

Aus der Klinik für Allgemeine Chirurgie und Thoraxchirurgie
(Kommissarischer Direktor: Prof. Dr. med. Dr. D. C. Bröring)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**POSTOPERATIVE SEPSIS BEI MAGENKARZINOMPATIENTEN NACH
KURATIVER MAGENRESEKTION:
EINFLUSS AUF DAS LANGZEITÜBERLEBEN**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von
INKEN JÜRGENS
aus Flensburg

Kiel 2010

1. Berichterstatter: PD Dr. H.-J. Klomp

2. Berichterstatter: Prof. Dr. H.-A. Horst

Tag der mündlichen Prüfung: 01.09.2010

Zum Druck genehmigt, Kiel, den _____

gez. _____

1	Einleitung	1
1.1	Magenkarzinom	1
1.2	Systemic inflammatory response syndrome, Sepsis und Multiorgan-dysfunktionssyndrom	4
1.3	Funktion der Milz und Folgen der Splenektomie	5
1.4	Fragestellung	7
2	Material und Methoden	8
2.1	Verwendete Klassifikationen und Definitionen	8
2.1.1	Residualtumor-Klassifikation	8
2.1.2	TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung	8
2.2	Patientenkollektiv	10
2.2.1	Ausschlusskriterien	11
2.2.2	Sepsiskriterien	12
2.3	Datenerhebung	12
2.4	Statistische Analysen	12
2.4.1	Überlebenszeitanalysen	13
2.4.2	Prüfung der Gruppengleichheit	13
2.4.3	Multivariate Einschussprüfung bei der Überlebenszeitanalyse (Cox-Regression)	14
2.5	Definitionen der Faktoren für durchgeführte Analysen	14
2.5.1	Tumorstadium	14
2.5.2	Tumorlokalisation	15
2.5.3	Tumorhistologie	15
2.5.4	Operative Maßnahmen	16
2.5.5	Dauer der Operation, Erythrozytenkonzentratmenge	16
3	Ergebnisse	17
3.1	Gruppenunterschiede postoperativ septischer bzw. nicht septischer Verlauf	17
3.1.1	Geschlechterverteilung	17
3.1.2	Tumorstadien	18
3.1.3	Tumorlokalisationen	18
3.1.4	Klassifikation nach Laurén und Grading nach Broder	19
3.1.5	Daten zur Operation	20

3.1.5.1	Operation am Magen, Lymphadenektomie, Splenektomie	20
3.1.5.2	Dauer der Operation, Erythrozytenkonzentratmenge	21
3.2	Überlebenszeitanalyse postoperativ septischer bzw. nicht septischer Verlauf	22
3.3	Gruppenunterschiede in Abhängigkeit von einer Splenektomie bzw. einem Milzerhalt	24
3.4	Überlebenszeitanalyse Splenektomie bzw. Milzerhalt	25
3.5	Multivariate Analyse (Cox-Regression)	27
4	Diskussion	29
4.1	Auswirkungen postoperativer Infektionen auf das Langzeitüberleben chirurgisch behandelter Tumorpatienten	29
4.2	Langzeitüberleben kurativ resezierter Magenkarzinompatienten Postoperativ septischer Verlauf versus nicht septischer Verlauf	30
4.2.1	Signifikante Gruppenunterschiede und mögliche Auswirkungen auf das Langzeitüberleben kurativ resezierter Magenkarzinompatienten mit postoperativ septischem bzw. nicht septischem Verlauf	32
4.3	Auswirkungen einer Splenektomie auf das Langzeitüberleben chirurgisch behandelter Tumorpatienten	35
4.4	Langzeitüberleben Postoperativ keine Sepsis: Splenektomie versus Milzerhalt	37
4.4.1	Signifikante Gruppenunterschiede und mögliche Auswirkungen auf das Langzeitüberleben Postoperativ keine Sepsis: Splenektomie versus Milzerhalt	38
4.5	Langzeitüberleben Postoperative Sepsis: Splenektomie versus Milzerhalt	39
4.6	Langzeitüberleben Splenektomie: Postoperative Sepsis ja versus nein	40
4.7	Langzeitüberleben Milzerhalt: Postoperative Sepsis ja versus nein	41
4.8	Multivariate Analyse: Prognosefaktoren für das Langzeitüberleben	42
5	Zusammenfassung	45
6	Anhang	47

7	Literaturverzeichnis	57
8	Danksagung	66
9	Lebenslauf	67

1 Einleitung

1.1 Magenkarzinom

Bei Europäern sind bösartige Neubildungen am häufigsten im Gastrointestinaltrakt lokalisiert, wobei das Kolon und das Rektum über 50% der Manifestationsorte darstellen. An zweiter Stelle folgt das Magenkarzinom mit einem Anteil von 23%. Trotz kontinuierlich sinkender Inzidenz ist das Magenkarzinom weiterhin eine der häufigsten bösartigen Erkrankungen mit einer sehr hohen tumorassoziierten Sterblichkeit. Bei Diagnosestellung sind die Tumore zumeist fortgeschritten und in vielen Fällen inoperabel. Die daraus resultierenden 5-Jahres-Überlebensraten liegen in Europa zwischen 11% und 28%. Im Jahr 2000 wurde bei 130.800 Menschen in Europa die Diagnose Magenkarzinom gestellt, 106.400 starben im gleichen Zeitraum an dieser Erkrankung (Keighley 2003).

In Deutschland sind 6-7% aller bösartigen Erkrankungen Magenkarzinome, das entspricht etwa 18.500 Neuerkrankungen jährlich. Pro Jahr versterben ca. 13.000 Menschen am Magenkarzinom, das sind 6-7% der gesamten Krebssterblichkeit in Deutschland. Die schlechte Prognose drückt sich auch hier in einem 5-Jahres-Überleben von 25% aus (Krebsregister Schleswig-Holstein 2001). Betroffen sind vor allem ältere Menschen, wobei Männer fast doppelt so häufig wie Frauen erkranken. Das mittlere Erkrankungsalter liegt für Männer bei ca. 68 Jahren und für Frauen bei ca. 74 Jahren. In Schleswig-Holstein steht das Magenkarzinom bei Männern mit 4.2% der Krebsneuerkrankungen an siebter Stelle, bei Frauen mit 3.0% an achter Stelle (Krebsregister Schleswig-Holstein 2001).

Ein Risikofaktor für die Entstehung des Magenkarzinoms ist die Ernährung. Die Aufnahme von wenig Obst und Gemüse und die Zufuhr hoher Mengen Salz, Nitriten, Nitraten und Nitrosaminen mit geräucherten und gepökelten Speisen fördern die Entstehung der Erkrankung. Weiterhin erhöht eine Infektion der Magenschleimhaut mit dem Bakterium *Helicobacter pylori* das Risiko, an einem Magenkarzinom zu erkranken (Goldstone et al. 1996). Blutgruppe A, Morbus Ménétrier (Riesenfaltenmagen), Magenpolypen, Magengeschwüre, intestinale Metaplasien, eine bestehende perniziöse Anämie, eine chronische atrophische Gastritis (Typ-A-Gastritis) und eine Achlorhydrie stellen weitere Risikofaktoren dar (Fuchs et al. 1995, Krebsregister Schleswig-Holstein 2001). Bei Patienten, die z.B. aufgrund von Ulcerationen nach Billroth magenteilreseziert (B-II-Resektion) wurden, gehören auch zur Risikogruppe, da bei ihnen 15-20 Jahre postoperativ vermehrt Magenkarzinome im Anastomosenbereich entdeckt werden (Kujath et al. 1995, Takeno et al. 2006). Magenkarzinome und angeborene nichtpolypöse Kolonkarzinome in der Familienanamnese stellen weitere Risiken dar (Kanemitsu et al.

2007, Vaccaro et al. 2007). Der Einfluss von Tabak- und Alkoholkonsum sowie die Auswirkung des niedrigen sozioökonomischen Status auf die Entstehung von Magenkarzinomen werden kontrovers diskutiert (Fuchs et al. 1995, Sjö Dahl et al. 2007).

Die Therapie des Magenkarzinoms richtet sich nach dem Tumorstadium bei Diagnosestellung. Diese erfolgt unter anderem durch die Endoskopie mit Probeentnahme, Endosonographie zur Erfassung der Infiltrationstiefe des Tumors und durch verschiedene bildgebende Verfahren zur Metastasensuche (Röntgenaufnahme des Thorax, Sonographie des Abdomens und des kleinen Beckens, Computertomogramm Abdomen/Thorax). Angestrebtes Ziel ist eine R0-Resektion mittels chirurgischer Tumorentfernung mit ausreichendem Sicherheitsabstand und Lymphadenektomie. Insgesamt sind nur 55-65% der Patienten mit einem Magenkarzinom operabel. Abhängig vom Tumorstadium sollte der Patient noch präoperativ eine Chemotherapie erhalten. Diese soll ein Downstaging primär nicht resektabler Tumore und eine Vernichtung von Mikrometastasen bewirken (Gallardo-Rincon et al. 2000). Eine ausschließlich postoperativ durchgeführte Chemotherapie nach einer R0-Resektion wird von Janunger et al. (2002) als experimentell angesehen. Wilke et al. (2008) empfehlen ebenfalls nach primär durchgeführter R0-Resektion keine adjuvante Therapie, nach inadäquater Resektion ist postoperativ eine kombinierte Chemo- und Strahlentherapie einzuleiten. Japanische Studien zeigen allerdings signifikante Überlebenszeitvorteile für Patienten, die postoperativ chemotherapiert wurden (Nakajima et al. 2007, Sakuramoto et al. 2007). Die Übertragung der Ergebnisse auf westliche Nationen erscheint schwierig, da sich die Patientengruppen und Behandlungsmethoden zu sehr unterscheiden (Wilke et al. 2008).

Magenkarzinome im Stadium 0 (Primärtumor Tis) werden lokal exzidiert oder es erfolgt eine endoskopische Mukosaresektion, da mit hoher Wahrscheinlichkeit noch keine Lymphknotenmetastasierung vorliegt (Catalano et al. 2009).

Magenkarzinome im Stadium I erfordern eine Gastrektomie, wenn die Läsion im Magenkörper oder im proximalen Magendrittel liegt oder bei einer Linitis plastica, zusätzlich erfolgt bei Infiltration des Ösophagus eine distale Ösophagusresektion. Eine subtotale Gastrektomie wird bei Befall des Antrum durchgeführt. Die Resektionen beinhalten immer eine D1-Lymphadenektomie. Eine D1+Lymphadenektomie sollte bei Patienten mit einem T2NO-Tumor erfolgen, da sich mit großer Wahrscheinlichkeit bereits Lymphknotenmetastasen im Kompartiment II gebildet haben. Eine Chemotherapie und eine Bestrahlung werden nicht empfohlen (Catalano et al. 2009). Nach Wilke et al. (2007) soll bereits bei einem Primärtumor, der in der Endosonografie die Muscularis propria infiltriert (T2a) eine perioperative Chemotherapie durchgeführt werden.

Patienten mit einem Magenkarzinom im Stadium II sollten perioperativ eine Chemotherapie (ECF: Epirubicin, Cisplatin, 5-Fluorouracil) erhalten (Cunningham et al. 2006). Wurde diese präoperativ nicht verabreicht, ist eine adjuvante Therapie (Bestrahlung und Chemotherapie) durchzuführen. Die Ausdehnung der Resektion ist wie bei Tumoren im Stadium I von der Tumorlokalisation abhängig. Generell wird auch hier eine D1-Lymphadenektomie empfohlen, bei verdächtigen Lymphknoten sollte jedoch nach Catalano et al. 2009 eine D11-Lymphadenektomie erfolgen. Die Ausdehnung der Lymphadenektomie wird wegen fraglicher signifikanter Prognoseverbesserung kontrovers diskutiert (Wanebo et al. 1996, Bonenkamp et al. 1999).

Die Empfehlungen zur Ausdehnung der Resektion von Magenkarzinomen im Stadium III richten sich wie bei den bisher erwähnten Tumorstadien nach der Tumorlokalisation. Gleiches gilt für die Lymphadenektomie, meist sind bei diesen Betroffenen jedoch verdächtige Lymphknoten vorhanden, die eine D11-Resektion erfordern. Alle Patienten sollten perioperativ eine Chemotherapie erhalten (Catalano et al. 2009). Ist keine neoadjuvante Therapie erfolgt, sollten postoperativ kombiniert eine Chemotherapie und eine Bestrahlung durchgeführt werden (Catalano et al. 2009).

Bei Patienten, die an einem Magenkarzinom im Stadium IV ohne Fernmetastasierung erkrankt sind, sollten eine Gastrektomie und eine Resektion benachbarter infiltrierter Organe erfolgen. Außerdem wird eine D11-Lymphadenektomie empfohlen. Eine Chemotherapie sollte neoadjuvant verabreicht werden. Eine adjuvante Therapie (Bestrahlung und Chemotherapie) sollten Patienten bei denen keine Lymphadenektomie oder eine D1-Lymphadenektomie durchgeführt wurde und Patienten ohne neoadjuvante Behandlung erhalten. Es wird zudem empfohlen diese Patienten in klinische Studien einzuschließen (Catalano et al. 2009). Bei lokal sehr fortgeschrittenen Tumoren und Metastasen kommen palliative chirurgische bzw. nicht chirurgische Maßnahmen in Frage (Chemotherapie, Bestrahlung, Magenteilresektion bzw. Gastrektomie, Umgehungsanastomose in Form einer Gastroenterostomie, Darmteilresektion bei Ileus durch eine isolierte Stenose, Laserbehandlung, Stenteinlage).

Die Strahlentherapie ist in Europa kein Standard, kann aber postoperativ individuell in Kombination mit einer Chemotherapie diskutiert werden (Tumor Zentrum Berlin e.V., www.tzb.de/leitlinien).

Die Ausdehnung der Operation durch eine Splenektomie und Entfernung der Lymphknoten am Milzhilus wird nicht grundsätzlich, sondern nur bei Befall der genannten

Strukturen, bei Kardiakarzinomen und bei subkardialen Magenkarzinomen empfohlen (Sendler et al. 2000, 2002). Den radikalen chirurgischen Maßnahmen können postoperativ schwerwiegende Komplikationen folgen (z. B. ein SIRS oder eine Sepsis mit folgendem MODS). Dies hat die Diskussion über den Sinn einer ausgedehnten chirurgischen Therapie zur Folge.

1.2 Systemic inflammatory response syndrome, Sepsis und Multiorgan-dysfunktionssyndrom

Das systemic inflammatory response syndrome (SIRS) ist eine überschießende systemische inflammatorische Reaktion des menschlichen Organismus unterschiedlicher Genese. Als mögliche Ursachen kommen unter anderem Schockzustände, große chirurgische Eingriffe und schwere Traumata in Frage, auf die eine Ausschüttung proinflammatorischer Mediatoren (z. B. Interleukine, Tumor-Nekrose-Faktor- α) folgt. Die Funktion dieser Botenstoffe ist die Infektabwehr. In zu großen Mengen wirken sie allerdings schädigend auf die Kapillarwände, sodass diese vermehrt permeabel werden und Ödeme in den betroffenen Organen entstehen. Eine eingeschränkte Mikrozirkulation mit Funktionsstörungen der betroffenen Gewebe kann die Folge sein. Zur Gegenregulation werden Mediatoren mit immunsuppressiver Wirkung freigesetzt, z.B. Prostaglandine. Ist auch diese Reaktion überschießend, kommt es zur Immunsuppression mit daraus resultierender Infektanfälligkeit und ggf. Entwicklung eines septischen Krankheitsbildes (Schlag et al. 1996, Bone et al. 1997).

Um die Diagnose eines SIRS/einer Sepsis bei einem Patienten stellen zu können, müssen zwei der folgenden Kriterien ab dem vierten postoperativen Tag erfüllt sein.

1. Leukozyten $< 4000/\mu\text{l}$ Blut oder $> 12000/\mu\text{l}$ Blut
2. Körpertemperatur $< 36.0\text{ }^{\circ}\text{C}$ oder $> 38.0\text{ }^{\circ}\text{C}$
3. Tachypnoe: Atemfrequenz $> 20/\text{min.}$ oder $\text{PaCO}_2 < 32\text{ mm Hg}$
4. Tachykardie: Herzfrequenz $> 90/\text{min.}$

Zur Diagnostik einer Sepsis muss die Infektion durch einen Erregernachweis gesichert sein (American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference 1992, Bone et al. 1992, 1997, Baue 1996).

Sowohl das SIRS als auch die Sepsis können, durch die oben beschriebene Wirkung der Mediatoren, in ein Multiorgan-dysfunktionssyndrom (MODS) münden. Das MODS ist definitionsgemäß eine gleichzeitige oder unmittelbar aufeinander folgende Funktionsstörung zweier oder mehrerer lebenswichtiger Organsysteme, wie beispielsweise der

Nieren, der Lungen oder der Leber. Eine nicht beherrschbare Kreislaufinsuffizienz kann ebenso vorliegen (Balk 2000a). Die Angaben zur Inzidenz des MODS schwanken aufgrund unterschiedlich zusammengesetzter Patientenpopulationen sehr und betragen bei Patienten von chirurgischen Intensivstationen 2-25% (Levine et al. 1996).

Ein SIRS, eine Sepsis und ein Multiorgandysfunktionssyndrom zählen zu den schwersten Komplikationen nach chirurgischen Eingriffen oder schweren Verletzungen, und sind, trotz intensiver Forschungsanstrengungen, zum Teil therapieresistent. Sie stellen auf chirurgischen Intensivstationen die häufigste Todesursache dar. Die Letalität hängt von der Ursache und dem Schweregrad der Organdysfunktionen ab. Nach der Anzahl der betroffenen Organsysteme beträgt sie 40% wenn ein Organsystem betroffen ist, und bis zu 80% wenn drei oder mehr Organsysteme versagen (Baue et al. 1998). Patienten, die sich zusätzlich einer Splenektomie unterziehen müssen, stellen für diese Komplikationen eine besondere Risikogruppe dar.

1.3 Funktion der Milz und Folgen der Splenektomie

Die Milz ist als lymphatisches Organ in den Blutkreislauf eingeschaltet und nimmt die Rolle eines wichtigen Immunorgans ein. Sie lässt sich in zwei Kompartimente unterteilen, die rote und die weiße Pulpa. Die rote Pulpa enthält weitlumige postkapilläre Bluträume und macht etwa 75% des Milzgewebes aus. Hier verlangsamt sich der Blutstrom, sodass die Zellen des Abwehrsystems mögliche im Blut befindliche Antigene erkennen und eliminieren können. Die restlichen 25% werden von der weißen Pulpa eingenommen. Diese besteht größtenteils aus lymphatischen Gefäßscheiden, die T-Lymphozyten enthalten und aus Lymphfollikeln, welche die B-Lymphozyten enthalten (Leonhardt 1990). In der Milz befindliche Makrophagen phagozytieren die mit dem Blutstrom zugeführten Antigene, präsentieren diese an ihrer Oberfläche und kooperieren so mit den B- und T-Lymphozyten. Die Lymphozyten produzieren Zytokine, die eine Stimulation oder eine Inhibition der an den Abwehrreaktionen des Körpers beteiligten Zellen auslösen. Die Plasmazellen werden beispielsweise zur Antikörperbildung angeregt. Durch die Zytokine als Botenstoffe wird das humane Abwehrsystem auf komplexe Art in seiner Funktion reguliert. Neben den bereits genannten Funktionen speichert die Milz Thrombozyten und entfernt überalterte Erythrozyten und pathologische Zellformen der roten Reihe aus dem strömenden Blut (Leonhardt 1990).

Die Entfernung der Milz führt zu einer erhöhten Infektionsbereitschaft, die lebenslang bedeutsam ist. Kinder und Jugendliche sind besonders gefährdet. Die Infektionen können sowohl durch Bakterien (besonders *Streptokokkus pneumoniae*), als auch durch Viren

und Protozoen verursacht werden (Dürig 2001). Splenektomierte Patienten erkrankten aufgrund oben genannter Ursachen häufiger an Pneumonien, purulenten Pyelonephritiden und an septischen Krankheitsbildern mit Multiorganversagen. Nach einem Milzverlust kommt es außerdem zu einer passageren Thrombozytose, welche die Entstehung von Lungenembolien begünstigt und somit auch Einfluss auf das Langzeitüberleben der Patienten nimmt (Pimpl et al. 1989). Insbesondere zeigten Patienten nach erfolgter operativer Entfernung eines Magenkarzinoms und Splenektomie eine höhere postoperative Komplikationsrate (z.B. eine Abszessbildung) als die milzerhaltend Operierten (Schmid et al. 2000, Yamamoto et al. 2004). Kyriazanos et al. (2002) fanden bei Patienten, die sich aufgrund eines Ösophaguskarzinoms einer Ösophagektomie unterziehen mussten, vergleichbare Ergebnisse. Die Patienten die sich zusätzlich einer Splenektomie unterziehen mussten entwickelten postoperativ signifikant häufiger Komplikationen als die milzerhaltend operierten Patienten. Außerdem starben aus der Splenektomiegruppe während ihres postoperativen Krankenhausaufenthaltes signifikant mehr Patienten als aus der Gruppe, die sich ausschließlich einer Ösophagektomie unterziehen mussten.

Für die Vernichtung von Tumorzellen ist das Immunsystem notwendig. Die Überlebenszeit der Patienten mit malignen Erkrankungen hängt unter anderem von der Funktionstüchtigkeit ihres Abwehrsystems ab. Die Sepsis führt zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Immunfunktion mit nachfolgender Immunsuppression (Bone et al. 1997, Abraham 1991). In manchen Studien zeigten sich bereits mögliche negative Auswirkungen einer postoperativen Infektion nach erfolgreicher Resektion eines Kolonkarzinoms/Rektumkarzinoms (RO-Resektion). Bei diesen Patienten konnten eine höhere Lokalrezidivrate des Karzinoms und ein verkürztes Langzeitüberleben nachgewiesen werden (Docherty et al. 1995, Kressner et al. 2002). In anderen Untersuchungen wiederum verkürzte sich das Langzeitüberleben von kurativ operierten Patienten mit Kolonkarzinomen und postoperativen Infektionen nicht (Varty et al. 1994, Fucini et al. 1985).

Inwieweit ein postoperativ septischer Verlauf einen Einfluss auf das Langzeitüberleben RO-resezierter Magenkarzinompatienten hat, wird in dieser Arbeit untersucht. Dieses erfolgt außerdem im Hinblick auf eine durchgeführte Splenektomie bzw. einen milzerhaltenden Eingriff.

1.4 Fragestellung

1) Welchen Einfluss hat ein postoperativ septischer Verlauf auf das Langzeitüberleben von Patienten, die sich aufgrund eines Adenokarzinoms des Magens einer kurativen Resektion unterzogen?

2) Inwieweit beeinflusst eine durchgeführte Splenektomie das postoperative krankheits-spezifische Langzeitüberleben von Patienten mit bzw. ohne postoperativ septischen Verlauf?

2 Material und Methoden

2.1 Verwendete Klassifikationen und Definitionen

2.1.1 Residualtumor-Klassifikation

Mit der R-Klassifikation (Residualtumor-Klassifikation; UICC 1997, UICC = Union Internationale Contre le Cancer, nach Wittekind et al. 2002) wird das postoperative Resektionsergebnis beurteilt. Dieses Kriterium erlaubt dem behandelnden Arzt eine Prognoseeinschätzung und setzt sich wie folgt zusammen:

RX	keine Beurteilung des Vorhandenseins eines Residualtumors möglich
R0	kein residueller Tumor vorhanden
R1	mikroskopisch residueller Tumor vorhanden
R2	makroskopisch residueller Tumor vorhanden

Für die durchgeführten Analysen wurden nur die Daten der R0-resezierten Patienten verwendet.

2.1.2 TNM–Klassifikation und Stadieneinteilung

Den histopathologischen Ergebnissen entsprechend wurde jedem Patienten nach dem TNM–System ein Tumorstadium zugeordnet. Die TNM-Klassifikation und die Stadieneinteilung erfolgten nach der UICC 1997 für Magenkarzinome. Die Zuordnung erfolgte nach der Ausdehnung des Primärtumors (T=tumour), nach der histopathologischen Beurteilung von mindestens 15 regionären Lymphknoten (N=node) und nach der Fernmetastasierung (M=metastasis), nicht regionäre Lymphknoten im Kompartiment III, weitere Organmetastasen). Die TNM-Klassifikation und die Stadieneinteilung sind wie folgt festgelegt.

TNM-Klassifikation

T – Primärtumor

TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	kein Anhalt für einen Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ: intraepithelialer Tumor ohne Infiltration der Lamina propria
T1a	Invasion der Lamina propria
T1b	Invasion der Tela submukosa
T2a	Invasion der Muscularis propria
T2b	Invasion der Subserosa
T3	Tumor penetriert Serosa (viszerales Peritoneum), aber nicht benachbarte Strukturen
T4	Tumor infiltriert benachbarte Strukturen

N - regionäre Lymphknoten

NX	regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in 1-6 regionären Lymphknoten
N2	Metastasen in 7-15 regionären Lymphknoten
N3	Metastasen in mehr als 15 regionären Lymphknoten

Es ist zu beachten, dass Lymphknoten der Kompartimente I und II als regionäre Lymphknoten, die des Kompartimentes III bei maligner Veränderung als Fernmetastasen, gewertet werden.

Kompartiment I: perigastrische Lymphknoten entlang der kleinen Krümmung, einschliesslich rechtsseitiger kardialer und suprapylorischer Lymphknoten, sowie der perigastrischen Lymphknoten an der grossen Krümmung, die linksseitigen kardialen und infrapylorischen Lymphknoten eingeschlossen

Kompartiment II: Lymphknoten entlang der Aa. gastrica sinistra, hepatica communis, lienalis, am Truncus coeliacus und im Ligamentum hepatoduodenale

Kompartiment III: retropankreatische, mesenteriale und paraaortale Lymphknoten

M - Fernmetastasen

M0	keine Fernmetastasen
M1a	Fernmetastasen nur in nicht-regionären Lymphknoten
M1b	Fernmetastasen an anderen Lokalisationen ausser Peritoneum und Pleura
M1c	Fernmetastasen an Peritoneum und Pleura

Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung erfolgt auf der Grundlage der TNM-Klassifikation nach folgendem Schema.

Tabelle 1: Tumorstadieneinteilung nach UICC (UICC 1997, nach Wittekind et al. 2002)

Stadium	T	N	M
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1	N0	M0
Stadium IB	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stadium II	T1	N2	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadium IIIA	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
Stadium IIIB	T3	N0	M0
Stadium IV	T4	N1, 2	M0
	jedes T	N3	M0
	jedes T	jedes N	M1

Patienten, bei denen ein Kriterium der TNM-Klassifikation nicht beurteilbar war, konnten keinem Stadium der UICC 1997 zugeordnet werden. Sie bildeten die Gruppe der Patienten mit nicht beurteilbarem Tumorstadium (Primärtumorausdehnung, Lymphknotenstatus, Vorkommen von Metastasen nicht beurteilbar) und wurden bei den durchgeführten Analysen nicht berücksichtigt (n=72).

2.2 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv dieser retrospektiv durchgeführten Analyse besteht aus 505 Patientinnen und Patienten, die sich vom 01.01.1992 bis zum 31.01.2002 aufgrund eines Adenokarzinoms des Magens einer operativen Behandlung in der *Klinik für Allgemeine Chirurgie und Thoraxchirurgie des Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel* unterzogen haben. Bei den durchgeführten Operationen handelt es sich um Gastrektomien, Restgastrektomien nach vorangegangenen Billroth II-Operationen, subtotale Magenresektionen und entsprechende Rekonstruktionen. Patienten deren Befund-

ausdehnung eine Ösophagusresektion mit Magenhochzug oder ein Koloninterponat nötig machte, wurden nicht berücksichtigt.

2.2.1 Ausschlusskriterien

- Stadieneinteilung nach UICC 1997 nicht möglich
- R1- oder R2-Resektion
- Patienten, die bereits postoperativ in der Klinik verstorben sind.
- Patienten, die während des Beobachtungszeitraumes nicht am Tumorleiden sondern aufgrund anderer Krankheiten verstorben sind.

Bei 72 (14.3%) der 505 Patienten war es postoperativ nicht möglich, ein Tumorstadium festzulegen. Bei 69 dieser Patienten war die Anzahl der postoperativ histologisch untersuchten regionären Lymphknoten (<15) zu gering und bei 3 Patienten konnte die Ausdehnung des Primärtumors nicht beurteilt werden.

190 (43.9%) der verbliebenen 433 Patienten konnten nicht R0-reseziert werden. Ihre Daten wurden somit nicht für die Analysen genutzt.

Bei den verbliebenen 243 (48.1%) der insgesamt 505 behandelten Patienten waren eine Stadieneinteilung und eine R0-Resektion möglich. 7 (2.9%) dieser 243 Patienten verstarben bereits während ihres postoperativen Klinikaufenthaltes und wurden daher in den Überlebenszeitanalysen nicht berücksichtigt. Während des Beobachtungszeitraumes verstarben von den verbliebenen 236 Patienten 112 (47.5%) Patienten an dem Tumorleiden. Niemand verstarb aufgrund anderer Erkrankungen.

Unter Berücksichtigung der Ausschlusskriterien bestand das Kollektiv für die deskriptiven bzw. statistischen Analysen aus 243 Patienten. Von diesen 243 Patienten zeigten 45 (18.5%) Patienten postoperativ einen septischen Verlauf. Bei 19 (42.2%) dieser Patienten mit postoperativer Sepsis konnte eine Anastomoseninsuffizienz als Sepsisursache ermittelt werden. Weitere Ursachen für eine Sepsis waren Duodenalstumpfsuffizienzen, Abszesse, Pankreatitiden, Pleuraempyeme, Pneumonien und Infektionen zentralvenöser Katheter.

2.2.2 Sepsiskriterien

Nach Durchsicht der Patientenakten erfolgte zunächst eine Einteilung der Patienten in zwei Gruppen. Bei den Patienten der einen Gruppe waren postoperativ septische Verläufe zu beobachten. Die Patienten der zweiten Gruppe waren nicht septisch (Definitionen siehe Kapitel 1.2).

Die Gruppeneinteilung postoperativ septischer und nicht septischer Verlauf wurde während der Analysen beibehalten.

2.3 Datenerhebung

Die Daten, welche für die vorliegende Dissertation benötigt wurden, konnten Patientenakten entnommen und in eine Datenbank eingegeben werden. Diese wurde von der *Klinik für Allgemeine Chirurgie und Thoraxchirurgie des Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel*, zur Verfügung gestellt. Daten aus der *Onkologischen Ambulanz der Klinik für Allgemeine Chirurgie und Thoraxchirurgie des Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel* wurden ebenfalls genutzt. Diese Daten bezogen sich auf Befunde der Tumornachsorge, die bei einem Teil der Patienten in der Onkologischen Ambulanz durchgeführt wurde. Die behandelnden Hausärzte bzw. die einweisenden Ärzte der nicht verstorbenen Patienten erhielten im April 2002 einen Fragebogen. Dieser beinhaltete Fragen zu wahrgenommenen Nachsorgeterminen, zu inzwischen aufgetretenen Lokalrezidiven und Fernmetastasen und deren Diagnostik, zum Überleben der Patienten und bei zwischenzeitlich Verstorbenen, zur Todesursache. Es wurden 228 Fragebögen versandt, 162 (71.5%) wurden beantwortet. Durch die so erhaltenen Informationen konnte die Datenbank aktualisiert werden. Der Fragebogen ist im Anhang 1 zu finden.

2.4 Statistische Analysen

Die Gruppe der Patienten mit postoperativ septischem Verlauf und die Gruppe der Patienten ohne entsprechenden Verlauf wurden bezüglich der Überlebenszeiten untersucht.

Um eventuell vorhandene Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (septischer Verlauf versus nicht septischer Verlauf) zu finden, die Einfluss auf die Überlebenszeitanalysen haben könnten, wurden Tests bezüglich unterschiedlicher Variablen auf Gleichheit durchgeführt. Weiterhin wurden die beiden Gruppen im Hinblick auf eine erfolgte bzw. nicht erfolgte Splenektomie auf Unterschiede getestet. Die gewählten Variablen für die Tests auf Gruppenunterschiede sind in Kapitel 2.4.2 zu finden.

Die deskriptiven Analysen wurden mit Access 2000 (Microsoft) und mit Excel 2000 (Microsoft) erstellt. Die inferenzstatistischen Auswertungen erfolgten per SPSS für Windows (Version 10.0).

Eine Multivariate Analyse wurde mittels Cox-Regression durchgeführt. Ziel war es, den gleichzeitigen Einfluss mehrerer Faktoren auf die Überlebenszeit der Patienten abzuschätzen.

2.4.1 Überlebenszeitanalysen

Die Überlebenszeitanalysen wurden mit Hilfe der Methode nach Kaplan-Meier durchgeführt. Hierbei wurden das mittlere Überleben, das 5-Jahres-Überleben und das mediane Überleben bezüglich folgender Kriterien durch den Log rank-Test verglichen:

1. Vergleiche der Überlebenszeiten der Patienten mit bzw. ohne postoperativ septischen Verlauf wurden durchgeführt.
2. Ein Überlebenszeitvergleich der Gruppen mit bzw. ohne postoperativ septischen Verlauf und zusätzlicher Auftrennung nach Milzerhalt bzw. Splenektomie erfolgte ebenso.

Als Signifikanzniveau wurde ein α von .05 festgelegt.

2.4.2 Prüfung der Gruppengleichheit

Die oben genannten Patientengruppen (postoperativ septischer / nicht septischer Verlauf, Splenektomie / Milzerhalt) wurden bezüglich folgender Faktoren auf Gleichheit getestet:

1: Die Verteilungen der Tumorstadien, der Tumorlokalisationen, der Geschlechter, der Klassifikation nach Laurén, des Gratings nach Broder, der durchgeführten Operationen zur Tumorentfernung, der Ausdehnung der Lymphadenektomien (DI, DII) und die Verteilung der durchgeführten bzw. nicht durchgeführten Splenektomien wurden mit dem zweiseitigen χ^2 -Test bzw. mit dem zweiseitigen Fishers Exaktem Test auf Gruppenunterschiede getestet.

2: Die Dauer der Operation und die intraoperativ verabreichte Erythrozytenkonzentration wurden per zweiseitigem t-Test auf Gruppenunterschiede geprüft.

Für die Tests zur Prüfung der Gruppengleichheit wurde ein α von .20 festgelegt und nach Bonferroni adjustiert. Bei der Untersuchung der verschiedenen Kollektive sollte gewährleistet sein, dass Gruppenunterschiede bezüglich besonderer Faktoren mit möglichst großer Wahrscheinlichkeit gefunden werden. Zu diesen Faktoren zählen die verschiedenen Tumorlokalisationen, da sie das Ausmaß der Operation bestimmen, und die erfolgte bzw. nicht erfolgte Splenektomie, die einen Einfluss auf die postoperative Funktion des Immunsystems des Patienten hat. Beide genannten Faktoren beeinflussen das Auftreten postoperativer Komplikationen und somit das Langzeitüberleben der Betroffenen und wurden deshalb mit $\alpha = .20$ getestet.

2.4.3 Multivariate Einschlussprüfung bei der Überlebenszeitanalyse (Cox-Regression)

Folgende Variablen wurden in die Regression aufgenommen:

Ausmaß der Lymphadenektomie (DI, DII) und des Tumorbefalls regionärer Lymphknoten (N-Status, N 0-3), Tumorstadium I-IV, Tumorlokalisation (Anastomose, proximales, mittleres und distales Magendrittel, Linitis plastica, gesamter Oberbauch), Laurén-Klassifikation, Splenektomie ja/nein, Sepsis ja/nein, Geschlecht.

In der Regression wurden dann durch schrittweise Selektion die Prädiktoren mit dem geringsten Einfluss aus dem Modell entfernt, um so das günstigste Modell für die Abschätzung des Überlebens zu finden.

Als Signifikanzniveau wurde ein α von .05 festgelegt.

2.5 Definitionen der Faktoren für durchgeführte Analysen

Für die Prüfung der Gruppengleichheit, für die Überlebenszeitanalysen und für die Multivariate Analyse wurden verschiedene Faktoren herangezogen, deren noch fehlende Definitionen in den folgenden Abschnitten dargestellt werden.

2.5.1 Tumorstadium

Die Einteilung der Tumorstadien erfolgte postoperativ nach der TNM-Klassifikation (UICC 1997, nach Wittekind et. al 2002, siehe Kapitel 2.1.2).

2.5.2 Tumorlokalisation

Für die Lokalisation des Tumors wurde der Magen zunächst in drei Abschnitte unterteilt. Tumoren, die die Kardie, den distalen Ösophagus oder Kardie und Fundus befallen hatten, wurden dem proximalen Drittel zugeordnet. Tumoren in den Bereichen Korpus, Fundus, Korpus und Kardie und Korpus und Antrum wurden dem mittleren Magendrittel zugeordnet. Waren Antrum und Pylorus betroffen, lagen diese Tumoren im distalen Drittel des Magens. Tumoren, die sich im Anastomosenbereich nach vorangegangenen Magenresektionen befanden, sowie eine bestehende Linitis plastica, bei der die gesamte Magenschleimhaut vom Tumor befallen ist, wurden einzeln erfasst.

2.5.3 Tumorhistologie

Bei der histologischen Aufarbeitung der Tumoren wurden diese, wenn möglich, dem Grading nach Broder (UICC 1997, nach Wittekind et al. 2002) und der Klassifikation nach Laurén (Laurén 1965) entsprechend, beurteilt.

Klassifikation nach Laurén (Laurén 1965)

- | | |
|----------------------|---|
| 1. Intestinaler Typ: | expansiv wachsend, gut begrenzt |
| 2. Diffuser Typ: | infiltrativ wachsend, schlecht begrenzt |
| 3. Mischtyp: | Anteile vom intestinalen und diffusen Typ |

Diese Tumorklassifikation hat einen Einfluss auf die Planung des Resektionsverfahrens.

Grading nach Broder (UICC 1997, nach Wittekind et al. 2002)

Bei dem Grading werden die Tumoren nach ihrem Differenzierungsgrad unterschieden.

- | | |
|----|--------------------------------------|
| G1 | gute Differenzierung |
| G2 | mäßig gute Differenzierung |
| G3 | schlechte oder keine Differenzierung |

Die Tumore mit einem Grading von 1 und von 1-2 wurden zu einer Gruppe (G1) zusammengefasst.

2.5.4 Operative Maßnahmen

Als operative Maßnahmen zur Tumorentfernung wurden die Gastrektomien und die Restgastrektomien nach vorangegangenen Billroth II-Operationen zu einer Gruppe zusammengefasst. Die subtotalen Magenresektionen (distale und proximale Magenteilresektionen) bildeten eine weitere Gruppe.

Desweiteren wurden die DI- und die DII-Lymphadenektomie unterschieden. Bei der DI-Lymphadenektomie wird das Kompartiment I reseziert und bei der DII-Lymphadenektomie werden die Kompartimente I und II reseziert (siehe Kapitel 2.1.2).

Als drittes Kriterium bezüglich der operativen Maßnahmen wurden die Patienten, bei denen eine Splenektomie durchgeführt wurde, von denen mit milzerhaltender Operation unterschieden.

2.5.5 Dauer der Operation, Erythrozytenkonzentratmenge

Für alle Patienten wurden die Dauer der Operation in Minuten und die intraoperativ verabreichte Erythrozytenkonzentratmenge in Milliliter erfasst.

3 Ergebnisse

Zunächst erfolgt eine Darstellung der Gruppenunterschiede zwischen den Patienten mit bzw. ohne postoperativ septischen Verlauf. Eine Testübersicht mit Angabe der Signifikanzniveaus befindet sich im Anhang 2.

3.1 Gruppenunterschiede postoperativ septischer bzw. nicht septischer Verlauf

3.1.1 Geschlechterverteilung

Tabelle 2 zeigt die Geschlechterverteilung auf die Patientengruppen mit bzw. ohne postoperativ septischen Verlauf. Es konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden ($p = .082$). Insgesamt besteht das Kollektiv aus 82 Frauen und 161 Männern.

Tabelle 2: Geschlecht der Patienten

	septischer Verlauf (n=45)	kein septischer Verlauf (n=198)	p (zweiseitig)
Männer	35 (77.8%)	126 (63.6%)	.082 (n.s.)
Frauen	10 (22.2%)	72 (36.4%)	

Anzahl der Patienten (Prozent in Bezug auf die Grundgesamtheit der Gruppen der postoperativen Verlaufsformen), n.s. = nicht signifikant

3.1.2 Tumorstadien

Die Verteilung der Tumorstadien auf die Patientengruppen mit bzw. ohne postoperativ septischen Verlauf, ist in Tabelle 3 dargestellt. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Verteilung der Tumorstadien zwischen diesen beiden Gruppen ($p = .900$).

Tabelle 3: Tumorstadien

	septischer Verlauf (n=45)	kein septischer Verlauf (n=198)	p (zweiseitig)
Stadium IA	4 (8.9%)	39 (19.7%)	.900 (n.s.)
Stadium IB	12 (26.7%)	29 (14.6%)	
Stadium II	11 (24.4%)	51 (25.8%)	
Stadium IIIA	8 (17.8%)	34 (17.2%)	
Stadium IIIB	1 (2.2%)	13 (6.6%)	
Stadium IV	9 (20.0%)	32 (16.2%)	

Anzahl der Patienten (Prozent in Bezug auf die Grundgesamtheit der Gruppen der postoperativen Verlaufsformen), n.s. = nicht signifikant

3.1.3 Tumorlokalisationen

Tabelle 4 zeigt die Ergebnisse der Verteilung der Tumorlokalisationen auf die Patientengruppen mit bzw. ohne postoperativ septischen Verlauf. Patienten mit postoperativ septischem Verlauf hatten signifikant häufiger Tumore im proximalen Magendrittel, als Patienten ohne septischen Verlauf ($p = .038$).

Tabelle 4: Tumorlokalisationen

	septischer Verlauf (n=45)	kein septischer Verlauf (n=198)	p (zweiseitig)
Anastomose	3 (6.7%)	7 (3.5%)	.398 (n.s.)
Linitis plastica	-	8 (4.0%)	.357 (n.s.)
proximales Drittel	18 (40.0%)	47 (23.7%)	.038 (s.)
mittleres Drittel	12 (26.7%)	61 (30.8%)	.718 (n.s.)
distales Drittel	11 (24.4%)	72 (36.4%)	.162 (n.s.)
nicht erfasst*	1 (2.2%)	3 (1.5%)	-

Anzahl der Patienten (Prozent in Bezug auf die Grundgesamtheit der Gruppen der postoperativen Verlaufsformen), **s.** = **signifikant**, n.s. = nicht signifikant, *Diese Patienten gingen nicht in die Tests ein.

3.1.4 Klassifikation nach Laurén und Grading nach Broder

Die Verteilung der histologischen Tumorklassifikation nach Laurén und der Differenzierungsgrade (Grading nach Broder) der Tumore innerhalb beider Patientengruppen, ist Tabelle 5 zu entnehmen. Die Gruppenvergleiche der Patienten mit bzw. ohne postoperativ septischen Verlauf bezüglich der Klassifikation nach Laurén und des Gradings nach Broder zeigten keine überzufälligen Häufigkeiten ($p = .646$, $p = .053$).

Tabelle 5: Klassifikation nach Laurén und Grading nach Broder

	septischer Verlauf (n=45)	kein septischer Verlauf (n=198)	p (zweiseitig)
Klassifikation Laurén			
intestinaler Typ	17 (37.8%)	69 (34.8%)	.646 (n.s.)
diffuser Typ	12 (26.7%)	67 (33.8%)	
Mischtyp	2 (4.4%)	14 (7.1%)	
nicht bekannt*	14 (31.1%)	48 (24.2%)	
Grading Broder			
G1	3 (6.7%)	9 (4.5%)	.053 (n.s.)
G2	6 (13.3%)	62 (31.3%)	
G3	35 (77.8%)	124 (62.6%)	
nicht bekannt*	1 (2.2%)	3 (1.5%)	

Anzahl der Patienten (Prozent in Bezug auf die Grundgesamtheit der Gruppen der postoperativen Verlaufsformen), n.s. = nicht signifikant, *Diese Patienten gingen nicht in die Tests ein.

3.1.5 Daten zur Operation

3.1.5.1 Operation am Magen, Lymphadenektomie, Splenektomie

Die Häufigkeitsverteilungen der verschiedenen Operationen am Magen, der DI- bzw. DII-Lymphadenektomie und der durchgeführten bzw. nicht durchgeführten Splenektomie auf die Patienten mit bzw. ohne postoperativ septischen Verlauf, sind in Tabelle 6 zu finden.

Die Gastrektomien und subtotalen Magenresektionen wurden bei den Patienten mit bzw. ohne postoperativ septischen Verlauf gleich häufig durchgeführt ($p = .719$). Eine Gastrektomie (Restgastrektomie nach Billroth II-Operation eingeschlossen) wurde bei über 65% der Patienten beider Gruppen durchgeführt.

Die Verteilung der DI- und DII-Lymphadenektomien auf die Patienten mit bzw. ohne postoperativ septischen Verlauf zeigte keine überzufälligen Häufigkeiten ($p = .815$). Eine DII-Resektion wurde bei über 80 % der Patienten beider Gruppen durchgeführt.

Bei Patienten mit postoperativ septischem Verlauf war signifikant häufiger eine Splenektomie durchgeführt worden ($p = .029$).

Tabelle 6: Operation am Magen, Lymphadenektomie, Splenektomie

	septischer Verlauf (n=45)	kein septischer Verlauf (n=198)	p (zweiseitig)
Operation am Magen			
Gastrektomie	33 (73.3%)	137 (69.2%)	.719 (n.s.)
subtotale Resektion	12 (26.7%)	61 (30.8%)	
Lymphadenektomie			
DI-Resektion	7 (15.6%)	28 (14.1%)	.815 (n.s.)
DII-Resektion	38 (84.4%)	170 (85.9%)	
Splenektomie			
ja	24 (53.3%)	70 (35.4%)	.029 (s.)
nein	21 (46.7%)	128 (64.6%)	

Anzahl der Patienten (Prozent in Bezug auf die Grundgesamtheit der Gruppen der postoperativen Verlaufsformen), n.s. = nicht signifikant, **s.** = **signifikant**

3.1.5.2 Dauer der Operation, Erythrozytenkonzentratmenge

Die Analysen zur Dauer der Operation und zur intraoperativ transfundierten Erythrozytenkonzentratmenge sind in Tabelle 7 dargestellt.

Patienten mit postoperativ septischem Verlauf wiesen signifikant längere Operationszeiten auf ($p = .020$) und hatten intraoperativ eine signifikant größere Menge an Erythrozytenkonzentraten erhalten ($p = .010$) als Patienten ohne postoperative Sepsis.

Tabelle 7: Operationsdauer, intraoperativ transfundierte EK-Menge

	septischer Verlauf (n=45)			kein septischer Verlauf (n=198)			p (zweiseitig)
	Min	Max	M ±s	Min	Max	M ±s	
Operationsdauer in min.	230	575	363.3 ±88	130	670	331.5 ±84.2	.020 (s.)
EK- Menge in ml (intraoperativ)	0	3000	920.0 ±677.3	0	2500	657.8 ±594.8	.010 (s.)

EK-Menge in ml = transfundierte Erythrozytenkonzentratmenge in Milliliter, min. = Minuten, M = Mittelwert, ±s = Standardabweichung, Min = Minimum, Max = Maximum, **s.** = **signifikant**

3.2 Überlebenszeitanalyse postoperativ septischer bzw. nicht septischer Verlauf

In der Abbildung 1 befindet sich die Darstellung des kumulativen Überlebens der Patienten mit bzw. ohne postoperativ septischen Verlauf nach Kaplan-Meier. Der Vergleich der Überlebenszeiten der Patienten mit bzw. ohne postoperativ septischen Verlauf zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede ($p = .0700$). Tabelle 8 zeigt die Ergebnisse der Überlebenszeitanalyse zu diesen Patientengruppen.

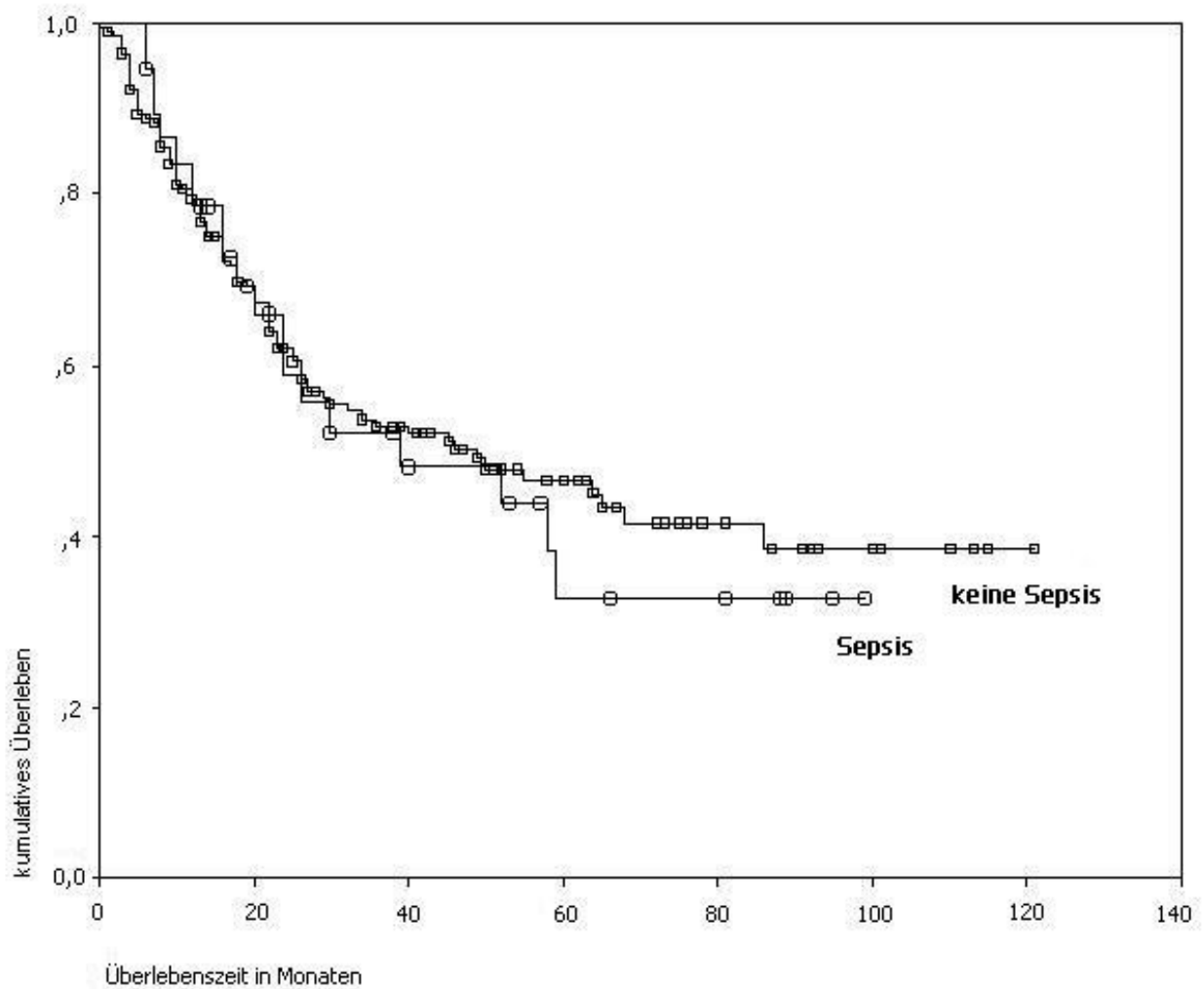


Abb.1: Kumulatives Überleben (nach Kaplan-Meier) der Patienten mit bzw. ohne postoperativ septischen Verlauf

Tabelle 8: Ergebnisse der Überlebenszeitanalyse bezüglich postoperativ septischer bzw. nicht septischer Verlauf

postoperativ septischer Verlauf	n/verst./überl.	MD (Monate)	mittlere Überlebenszeit (Monate)	5-Jahres- Überleben (%)
ja	38/20/18	24	42.9	27.7
nein	198/87/111	49	63.9	47.6

n = Anzahl der Patienten, verst. = verstorbene Patienten, überl. = überlebende Patienten, MD = Median

3.3 Gruppenunterschiede in Abhängigkeit von einer Splenektomie bzw. einem Milzerhalt

Testübersichten mit Angabe der Signifikanzniveaus und Ergebnistabellen zu den untersuchten Gruppenunterschieden befinden sich in den Anhängen 3-10.

Folgende Variablen gingen in die Tests ein:

Tumorstadien, Tumorlokalisationen, Klassifikation nach Laurén, Grading nach Broder, Resektionsverfahren, Ausmaß der Lymphadenektomie, Geschlecht, Operationsdauer und intraoperativ verabreichte Erythrozytenkonzentratmenge (angewandte Testverfahren siehe Kapitel 2.4).

1. Zunächst wurden die Patienten mit postoperativer Sepsis in die Gruppe mit erfolgter Splenektomie und in die Gruppe der milzerhaltend Operierten unterteilt und auf o.g. Gruppenunterschiede getestet. Signifikante Gruppenunterschiede zeigten sich nicht.
2. Gleiche Analysen wurden bei den Patienten ohne postoperativ septischen Verlauf nach Einteilung in Splenektomierte und milzerhaltend Operierte durchgeführt. Patienten mit Milzerhalt waren signifikant häufiger dem Tumorstadium I ($p = .001$) und splenektomierte Patienten signifikant häufiger dem Tumorstadium IV ($p = .001$) zuzuordnen. Bei splenektomierten Patienten waren die Tumore signifikant häufiger im proximalen Drittel des Magens lokalisiert ($p = .005$). Gastrektomien wurden in der Gruppe der Splenektomierten ebenfalls signifikant häufiger durchgeführt ($p = .000$).
3. Nun wurden die Splenektomierten in die Gruppen mit postoperativ septischem bzw. nicht septischem Verlauf eingeteilt und auf Gruppenunterschiede untersucht. Signifikante Unterschiede zeigten sich nicht.
4. Anschließend wurden die milzerhaltend Operierten dem postoperativen Verlauf entsprechend eingeteilt und auf Gruppenunterschiede untersucht. Signifikante Unterschiede zeigten sich nicht.

3.4 Überlebenszeitanalyse Splenektomie bzw. Milzerhalt

Abbildung 2 zeigt das kumulative Überleben der Patienten mit bzw. ohne postoperativ septischen Verlauf und erfolgter bzw. nicht erfolgter Splenektomie. In Tabelle 9 sind die Ergebnisse der Überlebenszeitanalyse zu finden.

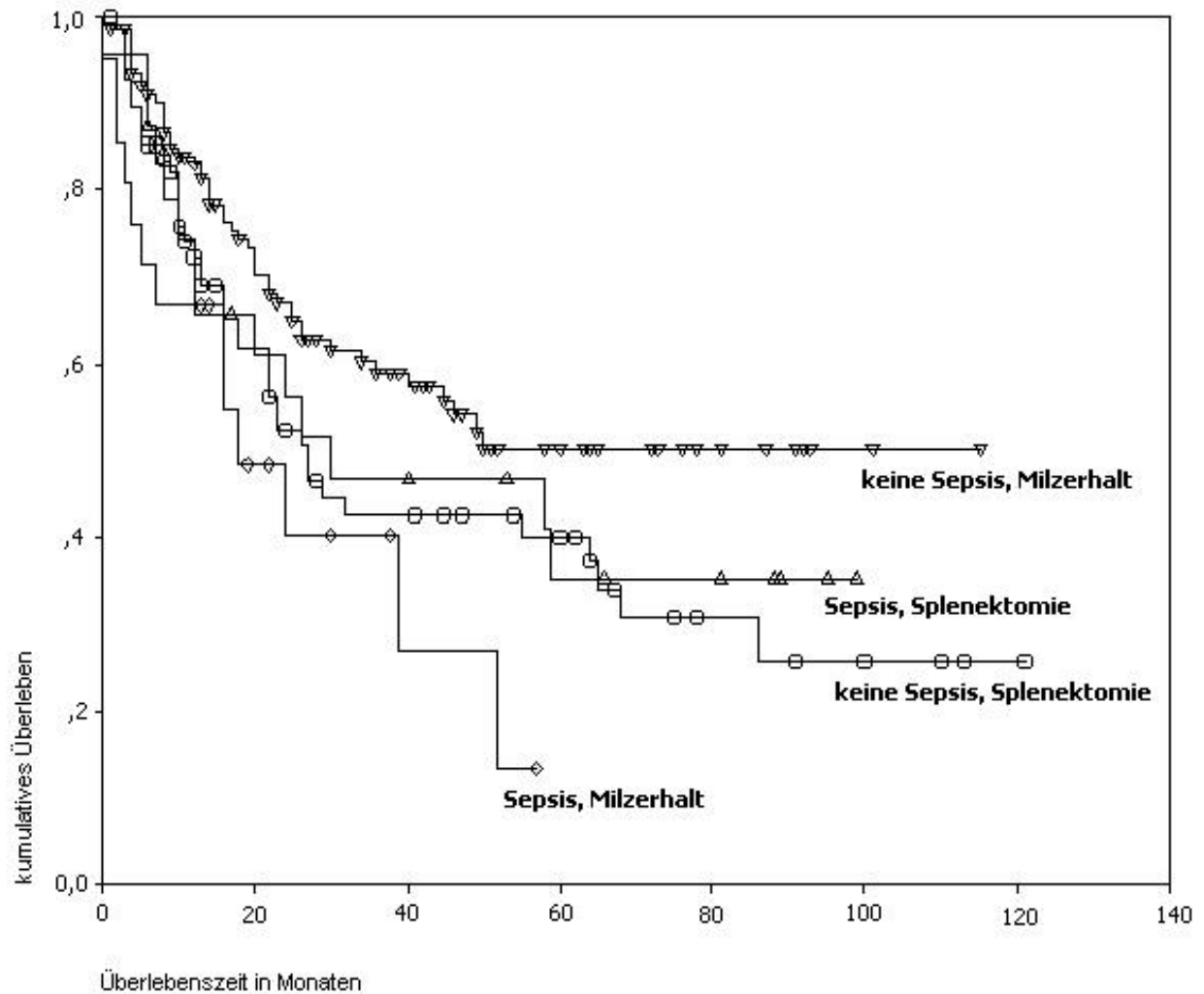


Abb.2: Kumulatives Überleben (nach Kaplan-Meier) nach erfolgter Splenektomie bzw. Milzerhalt, Patienten mit bzw. ohne postoperativ septischen Verlauf im Vergleich

Patienten mit postoperativ septischem Verlauf und Milzerhalt zeigten ein signifikant schlechteres Langzeitüberleben als die Patienten ohne septische Komplikationen im postoperativen Verlauf und Milzerhalt ($p = .0046$). Das mittlere Überleben (Differenz: 43,5 Monate) und das 5-Jahres-Überleben (Differenz: 38%) zeigten große Unterschiede zwischen diesen Patientengruppen. In der Patientengruppe ohne postoperativ septischen

Verlauf zeigten die Splenektomierten ein signifikant schlechteres Überleben als die milzerhaltend Operierten ($p = .0193$).

Tabelle 9: Ergebnisse der Überlebenszeitanalyse bezüglich postoperativ septischer bzw. nicht septischer Verläufe nach Splenektomie bzw. Milzerhalt

	n/verst./überl.	MD (Mon.)	mittlere Überlebenszeit (Monate)	5-Jahres- Überleben (%)
Splenektomie mit Sepsis	24/14/10	30	49	35.2
Splenektomie ohne Sepsis	70/39/31	27	51.3	40.1
Milzerhalt mit Sepsis	21/13/8	18	26	13.5
Milzerhalt ohne Sepsis	127/46/81	n.b.	69.5	51.5

n = Anzahl der Patienten, verst. = verstorbene Patienten, überl. = überlebende Patienten, MD = Median, Mon. = Monate, n.b. = nicht bestimmbar

3.5 Multivariate Analyse (Cox-Regression)

Die Ergebnisse der multivariaten Analyse sind in Tabelle 10 zu finden.

Tabelle 10: Multivariate Analyse (Cox-Regression)

		Hazard Ratio	95%-Konfidenz- intervall	p
Lymphadenektomie	DII	1	-	0.229 (n.s.)
	DI	1.371	(0.820; 2.290)	
N-Status	0	1	-	0.049 (s.)
	1	1.193	(0.531; 2.679)	
	2	2.643	(1.083; 6.445)	
	3	3.799	(1.329; 10.859)	
Tumorlokalisation	Anastomose	1.000	-	0.957 (n.s.)
	Linitis plastica	0.717	(0.081; 6.356)	
	ges. Oberbauch	0.590	(0.150; 2.319)	
	prox. Drittel	0.894	(0.331; 2.413)	
	mittl. Drittel	0.731	(0.273; 1.961)	
	dist. Drittel	0.808	(0.308; 2.120)	
Laurén-Klassifikation	nicht bekannt	1	-	0.457 (n.s.)
	intestinaler Typ	0.798	(0.460; 1.384)	
	diffuser Typ	0.910	(0.531; 1.559)	
	Mischtyp	0.600	(0.269; 1.339)	
Splenektomie	ja	1	-	0.049 (s.)
	nein	0.641	(0.412; 0.997)	
Sepsis	ja	1	-	0.015 (s.)
	nein	1.800	(1.119; 2.894)	
Stadium	Stadium I	1	-	0.000 (s.)
	Stadium II	2.930	(1.125; 7.630)	
	Stadium III	5.254	(1.972; 13.998)	
	Stadium IV	10.526	(3.821; 29.001)	
Geschlecht	männlich	1	-	0.184 (n.s.)
	weiblich	0.727	(0.455; 1.164)	

ges. Oberbauch = gesamter Oberbauch, prox. Drittel = proximales Drittel, mittl. Drittel = mittleres Drittel, dist. Drittel = distales Drittel, n.s. = nicht signifikant, **s.** = **signifikant**

Die durchgeführte multivariate Analyse zeigte, dass eine Splenektomie und ein postoperativ septischer Verlauf, der Lymphknotenstatus und das Tumorstadium signifikante prognostische Faktoren für das Langzeitüberleben kurativ operierter Magenkarzinompatienten sind. Die Untersuchung weiterer Faktoren, wie das Ausmaß der Lymphadenektomie, die Tumorlokalisation, die Laurén-Klassifikation und das Geschlecht, ergab keinen unabhängigen Einfluss auf die Überlebenszeit der Patienten.

4 Diskussion

Septische Krankheitsverläufe und daraus resultierende Organdysfunktionen sind die häufigsten Todesursachen auf chirurgischen Intensivstationen. Da bisher unterschiedliche Kriterien zur Diagnosestellung eines SIRS, einer Sepsis oder eines MODS angewandt werden, variieren die Angaben zur Inzidenz und zur Mortalität dieser Erkrankungen sehr. Trotz intensiver Forschung zur Klärung von Ursachen und pathophysiologischen Mechanismen septischer Krankheitsbilder und Durchführung aufwendiger intensivmedizinischer Maßnahmen steigen sowohl die Inzidenz des Multiorganversagens, als auch die Zahl sepsisassoziierter Todesfälle. Ziel ist es, geeignete Präventivmaßnahmen und Therapie-regime zu entwickeln, und so die Inzidenz und die Mortalität zu senken (Balk 2000a, 2000b).

Der Einfluss einer Sepsis auf die Funktion des Immunsystems ist negativ. Bone et al. (1997) fanden, dass sich im Rahmen septischer Krankheitsbilder meist kein Gleichgewicht zwischen der antiinflammatorischen und der proinflammatorischen Immunantwort einstellt, sondern die antiinflammatorischen Effekte überwiegen, sodass sich im Verlauf sekundäre Infektionen oder Organdysfunktionen als weitere schwerwiegende Komplikationen entwickeln. Nach Abraham (1991) wird die Aktivität der B- und T-Lymphozyten durch die bei einer Sepsis freigesetzten Mediatoren vermindert, sodass daraus eine Immunsuppression resultiert, die die Entwicklung weiterer Infektionen begünstigt. Heidecke et al. (2000) berichteten über eine Immunparalyse von T-Lymphozyten und Monozyten in der postoperativen Sepsis nach großen viszeralchirurgischen Eingriffen.

4.1 Auswirkungen postoperativer Infektionen auf das Langzeitüberleben chirurgisch behandelter Tumorpatienten

Aufgrund der weiten Verbreitung des Magenkarzinoms, der ausgedehnten operativen Maßnahmen und des meist fortgeschrittenen Alters der Patienten und damit verbundenen Komorbiditäten stellen an diesem Tumor Erkrankte eine große Gruppe von Patienten dar, bei der das Risiko postoperativ Komplikationen zu entwickeln, sehr hoch ist. Die Auswirkungen infektassoziierter Komplikationen auf das Langzeitüberleben nach kurativer Tumorsektion sind u.a. bisher für Patienten, die an einem kolorektalen Karzinom erkrankt sind, untersucht worden. Docherty et al. (1995) zeigten, dass eine Anastomoseninsuffizienz sowohl für ein Tumorrezidiv, als auch für eine erhöhte tumorassozierte Mortalität ein unabhängiger signifikanter negativer prognostischer Faktor ist. Die Überlebenszeitanalysen zeigten bei Betrachtung des rezidivfreien und krankheitsspezifischen Überlebens signifikante Unterschiede zu Gunsten der Patienten, bei denen keine Anastomoseninsuffizienz auftrat. Fujita et al. (1993) veröffentlichten

bzgl. der Tumorrezidivrate ähnliche Resultate. So fanden sie, dass Patienten mit einer Anastomoseninsuffizienz nach Resektion eines kolorektalen Karzinoms, insbesondere eines Rektumkarzinoms, signifikant häufiger ein Lokalrezidiv entwickelten, als jene ohne diese Komplikation. Das Ergebnis der Studie von Nowacki et al. (1983) zeigte eine signifikant höhere Tumorrezidivrate bei Patienten mit postoperativem Fieber nach kurativer Operation eines kolorektalen Karzinoms. Die häufigste Ursache des Fiebers war eine Peritonitis. Sie schlussfolgerten einen möglichen andauernden immunsuppressiven Effekt, der im Verlauf zu einer erhöhten Tumorrezidivrate führt. In einer von Kressner et al. (2002) durchgeführten Untersuchung wurde ähnlich wie bei Nowacki et al. (1983) deutlich, dass postoperative Infektionen (intraabdomineller Abszess, perineale Infektion) nach kurativer Operation eines Rektumkarzinoms die Rate von Lokalrezidiven signifikant erhöhen. In den Überlebenszeitanalysen konnten sie allerdings keinen signifikanten Einfluss postoperativer Infektionen auf das Langzeitüberleben der Patienten belegen.

Für Magenkarzinompatienten liegt die Studie von Tsujimoto et al. (2009) vor, die den Einfluss postoperativer Infektionen auf das Langzeitüberleben kurativ Operierter untersucht. Diese Untersuchung zeigte, dass sich das Langzeitüberleben von Patienten durch einen postoperativen Infekt signifikant verkürzt. Eine Pneumonie, eine Enterocolitis, eine Anastomoseninsuffizienz oder ein intraperitonealer Abszess wurden beispielsweise als solcher gewertet. Multivariate Analysen zeigten, dass diese Komplikationen und insbesondere eine Anastomoseninsuffizienz einen signifikanten negativen Einfluss auf das tumorspezifische Überleben der Patienten haben (Tsujimoto et al. 2009). Ursächlich vermuteten sie einen aktivierenden Einfluss von Mediatoren und Bakterienbestandteilen (z.B. verschiedene Interleukine, Lipopolysaccharide) auf die Tumorzellproliferation, die im Rahmen der Infektion wirksam werden.

4.2 Langzeitüberleben kurativ resezierter Magenkarzinompatienten: Postoperativ septischer Verlauf versus nicht septischer Verlauf

In der vorliegenden Arbeit zeigten die Patienten mit septischen Komplikationen nach kurativen Magenkarzinomoperationen in den Überlebenszeitanalysen die Tendenz zu einem schlechteren Langzeitüberleben (Median, mittlere Überlebenszeit in Monaten, 5-Jahres-Überleben). Diese erreichte jedoch keine statistische Signifikanz. Der negative Einfluss der Sepsis auf das Langzeitüberleben Betroffener ist dennoch bedeutsam. Bei dem Vergleich der Ergebnisse der eigenen Arbeit mit denen von Docherty et al. (1995) und Fujita et al. (1993) zeigte sich, dass die Patienten nach unterschiedlichen Kriterien ausgewählt und eingeteilt wurden. So schlossen Fujita et al. (1993) auch palliativ operierte Patienten (R1- und R2-Resektionen) in die Studie ein. Sie führten keine

Überlebenszeitanalysen durch, sondern dokumentierten lediglich den Zeitpunkt des Auftretens des Tumorrezidives. In der Arbeit von Docherty et al. (1995) wurden nur die Daten von Patienten mit bzw. ohne eine Anastomoseninsuffizienz verglichen. Der Einfluss weiterer (septischer) Komplikationen wurde nicht untersucht. Ob die Patienten aufgrund der Anastomoseninsuffizienz eine Sepsis entwickelt haben, bleibt unklar. Perioperative Todesfälle (innerhalb von 30 postoperativen Tagen) wurden in den statistischen Analysen nicht berücksichtigt (Docherty et al. 1995). In der eigenen Arbeit war die Ursache der Sepsis auch häufig eine Anastomoseninsuffizienz, jedoch gingen die Daten aller Sepsispatienten, unabhängig von der Ursache, in die Analysen ein. Die Sepsiskriterien nach Bone et al. (1992), die in der eigenen Arbeit zur Anwendung kamen, um herauszustellen welche Patienten an einer Sepsis erkrankten, wurden in den oben zitierten Arbeiten nicht berücksichtigt. Über den Schweregrad der postoperativen Infektionen und eine Beteiligung weiterer Organsysteme können somit bei Docherty et al. (1995) und Fujita et al. (1993) keine Aussagen gemacht werden. Auch Nowacki et al. (1983) nahmen eine von der eigenen Arbeit abweichende Patientenauswahl vor und Überlebenszeitanalysen wurden ebenfalls nicht durchgeführt. Neben postoperativ aufgetretenem Fieber wurden keine weiteren Sepsiskriterien untersucht. Kressner et al. (2002) kamen zwar zu einem Ergebnis, das mit dem der vorliegenden Arbeit vergleichbar ist, wobei auch in dieser Untersuchung ausschließlich lokale Infekte berücksichtigt wurden. Ein ggf. septischer Krankheitsverlauf wurde nicht erfasst.

Die jeweils unterschiedliche Zusammensetzung der Patientenkollektive bezüglich einer kurativen bzw. palliativen chirurgischen Therapiesituation, der Schwere der septischen Komplikationen bzw. des Vorliegens einer Sepsis nach Verwendung der Sepsiskriterien nach Bone et al. (1992) und die verschiedenen angewandten statistischen Methoden (Überlebenszeitanalysen vs. Zeitpunkt des Tumorrezidives) könnten u.a. Ursache dafür sein, dass sich die Ergebnisse der eigenen Arbeit nicht mit denen oben genannter Autoren decken bzw. eingeschränkt vergleichen lassen. Die Untersuchung von Tsujimoto et al. (2009) ist am ehesten mit der eigenen Arbeit vergleichbar. Die Patienten hatten das gleiche Grundleiden, wurden nach ähnlichen Kriterien eingeteilt und die Ursachen der postoperativen Infekte waren nicht ausschließlich im Operationsgebiet lokalisiert. Trotz ähnlicher Patientenauswahl zeigten Tsujimoto et al. (2009), dass ein postoperativer Infekt das Langzeitüberleben kurativ operierter Magenkarzinompatienten signifikant verkürzt. In der eigenen Arbeit fanden sich diese signifikanten Unterschiede im Langzeitüberleben nicht. Die unterschiedlichen Ergebnisse könnten durch die jeweils vorliegenden Gruppenunterschiede bedingt sein. So waren bei Tsujimoto et al. (2009) in der Gruppe der Patienten mit postoperativen Infektionen signifikant mehr an einem Tumor im Stadium III und signifikant weniger an einem Tumor im Stadium I erkrankt.

Sendler et al. (1997) und Hundahl et al. (2000) zeigten in ihren Arbeiten tumorstadienabhängig ein zunehmend schlechteres Langzeitüberleben von Tumorstadium I bis Tumorstadium IV. Außerdem waren bei Tsujimoto et al. (2009) aus der Gruppe mit postoperativen Infektionen signifikant mehr Patienten gastrektomiert als magenteil-reseziert worden. Die somit angenommene längere Operationsdauer könnte wiederum schwere postoperative Komplikationen zur Folge haben und somit auch eine Verkürzung des Langzeitüberlebens dieser Patienten bewirken (Kahlke et al. 2004). In der eigenen Arbeit existieren im Gegensatz dazu im Hinblick auf die Verteilung der Tumorstadien und auf das Ausmaß des operativen Eingriffes keine Gruppenunterschiede. Die in der Arbeit von Tsujimoto et al. (2009) vorliegenden Gruppenunterschiede könnten den signifikanten Überlebensnachteil für Patienten mit postoperativen Infekten erklären und somit auch als Begründung für die davon abweichenden eigenen Ergebnisse herangezogen werden. Die Relevanz signifikanter Gruppenunterschiede und ihre Auswirkungen auf das Langzeitüberleben der Patienten im eigenen Kollektiv werden im folgenden Abschnitt diskutiert.

4.2.1 Signifikante Gruppenunterschiede und mögliche Auswirkungen auf das Langzeitüberleben kurativ resezierter Magenkarzinompatienten mit postoperativ septischem bzw. nicht septischem Verlauf

Die in der eigenen Arbeit vorliegenden signifikanten Gruppenunterschiede, wie die häufigere Tumorlokalisation im proximalen Magendrittel, die häufiger durchgeführte Splenektomie, die größere Menge transfundierter Erythrozytenkonzentrate und die längere Operationsdauer bei Patienten mit postoperativ septischem Verlauf können das Langzeitüberleben der Betroffenen signifikant verkürzen. Die Auswirkungen der Tumorlokalisation auf das Überleben kurativ operierter Magenkarzinompatienten werden kontrovers diskutiert. So werteten Msika et al. (2000) die Tumorlokalisation als unabhängigen Prognosefaktor für das Überleben. Patienten mit einem Tumor im distalen Magendrittel oder im Magenkörper überlebten signifikant länger, als diejenigen mit einem Befall von Magenfundus oder Kardia (Msika et al. 2000). Auch Sakar et al. (2004) belegten in ihrer Arbeit den signifikant negativen Einfluss eines im proximalen Magendrittel lokalisierten Karzinoms auf das Überleben von Patienten. Sie untersuchten allerdings ausschließlich die Daten von Erkrankten bei denen nach erfolgter R0-Resektion bereits ein Rezidiv festgestellt worden war. Eine von Gardovskis et al. (1995) durchgeführte univariate Analyse zeigte, dass das Überleben der Patienten mit einem Tumor im proximalen Magendrittel nach erfolgter R0-Resektion signifikant schlechter war, als das Überleben der Patienten mit einem Tumor in den übrigen Magenabschnitten. Die multivariate Analyse allerdings ergab keinen statistisch signifikanten Einfluss der

Tumorlokalisation auf das postoperative Langzeitüberleben der Betroffenen (Gardovskis et al. (1995). Siewert et al. (1995) fanden bei Betrachtung der verschiedenen Tumorstadien keine signifikanten Auswirkungen der Tumorlokalisation auf das Überleben. Sie stellten außerdem fest, dass die proximal lokalisierten Tumore signifikant häufiger in einem weiter fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert wurden.

In der vorliegenden Arbeit litten Patienten mit einem postoperativ septischen Verlauf signifikant häufiger an einem Tumor der im proximalen Magendrittel lokalisiert war und wurden signifikant häufiger splenektomiert. Weder die Sepsis noch der proximal gelegene Tumor führten in den eigenen Analysen zu einem signifikant kürzeren Überleben der Betroffenen. Gardovskis et al. (1995) und Sakar et al. (2004), die beide einen signifikanten negativen Einfluss einer Tumorlokalisation im proximalen Magendrittel auf die Überlebenszeiten fanden, führten im Gegensatz zur eigenen Arbeit keine Untersuchungen auf Gruppenunterschiede durch, sodass ihr möglicher Einfluss auf das Ergebnis unbekannt bleibt. Außerdem untersuchten Sakar et al. (2004) ausschließlich Daten von Patienten mit bereits diagnostiziertem Rezidiv. Ein Vergleich der Überlebenszeiten von Patienten mit einem Tumorrezidiv und R0-Resezierten erscheint nicht sinnvoll. Die Ergebnisse der eigenen Arbeit könnten darauf hinweisen, dass allein die Lokalisation eines Magenkarzinoms im proximalen Drittel das Langzeitüberleben nicht signifikant verkürzt. Die möglicherweise positiven Auswirkungen einer Splenektomie auf das Langzeitüberleben im Zusammenhang mit einem septischen Verlauf werden im Folgenden diskutiert.

Ein weiterer signifikanter Gruppenunterschied in der eigenen Arbeit war die Häufigkeit einer durchgeführten Splenektomie. Ihre Auswirkungen auf das Langzeitüberleben von Magenkarzinompatienten sind noch nicht ausreichend geklärt. Griffith et al. (1995) berichteten, dass das 5-Jahres-Überleben nach Gastrektomie und Splenektomie signifikant geringer war, als nach Gastrektomie und Milzerhalt. Bei stadienabhängiger Betrachtung näherten sich die Überlebenszeiten beider Gruppen allerdings wieder einander an. Adachi et al. (1994) und Erturk et al. (2003) zeigten übereinstimmend, dass die Überlebenszeiten durch eine Splenektomie trotz häufigerer Entwicklung von postoperativen Infektionen und Pankreatitiden nicht signifikant beeinflusst werden. Ergänzend dazu fanden Schmid et al. (2000), dass eine Splenektomie bei Magenkarzinompatienten trotz vermehrt auftretender Komplikationen keinen signifikanten Einfluss auf ihr Langzeitüberleben hat.

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich, dass in der Gruppe der Patienten mit septischem Verlauf signifikant mehr Splenektomierte zu finden waren als in der Gruppe ohne

septische Komplikationen. Eine mögliche Schlussfolgerung wäre, in Übereinstimmung mit oben aufgeführten Untersuchungen, dass eine Splenektomie postoperativ septische Verläufe begünstigt. Bei Betrachtung der Ergebnisse der Überlebenszeitanalysen zeigte sich für die Patienten mit postoperativ septischen Komplikationen zwar ein Überlebensnachteil, der jedoch keine statistische Signifikanz erreichte. Ein Faktor, der zur Erklärung herangezogen werden könnte ist der Milzerhalt. Nach überstandener Sepsis könnte eine intakte Milz einen negativen Einfluss auf das Langzeitüberleben haben, eine Splenektomie dagegen würde sich günstig auswirken. Der erwartete Unterschied im Langzeitüberleben zwischen septischen und nicht septischen Patienten, ohne Berücksichtigung eines Milzerhaltes oder einer Splenektomie, zeigte sich daher nicht.

Als weitere Gruppenunterschiede wurden die Patienten mit postoperativ septischen Verläufen signifikant länger operiert und erhielten intraoperativ eine signifikant größere Erythrozytenkonzentratmenge. Beide Faktoren können als Erklärung für die Entstehung septischer Komplikationen herangezogen werden und das Langzeitüberleben der Betroffenen verkürzen. So fanden Kahlke et al. (2004), dass sich die Häufigkeit schwerer postoperativer Komplikationen mit zunehmender Operationsdauer erhöhte. Nach Fong et al. (1994) gilt die transfundierte Erythrozytenkonzentratmenge als ein unabhängiger prognostischer Faktor für das Langzeitüberleben eines an einem Adenokarzinom des Magens kurativ operierten Patienten. Nicht transfundierte Patienten zeigten signifikante Vorteile im Überleben. Sie schlussfolgerten dass eine durch die Transfusionen ausgelöste Immunsuppression die Ursache sei. Miki et al. (2006) untersuchten den Einfluss perioperativer Bluttransfusionen auf die Zytokinfreisetzung und auf das Langzeitüberleben nach kurativer Resektion eines kolorektalen Karzinoms. Es zeigte sich, dass Transfusionen, die aufgrund schwerer Blutverluste verabreicht wurden, die Produktion von z.B. Wachstumsfaktoren für Tumore erhöhen. Für diese Patienten war aufgrund einer erhöhten Rezidivrate, ein Überlebensnachteil festzustellen. Sowohl die signifikant längere Operationsdauer, als auch die signifikant größere Menge transfundierter Erythrozytenkonzentrate sind laut oben aufgeführter Untersuchungen unabhängig voneinander in der Lage, das Langzeitüberleben von Patienten negativ zu beeinflussen. In der eigenen Arbeit zeigte sich, dass der gleichzeitige Einfluss beider Faktoren und eine überstandene Sepsis nicht ausreichen, um eine signifikante Verkürzung des Langzeitüberlebens zu bewirken. Somit wird deutlich, dass der Einfluss weiterer Faktoren auf die Überlebenszeiten kurativ operierter Magenkarzinompatienten, wie z. B. die Durchführung einer Splenektomie oder ein Milzerhalt, zusätzlich berücksichtigt werden sollten.

Ein Überlebensnachteil für Patienten mit postoperativ septischem Verlauf zeigte sich, ohne Berücksichtigung einer Splenektomie oder eines Milzerhaltes, wider Erwarten in der eigenen Arbeit nicht. Die Gruppenunterschiede erklären dieses Ergebnis nicht, sondern lassen negative Auswirkungen auf das Langzeitüberleben der Patienten mit septischen Komplikationen erwarten. Die Gruppenunterschiede bedingen sich zum Teil gegenseitig. So war der Tumor der Patienten aus der Gruppe mit postoperativ septischem Verlauf signifikant häufiger im proximalen Magendrittel lokalisiert. Aus diesem Grund mussten sich diese Patienten signifikant häufiger einer Splenektomie unterziehen. Außerdem wurde ihnen intraoperativ eine signifikant höhere Erythrozytenkonzentratmenge transfundiert und die Operationen dauerten signifikant länger. Dieses könnte durch die notwendigen ausgedehnteren operativen Eingriffe bedingt sein, und könnte wiederum eine höhere Rate an postoperativen septischen Komplikationen bewirken, ohne das Langzeitüberleben signifikant zu verkürzen.

4.3 Auswirkungen einer Splenektomie auf das Langzeitüberleben chirurgisch behandelter Tumorpatienten

Pimpl et al. (1989) untersuchten die Obduktionsdaten splenektomierter und nicht splenektomierter Patienten. Die Grunderkrankung fand keine Berücksichtigung. Es zeigte sich, dass die splenektomierten Patienten signifikant häufiger an einer Pneumonie, an einer Sepsis mit Multiorganversagen und an Lungenembolien verstorben waren. Dennoch galt bis zum Jahre 2003 die Empfehlung, bei Patienten mit einem Karzinom der Kardia oder des proximalen Magendrittels, eine Splenektomie durchzuführen. Auf diese Weise sollte eine komplette Lymphknotendissektion erreicht werden.

Die Auswirkungen der im Rahmen der chirurgischen Therapie eines Magenkarzinoms durchgeführten Resektionen benachbarter Organe auf das Langzeitüberleben Betroffener werden kontrovers diskutiert. So fanden Martin et al. (2002), dass ergänzende Organresektionen, wie z.B. eine Splenektomie, nicht mit einer erhöhten Morbidität einhergehen müssen. Bei stadienabhängiger Betrachtung der Überlebenszeiten, ergaben sich keine Hinweise auf ein verkürztes Überleben der Patienten nach ausgedehnten Organresektionen. Yamamoto et al. (2004) fanden nach zusätzlicher Resektion von Pankreas und Milz eine signifikant höhere Morbiditätsrate. Auswirkungen auf das Langzeitüberleben zeigten sich ebenfalls nicht. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Schmid et al. (2000), Ichikawa et al. (2004) und Yu et al. (2006) in ihren Studien, die keine Verkürzung des Langzeitüberlebens von Magenkarzinompatienten nach ergänzend durchgeführter Splenektomie zeigten. Die postoperative Komplikationsrate (z.B. Abszessbildung, Anastomoseninsuffizienz) war jedoch höher als bei milzerhaltend

operierten Patienten (Schmid et al. 2000, Yu et al. 2006). Bei Yu et al. (2006) war außerdem die Inzidenz von Lymphknotenmetastasen am Milzhilus und entlang der Milzarterie in der Gruppe der splenektomierten Patienten höher als in der Gruppe der milzerhaltend Operierten. Signifikante Überlebenszeitunterschiede fanden sich dennoch nicht. Eine von Okuno et al. (1999) durchgeführte Studie könnte Erklärungen für die erhöhten Morbiditätsraten nach einer Splenektomie liefern. Sie zeigten, dass die Funktion der peripheren T-Zellen bei Magenkarzinompatienten nach Gastrektomie und Splenektomie im Vergleich zu jenen mit erhaltener Milz signifikant supprimiert war. Außerdem war die Aktivität der Natürlichen Killerzellen reduziert, sodass die erhöhte Rate postoperativer Infektionen dadurch erklärt werden könnte. Die Zahl CD 3-, CD 4- und CD 8-positiver Zellen war nach erfolgter Gastrektomie und Splenektomie ebenfalls signifikant vermindert. Bei Patienten mit erhaltener Milz waren normale immunologische Parameter gemessen worden. Die Suppression der Immunfunktion wird durch eine postoperative Infektion noch verstärkt. Der Einfluss der Immunsuppression nach Splenektomie auf das Langzeitüberleben kann bei Okuno et al. (1999) nicht abschließend beurteilt werden, da die splenektomierten Patienten signifikant häufiger an einem Tumor in einem weiter fortgeschrittenem Stadium mit somit schlechterer Prognose litten, als die milzerhaltend Operierten. Cuschieri et al. (1999) und Griffith et al. (1995) fanden sowohl eine signifikant höhere Morbiditätsrate, als auch einen signifikanten Überlebensnachteil für Patienten nach erfolgter Gastrektomie und Splenektomie im Vergleich zu Patienten bei denen ausschließlich eine Gastrektomie durchgeführt wurde. Bei Griffith et al. (1995) waren nach Bildung von stadienabhängigen Subgruppen keine signifikanten Überlebenszeitunterschiede mehr vorhanden. Diese Resultate unterstützen ebenso wie das Ergebnis von Yu et al. (2006) die Empfehlung von einer routinemäßigen Splenektomie bei proximaler Tumorlokalisation Abstand zu nehmen.

In den folgenden Kapiteln werden die eigenen Ergebnisse der Überlebenszeitanalysen im Hinblick auf den postoperativen Verlauf und eine erfolgte Splenektomie bzw. einen Milzerhalt diskutiert.

4.4 Langzeitüberleben

Postoperativ keine Sepsis: Splenektomie versus Milzerhalt

In der eigenen Arbeit war in der Gruppe der Patienten ohne postoperativ septischen Verlauf das Langzeitüberleben der Splenektomierten signifikant kürzer, als das der milzerhaltend Operierten. Die bereits im vorigen Abschnitt erwähnten Ergebnisse von Okuno et al. (1999) weisen auf eine ausgeprägte Störung des Immunsystems nach Durchführung einer Splenektomie hin. Ein daraus resultierendes Rezidiv der Tumorerkrankung könnte letztendlich zu einem verkürzten Langzeitüberleben dieser ausgewählten Patienten führen. Das Ergebnis der eigenen Arbeit lässt sich insgesamt nur eingeschränkt in die bisher veröffentlichte Literatur verschiedener Autoren einordnen, da z.B. Cuschieri et al. (1999) und Griffith et al. (1995) für die Überlebenszeitanalysen lediglich die Gruppeneinteilung Splenektomie versus Milzerhalt wählten und den Einfluss einzelner Komplikationen, wie beispielsweise einer Sepsis, dabei nicht betrachteten. So fanden Cuschieri et al. (1999) und Griffith et al. (1995) ebenfalls einen signifikanten Überlebensnachteil für die Patienten nach einer Splenektomie, außerdem zeigte diese Patientengruppe postoperativ eine signifikant höhere Morbiditätsrate. Schmid et al. (2000) hingegen fanden bezüglich der Überlebenszeiten ein kontroverses Ergebnis.

Die Ergebnisse der vorliegenden Überlebenszeitanalysen (Patienten ohne postoperativ septischen Verlauf, Splenektomie versus Milzerhalt) unterstützen die Schlussfolgerung, dass eine ergänzend durchgeführte Splenektomie auch ohne erhöhte Morbiditätsraten (im Hinblick auf Infektionen) in der postoperativen Phase, einen negativen Einfluss auf das Überleben der Patienten hat. Die Überlegenheit der milzerhaltend Operierten (postoperativ keine Sepsis) im Überleben, im Vergleich zu den Splenektomierten (postoperativ keine Sepsis) könnte in der vorliegenden Arbeit allerdings durch signifikante Gruppenunterschiede, die jeweils zugunsten der milzerhaltend Operierten ausfielen, zumindest teilweise erklärt werden. So waren die splenektomierten Patienten signifikant häufiger dem ungünstigeren Tumorstadium IV zuzuordnen, zeigten häufiger einen Tumor im proximalen Magendrittel und wurden häufiger gastrektomiert als subtotal reseziert. Bezüglich weiterer untersuchter Variablen (Geschlechterverteilung, Klassifikation nach Laurén, Grading nach Broder, Lymphadenektomie, Operationsdauer, Menge intraoperativ verabreichter Erythrozytenkonzentrate) bestanden keine signifikanten Gruppenunterschiede zwischen milzerhaltend operierten und splenektomierten Patienten ohne postoperativ septischen Verlauf. Die möglichen Auswirkungen der in der eigenen Arbeit vorliegenden Gruppenunterschiede werden im folgenden Kapitel diskutiert.

4.4.1 Signifikante Gruppenunterschiede und mögliche Auswirkungen auf das Langzeitüberleben

Postoperativ keine Sepsis: Splenektomie versus Milzerhalt

5-Jahres-Überlebensraten von Magenkarzinompatienten wurden unter anderem von Sendler et al. (2000) und von Hundahl et al. (2000) veröffentlicht und zeigten, der Ausdehnung des Tumorleidens entsprechend, vom Stadium I bis zum Stadium IV, einen stetigen Abfall. Eine Untersuchung von Msika et al. (2000) ergab, dass das Tumorstadium als entscheidender prognostischer Faktor für das 5-Jahres-Überleben von Magenkarzinompatienten zu bewerten ist. Griffith et al. (1995) und Martin et al. (2002) stellten zudem fest, dass Patienten mit einem Tumor im Stadium I seltener splenektomiert wurden, als jene mit einem Tumorleiden in einem höheren Stadium. Außerdem war die Zahl der durchgeführten Splenektomien und Gastrektomien bei Patienten mit einer Tumorlokalisierung im proximalen Magendrittel deutlich höher. Patienten mit einem Tumor im distalen Magendrittel konnten signifikant häufiger magenteilreseziert und milzerhaltend operiert werden (Martin et al. 2002). In einer Arbeit von Maehera et al. (1991) mussten sich die Patienten mit einem Tumor im proximalen Drittel des Magens ebenfalls signifikant häufiger einer Gastrektomie unterziehen und zeigten zudem signifikant häufiger einen Befall der regionären Lymphknoten, als die Patienten mit einer Tumorlokalisierung im Bereich der übrigen Magenabschnitte.

Die Ergebnisse der eigenen Untersuchungen auf Unterschiede zwischen der Gruppe der Patienten mit Milzerhalt und der Gruppe der Splenektomierten, jeweils ohne postoperativ septischen Verlauf, decken sich weitestgehend mit diesen Angaben. In der Gruppe der Splenektomierten fanden sich signifikant mehr Patienten mit einer weit fortgeschrittenen Tumorerkrankung im Stadium IV und einer Tumorlokalisierung im proximalen Magendrittel. Sie mussten sich signifikant häufiger einer Gastrektomie unterziehen, als die Patienten, die aufgrund eines früh diagnostizierten (Stadium I), im distalen Magendrittel lokalisierten Tumors magenteilreseziert wurden und milzerhaltend operiert werden konnten. Wider Erwarten fanden sich in Bezug auf die Operationsdauer und die intraoperativ verabreichte Menge an Erythrozytenkonzentraten keine Gruppenunterschiede. Eine mögliche Ursache könnten unterschiedlich erfahrene Operateure sein.

Mögliche Einflüsse der Tumorlokalisierung und einer Splenektomie auf das Langzeitüberleben von Magenkarzinompatienten wurden bereits in Kapitel 4.2.1 diskutiert. So zeigten einige Untersuchungen einen signifikant negativen Einfluss einer zusätzlich durchgeführten Splenektomie auf die Überlebenszeiten (Griffith et al. 1995, Cuschieri et al. 1999), andere wiederum fanden in ihren Studien ein durch eine Splenektomie unbeeinflusstes Überleben (z.B. Ichikawa et al. 2004, Yamamoto et al.

2004, Yu et al. 2006). Die in der eigenen Arbeit festgestellten Gruppenunterschiede unterliegen einer ausgeprägten wechselseitigen Beziehung. Da das Tumorleiden dieser Patienten signifikant häufiger erst im Stadium IV diagnostiziert wurde, waren ausgedehntere operative Maßnahmen, wie eine Gastrektomie und eine Splenektomie, nötig. Außerdem fand sich wegen des signifikant häufigeren Befalls des proximalen Magendrittels und der daraus resultierenden anatomischen Nähe des Tumors zur Milz auch häufiger eine Milzinfiltration, die wiederum eine Splenektomie zur Folge hatte. Die einzelnen Gruppenunterschiede können sich laut bereits zitierter Autoren (Griffith et al. 1995, Cuschieri et al. 1999) jeweils negativ auf das Überleben der Patienten nach erfolgter Splenektomie ohne postoperativ septischen Verlauf auswirken. Hier besteht somit die Möglichkeit, dass nicht allein die Splenektomie den Überlebensnachteil dieser Patienten verursacht hat.

4.5 Langzeitüberleben

Postoperative Sepsis: Splenektomie versus Milzerhalt

Bei Betrachtung des Ergebnisses der Überlebenszeitanalyse der Patienten mit postoperativ septischem Verlauf nach Unterteilung in milzerhaltend operiert und splenektomiert, zeigte sich wider Erwarten kein Überlebensnachteil für splenektomierte Patienten. Ein signifikanter Überlebenszeitunterschied zwischen den beiden Gruppen bestand nicht. Signifikante Gruppenunterschiede, die für eine Erklärung herangezogen werden könnten, zeigten sich ebenfalls nicht. Somit scheinen für das Ergebnis ausschließlich die Wechselwirkungen zwischen den Folgen der postoperativen Sepsis und der Splenektomie bzw. des Milzerhaltes, von Bedeutung zu sein. Ein direkter Vergleich mit bereits veröffentlichten Arbeiten ist nicht möglich, da Untersuchungen zu Populationen mit ähnlicher Gruppenbildung nicht vorliegen. Der postoperativ septische Verlauf scheint, das Überleben milzerhaltend operierter Patienten zu verkürzen. Ursächlich könnte die intakte Milzfunktion nach überstandener Sepsis sein. Eine Beobachtung, die diese Vermutung unterstützt, machten Weitz et al. (2003). Patienten mit einem proximal gelegenen Magenkarzinom oder einem Karzinom des gastroösophagealen Überganges wurden R0-reseziert, splenektomiert bzw. milzerhaltend operiert und transfundiert. Die milzerhaltend operierten Patienten zeigten ein signifikant kürzeres Langzeitüberleben als die Splenektomierten. Sie schlussfolgerten, dass der bereits belegte immunsuppressive Effekt von Bluttransfusionen, an das Vorhandensein einer funktionstüchtigen Milz gebunden sei (Weitz et al. 2003). So könnte auch im vorliegenden Patientenkollektiv eine postoperative Sepsis nach einer milzerhaltenden Operation immunsuppressiv wirken, sodass es über einen Tumorprogress, trotz einer R0-Resektion, zu einer Lebenszeitverkürzung kommt. Andererseits könnte man vermuten,

dass die milzerhaltend Operierten weniger radikal lymphadenektomiert wurden und somit evtl. befallene Lymphknoten, nicht reseziert wurden und zu einem Tumorprogress mit verkürztem Langzeitüberleben führten. Ein prognostischer Vorteil existiert für Patienten nach ausgedehnter Lymphadenektomie in Kombination mit einer Splenektomie nach Csendes et al. (2002) und Yu et al. (2006) jedoch nicht, auch wenn die Inzidenz von Lymphknotenmetastasen ansteigt. Shen et al. (2006) hingegen zeigten bzgl. der Auswirkungen von Transfusionen kontroverse Ergebnisse. Patienten mit einem Adenokarzinoms des Magens wurden gastrektomiert, zum Teil splenektomiert und transfundiert. Innerhalb der Gruppe der transfundierten Patienten entwickelten diejenigen nach erfolgter Splenektomie signifikant häufiger ein Rezidiv als die transfundierten milzerhaltend Operierten.

Eine mögliche Schlussfolgerung wäre, dass ein Milzerhalt bei postoperativ septischem Verlauf und eine Splenektomie jeweils eine ähnlich ausgeprägte Immunsuppression hervorrufen. Diese könnte in beiden Patientengruppen in eine verminderte Tumorzellabwehr mit erhöhten Rezidivraten münden und somit für ein verkürztes Überleben der Patienten verantwortlich sein. Ein signifikanter Unterschied im Langzeitüberleben zwischen milzerhaltend Operierten und Splenektomierten mit postoperativer Sepsis könnte sich aus diesem Grunde nicht gezeigt haben.

4.6 Langzeitüberleben

Splenektomie: Postoperative Sepsis ja versus nein

Um mögliche Faktoren die das Langzeitüberleben der Patienten zusätzlich beeinflussen nicht zu übersehen, wurden die Überlebenszeiten von Patienten nach Splenektomie bzw. mit Milzerhalt dem postoperativen Verlauf entsprechend verglichen und auf Gruppenunterschiede untersucht. Die theoretisch zu erwartenden signifikanten Überlebenszeitunterschiede zwischen den Patienten nach erfolgter Splenektomie, mit bzw. ohne postoperativ septischen Verlauf, zeigten sich nicht. Trotz des gleichzeitigen Einwirkens der negativen Einflüsse durch eine Splenektomie und einen postoperativ septischen Verlauf, war kein signifikanter Überlebensnachteil für diese Patientengruppe zu beobachten. Die Integration der eigenen Ergebnisse in bereits vorliegende Arbeiten anderer Autoren erscheint schwierig, da Überlebenszeitanalysen ähnlich zusammengestellter Patientengruppen bisher nicht veröffentlicht wurden. Sowohl die Auswirkungen einer Splenektomie, als auch eines postoperativen Infektes auf das Langzeitüberleben der Patienten und auf die Rezidivrate von Tumoren werden, wie bereits in vorangegangenen Kapiteln erwähnt, kontrovers diskutiert. Mögliche Wechselwirkungen zwischen einer Splenektomie/einem Milzerhalt und einem septischen Verlauf/nicht

septischen Verlauf und ihr möglicher Einfluss auf Überlebenszeiten wurden allerdings bisher nicht untersucht. Die Ergebnisse der eigenen Arbeit unterstützen die Schlussfolgerung, dass sich eine mögliche durch septische Komplikationen und Bluttransfusionen hervorgerufene Immunsuppression und eine damit einhergehende Verkürzung des Langzeitüberlebens, nur bei intakter Milz verstärkt auswirken können. Da sich alle Patienten, deren Daten in diese Überlebenszeitanalyse eingegangen sind, einer Splenektomie unterziehen mussten, bleibt dieser zusätzliche Effekt aus. Die Splenektomie bei Patienten mit postoperativer Sepsis könnte somit durch eine Verminderung des langfristigen immunsuppressiven Effektes protektiv wirken, sodass die postoperative Sepsis allein ohne intakte Milz das Langzeitüberleben dieser Patienten nicht signifikant verkürzt und der erwartete Überlebensnachteil ausbleibt. Die Untersuchungen auf Gruppenunterschiede zwischen den splenektomierten Patienten mit bzw. ohne postoperativ septischen Verlauf zeigten keine signifikanten Ergebnisse, sodass diese nicht zur weiteren Klärung der Resultate der Überlebenszeitanalyse herangezogen werden können.

4.7 Langzeitüberleben

Milzerhalt: Postoperative Sepsis ja versus nein

Innerhalb der Gruppe der milzerhaltend operierten Patienten zeigten diejenigen mit septischen Komplikationen, verglichen mit denjenigen ohne postoperativ septische Verläufe, ein signifikant kürzeres 5-Jahres-Überleben. Dieses Ergebnis unterstützt die Vermutung, dass die negativen Auswirkungen einer Sepsis im Sinne einer langfristigen Immunsuppression an eine erhaltene Milzfunktion gebunden sind. Die Patienten ohne postoperativ septischen Verlauf, scheinen hingegen langfristig von einer erhaltenen Milz zu profitieren. Unterschiede zwischen den Gruppen mit bzw. ohne postoperativ septischen Verlauf und Milzerhalt, die evtl. weitere Rückschlüsse erlauben würden, konnten nicht festgestellt werden. Bei der Integration der Ergebnisse in die vorliegende Literatur fiel auf, dass beispielsweise in den Arbeiten von Cuschieri et al. (1999) und von Griffith et al. (1995) ausschließlich ein Vergleich der Überlebenszeiten von Patienten nach einer Gastektomie, und jenen, die sich zusätzlich noch einer Splenektomie oder weiteren Organ(teil-)resektionen unterziehen mussten, erfolgte. Sie fanden für die Gruppe der milzerhaltend Operierten Überlebensvorteile. Die Auswirkungen septischer postoperativer Verläufe nach Milzerhalt wurden von oben genannten Autoren hingegen nicht untersucht. Der in der eigenen Arbeit nachgewiesene signifikante Überlebensnachteil für Patienten mit einem postoperativ septischen Verlauf und einer erhaltenen Milz unterstützt wiederum die Schlussfolgerung, dass beide Faktoren in Kombination vorliegen müssen um einen negativen Einfluss auf das Überleben der Patienten nehmen zu können.

4.8 Multivariate Analyse: Prognosefaktoren für das Langzeitüberleben

In den letzten Jahren wurden in zahlreichen Arbeiten mit Hilfe multivariater Analysen mögliche Prognosefaktoren für das Langzeitüberleben von Magenkarzinompatienten untersucht. Ziel dieser Untersuchungen war eine bessere Prognoseabschätzung, um so therapeutische Konsequenzen ableiten zu können. Aufgrund der generell sehr schlechten Prognose von nicht kurativ operablen Patienten erschien es sinnvoll, in die eigene Arbeit nur die Daten von Patienten nach einer R0-Resektion einfließen zu lassen. Die in den bisher veröffentlichten Analysen berücksichtigten möglichen Prognosefaktoren variieren sehr. Außerdem wurden nicht durchgehend die Daten bereits postoperativ verstorbener Patienten von den Analysen ausgeschlossen. Die Ergebnisse sind bei gleicher Faktorenauswahl, auch wenn nur die Daten R0-Resezierter untersucht werden, sehr unterschiedlich. So ergaben die von Msika et al. (2000) durchgeführten Untersuchungen, dass unter anderem das Tumorstadium und die Lokalisation des Tumors als unabhängige Prognosefaktoren für das Langzeitüberleben zu werten sind. Die Daten postoperativ verstorbener Patienten wurden ausgeschlossen. Der Tumorbefall regionärer Lymphknoten und die Invasionstiefe des Tumors waren nach Martin et al. (2002) unabhängige Prognosefaktoren, während ergänzende Organresektionen wie eine Splenektomie und postoperative Komplikationen keinen Einfluss hatten. Bei Yamamoto et al. (2004) fanden sich ebenfalls der Lymphknotenstatus und außerdem die Tumorgröße als entscheidende Faktoren. Die Eindringtiefe des Tumors, die Tumorlokalisation und eine Splenektomie oder Pankreatikosplenektomie hatten keinen Einfluss auf das Langzeitüberleben. Postoperative Todesfälle gingen in die Analysen ein (Yamamoto et al. 2004). Andererseits fanden sich in der Untersuchung von Griffith et al. (1995) die Splenektomie, der Lymphknotenstatus und die Invasionstiefe des Tumors als unabhängige Prognosefaktoren. Wie mit den Daten postoperativ Verstorbener umgegangen wurde, bleibt unklar. Roder et al. (1993) und Tsujimoto et al. (2009) fanden unter anderem in postoperativen Komplikationen einen unabhängigen Prognosefaktor für das Überleben kurativ operierter Magenkarzinompatienten.

In der eigenen Arbeit wurden bei der Durchführung der Regressionsanalyse nur die Daten R0-resezierter Patienten, unter Ausschluss der Daten postoperativ bereits Verstorbener, untersucht. Sie zeigte, dass eine durchgeführte Splenektomie, eine durchgemachte Sepsis, der Lymphknotenstatus und das Tumorstadium signifikante prognostische Faktoren für das Langzeitüberleben kurativ operierter Magenkarzinompatienten sind. Diese Ergebnisse sind mit denen der multivariaten Analysen von Msika et al. (2000), Griffith et al. (1995) und von Roder et al. (1993) direkt vergleichbar, da in denen von ihnen angefertigten Untersuchungen ebenfalls nur die Daten R0-resezierter Magenkarzinompatienten eingeschlossen und die der bereits postoperativ verstorbenen Patienten

ausgeschlossen wurden. Mit den Ergebnissen der genannten Autoren übereinstimmend, fanden sich in der eigenen Arbeit, der Lymphknotenstatus, das zum Teil daraus resultierende Tumorstadium, eine durchgeführte Splenektomie und das Auftreten einer postoperativen Sepsis, als unabhängige prognostische Faktoren für das Langzeitüberleben kurativ resezierter Magenkarzinompatienten. In die Analysen von Roder et al. (1993) und Griffith et al. (1995) ging noch die Invasionstiefe des Tumors als Variable ein und wurde als unabhängiger prognostischer Faktor gewertet. Da das in die Analyse der eigenen Arbeit eingebrachte Tumorstadium, neben dem Lymphknotenstatus auch unmittelbar von der Invasionstiefe des Tumors als Variable abhängt, werden das Tumorstadium und die Invasionstiefe als ähnlich starke Einflussfaktoren betrachtet. Die Auswirkungen der in die Untersuchung von Roder et al. (1993) eingebrachten Variable der postoperativen Komplikationen scheinen, mit dem in der vorliegenden Arbeit untersuchten Einfluss der postoperativen Sepsis vergleichbar zu sein. Beide Variablen wurden als unabhängige prognostische Faktoren gewertet. Die postoperativen Komplikationen beinhalten die hier einzeln untersuchte Variable Sepsis.

In der eigenen Arbeit zeigten die Patienten nach überstandener Sepsis im Vergleich zu den Patienten ohne postoperativ septischen Verlauf einen Überlebensnachteil ohne statistische Signifikanz. Ein negativer Einfluss der Sepsis auf das Langzeitüberleben der Betroffenen scheint dennoch vorhanden zu sein. Die Ergebnisse der Regressionsanalyse unterstützen diese Vermutung. Der kontrovers diskutierte negative Einfluss einer Splenektomie auf die Überlebensraten, konnte in dieser Arbeit mit Hilfe der multivariaten Analyse bestätigt werden. Beide untersuchten Variablen wurden als voneinander unabhängige prognostische Faktoren für das Langzeitüberleben kurativ resezierter Magenkarzinompatienten gewertet.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass in der eigenen Arbeit einerseits Patienten mit postoperativ septischem Verlauf und erhaltener Milz und andererseits Patienten ohne postoperative Sepsis und Splenektomie signifikante Nachteile im Überleben zeigen. Der postoperative septische Verlauf in Verbindung mit einem Milzerhalt und die Splenektomie ohne postoperative Sepsis scheinen jeweils im Verlauf eine nachhaltige Schwächung des Immunsystems zu bewirken. Im Rahmen einer Sepsis sind die negativen Auswirkungen auf das Überleben an eine erhaltene Milzfunktion gebunden. Bei Patienten ohne Infektionen im postoperativen Verlauf scheinen neben der Splenektomie, die in dieser Population festgestellten Gruppenunterschiede entscheidende Faktoren zu sein, die das Langzeitüberleben verkürzen. Das Ergebnis der multivariaten Analyse unterstützt wiederum die Vermutung, dass sich sowohl eine Sepsis als auch eine Splenektomie negativ auf das Überleben der Patienten auswirken. Von einer routinemäßigen

Splenektomie bei der operativen Therapie von Magenkarzinompatienten sollte abgesehen werden. Um das Ausmaß der Beeinträchtigung des Immunsystems nach einer Sepsis und nach einer Splenektomie zu erfassen, sind weitere Studien nötig, die über einen längeren postoperativen Zeitraum immunologische Parameter erfassen. Für diese Untersuchungen wäre es wünschenswert, die Patienten nach den in der eigenen Arbeit vorgegebenen Kriterien auszuwählen.

5 Zusammenfassung

Das Magenkarzinom ist trotz sinkender Inzidenz weiterhin eine der häufigsten bösartigen Erkrankungen mit einer sehr hohen tumorassoziierten Sterblichkeit. Nach kurativer Operation beträgt die 5-Jahresüberlebensrate nur 25%. Für Patienten, die an einem Magenkarzinom operiert werden, ist das Risiko, einen komplizierten postoperativen Verlauf zu entwickeln, aufgrund der ausgedehnten chirurgischen Eingriffe und der häufig vorliegenden Komorbiditäten sehr hoch. Septische Krankheitsverläufe und daraus resultierende Organdysfunktionen gehören zu diesen gefürchteten Komplikationen und sind auf chirurgischen Intensivstationen die häufigsten Todesursachen dieser Patienten. Die Auswirkungen auf die Funktion des Immunsystems und in der Folge auf das Langzeitüberleben der Patienten wurden für Magenkarzinompatienten bisher nur von Tsujimoto et al. (2009) untersucht und ergaben, dass ein postoperativer Infekt das Langzeitüberleben kurativ operierter Magenkarzinompatienten signifikant verkürzt. Ursächlich vermuteten sie einen aktivierenden Einfluss von Mediatoren und Bakterienbestandteilen (z.B. verschiedene Interleukine, Lipopolysaccharide) auf die Tumorzellproliferation, die durch die Infektion wirksam werden. Die Folgen einer im Rahmen der kurativen Resektion des Magenkarzinoms durchgeführten Splenektomie wurden im Gegensatz dazu vielfach untersucht und kontrovers diskutiert. Es stellt sich die Frage, inwieweit der postoperative Verlauf (Sepsis ja/nein) allein und in Verbindung mit einer Splenektomie oder einem Milzerhalt das Langzeitüberleben kurativ operierter Magenkarzinompatienten beeinflusst.

Dazu wurden die Daten von 505 Patienten, die an einem Magenkarzinom erkrankten und von 1992 bis 2002 chirurgisch behandelt wurden, für eine retrospektive Analyse genutzt. Bei 243 dieser Patienten waren eine Stadieneinteilung und eine R0-Resektion des Tumors möglich. Für alle Patienten wurden die soziodemographischen, histopathologischen, operativen und postoperativen Daten erhoben und dem postoperativen Verlauf (Sepsis ja/nein) und einer erfolgten Splenektomie bzw. einem Milzerhalt entsprechend, mittels Fishers exaktem Test, Chi²-Test und t-Test auf Gleichheit getestet. Durch Adjustierung nach Bonferroni wurden die jeweiligen Signifikanzniveaus festgelegt. Die anschließend durchgeführten Überlebenszeitanalysen erfolgten nach der Kaplan-Meier-Methode. Als Signifikanzniveau wurde ein α von .05 festgelegt. Anschließend wurde eine multivariate Analyse (Cox-Regression) angefertigt, um die Prädiktoren mit dem größten Einfluss auf das Überleben zu finden. Als Signifikanzniveau wurde wiederum ein α von .05 festgelegt.

In den durchgeführten Überlebenszeitanalysen zeigten die Patienten mit septischen Komplikationen nach kurativen Magenkarzinomoperationen die Tendenz zu einem

schlechteren Langzeitüberleben, ohne jedoch eine statistische Signifikanz zu erreichen. Die in der Arbeit von Tsujimoto et al. (2009) vorhandenen Gruppenunterschiede zwischen den Patienten mit und ohne postoperativen Infekt bzgl. Tumorstadium und Gastrektomie/Magenteilresektion könnten dafür verantwortlich sein, dass sich die Ergebnisse im Langzeitüberleben zugunsten der Patienten ohne Infekt, signifikant unterscheiden. Die in der eigenen Arbeit vorliegenden Gruppenunterschiede zwischen den Patienten mit bzw. ohne septischen Verlauf (Tumorlokalisation, Splenektomie/Milzerhalt, Dauer der Operation, Menge transfundierter Erythrozytenkonzentrate) lassen negative Auswirkungen auf das Langzeitüberleben der Patienten mit septischen Komplikationen erwarten. Eine signifikante Verkürzung der Überlebenszeiten war jedoch nicht zu beobachten. Somit wird deutlich, dass neben einer postoperativen Sepsis und den bereits aufgeführten Gruppenunterschieden, weitere Faktoren das Überleben der Betroffenen entscheidend beeinflussen können. Dazu gehören, den Ergebnissen der eigenen Arbeit entsprechend, eine Splenektomie bzw. ein Milzerhalt in Verbindung mit dem postoperativen Verlauf (Sepsis ja/nein). Die Funktion des Immunsystems wird sowohl durch eine Sepsis als auch durch eine Splenektomie empfindlich gestört. Die Ergebnisse der eigenen Arbeit zeigen einerseits, dass die negativen Auswirkungen einer Sepsis auf das Überleben an eine erhaltene Milzfunktion gebunden sind, obwohl bisher angenommen wurde, dass eine Milz für ein effizient arbeitendes Immunsystem notwendig ist. Andererseits belegen die eigenen Ergebnisse, dass eine Splenektomie mit einem unkomplizierten postoperativen Verlauf, am ehesten über eine Schwächung der Tumorzellabwehr, einen negativen Einfluss auf das Langzeitüberleben der Betroffenen nimmt. So zeigten Patienten mit postoperativ septischem Verlauf und erhaltener Milz im Vergleich zu jenen mit gleichem postoperativen Verlauf und Splenektomie signifikante Nachteile im Überleben. Die Patienten ohne postoperative Sepsis und Splenektomie lebten signifikant kürzer als jene ohne Sepsis und Milzerhalt. Für die Patienten ohne postoperativ septische Komplikationen scheinen, neben der Splenektomie, die in dieser Population festgestellten Gruppenunterschiede (Tumorstadium, Tumorlokalisation, Operation am Magen) die jeweils zugunsten der milzerhaltend Operierten ausfielen, entscheidende Faktoren zu sein, die das Langzeitüberleben der splenektomierten Patienten zusätzlich verkürzen. Im Verlauf scheint sowohl nach einer postoperativen Sepsis und Milzerhalt, als auch ohne postoperative Sepsis aber Splenektomie, eine nachhaltige Schwächung des Immunsystems vorzuliegen. Die Tumorzellabwehr könnte dadurch beeinträchtigt sein und erhöhte Rezidivraten mit verkürztem Langzeitüberleben zur Folge haben. Das Ergebnis der multivariaten Analyse unterstützt wiederum die Vermutung, dass eine Sepsis und eine Splenektomie unabhängig voneinander negative Auswirkungen auf das Überleben der Patienten haben.

6 Anhang

Anhang 1

KLINIKUM AN DER CHRISTIAN-ALBRECHTS-UNIVERSITÄT

KLINIK FÜR ALLGEMEINE CHIRURGIE UND THORAXCHIRURGIE

DIREKTOR: PROF. DR. B. KREMER

Klinik für Allgemeine Chirurgie und Thoraxchirurgie, Arnold-Heller-Str. 7, D - 24105

DATUM: 30.04.02

Dr. V. Kahlke

TELEFON: 0431/597-0

DURCHWAHL: 0431/597-4481

persönlich - vertraulich!

Sehr geehrte Frau Kollegin, sehr geehrter Herr Kollege,

im Rahmen des Modellversuches "Operative Onkologie" möchten wir um Ihre Hilfe und Unterstützung hinsichtlich der Ergebnisse der Tumornachsorgeuntersuchungen der bei uns operierten Patienten bitten.

In diesem Zusammenhang führen wir außerdem eine Lebensqualitätserhebung bei den Patienten durch, für die den betroffenen Patienten ein Fragebogen zugesandt wird. Diese Befragung dient der Qualitätssicherung und wir hoffen, nach Durchführung des Projektes die Patientenversorgung an unserer Klinik weiter verbessern zu können. Für detaillierte Informationen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung (Dr. V. Kahlke, Tel. Nr. 0431/597-4481). Wir würden uns freuen, wenn Sie diesen Zettel vollständig ausgefüllt an uns zurücksenden.

Patient/in:

geboren am:

- lebt und ist rezidivfrei, letzter Nachsorgetermin: _____ / _____ / _____
- Diagnose durch: klinische Untersuchung CT Sonographie
 Endoskopie andere _____
- lebt und hat: ein Lokalrezidiv, bekannt seit: _____ / _____ / _____
 Fernmetastasen, bekannt seit: _____ / _____ / _____
- in folgenden Organen: Leber Lunge
 andere _____
- Diagnose durch: klinische Untersuchung CT Sonographie
 Endoskopie andere _____
- ist verstorben, Sterbedatum: _____ / _____ / _____
- Todesursache ist das Tumorleiden
 anderes _____

Vielen Dank für Ihre Mühe!

Mit freundlichen Grüßen

Anhang 2

Testübersicht**Sepsis ja versus Sepsis nein**Tabelle 11: Variablen­gruppe 1 (Chi² bzw. Fishers Exakte Tests)

Variable	Test	α	p	Signifik.
Tumorstadien	Chi ²	α/8=.025	.900	n.s.
Tumorlokalisation	Fishers Exakte Tests	α=.20 α/5=.04	proximales Drittel .038 mittleres Drittel .718 distales Drittel .162 Anastomose .398 Linitis plastica .357	s. n.s. n.s. n.s. n.s.
Magen(-teil)resektion	Fishers Exakter Test	α/8=.025	.719	n.s.
Lymphadenektomie	Fishers Exakter Test	α/8=.025	.815	n.s.
Splenektomie	Fishers Exakter Test	α=.20	.029	s.
Grading nach Broder	Chi ²	α/8=.025	.053	n.s.
Laurén-Klassifikation	Chi ²	α/8=.025	.646	n.s.
Geschlechter	Fishers Exakter Test	α/8=.025	.082	n.s.

Tabelle 12: Variablen­gruppe 2 (t-Tests)

Variable	Test	α	p	Signifik.
Operationsdauer	t-Test	α/8=.025	.020	s.
EK-Menge	t-Test	α/8=.025	.010	s.

EK-Menge = Erythrozytenkonzentratmenge, Signifik. = Signifikanz, n.s. = nicht signifikant, s. = signifikant

Anhang 3

Testübersicht**Sepsis ja: Splenektomie versus Milzerhalt**Tabelle13: Variablen­gruppe 1 (Chi² bzw. Fishers Exakte Tests)

Variable	Test	α	p	Signifik.
Tumorstadien	Fishers Exakte Tests	$\alpha/15=.013$	Stadium Ia+Ib .765 Stadium II .503 Stadium IIIa+IIIb .713 Stadium IV 1.0	n.s. n.s. n.s. n.s.
Tumorlokalisation	Fishers Exakte Tests	$\alpha=.20$ $\alpha/4=.05$	proximales Drittel .227 mittleres Drittel .329 distales Drittel .509 Anastomose .398 Linitis plastica 1.0	n.s. n.s. n.s. n.s. n.s.
Magen(teil)resektion	Fishers Exakter Test	$\alpha/15=.013$.041	n.s.
Lymphadenektomie	Fishers Exakter Test	$\alpha/15=.013$	1.0	n.s.
Grading nach Broder	Fishers Exakte Tests	$\alpha/15=.013$	G1 1.0 G2 1.0 G3 1.0	n.s. n.s. n.s.
Laurén-Klassifikation	Fishers Exakte Tests	$\alpha/15=.013$	intestinaler Typ .479 diffuser Typ .473 Mischtyp 1.0	n.s. n.s. n.s.
Geschlechter	Fishers Exakter Test	$\alpha/15=.013$	1.0	n.s.

Tabelle 14: Variablen­gruppe 2 (t-Tests)

Variable	Test	α	p	Signifik.
Operationsdauer	t-Test	$\alpha/15=.013$.257	n.s.
EK-Menge	t-Test	$\alpha/15=.013$.569	n.s.

EK-Menge = Erythrozytenkonzentratmenge, Signifik. = Signifikanz, n.s. = nicht signifikant, s. = signifikant

Anhang 4

Testübersicht**Sepsis nein: Splenektomie versus Milzerhalt**Tabelle 15: Variablengruppe 1 (Chi² bzw. Fishers Exakte Tests)

Variable	Test	α	p	Signifik.
Tumorstadien	Fishers Exakte Tests	$\alpha/11=.018$	Stadium Ia+Ib .001 Stadium II .610 Stadium IIIa+IIIb .162 Stadium IV .001	s. n.s. n.s. s.
Tumorlokalisation	Fishers Exakte Tests	$\alpha=.20$ $\alpha/5=.04$	proximales Drittel .005 mittleres Drittel .333 distales Drittel .000 Anastomose .700 Linitis plastica .457	s. n.s. s. n.s. n.s.
Magen(teil)resektion	Fishers Exakter Test	$\alpha/11=.018$.000	s.
Lymphadenektomie	Fishers Exakter Test	$\alpha/11=.018$.832	n.s.
Grading nach Broder	Chi ²	$\alpha/11=.018$.155	n.s.
Laurén-Klassifikation	Chi ²	$\alpha/11=.018$.144	n.s.
Geschlechter	Fishers Exakter Test	$\alpha/11=.018$.021	n.s.

Tabelle 16: Variablengruppe 2 (t-Tests)

Variable	Test	α	p	Signifik.
Operationsdauer	t-Test	$\alpha/11=.018$.807	n.s.
EK-Menge	t-Test	$\alpha/11=.018$.026	n.s.

EK-Menge = Erythrozytenkonzentratmenge, Signifik. = Signifikanz, n.s. = nicht signifikant, s. = signifikant

Anhang 5

Testübersicht**Splenektomie: Sepsis ja versus Sepsis nein**Tabelle17: Variablengruppe 1 (Chi² bzw. Fishers Exakte Tests)

Variable	Test	α	p	Signifik.
Tumorstadien	Chi ²	$\alpha/8=.025$.304	n.s.
Tumorlokalisation	Fishers Exakte Tests	$\alpha=.20$ $\alpha/5=.04$	proximales Drittel .333 mittleres Drittel .209 distales Drittel .762 Anastomose .601 Linitis plastica .569	n.s. n.s. n.s. n.s. n.s.
Magen(-teil)resektion	Fishers Exakter Test	$\alpha/8=.025$.416	n.s.
Lymphadenektomie	Fishers Exakter Test	$\alpha/8=.025$.733	n.s.
Grading nach Broder	Chi ²	$\alpha/8=.025$	G1 .273 G2 .261 G3 .598	n.s. n.s. n.s.
Laurén-Klassifikation	Chi ²	$\alpha/8=.025$.662	n.s.
Geschlechter	Fishers Exakter Test	$\alpha/8=.025$.030	n.s.

Tabelle 18: Variablengruppe 2 (t-Tests)

Variable	Test	α	p	Signifik.
Operationsdauer	t-Test	$\alpha/8=.025$.366	n.s.
EK-Menge	t-Test	$\alpha/8=.025$.173	n.s.

EK-Menge = Erythrozytenkonzentratmenge, Signifik. = Signifikanz, n.s. = nicht signifikant, s. = signifikant

Anhang 6

Testübersicht**Milzerhalt: Sepsis ja versus Sepsis nein**Tabelle 19: Variablen­gruppe 1 (Chi² bzw. Fishers Exakte Tests)

Variable	Test	α	p	Signifik.
Tumorstadien	Fishers Exakte Tests	α/15=.013	Stadium Ia+Ib .813 Stadium II .594 Stadium IIIa+IIIb .773 Stadium IV .245	n.s. n.s. n.s. n.s.
Tumorlokalisation	Fishers Exakte Tests	α=.20 α/5=.04	proximales Drittel .221 mittleres Drittel .601 distales Drittel .156 Anastomose .527 Linitis plastica 1.0	n.s. n.s. n.s. n.s. n.s.
Magen(teil)resektion	Fishers Exakter Test	α/15=.013	1.0	n.s.
Lymphadenektomie	Fishers Exakter Test	α/15=.013	1.0	n.s.
Grading nach Broder	Chi ²	α/15=.013	G1 1.0 G2 .077 G3 .085	n.s. n.s. n.s.
Laurén-Klassifikation	Fishers Exakte Tests	α/15=.013	intestinaler Typ .590 diffuser Typ .585 Mischtyp 1.0	n.s. n.s. n.s.
Geschlechter	Fishers Exakter Test	α/15=.013	.615	n.s.

Tabelle 20: Variablen­gruppe 2 (t-Tests)

Variable	Test	α	p	Signifik.
Operationsdauer	t-Test	α/15=.013	.018	n.s.
EK-Menge	t-Test	α/15=.013	.067	n.s.

EK-Menge = Erythrozytenkonzentratmenge, Signifik. = Signifikanz, n.s. = nicht signifikant, s. = signifikant

Anhang 7

Tabelle 21: Tumorstadium, Tumorlokalisation

	Sepsis ja			Sepsis nein			Sepsis ja vs. nein	Sepsis ja vs. nein
	Splenek. (n=24)	Milzerh. (n=21)	p	Splenek. (n=70)	Milzerh. (n=128)	p	Splenek. p	Milzerh. p
Tumorstadium								
IA	1 (4.2%)	3 (14.3%)	.765 (n.s.)	7 (10.0%)	32 (25.0%)	.001 (s.)		.813 (n.s.)
IB	7 (29.2%)	5 (23.8%)		6 (8.6%)	23 (18.0%)			
II	7 (29.2%)	4 (19.0%)	.503 (n.s.)	16 (22.9%)	35 (27.3%)	.610 (n.s.)	.304 (n.s.)	.594 (n.s.)
IIIA	3 (12.5%)	5 (23.8%)		12 (17.1%)	22 (17.2%)			.773 (n.s.)
IIIB	1 (4.2%)	-	.713 (n.s.)	9 (12.8%)	4 (3.1%)	.162 (n.s.)		
IV	5 (20.8%)	4 (19.0%)	1.0 (n.s.)	20 (28.6%)	12 (9.4%)	.001 (s.)		.245 (n.s.)
Tumorlokalisation								
Anastomose	2 (8.3%)	1 (4.8%)	1.0 (n.s.)	3 (4.3%)	4 (3.1%)	.700 (n.s.)	.601 (n.s.)	.527 (n.s.)
Linitis plast.	-	-	-	4 (5.7%)	4 (3.1%)	.457 (n.s.)	.569 (n.s.)	1.0 (n.s.)
proxim./3	12 (50.0%)	6 (28.6%)	.227 (n.s.)	25 (35.7%)	22 (17.2%)	.005 (s.)	.333 (n.s.)	.221 (n.s.)
mittleres/3	5 (20.8%)	6 (28.6%)	.509 (n.s.)	25 (35.7%)	36 (28.1%)	.333 (n.s.)	.209 (n.s.)	.601 (n.s.)
distales/3	5 (20.8%)	6 (28.6%)	.509 (n.s.)	12 (17.1%)	60 (46.9%)	.000 (s.)	.762 (n.s.)	.156 (n.s.)
nicht bekannt*	-	1 (4.8%)	-	1 (1.4%)	2 (1.6%)	-	-	-

Anzahl der Patienten (Prozent in Bezug auf die unterschiedlichen Grundgesamtheiten), n.s. = nicht signifikant, **s** = **signifikant**, p = p (zweiseitig), Linitis plast. = Linitis plastica, proxim./3 = proximales/3, Splenek. = Splenektomie, Milzerh. = Milzerhalt, * Diese Patienten gingen nicht in die Tests ein.

Anhang 8

Tabelle 22: Tumorhistologie, Operation am Magen, Lymphadenektomie

	Sepsis ja			Sepsis nein			Sepsis ja vs. nein	Sepsis ja vs. nein
	Splenek. (n=24)	Milzerh. (n=21)	p	Splenek. (n=70)	Milzerh. (n=128)	p	Splenek. p	Milzerh. p
Tumorhistologie								
Klassifikation nach Lauren								
int. Typ	7 (29.2%)	10 (47.6%)	.479 (n.s.)	19 (27.1%)	50 (39.1%)	.144 (n.s.)	.662 (n.s.)	.590 (n.s.)
diff. Typ	7 (29.2%)	5 (23.8%)	.473 (n.s.)	27 (38.6%)	40 (31.3%)			.585 (n.s.)
Mischtyp	1 (4.2%)	1 (4.8%)	1.0 (n.s.)	7 (10.0%)	7 (5.5%)			1.0 (n.s.)
nicht bekannt*	9 (37.5%)	5 (23.8%)	-	17 (24.3%)	31 (24.2%)			-
Grading nach Broder								
G1	2 (8.3%)	1 (4.8%)	1.0 (n.s.)	2 (2.9%)	7 (5.5%)	.155 (n.s.)	.273 (n.s.)	1.0 (n.s.)
G2	3 (12.5%)	3 (14.3%)	1.0 (n.s.)	17 (24.3%)	45 (35.2%)			.077 (n.s.)
G3	19 (79.2%)	16 (76.2%)	1.0 (n.s.)	50 (71.4%)	74 (57.8%)			.085 (n.s.)
nicht bekannt*	-	1 (4.8%)	-	1 (1.4%)	2 (1.6%)			-
Operation am Magen								
Gastrek.	21 (87.5%)	12 (57.1%)	.041 (n.s.)	65 (92.9%)	72 (56.3%)	.000 (s.)	.416 (n.s.)	1.0 (n.s.)
sub. Res.	3 (12.5%)	9 (42.9%)		5 (7.1%)	56 (43.8%)			
Lymphadenektomie								
DI	4 (16.7%)	3 (14.3%)	1.0 (n.s.)	9 (12.9%)	19 (14.8%)	.832 (n.s.)	.733 (n.s.)	1.0 (n.s.)
DII	20 (83.3%)	18 (85.7%)		61 (87.1%)	109 (85.2%)			

Anzahl der Patienten (Prozent in Bezug auf die unterschiedlichen Grundgesamtheiten), n.s.=nicht signifikant, **s=signifikant**, p = p (zweiseitig), int. Typ = intestinaler Typ, diff. Typ = diffuser Typ, Gastrekt. = Gastrektomie, sub. Res. = subtotale Resektion, Splenek. = Splenektomie, Milzerh. = Milzerhalt, * Diese Patienten gingen nicht in die Tests ein.

Anhang 9

Tabelle 23: Geschlechter

	Sepsis ja			Sepsis nein			Sepsis ja vs. nein	Sepsis ja vs. nein
	Splenek. (n= 24)	Milzerh. (n=21)	p	Splenek. (n= 70)	Milzerh. (n=128)	p	Splenek. p	Milzerh. p
Geschlechter								
Frauen	5 (20.8%)	5 (23.8%)	1.0 (n.s.)	33 (47.1%)	39 (30.5%)	.021 (n.s.)	.030 (n.s.)	.615 (n.s.)
Männer	19 (79.2%)	16 (76.2%)		37 (52.9%)	89 (69.5%)			

Anzahl der Patienten (Prozent in Bezug auf die Grundgesamtheit), n.s. = nicht signifikant, p = p (zweiseitig), Splenek. = Splenektomie, Milzerh. = Milzerhalt *Diese Patienten gingen nicht in die Tests ein.

Anhang 10

Tabelle 24: Operationsdauer, intraoperativ transfundierte EK-Menge

	Sepsis ja							Sepsis nein							Sepsis ja vs. nein	Sepsis ja vs. nein
	Splenektomie (n = 24)			Milzerhalt (n = 21)				p	Splenektomie (n = 70)			Milzerhalt (n = 128)				p
	Min	Max	M ±s	Min	Max	M ±s	Min		Max	M ±s	Min	Max	M ±s	p	p	
Operationsdauer min.	230	480	350.0 ±75.5	235	575	380.7 ±99.7	.257 (n.s.)	180	585	333.4 ±77.5	130	670	330.4 ±87.9	.807 (n.s.)	.366 (n.s.)	.018 (n.s.)
EK-Menge ml (intraoperativ)	0	3000	975.0 ±649.9	0	2500	857.1 ±718.0	.569 (n.s.)	0	2400	785.0 ±562.0	0	2500	588.3 ±602.8	.026 (n.s.)	.173 (n.s.)	.067 (n.s.)

min. = Minuten, EK-Menge ml = transfundierte Erythrozytenkonzentratmenge in Milliliter, Min = Minimum, Max = Maximum, M = Mittelwert, ±s = Standardabweichung, p = p (zweiseitig), n.s. = nicht signifikant

7 Literaturverzeichnis

Abraham E (1991)

Physiologic stress and cellular ischemia : Relationship to immunosuppression and susceptibility to infection.

Crit Care Med 19:613-618

Adachi Y, Kamakura T, Mori M, Maehara Y, Sugimachi K (1994)

Role of lymph node dissection and splenectomy in node-positive gastric carcinoma.

Surgery 116:837-841

American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis (1996).

Crit Care Med 20:864-874

Balk RA (2000a)

Severe sepsis and septic shock.

Crit Care Clin 16:179-192

Balk RA (2000b)

Pathogenesis and management of multiple organ dysfunction or failure in severe sepsis and septic shock.

Crit Care Clin 16:337-352

Baue AE (1996)

MOF/MODS, SIRS: An update.

Shock 6:S1-S5

Baue AE, Durham R, Faist E (1998)

Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS), Multiple Organ Dysfunction Syndrome (MODS), Multiple Organ Failure (MOF): Are we winning the battle?

Shock 10:79-89

Bone RC (1992)

Toward an epidemiology and natural history of SIRS.

Jama 268:3452-3455

Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA (1997)

Sepsis: A new hypothesis for pathogenesis of the disease process.

Chest 112:235-243

Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, van de Velde CJ (1999)

Extended lymph-node dissection for gastric cancer. Dutch Gastric Cancer Group.

N Engl J Med 340:908-914

Catalano V, Labianca R, Beretta GD, Gatta G, de Braud F, Van Cutsem E (2009)

Gastric cancer.

Article in press: Crit Rev Oncol Hematol., doi:10.1016/j.critrevonc.2009.01.00

Csendes A, Burdiles P, Rojas J, Braghetto I, Diaz JC, Maluenda F (2002)

A prospective randomized study comparing D2 total gastrectomy versus D2 total gastrectomy plus splenectomy in 187 patients with gastric carcinoma.

Surgery 131(4):401-407

Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, Scarffe JH, Lofts FJ, Falk SJ, Iveson TJ, Smith DB, Langley RE, Verma M, Weeden S, Chua YJ (2006)

Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastrooesophageal cancer.

N Engl J Med 355(1):11-20

Cuschieri A, Weeden S, Fielding J, Bancewicz J, Craven J, Joypail V, Sydes M, Fayers P (1999)

Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: Long term results of the MRC randomised surgical trial.

Br J Cancer 79:1522-1530

Davis CJ, Ilstrup DM, Pemperton JH (1988)

Influence of splenectomy on survival rate of patients with colorectal cancer.

Am J Surg 155:173-179

Docherty JG, McGregor JR, Akyol AM, Murray GD, Galloway DJ (1995)

Comparison of manually constructed and stapled anastomoses in colorectal surgery.

Ann Surg 221:176-184

Dürig M (2001): Milz. In: Kremer B, Henne-Bruns D, Dürig M (Hrsg.): Chirurgie, 1. Aufl., S. 573-588, Georg Thieme Verlag, Stuttgart

Erturk S, Ersan Y, Cicek Y, Dogusoy G, Senocak M (2003)

Effect of simultaneous splenectomy on the survival of patients undergoing curative gastrectomy for proximal gastric carcinoma.

Surg Today 33:254-258

Fong Y, Karpeh M, Mayer K, Brennan MF (1994)

Association of perioperative transfusions with poor outcome in resection of gastric adenocarcinoma.

Am J Surg 167: 256-260

Fuchs CS, Mayer RJ (1995)

Gastric carcinoma.

N Engl J Med 333:32-41

Fucini C, Bandettini L, D'Elia M, Filippini F, Herd-Smith A (1985)

Are postoperative fever and/or septic complications prognostic factors in colorectal cancer resected for cure?

Dis Colon Rectum 28:94-95

Fujita S, Teramoto T, Watanabe M, Kodaira S, Kitajima M (1993)

Anastomotic leakage after colorectal cancer surgery: A risk factor for recurrence and poor prognosis.

Jpn J Clin Oncol 23:299-302

Gallardo-Rincón D, Oñate-Ocaña LF, Caldillero-Ruiz G (2000)

Neoadjuvant chemotherapy with P-ELF (cisplatin, etoposide, leucovorin, 5-fluorouracil) followed by radical resection in patients with initially unresectable gastric adenocarcinoma: a phase II study.

Ann Surg Oncol 7(1):45-50

Gardovskis J, Horstmann O, Ohmann C, Verreet PR, Yang Q, Wlasak R, Bosing N, Borchard F, Röher HD (1995)

Prognostische Faktoren beim kurativ resezierten Magenkarzinom. Eine uni- und multivariate Analyse.

Langenbecks Arch Chir 380: 75-81

Goldstone AR, Quirke P, Dixon MF (1996)

Helicobacter pylori infection and gastric cancer.

J Pathol 179:129-137

Griffith JP, Sue-Ling HM, Martin I, Dixon MF, McMahon MJ, Axon ATR, Johnston D (1995)

Preservation of the spleen improves survival after radical surgery for gastric cancer.

Gut 36:684-690

Heidecke CD, Weighardt H, Hensler T, Bartels H, Holzmann B (2000)

Immunparalyse von T-Lymphocyten und Monocyten in der postoperativen abdominalen Sepsis. Korrelation von Immunfunktion mit Überleben.

Chirurg 71:159-165

Hundahl S, Phillips J, Menck H (2000)

The National Cancer Data Base report on poor survival of U.S. gastric carcinoma patients treated with gastrectomy, 5th edn. American Joint Committee on Cancer staging, proximal disease and the "different disease" hypothesis.

Cancer 88:921-932

Ichikawa D, Kurioka H, Yamaguchi T, Koike H, Okamoto K, Otsuji E, Shirono K, Shioaki Y, Ikeda E, Mutoh F, Yamagishi H (2004)

Postoperative complications following gastrectomy for gastric cancer during the last decade.

Hepatogastroenterology 51:613-617

Janunger KG, Hafström L, Glimelius B (2002)

Chemotherapy in gastric cancer: a review and updated meta-analysis.

Eur J Surg 168(11):597-608.

Kahlke V, Schafmayer C, Schniewind B, Seegert D, Schreiber S, Schröder J (2004)

Are postoperative complications genetically determined by TNF- β NcoI gene polymorphism?

Surgery 135(4):365-373

- Kanemitsu K, Kawasaki K, Nakamura M, Li D, Yasuda T, Kuroda D, Yokozaki H, Kamigaki T, Kuroda Y (2007)
MSI is frequently recognized among gastric cancer patients with a family history of cancer.
Hepatogastroenterology 54: 2410-2414
- Keighley MRB (2003)
Gastrointestinal cancers in Europe.
Aliment Pharmacol Ther 18 (Suppl.3): 7-30
- Krebsregister Schleswig-Holstein 2001
- Kressner U, Graf W, Mahteme H, Pählman L, Glimelius B (2002)
Septic complications and prognosis after surgery for rectal cancer.
Dis Colon Rectum 45: 316-321
- Kujath P, Eckmann C, Broll R, Woltmann A, Hohlbach G (1995)
Carcinoma of the gastric stump. Diagnosis, surgical procedure and prognosis.
Langenbecks Arch Chir 380: 108-114
- Kyriazanos ID, Tachibana M, Yoshimura H, Kinugasa S, Dhar DK, Nagasue B (2002)
Impact of splenectomy on the early outcome after oesophagectomy for squamous cell carcinoma of the oesophagus.
EJSO 28: 113-119
- Laurén P.: The two histological main types of gastric carcinoma: Diffuse and so-called intestinal type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification.
Acta. Pathol. Microbiol. Scand. 64: 31-43 (1965)
- Leonhardt Helmut, Histologie, Zytologie und Mikroanatomie des Menschen, Herausgeber: Leonhardt, 8. Auflage 1990, Autor: Leonhardt Helmut, Kapitel Blut, blutbildende Organe und freie Zellen des Bindegewebes (Abwehrsysteme), Lymphatische Organe, S. 181-197, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York
- Levine JH, Durham RM, Moran J, Baue A (1996)
Multiple Organ Failure: Is it disappearing?
World J Surg 20: 471-473

Maehara Y, Moriguchi S, Kakeji Y, Orita H, Haraguchi M, Korenaga D, Sugimachi K (1991)
Prognostic factors in adenocarcinoma in the upper one-third of the stomach.
Surg Gynecol Obstet 173:223-226

Martin RC 2nd, Jaques DP, Brennan MF, Karpeh M (2002)
Extended local resection for advanced gastric cancer: Increased survival versus increased morbidity.
Ann Surg 236(2):159-165

Miki C, Hiro J, Ojima E, Inoue Y, Mohri Y, Kusunoki M (2006)
Perioperative allogeneic blood transfusion, the related cytokine response and long-term survival after potentially curative resection of colorectal cancer.
Clin Oncol (R Coll Radiol) 18(1):60-66

Msika S, Benhamiche AM, Jouve JL, Rat P, Faivre J (2000)
Prognostic factors after curative resection for gastric cancer. A population-based study.
Eur J Cancer 36:390-396

Nakajima T, Kinoshita T, Nashimoto A, Sairenji M, Yamaguchi T, Sakamoto J, Fujiya T, Inada T, Sasako M, Ohashi Y; National Surgical Adjuvant Study of Gastric Cancer Group (2007)
Randomized controlled trial of adjuvant uracil-tegafur versus surgery alone for serosa-negative, locally advanced gastric cancer.
Br J Surg 94(12):1468-1476

Nowacki MP, Szymendera JJ (1983)
The strongest prognostic factors in colorectal carcinoma.
Dis Colon Rectum 26:263-268

Okuno K, Tanaka A, Shigeoka H, Hirai T, Kawai I, Kitano Y, Yasutomi M (1999)
Suppression of T-cell function in gastric cancer patients after total gastrectomy with splenectomy: Implications of splenic autotransplantation.
Gastric Cancer 2:20-25

Pimpl W, Dapunt O, Kaendl H, Thalhamer J (1989)
Incidence of septic and thromboembolic-related deaths after splenectomy in adults.
Br J Surg 76:517-521

Roder JD, Böttcher K, Siewert JR, Busch R, Hermanek P, Meyer HJ, the German Gastric carcinoma study 1992 (1993)

Prognostic factors in gastric carcinoma.

Cancer 72:2089-2097

Sakar B, Karagol H, Gumus M, Basaran M, Kaytan E, Argon A, Ustuner Z, Bavbek SE, Bugra D, Aykan FN (2004)

Timing of death from tumor recurrence after curative gastrectomy for gastric cancer.

Am J Clin Oncol 27(2):205-209

Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, Kinoshita T, Fujii M, Nashimoto A, Furukawa H, Nakajima T, Ohashi Y, Imamura H, Higashino M, Yamamura Y, Kurita A, Arai K (2007)

Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine.

N Engl J Med 357(18):1810-1820

Schlag G, Redl H (1996)

Mediators of injury and inflammation.

World J Surg 20:406-410

Schmid A, Thybusch A, Kremer B, Henne-Bruns D (2000)

Differential effects of radical D2-lymphadenectomy and splenectomy in surgically treated gastric cancer patients.

Hepatogastroenterology 2000 Mar-Apr;47(32):579-585

Sendler A, Nekarda J, Böttcher K, Fink U, Siewert JR (1997)

Prognosefaktoren beim Magenkarzinom.

Dtsch Med Wochenschr 122:794-800

Sendler A, Böttcher K, Etter M, Siewert JR (2000)

Das Magenkarzinom.

Internist 41:817-830

Sendler A, Etter M, Böttcher K, Siewert JR (2002)

Resektionsausmaß in der Chirurgie des Magenkarzinoms.

Chirurg 73:316-324

Shen JG, Cheong JH, Hyung WJ, Kim J, Choi SH, Noh SH (2006)

Adverse effect of splenectomy on recurrence in total gastrectomy cancer patients with perioperative transfusion.

Am J Surg 192:301-305

Siewert JR, Böttcher K, Stein HJ, Roder J D, Busch R (1995)

Problem of proximal third carcinoma.

World J Surg 19:523-531

Sjödahl K, Lu Y, Nilsen TI, Ye W, Hveem K, Vatten L, Lagergren J (2007)

Smoking and alcohol drinking in relation to risk of gastric cancer: A population-based, prospective cohort study.

Int J Cancer 120:128-132

Takeno S, Noguchi T, Kimura Y, Fujiwara S, Kubo N, Kawahara K (2006)

Early and late gastric cancer arising in the remnant stomach after distal gastrectomy.

Eur J Surg Oncol 32:1191-1194

Tsujimoto H, Ichikura T, Ono S, Sugasawa H, Hiraki D, Sakamoto N, Yaguchi Y, Yoshida K, Matsumoto Y, Hase K (2009)

Impact of postoperative infection on long-term survival after potentially curative resection for gastric cancer.

Ann Surg Oncol 16(2):311-318

Tumor Zentrum Berlin e.V., Projektgruppe Gastrointestinale Tumore, Interdisziplinäre Leitlinie zur Therapie und Diagnostik des Magenkarzinoms, www.tzb.de/leitlinien

Vaccaro CA, Bonadeo F, Roverano AV, Peltomaki P, Bala S, Renkonen E, Redal MA, Mocetti E, Mullen E, Ojea-Quintana G, Benati ML, Rivello HG, Clark MB, Lynch JF, Lynch HT (2007)

Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch Syndrome) in Argentina: Report from a referral hospital register.

Dis Colon Rectum 50:1604-1611

Varty PP, Linehan IP, Boulos PB (1994)

Intra-abdominal sepsis and survival after surgery for colorectal cancer.

Br J Surg 81:915-918

Wanebo HJ, Kennedy BJ, Winchester DP, Fremgen A, Stewart AK (1996)

Gastric carcinoma: Does lymph node dissection alter survival?

J Am Coll Surg 183:616-624

Weitz J, D'Angelica M, Gonen M, Klimstra D, Coit DG, Brennan MF, Karpeh MS (2003)

Interaction of splenectomy and perioperative blood transfusions on prognosis of patients with proximal gastric and gastroesophageal junction cancer.

J Clin Oncol 21(24):4597-4603

Wilke H, Willich N, Meyer HJ, Stahl M (2008)

Neoadjuvante und perioperative Therapie des Magenkarzinoms.

Onkologie 14:370-380

Wittekind Ch, Meyer HJ, Bootz F (Hrsg) UICC TNM Klassifikation maligner Tumoren, 6.

Auflage, Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York 2002

Yamamoto M, Baba H, Kakeji Y, Endo K, Ikeda Y, Toh Y, Kohnoe S, Okamura T,

Maehara Y (2004)

Postoperative morbidity/mortality and survival rates after total gastrectomy, with splenectomy/pancreaticosplenectomy for patients with advanced gastric cancer.

Hepatogastroenterology 51:298-302

Yu W, Choi GS, Chung HY (2006)

Randomized clinical trial of splenectomy versus splenic preservation in patients with proximal gastric cancer.

Br J Surg. 93(5):559-563

8 Danksagung

Ich möchte all denjenigen danken, die mir im Laufe der letzten Jahre während der Erstellung meiner Dissertation unermüdlich zur Seite standen.

Meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Klomp, geschäftsführender Oberarzt und Lehrbeauftragter der Klinik für Allgemeine Chirurgie und Thoraxchirurgie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel, der in der letzten Phase auch mein Betreuer wurde, gilt für die Überlassung des Themas und die Unterstützung beim Abschluss dieser Arbeit, mein besonderer Dank. Außerdem danke ich Herrn PD Dr. med. Kahlke, der meine Arbeit und mich in den ersten Jahren betreute, herzlich. Diese Betreuung war phasenweise sehr mühsam, doch Herr PD Dr. med. Kahlke zeigte jederzeit Bereitschaft zur Diskussion inhaltlicher Fragen. Bei Frau Dr. Beate Bestmann möchte ich mich für die Erstellung der Multivariaten Analyse bedanken.

Mein ganz besonderer Dank gilt meiner Schwester Gyde Jürgens für die Beantwortung der ständig wiederkehrenden Fragen, für das Korrekturlesen und für die unzähligen sehr wertvollen Verbesserungsvorschläge. Die Fertigstellung dieser Arbeit habe ich letztlich zu einem großen Teil ihr zu verdanken. Die Unterstützung bei statistischen Fragestellungen, die die Diplompsychologin Inken Sellmer meiner Schwester gab, erreichten dann auch auf diesem Umweg mich und dafür möchte ich mich herzlich bei ihr bedanken.

9 Lebenslauf

Name	Inken Jürgens
Geburtsdatum	27.12.1970
Geburtsort	Flensburg
Staatsangehörigkeit	deutsch

Schulbildung

1976 – 1980	Grundschule, Großsolt
1980 – 1986	Realschule, Satrup
1994 – 1997	Fachgymnasium, Kiel -Sozialwirtschaftlicher Zweig- Allgemeine Hochschulreife

Berufsausbildung und beruflicher Werdegang

08/1986 – 09/1989	Ausbildung zur Arzthelferin und anschließende Berufstätigkeit in der Praxis Dr. med. W. Hartmann, praktischer Arzt, Flensburg
10/1989 – 09/1992	Ausbildung zur Krankenschwester an der Krankenpflegeschule des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel
10/1992 – 07/2005	Berufstätigkeit als Krankenschwester in der Klinik für Allgemeine Chirurgie und Thoraxchirurgie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Intensivstationen

Studium

10/1998 – 06/2005	Studium der Humanmedizin an der Christian-Albrechts-Universität, Kiel
08/2005	Beginn der beruflichen Tätigkeit als Assistenzärztin im Städtischen Krankenhaus, Kiel, 3. Medizinische Klinik