li et al. 2019). Als Risikofaktoren sind neben dem Tumorstadium in erster Linie das Patientenalter, der Resektionsumfang und eine eventuelle Mangelernährung zu nennen (Martin et al. 2016). Postoperative Komplikationen, wie etwa das Auftreten einer Pneumonie, oder thromboembolische Ereignisse, können ein frühzeitiges Ableben begünstigen. In der hier vorliegenden Studie waren als Komplikationen Lungenembolien, Pneumonien oder Blutungen mit Todesfällen innerhalb der ersten 30 Tage assoziiert.

Häufige Komplikationen waren Pneumonien mit 8,8 % (n=16), Anastomoseninsuffizienzen mit 7,1 % (n=13), sowie Wundheilungsstörungen mit 5,5 % (n=10). Im internationalen Vergleich weist insbesondere die Inzidenz von

Pneumonien eine große Spannweite von 1 % bis über 12 % auf (Inokuchi et al. 2016, Baum et al. 2019, Shibata et al. 2019). Als wichtiger Risikofaktor hierfür wurde das Alter der Patienten identifiziert (Shibata et al. 2019). Anastomoseninsuffizienzen wurden in den zum Vergleich herangezogenen Studien mit 2,1 % bis 14 % angegeben (Ichikawa et al. 2004, Makuuchi et al. 2019). Die Ergebnisse unserer Auswertung liegen somit im Mittel dieser Spanne. Das Auftreten von Wundheilungsstörungen nach Gastrektomie wurde mit 3,7 % bis 4,7 % beschrieben (Ichikawa et al. 2004, Inokuchi et al. 2016). Anders als in der Metaanalyse von Inokuchi, welcher bei laparoskopischen Eingriffen eine niedrigere Inzidenz von Wundheilungsstörungen beobachtete, konnten wir diesbezüglich keinen Unterschied zwischen einer offenen Resektion und einem laparoskopischen Vorgehen feststellen.

Bezüglich des Operationsverfahrens zeigte sich ein geringer, statistisch nicht signifikanter Unterschied von 38,9 % vs. 26,5 % für das Auftreten einer Komplikation innerhalb 30 Tage für das offen chirurgische bzw. das laparoskopische Verfahren. Dies bestätigt die aktuelle Studienlage, wonach ein laparoskopisches Vorgehen sowohl bei frühen, als auch bei lokal fortgeschrittenen Magenkarzinomen ein nahezu ähnliches Komplikationsprofil aufweisen. Weiterhin ist sogar tendenziell einen Vorteil für das minimalinvasive Verfahren zu sehen (Brenkman et al. 2016, Huang u. Li 2018, Narayan u. Poultsides 2021).

Dies könnte die Bestätigung sein, dass ein adäquates, perioperatives und chirurgisches Vorgehen, sowie ein komplikationsarmer Verlauf eine gute Überlebenszeit begünstigen. Erwiesenermaßen ist eine solch adäquate Betreuung von Patientinnen und Patienten mit Magenkarzinomen, in spezialisierten Zentren, mit einer besseren Prognose hinsichtlich Lebensdauer und Lebensqualität vergesellschaftet (Diers et al. 2021). Hier kann die perioperative, interdisziplinäre Zusammenarbeit die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von systemischen Komplikationen verringern. Insbesondere der

Prophylaxe und Therapie von Pneumonien kommt hierbei eine besondere Bedeutung zu (Tu et al. 2017, Baum et al. 2019).

Hinsichtlich der Überlebensraten ging aus der Auswertung unserer Daten ein signifikanter Vorteil für Patienten mit einer laparoskopischen Operation hervor. Dies muss jedoch immer in gemeinsamer Betrachtung mit dem jeweiligen Tumorstadium interpretiert werden. Es zeigte sich, dass der Einfluss des Tumorstadiums auf die Überlebenszeit größer war, als der Einfluss des gewählten Operationsverfahrens. Der Resektionsumfang (totale vs. Teilgastrektomie), sowie die Operationsdauer hatten hingegen keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebensdauer. Eventuell stattgehabte Voroperationen hatten ebenfalls keinen Einfluss auf die Überlebensdauer.

Einen starken, negativen Einfluss, hatte jedoch die Erweiterung der Operation im Sinne einer erweiterten Gastrektomie. Zumeist beinhaltet dies eine (Teil-)Pankreatektomie oder einer Splenektomie. Solche Effekte wurden auch bereits in früheren Studien eindeutig identifiziert (Lo et al. 2002, Yamamoto et al. 2004, Sano et al. 2017). Ob nun jedoch die Erweiterung der Operation und die damit einhergehende Belastung für die Patientinnen und Patienten diesen Effekt erklären, ist fraglich. Vielmehr zeigte sich nach Multivarianzanalyse, dass das Tumorstadium und damit indirekt die Ausdehnung des Tumors, als der entscheidende Faktor für das kürzere Gesamtüberleben anzusehen ist.

Bei Betrachtung des Metastasierungsmusters war es wenig verwunderlich, dass Patientinnen und Patienten mit Fernmetastasen ein signifikant schlechteres Überleben zeigten. Bei Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenen Tumorstadium wird leitliniengerecht ein multimodales Behandlungskonzept empfohlen (AWMF 2019).

Dieses multimodale Setting wurde bei 68,3 % aller, in dieser Studie untersuchten Fälle angewandt. Es beinhaltete zumeist vier Zyklen einer neoadjuvanten Chemotherapie (zumeist FLOT), gefolgt von einem individuell angepassten, chirurgischen Eingriff. Postoperativ schloss sich zumeist ein ähnliches chemotherapeutisches Protokoll an. Patientinnen und Patienten, bei welchen das

prä- oder postoperative Protokoll von den üblicherweise verabreichten vier Zyklen Chemotherapeutikum abwich, zeigten ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben. Andererseits konnte kein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben zwischen Fällen im multimodalen Setting und rein chirurgisch therapierten Fällen gefunden werden. Zu einem ähnlichen Ergebnis kam auch eine andere deutsche Studie aus dem Jahre 2020 (Bauer et al. 2020). Dies wirft die Frage auf, ob eine prä-, bzw. postoperativ applizierte Chemotherapie überhaupt einen Effekt auf die Überlebenszeit der Patientinnen und Patienten hat. Hierzu gibt wieder die Verteilung der Tumorstadien einen Hinweis. Eine neoadjuvante Chemotherapie wurde -gemäß aktueller Studienlage (Gockel u. Lordick 2020)- bei Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenerem Tumorstadium angewandt. Die Überlebensprognose in diesen Fällen ist jedoch aufgrund des Tumorstadiums bereits eingeschränkt (siehe 5.3.3.1). Somit scheint ein standardisiertes Protokoll von vier Zyklen Chemotherapeutikum prä-, und postoperativ derzeit ein durchaus gewinnbringendes Konzept für die Behandlung bereits fortgeschrittener Magenkarzinome zu sein. Insbesondere die im Rahmen dieser Studie zumeist eingesetzten Substanzen (5-Fluorouracil, Folinsäure, Oxaliplatin, Docetaxel) sind in Ihrer Wirksamkeit mittlerweile durch multiple Studien belegt (Al-Batran et al. 2019, D'Ugo et al. 2020).

7 Zusammenfassung

Ungeachtet der medizinischen Fortschritte der vergangenen Jahrzehnte, ist die Diagnose Magenkarzinom nach wie vor mit einer hohen Letalität vergesellschaftet. Eine kurative Therapie besteht ausschließlich in der operativen, vollständigen Resektion des Tumors. Ziel dieser Studie war es, die in der Abteilung für Allgemeine, Viszeral- und Transplantationschirurgie des Universitätsklinikums Tübingen durchgeführten Resektionen von Magenkarzinomen der Jahre 2015 bis 2020 zu analysieren.

Nach Sichtung der Primärdaten und Filterung nach Einschlusskriterien verblieben 182 Fälle zur statistischen Auswertung. Der mit 54% überwiegende Teil, waren männliche Patienten mit einem mittleren Alter von 65,3 Jahren. Die Patientinnen waren im Durchschnitt 60,1 Jahre alt. Krankheitsbedingte Symptome, zumeist postprandiale Schmerzen und ungewollter Gewichtsverlust, gaben 91,8 % der Patientinnen und Patienten an. Die Mehrheit der Tumore befand sich bei Diagnosestellung bereits in einem fortgeschrittenen Stadium ($>pT3$) und in 75,8 % der Fälle im Bereich des Korpus/Fundus oder des Antrums. Das Staging erwies sich als durchaus präzise, so wurden nur 27 der 182 Fälle (14,9 %) präoperativ in einem zu niedrigeren Tumorstadium klassifiziert. Eine perioperative Systemtherapie hatten 124 (68,1 %) Patientinnen und Patienten erhalten, die durchgeführten Operationen waren in 148 (81,3 %) Fällen totale Gastrektomien. 133 der 182 Operationen (73,1 %) wurden in offener Technik mittels medianer Laparotomie durchgeführt. Die durchschnittliche Verweildauer im Krankenhaus lag bei 17,5 Tagen. Postoperative Komplikationen traten in 76 (41,8 %) Fällen auf. In 65 dieser Fälle (85,5 %) traten Komplikationen innerhalb der ersten 30 Tage auf. Die drei häufigsten Komplikationen waren Pneumonien (8,8 %), Anastomoseninsuffizienzen (7,1 %) und Wundheilungsstörungen (5,5 %). Die Mortalität innerhalb der ersten 30 Tage betrug 2,2 % (n=4).

Bei Betrachtung der Überlebenszeit konnten keine Unterschiede zwischen einzelnen Altersgruppen nachgewiesen werden. Erst durch Trennung dieser Altersgruppen nach Geschlechtern zeigte sich, dass junge Frauen eine bessere Prognose hatten als junge Männer, während ältere Männer wiederum eine

bessere Überlebenszeit zeigten, als ältere Frauen. Patientinnen und Patienten mit einer positiven Familienanamnese hatten eine, im Vergleich bessere Prognose. Bei Betrachtung der Erkrankungssymptome ließ sich das Erbrechen von Nahrung als negativer, prädiktiver Marker für das Gesamtüberleben identifizieren. Das Tumorstadium nach TNM oder UICC zeigte sich in der Multivarianzanalyse als entscheidender Faktor für die Prognose der Patientinnen und Patienten. In diesem Zusammenhang war auch das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen oder Fernmetastasen als überaus prognoserelevant einzustufen. Weiterhin war ein Befall des Peritoneums und insbesondere des Omentum majus mit einer signifikant niedrigeren Überlebensprognose vergesellschaftet. Die Tumorlokalisation beeinflusste die Überlebenszeit ebenfalls, so hatten Patientinnen und Patienten mit einem Tumor der Magenkorporus/-fundus eine bessere Prognose, als solche mit einem Tumor der Kardia bzw. des gastroösophagealen Übergangs. Eine signifikant bessere Überlebenszeit zeigten weiterhin Patientinnen und Patienten mit einem für die neoadjuvante Systemtherapie sensiblen Tumor, einer vollständigen Tumorresektion (R0), sowie einer komplikationslosen postoperativen Phase. Hinsichtlich des gewählten Operationsverfahrens gab es keine signifikanten Unterschiede in der Komplikationshäufigkeit. Ein stationärer Aufenthalt von mehr als 14 Tagen war mit einer niedrigeren Gesamtüberlebenszeit vergesellschaftet. Eine laparoskopisch durchgeführte Operation ohne Anwendung einer HIPEC hatte im Vergleich zum offen chirurgischen Vorgehen mit zusätzlicher HIPEC eine bessere Prognose, dies lag jedoch im Tumorstadium begründet, nach welchem die Indikation zur jeweiligen Therapie gestellt wurde.

Für eine optimale Versorgung von Patientinnen und Patienten mit Magenkarzinomen sind individuell gestaltete Therapiekonzepte notwendig. Diese umfassen sowohl das perioperative Management, als auch die gezielte Ausrichtung der Operation unter anderem in Art des Verfahrens und Umfang der geplanten Resektion. Eine Versorgung in spezialisierten Kliniken mit entsprechender Frequenz solcher Eingriffe, kann das Outcome der Patientinnen und Patienten positiv beeinflussen.

8 Literaturverzeichnis

Abe S et al. (2015) Long-term surveillance and treatment outcomes of metachronous gastric cancer occurring after curative endoscopic submucosal dissection. *Endoscopy* 47: 1113-1118.

Aigner KR, Stephens FO (2016) *Onkologie Basiswissen*. Springer Berlin Heidelberg

Al-Batran SE et al. (2019) Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet* 393: 1948-1957.

An JY et al. (2008) Borrmann type IV: an independent prognostic factor for survival in gastric cancer. *J Gastrointest Surg* 12: 1364-1369.

Asge Technology C et al. (2008) Narrow band imaging and multiband imaging. *Gastrointest Endosc* 67: 581-589.

Asombang AW et al. (2014) Gastric cancer in Africa: current management and outcomes. *World J Gastroenterol* 20: 3875-3879.

Aumüller G et al. (2017) *Duale Reihe Anatomie*. Georg Thieme Verlag. Stuttgart.

AWMF (2019). S3-Leitlinie Magenkarzinom, Langversion 2.0. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF).

Axon A (2006) Symptoms and diagnosis of gastric cancer at early curable stage. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 20: 697-708.

Bang YJ et al. (2010) Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 376: 687-697.

Banks M et al. (2019) British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of patients at risk of gastric adenocarcinoma. *Gut* 68: 1545-1575.

Bauer K et al. (2020) Perioperative chemotherapy for advanced gastric cancer - results from a tertiary-care hospital in Germany. *World J Gastrointest Oncol* 12: 559-568.

Baum P et al. (2019) Sterblichkeit und Komplikationen nach viszeralchirurgischen Operationen. *Dtsch Arztebl International* 116: 739-746.

- Berlth F et al. (2014) Pathohistological classification systems in gastric cancer: diagnostic relevance and prognostic value. *World J Gastroenterol* 20: 5679-5684.
- Beyer K et al. (2019) Laparoscopic versus open gastrectomy for locally advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. *World J Surg Oncol* 17: 68.
- Beypinar I, Sumbul A (2020) Adjuvant chemotherapy in gastric cancer. *J Cancer Prev Curr Res* 11: 75-76.
- Borggreve AS et al. (2019) Imaging strategies in the management of gastric cancer: current role and future potential of MRI. *Br J Radiol* 92: 20181044.
- Bowrey DJ et al. (2006) Use of alarm symptoms to select dyspeptics for endoscopy causes patients with curable esophagogastric cancer to be overlooked. *Surg Endosc* 20: 1725-1728.
- Bray F et al. (2018) Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 68: 394-424.
- Brenkman HJ et al. (2016) Worldwide practice in gastric cancer surgery. *World J Gastroenterol* 22: 4041-4048.
- Brenkman HJF et al. (2019) Prophylactic Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) for Gastric Cancer-A Systematic Review. *J Clin Med* 8.
- Bubis LD et al. (2020) Patient-reported symptoms in metastatic gastric cancer patients in the last 6 months of life. *Support Care Cancer*.
- Camargo MC et al. (2014) Improved survival of gastric cancer with tumour Epstein-Barr virus positivity: an international pooled analysis. *Gut* 63: 236-243.
- Cancer Genome Atlas Research Network (2014) Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature* 513: 202-209.
- Chang S-C et al. (2018) Adjuvant Chemotherapy Improves Survival in Stage III Gastric Cancer after D2 Surgery. *Journal of Cancer* 9: 81-91.
- Chen XZ et al. (2015) Epstein-Barr virus infection and gastric cancer: a systematic review. *Medicine (Baltimore)* 94: e792.
- Chevallay M et al. (2019) Laparoscopic Surgery for Gastric Cancer: The European Point of View. *Journal of Oncology* 2019: 8738502.
- Choi YJ, Kim N (2016) Gastric cancer and family history. *Korean J Intern Med* 31: 1042-1053.

Ciesielski M et al. (2019) Extremely High Mortality Rate after a Successful Gastrectomy for Cancer in Older Adults. *J Gastric Cancer* 19: 202-211.

Cohen MS, Hendersen GE (1983) Medical care in the People's Republic of China: access and cost. *Ann Intern Med* 99: 727-728.

Correa P (1992) Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process--First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res* 52: 6735-6740.

D'Elia L et al. (2014) Dietary salt intake and risk of gastric cancer. *Cancer Treat Res* 159: 83-95.

D'Ugo D et al. (2020) Global updates in the treatment of gastric cancer: a systematic review. Part 2: perioperative management, multimodal therapies, new technologies, standardization of the surgical treatment and educational aspects. *Updates in Surgery* 72: 355-378.

de Gara CJ et al. (2003) A population-based study of tumor-node relationship, resection margins, and surgeon volume on gastric cancer survival. *Am J Surg* 186: 23-27.

Desiderio J et al. (2017) The 30-year experience-A meta-analysis of randomised and high-quality non-randomised studies of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the treatment of gastric cancer. *Eur J Cancer* 79: 1-14.

Diers J et al. (2021) Hospital volume following major surgery for gastric cancer determines in-hospital mortality rate and failure to rescue: a nation-wide study based on German billing data (2009-2017). *Gastric Cancer*.

Dineen SP, Pimiento JM (2021) The Landmark Series: Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (CRS/HIPEC) for Treatment of Gastric Cancer Metastatic to Peritoneum. *Ann Surg Oncol*.

Englisch-Fritz C et al. (2008) Diagnostik beim Magenkarzinom. *Der Onkologe* 14: 332-338.

Everatt R et al. (2012) Alcohol consumption and risk of gastric cancer: a cohort study of men in Kaunas, Lithuania, with up to 30 years follow-up. *BMC Cancer* 12: 475.

Fitzmaurice C et al. (2019) Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol* 5: 1749-1768.

Fletcher CDM (2007) Diagnostic Histopathology of Tumors: 2-Volume Set with CD-ROMs. Elsevier Health Sciences UK. London.

Fox JG et al. (1999) High-salt diet induces gastric epithelial hyperplasia and parietal cell loss, and enhances Helicobacter pylori colonization in C57BL/6 mice. Cancer Res 59: 4823-4828.

Fujiwara Y et al. (2017) Effects of age on survival and morbidity in gastric cancer patients undergoing gastrectomy. World J Gastrointest Oncol 9: 257-262.

Germer CT et al. (2018) Evidenzbasierte Viszeralchirurgie maligner Erkrankungen: Leitlinien und Studienlage. Springer Berlin Heidelberg

Ghadimi M et al. (2019) Palliative Viszeralchirurgie: Chirurgisches und perioperatives Management. Springer Berlin Heidelberg

Gockel I, Lordick F (2020) [Neoadjuvant chemotherapy for gastric cancer. Frequent overtreatment or meaningful concept?]. Chirurg 91: 384-390.

Graziano F et al. (2004) Combined analysis of E-cadherin gene (CDH1) promoter hypermethylation and E-cadherin protein expression in patients with gastric cancer: implications for treatment with demethylating drugs. Ann Oncol 15: 489-492.

Grossmann EM et al. (2002) Morbidity and mortality of gastrectomy for cancer in Department of Veterans Affairs Medical Centers. Surgery 131: 484-490.

Harmer M et al. (1970) The TNM-system. Aktuelle Probl Chir 14: 25-36.

Hass HG et al. (2011) Signet ring cell carcinoma of the stomach is significantly associated with poor prognosis and diffuse gastric cancer (Lauren's): single-center experience of 160 cases. Onkologie 34: 682-686.

Hennock M (2007) China's health insurance system is failing poor people. BMJ (Clinical research ed.) 335: 961-961.

Herold G (2019) Innere Medizin 2019. De Gruyter. Berlin.

Holzheimer R, Mannick JA (2001) Surgical Treatment: Evidence-based and Problem-oriented. Zuckschwerdt. München.

Hornig D et al. (1987) The Significance of the Extent of Proximal Margins of Clearance in Gastric Cancer Surgery. Scandinavian Journal of Gastroenterology 22: 69-71.

Huang L et al. (2020) Decreasing resection rates for nonmetastatic gastric cancer in Europe and the United States. Clin Transl Med 10: e203.

Huang L, Li TJ (2018) Laparoscopic surgery for gastric cancer: where are we now and where are we going? *Expert Rev Anticancer Ther* 18: 1145-1157.

Huppelsberg J, Walter K (2009) *Kurzlehrbuch Physiologie*. Georg Thieme Verlag. Stuttgart.

Ichikawa D et al. (2004) Postoperative complications following gastrectomy for gastric cancer during the last decade. *Hepato-gastroenterology* 51: 613-617.

Inokuchi M et al. (2016) Postoperative Complications of Laparoscopic Total Gastrectomy versus Open Total Gastrectomy for Gastric Cancer in a Meta-Analysis of High-Quality Case-Controlled Studies. *Gastroenterology Research and Practice* 2016: 2617903.

Ishaq S, Nunn L (2015) Helicobacter pylori and gastric cancer: a state of the art review. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 8: S6-S14.

Jenssen C et al. (2011) [Malignant neoplasias of the gastrointestinal tract--endosonographic staging revisited]. *Z Gastroenterol* 49: 357-368.

JGCA (2011) Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition. *Gastric Cancer* 14: 101-112.

JGCA (2020) Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5th edition). *Gastric Cancer*.

Jiang F, Shen X (2019) Current prevalence status of gastric cancer and recent studies on the roles of circular RNAs and methods used to investigate circular RNAs. *Cellular & Molecular Biology Letters* 24: 53.

Kamangar F et al. (2006) Interleukin-1B polymorphisms and gastric cancer risk--a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 15: 1920-1928.

Keller G et al. (1996) Analysis for microsatellite instability and mutations of the DNA mismatch repair gene hMLH1 in familial gastric cancer. *Int J Cancer* 68: 571-576.

KGCA (2019) Korean Practice Guideline for Gastric Cancer 2018: an Evidence-based, Multi-disciplinary Approach. *J Gastric Cancer* 19: 1-48.

Kim HJ et al. (2009) Positioning during CT gastrography in patients with gastric cancer: the effect on gastric distension and lesion conspicuity. *Korean J Radiol* 10: 252-259.

Kim SJ, Choi CW (2019) Common Locations of Gastric Cancer: Review of Research from the Endoscopic Submucosal Dissection Era. *J Korean Med Sci* 34: e231.

Klingelhofer D et al. (2020) Gastric Cancer: Bibliometric Analysis of Epidemiological, Geographical and Socio-Economic Parameters of the Global Research Landscape. *Int J Health Policy Manag.*

Kostakis ID et al. (2017) Comparison Between Minimally Invasive and Open Gastrectomy for Gastric Cancer in Europe: A Systematic Review and Meta-analysis. *Scand J Surg* 106: 3-20.

Kreis ME, Seeliger H (2017) *Moderne Chirurgie des Magen- und Kardiakarzinoms.* Springer Berlin Heidelberg

Lauren P (1965) The two histological main types of gastric carcinoma: Diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand* 64: 31-49.

Lei Z et al. (2020) Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for gastric cancer with peritoneal metastasis: A multicenter propensity score-matched cohort study. *Chin J Cancer Res* 32: 794-803.

Li SS et al. (2019) Morbidity and Mortality of Total Gastrectomy: a Comprehensive Analysis of 90-Day Outcomes. *J Gastrointest Surg* 23: 1340-1348.

Lippert H, Deller T (2011) *Lehrbuch Anatomie.* Elsevier, Urban & Fischer. London, München.

Liu JY et al. (2018) The prognosis role of AJCC/UICC 8(th) edition staging system in gastric cancer, a retrospective analysis. *Am J Transl Res* 10: 292-303.

Liu YW et al. (2019) Effect of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for gastric cancer patients: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *J Int Med Res* 47: 5926-5936.

Llanos O et al. (2006) Survival of young patients after gastrectomy for gastric cancer. *World J Surg* 30: 17-20.

Lo S-S et al. (2002) Higher morbidity and mortality after combined total gastrectomy and pancreaticosplenectomy for gastric cancer. *World Journal of Surgery* 26: 678-682.

Lou L et al. (2020) Sex difference in incidence of gastric cancer: an international comparative study based on the Global Burden of Disease Study 2017. *BMJ Open* 10: e033323.

Lüllmann-Rauch R (2009) *Histologie.* Thieme. Stuttgart.

- Machida-Montani A et al. (2004) Association of Helicobacter pylori infection and environmental factors in non-cardia gastric cancer in Japan. *Gastric Cancer* 7: 46-53.
- Maconi G et al. (2008) Role of symptoms in diagnosis and outcome of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 14: 1149-1155.
- Makuuchi R et al. (2019) Esophagojejunal anastomotic leakage following gastrectomy for gastric cancer. *Surg Today* 49: 187-196.
- Martin AN et al. (2016) Morbidity and Mortality After Gastrectomy: Identification of Modifiable Risk Factors. *J Gastrointest Surg* 20: 1554-1564.
- Mayne ST et al. (2001) Nutrient intake and risk of subtypes of esophageal and gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 10: 1055-1062.
- Menakuru SR et al. (2006) Prognostic significance of alarm symptoms in patients with gastric cancer (*Br J Surg* 2005; 92: 840-846). *Br J Surg* 93: 122.
- Meyer H-J, Wilke H (2011) Behandlungsstrategien beim Magenkarzinom. *Dtsch Arztebl International* 108: 698-706.
- Michael R. Page PR, Shriya Patel P (2017) Gastric Cancer: Understanding its Burden, Treatment Strategies, and Uncertainties in Management. *Supplements and Featured Publications*.
- Möhler M (2020) Aktuelle Diagnostik und Therapie des Magenkarzinoms. *Gastro-News* 7: 28-36.
- Narayan RR, Poultsides GA (2021) Advances in the surgical management of gastric and gastroesophageal junction cancer. *Transl Gastroenterol Hepatol* 6: 16.
- Norero E et al. (2017) Improvement in postoperative mortality in elective gastrectomy for gastric cancer: Analysis of predictive factors in 1066 patients from a single centre. *Eur J Surg Oncol* 43: 1330-1336.
- Pape HC et al. (2018) *Physiologie*. Thieme. Stuttgart.
- Papenfuss WA et al. (2014) Morbidity and mortality associated with gastrectomy for gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 21: 3008-3014.
- Park CH et al. (2020) Clinical Practice Guideline for Endoscopic Resection of Early Gastrointestinal Cancer. *Clin Endosc* 53: 142-166.
- Peck-Radosavljevic M (2003) Management der akuten Varizenblutung. *J. gastroenterol. hepatol. Erkrank.* 1: 6-10.

Petrelli F et al. (2017) Prognostic Role of Primary Tumor Location in Non-Metastatic Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of 50 Studies. *Ann Surg Oncol* 24: 2655-2668.

Rahman R et al. (2014) Characteristics of gastric cancer in Asia. *World J Gastroenterol* 20: 4483-4490.

Ramazani Y et al. (2020) Epidemiology of Gastric Cancer in North Africa and the Middle East from 1990 to 2017. *J Gastrointest Cancer*.

Rau B et al. (2018) *Peritoneale Tumoren und Metastasen: Operative, intraperitoneale und systemische Therapie*. Springer Berlin Heidelberg

Rawla P, Barsouk A (2019) Epidemiology of gastric cancer: global trends, risk factors and prevention. *Prz Gastroenterol* 14: 26-38.

Remmele W et al. (2013) *Pathologie: Verdauungstrakt und Peritoneum*. Springer Berlin Heidelberg

Rex DK et al. (2016) Narrow-band imaging versus white light for the detection of proximal colon serrated lesions: a randomized, controlled trial. *Gastrointest Endosc* 83: 166-171.

RKI (2019). *Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (Hrsg): Krebs in Deutschland für 2015/2016*. Berlin.

Sadler TW, Langman J (2003) *Medizinische Embryologie: die normale menschliche Entwicklung und ihre Fehlbildungen*. Thieme. Stuttgart.

Sanjeevaiah A et al. (2018) Gastric Cancer: Recent Molecular Classification Advances, Racial Disparity, and Management Implications. *J Oncol Pract* 14: 217-224.

Sano T et al. (2017) Randomized Controlled Trial to Evaluate Splenectomy in Total Gastrectomy for Proximal Gastric Carcinoma. *Ann Surg* 265: 277-283.

Schmidt RF et al. (2010) *Physiologie des Menschen: Mit Pathophysiologie*. Springer Berlin Heidelberg

Schueller G, Herold CJ (2003) Lung metastases. *Cancer Imaging* 3: 126-128.

Schünke M et al. (2012) *Prometheus LernAtlas der Anatomie*. Thieme. Stuttgart.

Schwarz NT, Reutter KH (2012) *Allgemein- und Viszeralchirurgie essentials: Intensivkurs zur Weiterbildung*. Thieme

Shibata C et al. (2019) Influence of age on postoperative complications especially pneumonia after gastrectomy for gastric cancer. *BMC Surgery* 19: 106.

Son T, Hyung WJ (2016) Laparoscopic gastric cancer surgery: Current evidence and future perspectives. *World J Gastroenterol* 22: 727-735.

Son T et al. (2014) Minimally invasive surgery for gastric cancer treatment: current status and future perspectives. *Gut Liver* 8: 229-236.

Song H et al. (2016) Molecular-targeted first-line therapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 7: CD011461.

Song P et al. (2015) Dietary Nitrates, Nitrites, and Nitrosamines Intake and the Risk of Gastric Cancer: A Meta-Analysis. *Nutrients* 7: 9872-9895.

Stephens MR et al. (2005) Prognostic significance of alarm symptoms in patients with gastric cancer. *Br J Surg* 92: 840-846.

Sung H et al. (2021) Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.*

Taghavi S et al. (2012) Prognostic significance of signet ring gastric cancer. *J Clin Oncol* 30: 3493-3498.

Thomassen I et al. (2014) Peritoneal carcinomatosis of gastric origin: a population-based study on incidence, survival and risk factors. *Int J Cancer* 134: 622-628.

Tu RH et al. (2017) Prognostic significance of postoperative pneumonia after curative resection for patients with gastric cancer. *Cancer Med* 6: 2757-2765.

Wagner AD et al. (2017) Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 8: Cd004064.

Wang FH et al. (2019) The Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO): clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastric cancer. *Cancer Commun (Lond)* 39: 10.

Winkler S et al. (2015) *Sobotta Lehrbuch Anatomie*. Elsevier. Berlin.

Yamamoto M et al. (2004) Postoperative morbidity/mortality and survival rates after total gastrectomy, with splenectomy/pancreaticosplenectomy for patients with advanced gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 51: 298-302.

Yang D et al. (2011) Survival of metastatic gastric cancer: Significance of age, sex and race/ethnicity. *Journal of gastrointestinal oncology* 2: 77-84.

Yang L et al. (2020) Gastric cancer: Epidemiology, risk factors and prevention strategies. *Chin J Cancer Res* 32: 695-704.

Yang P et al. (2009) Overweight, obesity and gastric cancer risk: results from a meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cancer* 45: 2867-2873.

Yeh JM et al. (2013) Contribution of *H. pylori* and smoking trends to US incidence of intestinal-type noncardia gastric adenocarcinoma: a microsimulation model. *PLoS Med* 10: e1001451.

Youn Nam S et al. (2019) Association of current *Helicobacter pylori* infection and metabolic factors with gastric cancer in 35,519 subjects: A cross-sectional study. *United European Gastroenterol J* 7: 287-296.

Zhang CD et al. (2018) Reevaluation of laparoscopic versus open distal gastrectomy for early gastric cancer in Asia: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Surg* 56: 31-43.

Zheng TH et al. (2015) Advances in Molecular Biomarkers for Gastric Cancer. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 25: 299-305.

9 Abbildungsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abbildung 1: Magen in situ | 3 |
| Abbildung 2: Arterielle Gefäßversorgung des Magens..... | 5 |
| Abbildung 3: Lymphknotenstationen..... | 12 |
| Abbildung 4: Klassifikation nach Borrmann..... | 13 |
| Abbildung 5: Rekonstruktionsverfahren 1: Billroth I, 2: Billroth II mit Ω -Loop antekolisch, 3: Roux-Y | 22 |
| Abbildung 6: Flussdiagramm zur Auswahl der Studiendaten..... | 31 |
| Abbildung 7: Altersverteilung Patientenkollektiv..... | 32 |
| Abbildung 8: Verteilung UICC-Stadien | 33 |
| Abbildung 9: Verteilung pT-Stadien..... | 34 |
| Abbildung 10: Verteilung pN-Stadien..... | 35 |
| Abbildung 11: Verteilung pM-Stadien | 35 |
| Abbildung 12: Verteilung Tumorlokalisationen..... | 36 |
| Abbildung 13: Erkrankungssymptome..... | 37 |
| Abbildung 14: Tumordifferenzierung nach Laurén | 38 |
| Abbildung 15: Prävalenz intestinaler Typ nach Altersgruppen | 39 |
| Abbildung 16: Prävalenz diffuser Typ nach Altersgruppen | 39 |
| Abbildung 17: Komplikationsursachen..... | 41 |
| Abbildung 18: Rezidivlokalisationen | 42 |
| Abbildung 19: Gesamtüberleben..... | 43 |
| Abbildung 20: Überleben nach Altersgruppen | 43 |
| Abbildung 21: Überleben nach Altersgruppen und Gender..... | 44 |
| Abbildung 22: Überleben nach Familienanamnese..... | 45 |
| Abbildung 23: T-Stadium bei Patienten/-innen mit und ohne positiver Familienanamnese..... | 46 |
| Abbildung 24: Überleben nach präoperativem Symptom Erbrechen | 46 |
| Abbildung 25: Überleben nach präoperativem Symptom Gewichtsverlust..... | 47 |
| Abbildung 26: Überleben nach pT-Stadium | 48 |
| Abbildung 27: Überleben nach UICC-Stadium..... | 48 |
| Abbildung 28: Überleben nach Lymphknoten-Verhältnis..... | 49 |
| Abbildung 29: Überleben bei Fernmetastasierung..... | 50 |
| Abbildung 30: Überleben bei Peritonealkarzinose | 50 |
| Abbildung 31: Überleben bei Befall des Omentum majus..... | 51 |
| Abbildung 32: Überleben nach Tumorlokalisation | 51 |
| Abbildung 33: Überleben nach Lokalisation: Antrum, Fundus, Korpus gegenüber AEG II/AEG III | 52 |
| Abbildung 34: Überleben nach neoadjuvanter Chemotherapie | 53 |
| Abbildung 35: Überleben nach Anzahl Zyklen neoadjuvanter Chemotherapie | 54 |
| Abbildung 36: Überleben nach adjuvanter Chemotherapie..... | 54 |

| | |
|---|----|
| <i>Abbildung 37: Überleben nach Operationsverfahren</i> | 55 |
| <i>Abbildung 38: Überleben nach geschlossener gegenüber offener Anastomose bei Laparoskopie</i> | 56 |
| <i>Abbildung 39: Überleben nach erweiterter Resektion</i> | 56 |
| <i>Abbildung 40: Überleben nach Operationsverfahren und HIPEC</i> | 57 |
| <i>Abbildung 41: Überleben nach Resektionsstatus</i> | 58 |
| <i>Abbildung 42: Überleben nach Operationsdauer</i> | 59 |
| <i>Abbildung 43: Überleben nach Aufenthaltsdauer im Krankenhaus</i> | 59 |
| <i>Abbildung 44: Überleben nach Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation</i> | 60 |
| <i>Abbildung 45: Überleben nach histopathologischem Typ (Laurén)</i> | 60 |
| <i>Abbildung 46: Überleben nach histopathologischem Grading</i> | 61 |
| <i>Abbildung 47: Überleben nach Regressionsgrad (Becker)</i> | 62 |

10 Anhang

10.1 Votum der Ethik-Kommission

EBERHARD KARLS
UNIVERSITÄT
TÜBINGEN



Universitätsklinikum
Tübingen

Ethik-Kommission an der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität
und am Universitätsklinikum Tübingen, Gartenstraße 47, 72074 Tübingen

Frau
OÄ PD Dr. med. Karolin Thiel
Universitätsklinik für Allgemeine Viszeral- und
Transplantationschirurgie
Hoppe-Seyler-Str. 3
72076 Tübingen

Medizinische Fakultät

Ethik-Kommission

Prof. Dr. med. Karl Jaschonek
Vorsitzender

Telefon: +49 7071 29-77661
Telefax: +49 7071 29-5965
E-Mail:
ethik.kommission@med.uni-tuebingen.de

nachrichtlich:
Herrn Prof. Dr. med. Alfred Königsrainer
361/2020BO2
unsere Projekt-Nummer

11.05.2020
eingegangen am

20.05.20
Datum

Langzeitergebnisse nach operativer Therapie von Magenkarzinomen.

Anschreiben vom 10.05.2020, Prüfplan Version 1.0 vom 08.05.2020, Aufklärungstext und Einwilligungserklärung

Sehr geehrte Frau Privatdozentin Dr. Thiel,

die Unterlagen zu der von Ihnen geplanten Studie haben der Ethik-Kommission zur Beratung
vorgelegen.

Danach bestehen gegen die retrospektive Analyse keine grundsätzlichen Bedenken.

Die Ethik-Kommission geht davon aus, dass auch Daten von Patienten ausgewertet werden
sollen, für die keine Einwilligungserklärung zur wissenschaftlichen Auswertung ihrer Daten vor-
liegt. Für diesen Fall muss die wissenschaftliche Auswertung von Daten nach § 13 des Landes-
datenschutzanpassungsgesetzes begründet werden. Einen entsprechenden Hinweis finden Sie
auf der Homepage der Ethik-Kommission (retrospektive Studien).

Für die Erhebung von follow-up Daten sollte vor telefonischer Kontaktaufnahme der Patient an-
geschrieben werden.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. Karl Jaschonek
Vorsitzender der Ethik-Kommission

Seite 2: Allgemeine Hinweise

Universitätsklinikum Tübingen
Anstalt des öffentlichen Rechts
Sitz Tübingen
Geissweg 3 • 72076 Tübingen
Tel. 07071/29-0
www.medizin.uni-tuebingen.de
Steuer-Nr. 86156/09402
USt-ID: DE 146 889 674

Aufsichtsrat
Ulrich Steinbach (Vorsitzender)
Vorstand
Prof. Dr. Michael Bamberg (Vorsitzender)
Gabriele Sonntag (Stellv. Vorsitzende)
Prof. Dr. Karl Ulrich Bartz-Schmidt
Prof. Dr. Diethelm Wallwiener
Klaus Tischler

Baden-Württembergische Bank Stuttgart
BLZ 600 501 01 Konto-Nr. 7477 5037 93
IBAN: DE 41 6005 0101 7477 5037 93
BIC (SWIFT-Code): SOLADEST600
Kreissparkasse Tübingen
BLZ 641 500 20 Konto-Nr. 14 144
IBAN: DE 79 6415 0020 0000 0141 44
BIC (SWIFT-Code): SOLADES1TUB

11 Lebenslauf

■ Persönliche Daten

Name: Dr. med. dent. Andreas Schwarz
Geburtstag: 01.10.1989 München/Pasing
Familienstand: ledig

■ Schulbildung

1996 – 1998 Besuch der Philipp-Weiss Grundschule in Fürstenfeldbruck
1998 – 2000 Besuch der Maria-Sybilla-Merian Grundschule in Ulm
2000 – 2009 Besuch des Schubart-Gymnasiums Ulm
Abschluss: Abitur

■ Ausbildung

2009 - 2011 Studium der Medieninformatik an der Universität Ulm
2011 - 2016 Studium der Zahnmedizin an der Universität Tübingen
2016 Staatsexamen Zahnmedizin an der Universität Tübingen
2016 - 2017 Anstellung als Assistenz Zahnarzt bei Dr. A. Laux in Tübingen
2018 Promotion zum Dr. med. dent.
2018 - 2023 Studium der Humanmedizin, Weiterbildung zum Fachzahnarzt für Oralchirurgie in der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Universitätsklinikum Tübingen

12 Ehrenerklärung

Ich versichere hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Verwendete fremde und eigene Quellen sind als solche kenntlich gemacht. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe eines kommerziellen Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Ich habe insbesondere nicht wissentlich:

- Ergebnisse erfunden oder widersprüchliche Ergebnisse verschwiegen,
- statistische Verfahren absichtlich missbraucht, um Daten in ungerechtfertigter Weise zu interpretieren,
- fremde Ergebnisse oder Veröffentlichungen plagiiert,
- fremde Forschungsergebnisse verzerrt wiedergegeben.

Mir ist bekannt, dass Verstöße gegen das Urheberrecht Unterlassungs- und Schadenersatzansprüche des Urhebers sowie eine strafrechtliche Ahndung durch die Strafverfolgungsbehörden begründen kann. Die Arbeit wurde bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form als Dissertation eingereicht und ist als Ganzes auch noch nicht veröffentlicht.

Tübingen, den 30.11.2021

Dr. med. dent. Andreas Schwarz

13 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Abteilung für Allgemeine, Viszeral- und Transplantationschirurgie des Universitätsklinikums Tübingen unter Betreuung von Frau PD Dr. Karolin Thiel durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Frau PD Dr. Karolin Thiel und mich.

Sämtliche Daten wurden ohne fremde Hilfe durch mich erhoben.

Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 30.11.2021

Dr. med. dent. Andreas Schwarz

14 Danksagung

Danksagungen sind -neben der Diskussion- der wohl schwierigste Teil eines jeden Schriftstückes. Um allen Personen in meinem Umfeld wirklich gerecht zu werden, wäre sie weit länger als eineinhalb Seiten. Um den Rahmen nicht zu sprengen, hier die kondensierte Version:

In erster Linie möchte ich mich bei meiner Betreuerin und Doktormutter, Frau PD Dr. Karolin Thiel bedanken. Bevor jetzt eine meterlange Auflistung positiver Dinge kommt -und die gäbe es-, beschränke ich mich auf die (nicht nach Schwerpunkt sortierten) Kernpunkte: Herzlichkeit, Kompetenz, Ehrlichkeit, Engagement, „Unkompliziertheit“ und Hilfsbereitschaft. Eine solche Betreuerin kann ich jeder/m Doktorandin/en nur wünschen.

Liebe Karolin, vielen, vielen Dank!

Ich möchte mich bei PD Dr. Martin Schenk bedanken, für die Hilfe/Nachhilfe in Statistik und bei der Interpretation des ein oder anderen Datensatzes. Diese Statistikwelt ist eine ganz Eigene und er weiß zwischen beiden Welten bestens zu vermitteln. Lieber Martin, es war mir eine Freude!

Ich möchte mich bei meiner Freundin Michelle (inklusive Gabi und Hans) für die seelisch- moralische Unterstützung, für ihre wertvollen Ratschläge, für ab und an ein paar erdende Worte, sowie ihre liebevolle Art bedanken.

Michelle, nicht nur unsere gemeinsame Wohnung wäre leer ohne Dich!

Ich möchte meiner Schwester und ihrem Ehemann danken. Ihr beide seid mir ein wichtiger (Rück-)Halt, insbesondere seit unsere Familie dieses Jahr kleiner wurde. Petra und Mischa, bleibt so lebensfroh und offenherzig wie ihr seid!

Ich möchte mich bei meiner Mutter Renate bedanken. Weniger für die Mithilfe an dieser Arbeit, welche sie im Entstehungsprozess noch erleben durfte. Vielmehr für ihr liebevolles, sanftes und rücksichtsvolles Wesen, welches uns allen leider viel zu kurz zuteil wurde. Mama, wir vermissen Dich!

Zuletzt möchte ich meinem Vater danken für die beispiellose Stärke, die er seit dem Verlust unserer Mutter jeden Tag aufs Neue zeigt. Sie dient mir als Vorbild und gibt uns allen Zuversicht. Papa, ich bin stolz auf Dich!