

Aus der Chirurgischen Klinik
Campus Charité Mitte und Campus Virchow Klinikum
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Einfluss von Komorbidität auf die postoperativen- und
Langzeitergebnisse nach kurativer Resektion von Magen- und
Ösophaguskarzinomen

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Johanna Spenke

aus Annaberg-Buchholz

Datum der Promotion: 13.12.2019

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS	II
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	IV
TABELLENVERZEICHNIS	IV
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	V
1. ABSTRAKT	1
1.1 DEUTSCH.....	1
1.2 ENGLISCH.....	3
2. EINLEITUNG	4
2.1 MAGEN- UND ÖSOPHAGUSKARZINOM – EPIDEMIOLOGIE UND PROGNOSE	4
2.1.1 <i>Epidemiologie und Prognose des Magenkarzinoms</i>	4
2.1.2 <i>Epidemiologie und Prognose des Ösophaguskarzinoms</i>	4
2.2 MAGEN- UND ÖSOPHAGUSKARZINOM – ÄTIOLOGIE, RISIKOFAKTOREN UND DIAGNOSE.....	5
2.2.1 <i>Ätiologie, Risikofaktoren und Diagnose des Magenkarzinoms</i>	5
2.2.2 <i>Ätiologie, Risikofaktoren und Diagnose des Ösophaguskarzinoms</i>	7
2.3 MAGEN- UND ÖSOPHAGUSKARZINOM – KLASSIFIZIERUNG UND HISTOLOGISCHE EINTEILUNG.....	9
2.3.1 <i>Klassifizierung und histologische Einteilung des Magenkarzinoms</i>	9
2.3.2 <i>Klassifizierung und histologische Einteilung des Ösophaguskarzinoms</i>	11
2.4 MAGEN- UND ÖSOPHAGUSKARZINOM – THERAPIEMÖGLICHKEITEN	13
2.4.1 <i>Therapie des Magenkarzinoms</i>	13
2.4.2 <i>Therapie des Ösophaguskarzinoms</i>	15
2.5 KOMORBIDITÄT IN DER TUMORCHIRURGIE.....	17
2.5.1 <i>Bedeutung von Komorbidität</i>	17
2.5.2 <i>Präoperative Risikoanalyse</i>	18
2.5.3 <i>Beurteilung von Komorbidität</i>	19
2.5.4 <i>Komorbidität als Risikofaktor</i>	20
2.6 FRAGESTELLUNG UND ZIELSETZUNG.....	21
3. METHODEN UND MATERIALIEN	21
3.1 STUDIENDESIGN UND PATIENTENKOLLEKTIV	21
3.2 EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN	22
3.3 DATENERHEBUNG UND –VERWALTUNG.....	22
3.3.1 <i>Stammdaten und präoperativer Zustand</i>	24
3.3.2 <i>Klinikaufenthalt</i>	25
3.3.3 <i>Tumor</i>	25
3.3.4 <i>Operation</i>	25
3.3.5 <i>Multimodale Therapie</i>	26
3.3.6 <i>Rezidiv und Follow-Up</i>	26
3.4 BEWERTUNG DER KOMORBIDITÄT	26
3.5 STATISTISCHE AUSWERTUNG	28
4. ERGEBNISSE	28
4.1 PATIENTENCHARAKTERISTIKA MAGEN.....	28

4.1.1 Gesamtkollektiv.....	28
4.1.2 Vergleich nach Komorbiditäts-Score.....	33
4.2 PATIENTENCHARAKTERISTIKA ÖSOPHAGUS.....	34
4.2.1 Gesamtkollektiv.....	34
4.2.2 Vergleich nach Komorbiditäts-Score.....	38
4.3 ART DER KOMORBIDITÄT.....	40
4.3.1 Kardiovaskuläre Erkrankung.....	41
4.3.2 Metabolische Erkrankung.....	45
4.3.3 Pulmonale Erkrankung.....	48
4.3.4 Lebererkrankung.....	51
4.3.5 Nierenerkrankung.....	54
4.4 ÜBERLEBENSANALYSEN.....	58
4.4.1 Gesamtüberleben Magen- und Ösophaguskohorte.....	58
4.4.2 Vergleich nach Komorbiditäts-Score.....	59
4.4.3 Vergleich nach Art der Komorbidität.....	62
5. DISKUSSION.....	63
5.1 BEURTEILUNG VON KOMORBIDITÄT.....	63
5.2 KOMORBIDITÄT UND MAGENKARZINOM.....	65
5.2.1 Postoperative Komplikationen.....	65
5.2.2 Mortalität und Langzeitüberleben.....	66
5.3 KOMORBIDITÄT UND ÖSOPHAGUSKARZINOM.....	68
5.3.1 Postoperative Komplikationen.....	68
5.3.2 Mortalität und Langzeitüberleben.....	69
5.4 LIMITATIONEN.....	71
5.5 KOMORBIDITÄT ALS RISIKOFAKTOR – FAZIT.....	72
5. LITERATURVERZEICHNIS.....	73
EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG.....	87
LEBENS LAUF.....	89
PUBLIKATIONS LISTE.....	91
DANKSAGUNG.....	92

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Verteilung des KS in der Magenkohorte.....	33
Abbildung 2: Verteilung des KS in der Ösophaguskohorte.....	39
Abbildung 3: Verteilung der Komorbiditäten in der Magen- und Ösophaguskohorte	40
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve (Magen- und Ösophaguskohorte).....	59
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve, Vergleich nach KS (Magenkohorte)	60
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve, Vergleich nach KS (Ösophaguskohorte).....	61

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TNM-Klassifikation der Magenkarzinome nach UICC (72)	10
Tabelle 2: Stadieneinteilung nach TNM-Klassifikation der Magenkarzinome (72).....	11
Tabelle 3: TNM-Klassifikation der Ösophaguskarzinome, eingeschlossen Karzinome des ösophagogastralen Übergangs nach UICC (72)	12
Tabelle 4: Stadieneinteilung nach TNM-Klassifikation der Ösophaguskarzinome, eingeschlossen Karzinome des ösophagogastralen Übergangs (72)	13
Tabelle 5: Patienteneigenschaften Magenkarzinom.....	29
Tabelle 6: Patienteneigenschaften Ösophaguskarzinom	35
Tabelle 7: Patienten mit und ohne kardiovaskuläre Erkrankung	42
Tabelle 8: Patienten mit und ohne metabolische Erkrankung.....	45
Tabelle 9: Patienten mit und ohne pulmonale Erkrankung	48
Tabelle 10: Patienten mit und ohne Lebererkrankung	52
Tabelle 11: Patienten mit und ohne Nierenerkrankung.....	55
Tabelle 12: Gesamtüberleben Magen- und Ösophaguskohorte	58
Tabelle 13: Signifikanztest 5-JÜR (Ösophaguskohorte).....	61
Tabelle 14: Vergleich der 5-JÜR nach Art der Komorbidität.....	62

Abkürzungsverzeichnis

AEG	Adenokarzinome des ösophagogastralen Übergangs
ASA	American Society of Anesthesiologists
BMI	Body Mass Index
CI	Confidence Interval
CCI	Charlson Comorbidity Index
CT	Computertomographie
GTDS	Gießener Tumordokumentationssystem
HR	Hazard Ratio
JÜR	Jahresüberlebensrate
KI	Konfidenzintervall
KS	Komorbiditäts-Score
pAVK	Periarterielle Verschlusskrankheit
UICC	Union internationale contre le cancer
YSR	Year Survival Rate
ZNS	Zentrales Nervensystem

1. Abstrakt

1.1 Deutsch

Einleitung: Magen- und Ösophaguskarzinome zählen zu den häufigsten tumorbedingten Todesursachen weltweit. Die operative Resektion stellt die Therapie der Wahl für eine kurative Behandlung dar. Tumorpatienten leiden häufig unter Begleiterkrankungen, die das Risiko einer Operation erhöhen können. In welchem Ausmaß Komorbidität das Operationsergebnis beeinflusst, ist jedoch nicht hinreichend geklärt.

Methodik: Es wurden Daten von 705 Patienten ausgewertet, die im Zeitraum von Januar 2005 bis Dezember 2015 an einem Magen- oder Ösophaguskarzinom operiert wurden. Untersucht wurde, wie sich Begleiterkrankungen (kardiovaskuläre, metabolische, pulmonale, Leber- und Nierenerkrankungen) auf postoperative- und Langzeitergebnisse nach Tumorresektion auswirken. Der Fokus lag dabei auf Mortalität, postoperativen Komplikationen und Langzeitüberleben. Für die Beurteilung der Erkrankungslast wurde ein Komorbiditäts-Score (KS) eingeführt. Patienten wurden entsprechend der Summe ihrer Begleiterkrankungen in die Gruppen KS-A bis KS-E eingeteilt.

Ergebnisse: Patienten mit pulmonaler Erkrankung zeigten in beiden Kohorten erhöhte Komplikationsraten (Magen: 55% vs. 36%; Ösophagus: 74% vs. 58%). In der Magenkohorte waren zusätzlich Nierenerkrankungen (69% vs. 36%), in der Ösophaguskohorte kardiovaskuläre Erkrankungen (68% vs. 52%) mit vermehrten Komplikationen assoziiert. In beiden Kohorten korrelierte der KS deutlich mit dem Auftreten postoperativer Komplikationen. Es ergab sich kein Zusammenhang zwischen KS und Mortalität. In der Ösophaguskohorte beeinflusste der KS signifikant das Gesamtüberleben (5-JÜR: KS-0 56%; KS-A 43%; KS-B 38%; KS-C 23%), zudem wurden kardiovaskuläre (HR: 1,46. 95% KI: 1,04-2,04) und pulmonale (HR: 1,54. 95% KI: 1,08-2,22) Erkrankungen als Risikofaktoren für ein geringeres Gesamtüberleben identifiziert. In der Magenkohorte verschlechterte das Vorliegen einer Nierenerkrankung das Gesamtüberleben (5-JÜR: 20% vs. 47%), ein Zusammenhang zwischen KS und Gesamtüberleben lag nicht vor.

Schlussfolgerung: Nicht nur das Vorhandensein, sondern auch das Ausmaß von Komorbidität hatte einen entscheidenden Einfluss auf postoperative- und Langzeitergebnisse. Insbesondere die Komplikationsrate erhöhte sich mit der Anzahl an Begleiterkrankungen. Zusätzlich gingen bestimmte Komorbiditäten mit einem größerem Operationsrisiko und niedrigerem

Gesamtüberleben einher. Die Durchführung einer sorgfältigen präoperativen Risikoanalyse erweist sich daher als unerlässlich, um Patienten von einer Tumorresektion profitieren zu lassen.

1.2 Englisch

Introduction: Gastric and oesophageal cancer are numbered among the most common cancer-related causes of death. Surgical resection has been considered as the only therapeutic modality for curability. When assessing the operative risk, it must be considered that the number of patients suffering from other comorbidities increases. There is limited knowledge on how comorbidity affects postoperative outcomes.

Methods: Data was collected from 705 patients who underwent resection for either gastric or oesophageal cancer between January 2005 and December 2015. Comorbidities (cardiovascular, pulmonary, metabolic, hepatic and renal diseases) were recorded to evaluate their impact on short- and long-term outcomes after resection for cancer. The main outcomes of interest were mortality, postoperative complications and long-term survival. A Comorbidity Score was introduced in order to reflect the patients' burden of disease. By summing up the number of comorbidities, patients were categorized into several groups (KS-A to KS-E).

Results: In both cancer cohorts, patients with pulmonary disease were more likely to develop postoperative complications (gastric: 55% vs. 36%; oesophageal: 74% vs. 58%). The complication rate was also higher in patients with gastric cancer and renal disease (69% vs. 36%) as well as in patients with oesophageal cancer and cardiovascular disease (68% vs. 52%). In both cohorts, an association between KS and complication rate could be found. Overall survival was affected by KS only in the oesophageal cohort (5-YSR: KS-0 56%; KS-A 43%; KS-B 38%; KS-C 23%). For this cohort, cardiovascular (HR: 1,46. 95% CI: 1,04-2,04) und pulmonary (HR: 1,54. 95% CI: 1,08-2,22) disease were identified as independent risk factors for poor overall survival. In the gastric cohort, overall survival was worse in patients with renal disease (5-YSR: 20% vs. 47%), whereas KS had no influence on overall survival.

Conclusion: Not only the presence, but also the severity of comorbidity had an impact on postoperative outcomes. Especially the occurrence of postoperative complications increased with the number of comorbidities. Patients with certain comorbidities were also at higher operative risk and poorer overall survival. Therefore, the findings of this study are underlining the importance of careful preoperative risk assessment.

2. Einleitung

2.1 Magen- und Ösophaguskarzinom – Epidemiologie und Prognose

2.1.1 Epidemiologie und Prognose des Magenkarzinoms

Trotz rückläufiger Neuerkrankungsrate zählt das Magenkarzinom noch immer zu den häufigsten tumorbedingten Todesursachen weltweit (Bertuccio et al., 2009, Torre et al., 2015, Ferro et al., 2014). Mit einer Inzidenz von 23 pro 100.000 Einwohner bei den Männern, beziehungsweise 16 pro 100.000 bei den Frauen, gehört es zu den zehn häufigsten Tumorerkrankungen in Deutschland. Während Männer im Durchschnitt mit 72 Jahren an einem Magenkarzinom erkranken, erleiden Frauen die Krebserkrankung im Mittel erst mit 75 Jahren (Krebs in Deutschland 2011/2012, 2015).

Global betrachtet ergeben sich große regionale Unterschiede hinsichtlich der Erkrankungsrate. Während das Magenkarzinom am häufigsten in Ostasien auftritt, ist die Inzidenz in den meisten Teilen Afrikas am niedrigsten. Auffallend ist, dass die Zahl von Magenkarzinomen zwar insgesamt zurückgeht, die Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs jedoch zunehmen (Torre et al., 2015).

In Deutschland steht das Magenkarzinom bei den Männern nach Lungen-, Darm-, Prostata- und Bauchspeicheldrüsenkrebs an fünfter Stelle der krebsbedingten Todesursachen. Bei den Frauen erscheint es an sechster Stelle nach Brustdrüsen-, Lungen-, Darm-, Bauchspeicheldrüsen- und Eierstockkrebs. Die relative Überlebensrate für fünf Jahre beträgt beim Magenkarzinom etwa 30%, womit die Prognose trotz Verbesserung in den letzten Jahren eher ungünstig ist (Krebs in Deutschland 2011/2012, 2015).

2.1.2 Epidemiologie und Prognose des Ösophaguskarzinoms

Im Gegensatz zum Magenkarzinom treten bösartige Neubildungen in der Speiseröhre seltener auf, haben jedoch aufgrund ihrer schlechten Prognose und der insgesamt rapide steigenden Inzidenz einen bedeutenden Anteil an den krebsbedingten Sterbefällen (Zhang, 2013). Weltweit ist das Ösophaguskarzinom die achthäufigste Tumorart, wobei Männer drei- bis viermal häufiger erkranken als Frauen (Torre et al., 2015).

In Deutschland steht das Ösophaguskarzinom an 13. Stelle der häufigsten Tumorlokalisationen. Es erhielten im Jahr 2012 etwas mehr 6500 Patienten die Diagnose Speiseröhrenkrebs, wobei

auch hier deutlich mehr Männer als Frauen betroffen waren. Dies entspricht einer Inzidenz von 13 pro 100.000 Einwohner bei den Männern und 4 pro 100.000 Einwohner bei den Frauen (Krebs in Deutschland 2011/2012, 2015). Betrachtet man die Erkrankungsraten weltweit, lassen sich enorme Unterschiede feststellen. So tritt das Ösophaguskarzinom in Ostasien mehr als 20-mal häufiger auf als in Westafrika (Torre et al., 2015).

Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei Frauen hierzulande bei 71 Jahren, bei Männern entsteht der Tumor im Mittel vier Jahre früher (Krebs in Deutschland 2011/2012, 2015). Obwohl die Überlebensrate über die vergangenen Jahre angestiegen ist, lebt fünf Jahre nach Erhalt der Diagnose nur noch knapp ein Viertel der Patienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung (Jansen et al., 2015, Krebs in Deutschland 2011/2012, 2015).

2.2 Magen- und Ösophaguskarzinom – Ätiologie, Risikofaktoren und Diagnose

2.2.1 Ätiologie, Risikofaktoren und Diagnose des Magenkarzinoms

Der bedeutendste Risikofaktor für die Entstehung eines Magenkarzinoms ist die Infektion mit *Helicobacter pylori*, einem gramnegativen Stäbchenbakterium (Graham, 2015). Eine solche Infektion führt bei jedem Betroffenen zu einer chronisch aktiven Gastritis. Entwickelt sich im weiteren Verlauf eine Metaplasie der Magenschleimhaut, kann daraus ein Magenkarzinom entstehen (Uemura et al., 2001).

Etwa die Hälfte der Deutschen über 50 Jahre ist mit dem Bakterium infiziert. Bei bestehender Infektion erhöht sich das Risiko an Magenkrebs zu erkranken um das zwei- bis dreifache (Eslick, 2006, Stettin et al., 2007).

In vielen Teilen der Welt besteht ein direkter Zusammenhang zwischen der Rate der *Helicobacter pylori* Infektionen und der Anzahl von Magenkarzinomen. Die hohe Erkrankungsrate an Magenkrebs in Asien lässt sich damit erklären, dass sich hier auch eine hohe Besiedelung mit dem Bakterium finden lässt (Amieva and Peek, 2016).

Weiterhin spielen genetische Faktoren eine entscheidende Rolle. Als Ursache für das hereditäre diffuse Magenkarzinom wurden Mutationen im CDH1- Gen identifiziert, welches für das wichtige epitheliale Adhäsionsmolekül E-Cadherin kodiert (Xing et al., 2013, Li et al., 2014). Der Verlust dieses Gens führt im weiteren Tumorprogress zur Karzinomentstehung (Perl et al., 1998).

Hereditäre Karzinomsyndrome, wie das nicht-Polyposis-assoziierte kolorektale Karzinom oder auch Lynch-Syndrom (Park et al., 2000) sowie das Peutz-Jeghers-Syndrom, welches sich durch

multiple Polypen innerhalb des Magen-Darm-Traktes auszeichnet, gehen mit erhöhtem Magenkarzinomrisiko einher (Oliveira et al., 2015, van Lier et al., 2011). Des Weiteren wurde die als Morbus Ménétrier bekannte Riesenfaltengastritis, welche jedoch extrem selten ist, und adenomatöse Magenpolypen als präkanzeröse Bedingungen identifiziert (Fuchs et al., 2014, Harju, 1986). Vorrangegangene Magenoperationen sind ebenso mit einem erhöhtem Auftreten von Magenkarzinomen assoziiert (Lundegårdh et al., 1994).

Auch Patienten mit perniziöser Anämie, deren Ursache ein Vitamin B 12-Mangel ist, haben ein deutlich erhöhtes Karzinomrisiko (Vannella et al., 2013). Zugrunde liegt hier eine chronisch atrophische Gastritis vom Typ A, eine Autoimmungastritis, die zur Zerstörung der Belegzellen im Magen führt.

Verwandte ersten Grades von Patienten mit Magenkarzinom haben ein zwei- bis dreifach erhöhtes Risiko, die gleiche Krebserkrankung zu erleiden (Foschi et al., 2008, Gao et al., 2009). Als mögliche Erklärung können zum einen genetische Faktoren infrage kommen, daneben spielen jedoch auch bestimmte Lebensgewohnheiten und Umweltbedingungen eine Rolle. Hinsichtlich der Ernährung prädisponiert ein hoher Nitritgehalt der Nahrung für die Tumorgenese (Song et al., 2015), wohingegen sich eine mediterrane Ernährung mit ausreichend Obst, Gemüse und Vitamin C protektiv zeigen konnte (Mayne et al., 2001, Glade, 1999). Als weitere eindeutige Risikofaktoren gelten auch starker Alkoholkonsum (Tramacere et al., 2012) und Tabakrauchen (Trédaniel et al., 1997).

Wie bei einer Vielzahl anderer Tumorerkrankungen zeigt sich das Magenkarzinom im Frühstadium sehr symptomarm und wird daher meist erst in fortgeschrittenem Stadium diagnostiziert. Nach der aktuellen S3-Leitlinie für das Magenkarzinom soll bei Patienten mit Dysphagie, rezidivierendem Erbrechen, Inappetenz, Gewichtsverlust oder gastrointestinaler Blutung und Verdacht auf Malignität eine frühzeitige Endoskopie mit Biopsieentnahme erfolgen. Die Ösophagogastroskopie bietet eine Untersuchungsmethode mit hoher Sensitivität und Spezifität bezüglich des Nachweises von Neoplasien (Dinis-Ribeiro and Kuipers, 2015, Allum et al., 2011). Für eine sichere Diagnose ist die Entnahme von mindestens acht Biopsien aus allen suspekten Arealen notwendig. Handelt es sich um größere Läsionen sollten zehn, bei Lymphomverdacht mindestens 15 Biopsien untersucht werden (Moehler et al., 2011).

Nach Diagnosesicherung erfolgt das Staging zu Tumorausbreitung, Lymphknotenstatus und eventueller Metastasierung. Die Endosonographie gibt Auskunft über die Tiefeninfiltration des Tumors und benachbarte Lymphknoten. Zum Ausschluss von Metastasen wird eine Sonographie des Abdomens durchgeführt und ein Computertomogramm (CT) von Abdomen und Thorax

angefertigt. Optional kann auch eine diagnostische Laparoskopie zum Ausschluss einer Peritonealkarzinose erfolgen, von Bedeutung ist dies besonders in fortgeschrittenen Stadien (Power et al., 2009, Hu et al., 2016).

2.2.2 Ätiologie, Risikofaktoren und Diagnose des Ösophaguskarzinoms

Die aktuelle Studienlage stellt deutlich dar, dass Raucher ein maßgeblich erhöhtes Risiko für Plattenepithel-, als auch für Adenokarzinome des Ösophagus und des gastroösophagealen Übergangs aufweisen (Lee et al., 2007, Tramacere et al., 2011, Pandeya et al., 2010). Auch Alkoholkonsum geht mit einer größeren Wahrscheinlichkeit einher, ein Plattenepithelkarzinom zu erleiden (Islami et al., 2011), wohingegen Übergewicht das Risiko für Adenokarzinome der Speiseröhre und des Übergangs zum Magen erhöht (Guh et al., 2009, Ryan et al., 2011, Turati et al., 2013). Übereinstimmend mit den Beobachtungen für das Magenkarzinom geht ein geringer Konsum von Obst und Gemüse ebenso mit dem vermehrten Auftreten von Adenokarzinomen des Ösophagus einher (Engel et al., 2003, Liu et al., 2013).

Weiterhin erkranken Patienten mit Achalasie (Funktions- und Motilitätsstörung der Speiseröhre) (Zendehdel et al., 2011), Ösophagusstenosen nach Säure- oder Laugenverätzungen (Okonta et al., 2012) oder vorangegangener Strahlentherapie im Hals-Thorax-Bereich (meist aufgrund eines Mamma-Karzinoms) (Morton et al., 2012, Zablotska et al., 2005) häufiger an Ösophaguskarzinomen.

Einen entscheidenden Einfluss auf die Entstehung von Adenokarzinomen der Speiseröhre hat das Vorhandensein eines gastroösophagealen Reflux (Hazelton et al., 2015, Velanovich et al., 2002, Lagergren et al., 1999, Domper Arnal et al., 2015). In einer Metaanalyse von 2010 kam man zu dem Ergebnis, dass bei mindestens einmal wöchentlichen Refluxsymptomen das Karzinomrisiko um das 5-fache, bei täglichen Symptomen sogar um das 7-fache steigt (Rubenstein and Taylor, 2010).

Eine Komplikation der gastroösophagealen Refluxkrankheit stellt der Barrett-Ösophagus dar, dem eine Metaplasie des Speiseröhrenepithels aufgrund der ständigen Reizung durch den sauren Magensaft zugrunde liegt (Shaheen and Richter, 2009). Das Barrett-Syndrom gilt als fakultative Präkanzerose und ist mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines Ösophaguskarzinoms assoziiert (Spechler, 2013, Shaheen and Ransohoff, 2002).

Hereditäre Faktoren spielen, mit Ausnahme der sehr seltenen autosomal dominant vererbten Tylose (Ellis et al., 2015), keine maßgebliche Rolle in der Pathogenese von Ösophaguskarzinomen (Fitzgerald, 2005).

Leider treten Symptome auch beim Ösophaguskarzinom uncharakteristisch und meist erst im fortgeschrittenen Stadium auf. Am häufigsten beklagen Patienten diesbezüglich Schluckbeschwerden, Gewichtsverlust, gastrointestinalen Reflux, retrosternale Schmerzen oder Dyspnoe, wobei Schluckstörungen auch in Kombination mit Gewichtsverlust vom Großteil der symptomatischen Patienten angegeben wird (Daly et al., 2000). Hilfreich ist an dieser Stelle auch eine auf die bekannten Risikofaktoren fokussierte Anamnese.

Abgesehen von den genannten Symptomen empfiehlt die S3-Leitlinie für das Ösophaguskarzinom auch bei neu aufgetretenen gastrointestinalen Blutungen, rezidivierender Aspiration oder Erbrechen und Inappetenz eine frühzeitige endoskopische Abklärung. Somit nimmt die Diagnostik durch die hochauflösende Ösophagogastroskopie einen hohen Stellenwert ein und gilt als Standard (Pennathur et al., 2013). Die Biopsieentnahme sollte an allen suspekten Läsionen durchgeführt werden, beim Barrett-Ösophagus werden zusätzlich 4-Quadranten Biopsien entnommen (S3 Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithel- und Adenokarzinome des Ösophagus, 2015).

Der Diagnosestellung schließen sich die Staging-Untersuchungen an. Wie auch beim Magenkarzinom dient die Endosonographie der Beurteilung der Infiltrationstiefe und eignet sich sehr gut, um eine Aussage über die regionären Lymphknoten zu treffen (Puli et al., 2008). Ebenso werden Sonographie und CT hinzugezogen, um Metastasen im Abdomen oder im Hals- und Thoraxbereich zu detektieren. Ein möglichst exaktes Staging ist anzustreben, da das TNM-Stadium deutlich mit der Prognose des Ösophaguskarzinoms korreliert und wegweisend für die individuelle Therapiestrategie ist (Blank et al., 2012). Um eine sehr hohe Sensitivität in der Detektion von Fernmetastasen zu erreichen, kann die Positronen-Emissions-Tomographie eingesetzt werden. Diese Untersuchung gehört jedoch nicht zur Basisdiagnostik und muss im individuellen Fall erwogen werden (Bunting et al., 2015). Gleiches gilt für die diagnostische Laparoskopie, die durchgeführt werden kann, um eine Metastasierung der Leber oder des Peritoneums auszuschließen. Hier konnte der diagnostische Nutzen allerdings nur für Adenokarzinome des Ösophagus gezeigt werden (Convie et al., 2015, de Graaf et al., 2007). Liegt der Tumor auf Höhe oder oberhalb der Karina und besteht der Verdacht der Infiltration des Tracheo-Bronchialsystems, kann eine flexible diagnostische Bronchoskopie eingesetzt werden

(Allum et al., 2011, S3 Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithel- und Adenokarzinome des Ösophagus, 2015).

2.3 Magen- und Ösophaguskarzinom – Klassifizierung und histologische Einteilung

2.3.1 Klassifizierung und histologische Einteilung des Magenkarzinoms

Mit über 90% gehört der Großteil aller malignen Magentumoren zu den Adenokarzinomen. Diese werden in papillär, tubulär und muzinös wachsende Typen und Siegelringzellkarzinome unterschieden. Seltener gibt es adenosquamöse-, Plattenepithel-, undifferenzierte- und nicht klassifizierbare Karzinome (Hu et al., 2012, Fléjou, 2011).

Etabliert hat sich die Klassifizierung nach Laurén, welche die Magenkarzinome nach Histomorphologie und Ausbreitungstendenz unterscheidet. Der intestinale Typ zeichnet sich durch einen drüsenartigen Bau aus, wächst pilzförmig in das Magenlumen, ist stärker differenziert und besser begrenzt. Dieser Typ ist häufiger distal im Magen lokalisiert und betrifft etwa die Hälfte aller Magenkarzinome. Daneben gibt es den diffusen Typ, welcher keinerlei Drüsenstruktur aufweist und diffus infiltrativ wächst. Hier findet sich eine verstreute Tumorausbreitung, da der Zusammenhalt der entarteten Zellen vermindert ist und diese einzeln oder in Gruppen und Strängen angeordnet sind. Der diffuse Typ, mit einer Häufigkeit von etwa 32%, betrifft überwiegend Frauen und jüngere Patienten und hat aufgrund seiner frühen Metastasierungstendenz eine ungünstigere Prognose als Karzinome vom intestinalen Typ. Bei etwa 15% der Magenkarzinompatienten ist keine eindeutige Klassifizierung nach Lauren möglich, hier wird von einem Mischtyp gesprochen (LAUREN, 1965, Polkowski et al., 1999, Kaneko and Yoshimura, 2001).

Neben ihrer histologischen Betrachtung können Magenkarzinome auch anhand der Lokalisation unterschieden werden. In einer groß angelegten Studie des American College of Surgeons befanden sich die Magenkarzinome am häufigsten im proximalen Drittel (31%), gefolgt vom distalen (26%) und mittleren Drittel (14%). Bei 10% der Patienten war bei Diagnose der gesamte Magen befallen und in 19% der Fälle die Lokalisation unbekannt (Wanebo et al., 1993).

Eine Herausforderung stellt die genaue Abgrenzung der Adenokarzinome im gastroösophagealen Übergang (AEG) dar. Um zwischen Magenkarzinomen und distalen Ösophaguskarzinomen zu unterscheiden und folgend auch die Therapie zu optimieren, hat sich die Klassifikation nach Siewert bewährt. Dabei wird zwischen Typ I, Typ II und Typ III unterschieden. Typ I entspricht hier einem Adenokarzinom des distalen Ösophagus, welches in den meisten Fällen mit einer

Metaplasie aufgrund eines Barrett-Ösophagus assoziiert ist. Der Typ II nach Siewert bezeichnet das eigentliche Kardiakarzinom, Typ III das subkardiale Magenkarzinom mit aboraler Infiltration der Kardia (Siewert and Stein, 1998). Die Einteilung der AEG-Tumoren nach der TNM-Klassifikation von 2010 gibt vor, dass ein Tumor, dessen Zentrum innerhalb 5 cm vom ösophagogastralen Übergang liegt und in diese Übergangszone hineinreicht, als Ösophaguskarzinom klassifiziert wird. Tumoren, deren Zentren im Magen mehr als 5 cm vom gastroösophagealen Übergang entfernt liegen oder aber innerhalb eines Abstandes von 5 cm liegen, sich jedoch nicht in den Ösophagus erstrecken, werden zu den Magenkarzinomen gezählt (*TNM Classification of Malignant Tumors*, 2010).

In Tabelle 1 und 2 sind sowohl die Kriterien für die Tumorbeurteilung nach TNM-System als auch die aktuell gültige Stadieneinteilung nach der Internationalen Vereinigung gegen Krebs (Union internationale contre le cancer, UICC) aufgelistet.

Tabelle 1: TNM-Klassifikation der Magenkarzinome nach UICC (*TNM Classification of Malignant Tumors*, 2010)

T - Primärtumor	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1a	Tumor infiltrierte Lamina propria, Muscularis mucosae
T1b	Tumor infiltrierte Submukosa
T2	Tumor infiltrierte Muscularis propria
T3	Tumor infiltrierte Subserosa
T4a	Tumor perforierte Serosa
T4b	Tumor infiltrierte Nachbarstrukturen (Milz, Colon transversum, Leber, Zwerchfell, Pankreas, Bauchwand, Nebennieren, Niere, Dünndarm, Retroperitoneum)
N - Regionäre Lymphknoten	
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in 1 bis 2 Lymphknoten
N2	Metastasen in 3 bis 6 Lymphknoten
N3a	Metastasen in 7 bis 15 regionären Lymphknoten
N3b	Metastasen in 16 oder mehr regionären Lymphknoten
M - Fernmetastasen	

M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tabelle 2: Stadieneinteilung nach TNM-Klassifikation der Magenkarzinome (*TNM Classification of Malignant Tumors, 2010*)

Stadium	T-Kategorie	N-Kategorie	M-Kategorie
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1	N0	M0
Stadium IB	T2	N0	M0
	T1	N1	M0
Stadium IIA	T3	N0	M0
	T2	N1	M0
	T1	N2	M0
Stadium IIB	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T2	N2	M0
	T1	N3	M0
Stadium IIIA	T4a	N1	M0
	T3	N2	M0
	T2	N3	M0
Stadium IIIB	T4b	N0, N1	M0
	T4a	N2	M0
	T3	N3	M0
Stadium IIIC	T4a	N3	M0
	T4b	N2, N3	M0
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M1

2.3.2 Klassifizierung und histologische Einteilung des Ösophaguskarzinoms

Zur Lokalisation von Ösophaguskarzinomen wird die Speiseröhre in fünf anatomische Abschnitte eingeteilt. Neben dem zervikalen Ösophagus wird zwischen dem oberen, mittleren und unteren thorakalen Abschnitt des intrathorakalen Ösophagus und dem ösophagogastralen Übergang unterschieden (Fritz et al., 2013). Hinsichtlich der unterschiedlichen Ätiologie und

Lokalisation ist die Unterscheidung von Plattenepithel- und Adenokarzinomen klinisch relevant. Das Plattenepithelkarzinom entsteht meist im mittleren und oberen Drittel des Ösophagus, wohingegen das Adenokarzinom auf dem Boden einer intestinalen Metaplasie fast ausschließlich im distalen Ösophagus und am Übergang zum Magen zu finden ist (Zhang, 2013, Siewert et al., 2001). Obwohl das Plattenepithelkarzinom bisher der vorherrschende Typ war, ließ sich in den letzten Jahren eine deutliche Zunahme der Adenokarzinome verzeichnen. Amerikanische Studien zeigten, dass das Verhältnis der beiden Tumorarten in der weißen Bevölkerung mittlerweile fast ausgeglichen beziehungsweise bereits in Richtung Adenokarzinome verschoben ist (Daly et al., 2000, Holmes and Vaughan, 2007, Wei and Shaheen, 2003, Brown and Devesa, 2002, Blot and McLaughlin, 1999).

Für die Zuordnung der AEG-Tumoren zu den Ösophagus- oder Magenkarzinomen siehe 1.3.1. Die histologische Klassifizierung und die sich danach richtende Stadieneinteilung erfolgt nach der aktuellen TNM-Klassifikation der UICC und ist in Tabelle 3 und 4 dargestellt.

Tabelle 3: TNM-Klassifikation der Ösophaguskarzinome, eingeschlossen Karzinome des ösophagogastralen Übergangs nach UICC (TNM Classification of Malignant Tumors, 2010)

T - Primärtumor	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor infiltriert Lamina propria, Muscularis mucosae oder Submukosa
T1a	Tumor infiltriert Lamina propria, Muscularis mucosae
T1b	Tumor infiltriert Submukosa
T2	Tumor infiltriert Muscularis propria
T3	Tumor infiltriert Adventitia
T4	Tumor infiltriert Nachbarstrukturen
T4a	Tumor infiltriert Pleura, Perikard, Zwerchfell
T4b	Tumor infiltriert andere Nachbarstrukturen wie Aorta, Wirbelkörper oder Trachea
N - Regionäre Lymphknoten	

NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in 1 bis 2 Lymphknoten
N2	Metastasen in 3 bis 6 Lymphknoten
N3	Metastasen in 7 oder mehr regionären Lymphknoten
M - Fernmetastasen	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tabelle 4: Stadieneinteilung nach TNM-Klassifikation der Ösophaguskarzinome, eingeschlossen Karzinome des ösophagogastralen Übergangs (TNM Classification of Malignant Tumors, 2010)

Stadium	T-Kategorie	N-Kategorie	M-Kategorie
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1	N0	M0
Stadium IB	T2	N0	M0
Stadium IIA	T3	N0	M0
Stadium IIB	T1, T2	N1	M0
Stadium IIIA	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T1, T2	N2	M0
Stadium IIIB	T3	N2	M0
Stadium IIIC	T4a	N1, N2	M0
	T4b	Jedes N	M0
	Jedes T	N3	M0
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M1

2.4 Magen- und Ösophaguskarzinom – Therapiemöglichkeiten

2.4.1 Therapie des Magenkarzinoms

Nach histologischer Sicherung eines Magenkarzinoms sollte jeder Patient in einem multidisziplinären Tumorboard vorgestellt werden und eine individuelle Therapie erfolgen. Die

einzigste Möglichkeit eine kurative Behandlung anzustreben ist die vollständige chirurgische Resektion und setzt ein potentiell resektables Magenkarzinom voraus. Lediglich bei lokalisierten intraepithelialen Neoplasien oder Frühkarzinomen im Stadium T1a kann eine endoskopische Mukosaresektion erfolgen. In jedem Fall der Resektion, sei es endoskopisch oder chirurgisch, ist eine vollständige Entfernung des Tumors im Gesunden (R0-Resektion) von großer Bedeutung. Für das praktische chirurgische Vorgehen ist die Unterscheidung zwischen intestinalem und diffusem Typ nach Laurén wichtig. Während beim intestinalen Typ aufgrund der scharfen Abgrenzung der Tumormasse gegen das umgebende Gewebe ein proximaler Sicherheitsabstand von 5 cm ausreicht, muss dieser beim diffusen Typ mit seiner diskontinuierlichen Tumorausbreitung mindestens 10 cm betragen (S3 Leitlinie Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs, 2012).

Generell wird zwischen einer subtotalen, totalen und einer erweiterten Gastrektomie unterschieden. Liegt ein Tumor proximal erfolgt in der Regel eine totale Gastrektomie. Eine erweiterte Gastrektomie, bei der zusätzlich zum Magen eine distale Ösophagusresektion erfolgt, wird bei AEG-Tumoren (Typ II und III nach Siewert) angewendet. Bei einer Tumorlokalisation im unteren Magendrittel kann durch eine subtotale Gastrektomie der proximale Magen erhalten werden. Diese Operationsmethode eignet sich jedoch nur beim intestinalen Typ (S3 Leitlinie Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs, 2012, Allum et al., 2011, Stiekema et al., 2013). Interessant und Gegenstand der aktuellen Forschung ist die Frage, ob die laparoskopische Magenresektion Vorteile gegenüber der bislang vorrangig praktizierten offenen Chirurgie bringt. Aktuelle Studien zeigen, dass die Laparoskopie eine sichere und effektive Operationsmethode bietet und mit geringerer Morbidität und Mortalität einhergeht (Moisan et al., 2012, Shinohara et al., 2013, Kim et al., 2014).

Im Sinne eines kurativen Ansatzes hat sich die Entfernung der regionären Lymphknoten in Kompartiment I und II, die sogenannte D2-Lymphadenektomie, als Standard etabliert (S3 Leitlinie Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs, 2012, Wagner et al., 1991). Für eine adäquate Lymphknotenentfernung und anschließende pathologische Beurteilung werden in Deutschland gegenwärtig meist mindestens 25 Lymphknoten reseziert (S3 Leitlinie Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs, 2012).

Nicht allein die Resektion des Tumors, sondern ein multimodales Gesamtkonzept ist wegweisend für den Therapieerfolg. Daher ist bei Patienten mit operablem Magenkarzinom in Stadium II, III und IV eine perioperative Chemotherapie indiziert, die operative Tumorentfernung erfolgt dann sekundär. Die Chemotherapie besteht meist aus einer

Kombination aus Epirubicin, Cisplatin und 5-Fluorouracil (ECF-Schema). Dieses Konzept, in dem die Patienten jeweils drei Zyklen Chemotherapeutika vor und nach der Operation erhalten, verbessert das Gesamtüberleben deutlich verglichen mit allein chirurgischer Resektion (Cunningham et al., 2006). Wird ein Tumor in frühem Stadium primär reseziert und erhält der Patient keine präoperative Chemotherapie, erfolgt in der Regel auch keine adjuvante Therapie. Ist jedoch aufgrund einer Notoperation oder eines unzureichenden Stagings keine präoperative Therapie eingeleitet worden, kann eine adjuvante Chemotherapie besonders bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Magenkarzinom und positivem Lymphknotenbefall erwogen werden (Paoletti et al., 2010, S3 Leitlinie Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs, 2012).

Eine definitive Chemotherapie im Sinne einer palliativen Behandlung ist dann indiziert, wenn ein Magenkarzinom beispielsweise aufgrund von Fernmetastasen oder eines weit fortgeschrittenen Stadiums als inoperabel gilt. In dieser Situation profitieren Patienten in gutem Allgemeinzustand von einer systemischen Chemotherapie, welche die Überlebenszeit verbessert und Lebensqualität erhält (Glimelius et al., 1997, Wagner et al., 2006). Andere palliative Therapiemaßnahmen kommen je nach Symptomatik und Befund des Patienten zum Einsatz. Bei Stenosen kann eine Stentimplantation oder die Anlage einer Gastroenterostomie Linderung verschaffen. Eine palliative Magenresektion wird jedoch nur in Ausnahmefällen empfohlen, da resezierte Patienten zwar im Mittel drei Monate länger überlebten, dies jedoch bei höherer Morbidität und längerem Krankenhausaufenthalt (Hartgrink et al., 2002).

2.4.2 Therapie des Ösophaguskarzinoms

Analog zur Therapie des Magenkarzinoms verlangt auch die Behandlung des Ösophaguskarzinoms eine multidisziplinäre Zusammenarbeit, um neben Tumorausdehnung und -lokalisierung auch das Alter, die Komorbiditäten und den Ernährungsstatus sorgfältig zu evaluieren. Zunächst muss die Entscheidung getroffen werden, ob ein kuratives Ziel durch Resektion angestrebt werden kann. Die Tatsache, dass Tumoren der Speiseröhre oft erst in weit fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert werden, schränkt diese Möglichkeit leider häufig ein. Nur 20 bis 30% aller Patienten mit Ösophaguskarzinom sind für eine Operation geeignet (Lagergren and Lagergren, 2010). Wird von Seiten der Tumorkonferenz ein kurativer Ansatz durch Resektion empfohlen, sind die vollständige Entfernung von Tumor und regionären

Lymphknoten obligat (S3 Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithel- und Adenokarzinome des Ösophagus, 2015).

Das Resektionsausmaß unterscheidet sich je nach Lokalisation des Karzinoms. Befindet sich der Tumor im ösophagogastralen Übergang und infiltriert er die untere Speiseröhre, kann eine subtotale Ösophagektomie entweder transthorakal oder transhiatal durchgeführt werden. Bei AEG Typ II Karzinomen finden sowohl die transhiatal erweiterte Gastrektomie mit distaler Ösophagusresektion als auch die Ösophagektomie mit oberer Magenresektion Anwendung. Für Typ III Karzinome konnten Studien eine deutlich bessere Prognose nach der erweiterten Gastrektomie belegen (Wei et al., 2014), daher ist bei diesem Typ die transhiatale Operationsmethode das Verfahren der Wahl. Im distalen und mittleren thorakalen Ösophagus werden Tumoren durch eine transthorakale subtotale Ösophagusresektion entfernt. Gleiches gilt für AEG Typ I Karzinome, die eindeutig Ösophaguskarzinome sind. Bei Lokalisation der Neoplasie im zervikalen Ösophagus wird entweder eine totale Ösophagektomie oder eine zervikale Resektion der Speiseröhre vorgenommen. In diesem Fall muss allerdings eine chirurgische Therapie sorgfältig gegen eine definitive Radiochemotherapie abgewogen werden, da weiter oral gelegene Tumoren aufgrund ihrer engen Nachbarschaft zum Tracheo-Bronchialsystem häufig nicht mehr operabel sind (S3 Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithel- und Adenokarzinome des Ösophagus, 2015).

In den seltenen Fällen, in denen eine Neoplasie frühzeitig erkannt wird, bietet die endoskopische Mukosaresektion ein sicheres Verfahren zur Tumorentfernung. Bei mukosalen Adenokarzinomen im Barrett-Ösophagus zeigte sich im Vergleich zur Ösophagusresektion eine geringere Morbidität bei gleicher Kurationsrate (Ell et al., 2007, Pech et al., 2014). Auch Mukosakarzinome im Plattenepithel sollten endoskopisch en-bloc, also mit den umliegenden Strukturen, reseziert werden.

Eine perioperative Chemotherapie sollte bei operablen Adenokarzinomen der Speiseröhre und des ösophagogastralen Übergangs besonders im Stadium T3 und T4 erfolgen. Bei Plattenepithelkarzinomen wird eine kombinierte Radiochemotherapie vor der Resektion empfohlen (S3 Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithel- und Adenokarzinome des Ösophagus, 2015, Bosset et al., 1997).

Auch das Ausmaß der Lymphknotenentfernung ist abhängig von der Lokalisation des Primärtumors. Unterschieden wird zwischen dem abdominalen, thorakalen und zervikalen Feld. Aktueller Standard ist die Zweifeld-Lymphadenektomie, bei der die Ausräumung des thorakalen und abdominalen Feldes erfolgt. Bei zervikalen Ösophaguskarzinomen wird darüber hinaus auch

eine Resektion des dritten Feldes vorgenommen (S3 Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithel- und Adenokarzinome des Ösophagus, 2015).

Wie beim Magenkarzinom findet die Laparoskopie auch in der Chirurgie des Ösophagus zunehmend Anwendung, wird aufgrund ausstehender Langzeitergebnisse jedoch noch nicht als Standardverfahren empfohlen. Dennoch zeigt die minimal-invasive Methode in erfahrenen Zentren vielversprechende Ergebnisse hinsichtlich Komplikationsraten, Morbidität und Mortalität (Nagpal et al., 2010, Sihag et al., 2016).

Für einen Großteil der Patienten mit Plattenepithelkarzinom ist eine chirurgische Therapie aufgrund der Tumorausdehnung oder funktioneller Inoperabilität nicht möglich. Sofern keine Fernmetastasierung vorliegt, kann in diesen Fällen eine definitive Radiochemotherapie die Chance der Heilung bieten. In der Palliativsituation profitieren Patienten mit Adeno- sowie Plattenepithelkarzinomen von einer systemischen Chemotherapie. Die Überlebenszeit verbessert sich unter der Therapie bei Adenokarzinomen, bezüglich der Plattenepithelkarzinome ist der lebensverlängernde Effekt bisher nicht gesichert. Bei beiden Tumortypen kann die Therapie jedoch zum Erhalt der Lebensqualität beitragen (Grünberger et al., 2007, Cunningham et al., 2008, S3 Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithel- und Adenokarzinome des Ösophagus, 2015).

Um Patienten mit Schluckstörungen Linderung zu verschaffen, kann ein selbstexpandierender Metallstent eingesetzt werden. Weitere palliative Möglichkeiten mit dem Ziel der Schmerzlinderung bieten die Brachytherapie, die perkutane Radiotherapie oder thermoablative Methoden (Sreedharan et al., 2009).

2.5 Komorbidität in der Tumorchirurgie

2.5.1 Bedeutung von Komorbidität

Ein Großteil der Patienten, die einer chirurgischen Therapie unterzogen werden, leidet neben der eigentlichen Krebserkrankung auch an weiteren Begleiterkrankungen. Gerade mit Hinblick auf das durchschnittliche Erkrankungsalter bei Magen- und Ösophaguskarzinomen, welches je nach Tumorart in der sechsten beziehungsweise siebten Lebensdekade liegt, weisen Patienten zunehmend Komorbiditäten auf. In einer großen Querschnittstudie aus Schottland (Barnett et al., 2012) kam man zu dem Ergebnis, dass die Hälfte aller 50-Jährigen mindestens eine Komorbidität aufwies und die meisten der 65-jährigen multimorbid waren. Ebenso wirkt sich der Trend einer weltweit alternden Bevölkerung darauf aus, dass das Vorkommen von

Multimorbidität und chronischen Erkrankungen steigt (Divo et al., 2014). So hat sich das Auftreten chronischer Krankheiten zwischen 1985 und 2005 verdoppelt. Der Anteil der Patienten mit vier oder mehr Nebenerkrankungen hat sich sogar verdreifacht (Uijen and van de Lisdonk, 2008). Nicht zu vergessen ist, dass Krebspatienten häufig einen Lebensstil führen, der mit bestimmten Risikofaktoren assoziiert ist. Alkohol- und Tabakkonsum sowie Übergewicht fördern wiederum das Auftreten von Lungen- und Herzerkrankungen. Diese Faktoren führen dazu, dass Komorbidität in der onkologischen Chirurgie einen immer bedeutenderen Stellenwert besetzt.

2.5.2 Präoperative Risikoanalyse

Um einem möglichst großen Teil der komorbiden Patienten eine Heilung durch eine chirurgische Behandlung zu ermöglichen und gleichzeitig das Operationsrisiko gering zu halten, ist eine sorgfältige präoperative Evaluation essentiell. Daher sollte vor dem Eingriff neben der Kooperationsfähigkeit des Patienten die kardiale, respiratorische, hepatische und metabolische Funktion beurteilt werden (S3 Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithel- und Adenokarzinome des Ösophagus, 2015). Ein geläufiger Beurteilungsindex ist die ASA-Klassifikation, welche 1941 von der American Society of Anesthesiologists entwickelt wurde und den körperlichen Zustand des Patienten bezüglich systemischer Erkrankungen beurteilt (Saklad, 1941). Die Klassifikation wurde bis 1974 modifiziert und wird heute nicht nur in den USA, sondern auch in vielen europäischen Ländern angewandt. Sie wird präoperativ durchgeführt und beginnt mit ASA Stadium 1 für einen gesunden Patienten ohne Erkrankungen. In ASA Stadium 2 werden Patienten eingeteilt, die eine leichte systemische Erkrankung haben, jedoch keine funktionelle Einschränkung. Ist eine Einschränkung beziehungsweise Leistungsminderung vorhanden, entspricht dies ASA Stadium 3. Besteht eine stark behindernde Allgemeinerkrankung, die eine ständige Bedrohung für das Leben bedeutet, wird der Patient mit ASA 4 bewertet. Mit ASA 5 wird ein moribunder Patient beschrieben, der den operativen Eingriff höchstwahrscheinlich nicht überleben wird.

Die ASA-Klassifikation steht in der Kritik, keine zuverlässige Voraussage bezüglich der postoperativen Komplikationen und Mortalität gewährleisten zu können (Koo et al., 2015). Das Bestreben der Urheber war allerdings auch vielmehr, eine simple und einfach durchzuführende Einschätzung des Patientenstatus zu ermöglichen und nicht, Prädiktoren für das Operationsrisiko darzustellen (Saklad, 1941).

2.5.3 Beurteilung von Komorbidität

Um den Einfluss von Begleiterkrankungen auf Operationsergebnis und Prognose einheitlich bewerten zu können, ist die Anwendung eines Beurteilungsmaßstabes hilfreich. Hierfür eignet sich ein Score, in welchem Informationen bezüglich der Erkrankungen kombiniert werden. Einige Studien, die Ergebnisse von kurativen Magen- oder Ösophagusresektionen untersuchen, verwenden hierfür den verbreiteten und gut evaluierten Charlson Comorbidity Index (CCI) (Backemar et al., 2015b, Bollschweiler et al., 2009, Dolan et al., 2013, van Gestel et al., 2013). Der CCI wurde 1987 für die Bewertung von Komorbiditäten entwickelt und erfolgreich in einer Brustkrebsstudie validiert, indem signifikante Unterschiede zwischen Patientinnen mit und ohne Nebenerkrankungen festgestellt wurden (Charlson et al., 1987). Mit Hilfe des CCI werden 19 Faktoren erfasst und unterschiedlich gewichtet. Die Gewichtung erfolgt entsprechend der Schwere der Begleiterkrankung. Beispielsweise erhält AIDS dadurch die höchste Punktzahl, Diabetes und Demenz die geringste. Patienten werden dann entsprechend ihrer summierten Punkte in Gruppen eingeteilt. Somit erhalten gesunde Patienten einen CCI-Grad 0, Patienten mit einem Index von fünf oder mehr Punkten werden als höchster CCI-Grad 3 eingeteilt. Eine Punktzahl von 1-2 entspricht CCI-Grad 1, mit 3-4 Punkten werden Patienten in CCI-Grad 2 eingeteilt.

Ein weiteres Mittel zur Evaluation von Begleiterkrankungen bietet der Elixhauser Comorbidity Index, der 30 Krankheitsindikatoren umfasst (Elixhauser et al., 1998). Hier sind im Gegensatz zum CCI beispielsweise auch Drogen- und Alkoholmissbrauch, Adipositas und psychische Störungen aufgeführt. Im ursprünglichen Ansatz ist dieser Index nicht zur Aufsummierung der Krankheiten konzipiert worden, dies wurde 2009 von Walraven et al. zu einem einfacher anwendbaren Score weiterentwickelt (van Walraven et al., 2009).

Als Kombination aus den Arbeiten von Charlson und Elixhauser wurde 2011 der Combined Comorbidity Score entwickelt (Gagne et al., 2011), welcher 20 Erkrankungen beinhaltet. Dieser Score konnte bezüglich der Prognose für chirurgische Outcomes überzeugen und zeigte sich aussagekräftiger als der CCI, war dem Score nach Elixhauser jedoch unterlegen (Mehta et al., 2016).

2.5.4 Komorbidität als Risikofaktor

Dass Komorbidität einen Einfluss auf den Verlauf und die Prognose von Tumorresektionen hat, ist unumstritten. Vorrangegangene Studien weisen darauf hin, dass multimorbide Krebspatienten ein erhöhtes Risiko für perioperative Komplikationen (Backemar et al., 2015a, Hamakawa et al., 2016) und höhere Mortalitätsraten (Chou et al., 2016, van Gestel et al., 2013) zeigten. Darüber hinaus wurde in einer Arbeit festgestellt, dass Komorbidität den Bedarf medizinischer Ressourcen steigerte und chronische Krankheiten dabei die höchsten Kosten verursachten (Yoon et al., 2015). Eine als Review durchgeführte Studie (Søgaard et al., 2013) verdeutlicht, dass Krebspatienten mit Komorbidität eine niedrigere 5-Jahres Überlebensrate verzeichneten.

Gerade Eingriffe wie der abdomino-thorakale Zugang, der für die Resektion von Tumoren der Speiseröhre notwendig ist, stellt eine Belastung für den Patienten dar. Eine zusätzliche Vorbelastung durch Begleiterkrankungen erhöht das operative Risiko. In einer deutschen Studie an 432 Patienten, die eine Ösophagektomie erhalten hatten, war die postoperative Mortalitätsrate signifikant erhöht, wenn ein stark reduzierter Allgemeinzustand oder eine bestimmte Nebendiagnose vorlag (Bartels et al., 1998). In einer ähnlichen Arbeit (Dolan et al., 2013) wurden neben der Mortalität auch Komplikationsrate und Dauer von Operation und Krankenhausaufenthalt ausgewertet. Auf alle Faktoren hatte Komorbidität einen negativen Einfluss. Für Patienten mit Magenkarzinom und einer kurativen Gastrektomie wurde ebenso evaluiert, dass Multimorbidität die postoperative Komplikationsrate erhöhte und sich negativ auf die Langzeitergebnisse auswirkte (Huang et al., 2015, van Gestel et al., 2013).

Die Ergebnisse zeigen deutlich, dass bei der chirurgischen Tumorresektion die Berücksichtigung eingeschränkter Organfunktionen und wesentlicher Komorbiditäten nicht zu vernachlässigen ist. Es gibt zwar diverse Studien, die sich mit Komorbidität als Risikofaktor bei tumorbedingten Magen- oder Ösophagusresektionen auseinandersetzen. Einige Studien unterscheiden jedoch lediglich dichotom zwischen Patienten mit und Patienten ohne Komorbidität, so auch eine große koreanische Multicenter-Studie (Kim et al., 2008a). Es ist jedoch an dieser Stelle von Vorteil, Komorbidität genauer zu differenzieren. Die Erkrankungslast eines Patienten kann sich sehr individuell gestalten, je nach Art, Anzahl und Schwere der Nebendiagnosen. Beispielsweise hat ein multimorbider Patient mit schwerwiegender Nierenfunktionsstörung ein anderes Risikoprofil als ein Patient mit gut eingestelltem Bluthochdruck. Dementsprechend können auch Operationsrisiko und Prognose variieren. Es bietet sich also an, einen hierfür geeigneten Beurteilungsmaßstab zu verwenden. Doch auch Studien, die Patienten anhand der Anzahl der Komorbiditäten in Gruppen einteilen, präsentieren sich heterogen. So gab es Erkenntnisse, dass

bereits eine leichte Komorbidität das Mortalitätsrisiko steigert (Dolan et al., 2013). Eine andere große Studie ermittelte nur für Patienten mit stärkerer Komorbidität ein erhöhtes Risiko (Backemar et al., 2015b). Dem gegenüber gab es auch das Ergebnis, dass Komorbidität allein keinen Einfluss hatte und nur durch das Hinzuziehen des Alters signifikante Prognoseunterschiede auftraten (Bollschweiler et al., 2009). Auch in Bezug auf die Art von Komorbidität mangelt es an einer fundierten Studienlage, um identifizieren zu können, welche Erkrankungen ein besonders hohes Risiko bei Tumorresektion an Magen oder Ösophagus darstellen.

2.6 Fragestellung und Zielsetzung

Obwohl chirurgische Verfahren auch für Patienten mit Begleiterkrankungen sicherer geworden sind und sich präoperative Risikoanalysen etabliert haben, sind komorbide Patienten in der Tumorchirurgie mit schlechteren Ergebnissen assoziiert. In der aktuellen Studienlage mangelt es jedoch für das Magen- sowie das Ösophaguskarzinom an detaillierten Erkenntnissen, in welchem Ausmaß Komorbidität das Operationsergebnis beeinflusst.

Ziel dieser Arbeit war es daher, den Einfluss von Begleiterkrankungen auf die postoperativen- und Langzeitergebnisse nach kurativer Resektion von Magen- und Ösophaguskarzinomen zu evaluieren. Genauer sollte dabei untersucht werden, inwieweit die Erkrankungslast mit dem Operationsergebnis und der Langzeitprognose korreliert. Als wichtige Endpunkte wurden postoperative Komplikationen, Mortalität und Langzeitüberleben betrachtet. Dafür sollte ein eigener Beurteilungsmaßstab eingeführt werden, um eine Einteilung der Patienten nach der Anzahl ihrer Komorbiditäten vorzunehmen und Unterschiede zwischen den Gruppen identifizieren zu können. Des Weiteren soll untersucht werden, welche Erkrankungen im Einzelnen mit einem erhöhten Risiko einhergehen.

3. Methoden und Materialien

3.1 Studiendesign und Patientenkollektiv

Die vorliegende Arbeit basiert auf einer retrospektiven Kohortenstudie, welche an der Chirurgischen Klinik der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte und

Campus Virchow-Klinikum durchgeführt wurde. Im Zeitraum von Januar 2005 bis Dezember 2015 wurden alle Patienten erfasst, die eine kurativ intendierte Resektion aufgrund eines Magen- oder Ösophaguskarzinoms erhalten haben. Ein Ethikvotum wurde für die Studie und die Erhebung der Patientendaten eingeholt.

3.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Anhand einer klinikinternen Operationsliste wurden alle Patienten erfasst, die einem operativen Eingriff an Magen oder Ösophagus unterzogen wurden.

Patienten, die jedes der folgenden Kriterien erfüllen, wurden in die Studie eingeschlossen:

- histologisch gesichertes Adeno- oder Plattenepithelkarzinom des Magens oder Ösophagus
- Operation mit kurativer Zielsetzung

Patienten, bei denen eines der folgenden Kriterien zutraf, wurden ausgeschlossen:

- Anderer histologischer Typ als Adeno- oder Plattenepithelkarzinom (z.B. gastrointestinale Stromatumoren, neuroendokrine Tumoren)
- Operation mit palliativer Zielsetzung
- zum Operationszeitpunkt vorhandene Fernmetastasierung, auch bei intraoperativ erfolgtem Nachweis
- Resektionsstatus R2 des Tumors (makroskopisch sichtbarer Tumoranteil)

Nach Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien wurden insgesamt 705 Patienten in eine angefertigte Excel-Datenbank aufgenommen.

3.3 Datenerhebung und –verwaltung

Zunächst wurden die Patientendaten durch Dokumentationen in der Kliniksoftware erfasst. Hierfür waren insbesondere Entlassungsbriefe, Operationsberichte, Radiologie- und Pathologiebefunde relevant. Weiterhin wurden Entscheidungen des integrativen Tumorzentrums der Charité (Charité Comprehensive Cancer Center) berücksichtigt, da hier Informationen über die postoperative Therapie der Patienten dokumentiert wurden. Im Anschluss wurde ein Antrag auf Akteneinsicht an das Archiv gestellt, um fehlende Daten aus den originalen Patientenakten

zu vervollständigen. Somit konnten auch Anästhesieprotokolle und Laborberichte, die in der Kliniksoftware nicht verfügbar waren, eingesehen werden.

Für die Verlaufsdocumentation wurden Briefe der chirurgischen oder onkologischen Poliklinik erfasst. Weiterhin wurde das Verzeichnis des Gießener Tumordokumentationssystems (GTDS) verwendet, da hier unter anderem Rezidive und Todesfälle gelistet wurden.

Insgesamt wurden folgende Daten für die Patienten erhoben:

Stammdaten und präoperativer Zustand

1. Vor- und Nachname
2. Geburtsdatum
3. Geschlecht
4. Operationsdatum
5. Größe
6. Gewicht
7. Body Mass Index (BMI)
8. weitere Diagnosen
9. Laborwerte
10. ASA-Status

Klinikaufenthalt

1. Dauer des stationären Aufenthalts
2. postoperative Komplikationen
3. Therapie der Komplikationen

Tumor

1. histologischer Typ
2. Laurén-Klassifikation (bei Adenokarzinomen)
3. Lokalisation des Tumors (zusätzlich AEG-Typ bei Karzinomen des gastroösophagealen Übergangs)
4. Vorhandensein multipler Tumoren
5. Invasion benachbarter Organe
6. TNM-Status inklusive G-, R-, L-, und V-Status
7. Tumorgöße

Operation

1. Operationsmethode
2. ggfs. Resektion anderer Organe
3. Lymphknotenresektion
4. Operationsdauer
5. Blutverlust intraoperativ
6. Transfusionen intraoperativ

Multimodale Therapie

1. Art der neoadjuvanten Therapie
2. Ansprechen auf neoadjuvante Therapie
3. Adjuvante Therapie

Rezidiv und Follow-Up

1. Datum der Diagnose des Rezidivs
2. Lokalisation des Rezidivs
3. Therapie des Rezidivs
4. Datum des letzten Patientenkontakts
5. ggf. Todesdatum
6. ggf. Todesursache

3.3.1 Stammdaten und präoperativer Zustand

Anhand der anonymisierten Medical Record Number wurden die Patienten identifiziert und Geburtsdatum sowie Geschlecht der Patienten in die Datenbank eingetragen. Das Datum der kurativen Resektion wurde hinzugefügt und das Alter zum Operationszeitpunkt vermerkt.

Aus den Pflege- und Anästhesiedokumenten wurden Größe und Gewicht der Patienten übernommen und der BMI berechnet. Informationen über weitere Erkrankungen und Nebendiagnosen wurden den Arztbriefen entnommen. Als relevante Laborwerte wurden Albumin, Bilirubin, Harnstoff und Quick-Wert präoperativ aufgelistet. Weiterhin wurde mit Hilfe der Anästhesieprotokolle das ASA-Stadium erfasst, welches den körperlichen Status eines Patienten beschreibt.

3.3.2 Klinikaufenthalt

Mit Angabe des Aufnahme- und Entlassungsdatums wurde die Dauer des Krankenhausaufenthalts berechnet. Den Arztbriefen wurden ebenso Informationen über postoperative Komplikationen und deren Therapie entnommen. Als Komplikation wurde entsprechend der Clavien-Dindo Klassifikation (Dindo et al., 2004) jeder postoperative Verlauf abweichend von der Norm gewertet. Gesondert aufgelistet wurden hier nochmals Anastomosensuffizienzen und schwere Komplikationen, die einer chirurgischen, endoskopischen oder interventionellen Therapie bedurften. Dies entspricht Grad III der Clavien-Dindo Klassifikation. Verstarb ein Patient während des stationären Aufenthalts, wurde dies ebenso dokumentiert.

3.3.3 Tumor

Je nach Lokalisation wurden die Tumoren als Magen- oder Ösophaguskarzinom eingeteilt. Bei Tumoren des gastroösophagealen Übergangs wurde die Klassifikation nach Siewert in AEG 1, 2 oder 3 vorgenommen. AEG 1 Tumoren wurden als Ösophaguskarzinome betrachtet, da sie wie diese abdomino-thorakal reseziert wurden. AEG Tumoren vom Typ 2 und 3 hingegen wurden mit einer erweiterten Gastrektomie therapiert und daher als Magenkarzinome eingeteilt.

Das TNM-Stadium vor Therapiebeginn war in den meisten Fällen in den Arztbriefen verzeichnet, sodass eine Einteilung nach der aktuellen UICC-Klassifikation vorgenommen werden konnte.

Dem Pathologiebericht wurden Angaben zum T-, N-, G-, R-, L- und V Stadium nach der Resektion entnommen.

3.3.4 Operation

Im Operationsbericht war dokumentiert, welche Resektionsmethode vorgenommen wurde und ob der Eingriff offen oder laparoskopisch erfolgte. Auch die Dauer der Prozedur, das Ausmaß der Lymphknotenentfernung und gegebenenfalls die Resektion anderer Organe wurden daraus entnommen. Weiterhin wurden anhand der Anästhesieprotokolle Blutverluste erfasst und die Information erhoben, ob während der Operation Transfusionen notwendig waren.

3.3.5 Multimodale Therapie

Zunächst wurde festgestellt, ob der jeweilige Patient eine neoadjuvante Therapie erhalten hatte. Wenn dies der Fall war, konnte mit Hilfe der pathologischen und radiologischen Befunde ermittelt werden, ob ein Ansprechen des Tumors auf die Therapie stattgefunden hatte. Analog wurde dokumentiert, ob eine adjuvante Radio- oder Chemotherapie erfolgte.

3.3.6 Rezidiv und Follow-Up

Durch die dokumentierten Nachsorgeuntersuchungen und anhand des GTDS wurden Rezidive, deren Lokalisation und Therapie registriert. Aus dem Zeitraum zwischen Operationsdatum und Diagnose des Rezidivs wurde das Rezidiv-freie Überleben berechnet.

Ebenso wurden Todesfälle erfasst und das Datum sowie nach Möglichkeit die Todesursache protokolliert.

Um den Zeitpunkt des letzten Follow-Ups festzulegen, wurde das Datum der letzten Information über den Patienten recherchiert. Entweder wurde hier das Datum der letzten Nachsorgeuntersuchung oder im Todesfall das Sterbedatum verwendet. Falls keine Informationen über den weiteren Verlauf des Gesundheitszustandes des Patienten vorhanden waren, wurde an der Stelle das Entlassungsdatum notiert. Anschließend wurde das Gesamtüberleben aus dem Operationsdatum und dem Datum des letzten Follow-Ups berechnet.

3.4 Bewertung der Komorbidität

Um die Begleiterkrankungen der Patienten zu erfassen, wurden alle Nebendiagnosen aus den Arztbriefen entnommen. Als zweiter Schritt wurden die Erkrankungen den Gruppen kardiovaskuläre, pulmonale, metabolische, Leber- oder Nierenerkrankungen zugeordnet.

Die einzelnen Gruppen beinhalteten folgende Erkrankungen:

Kardiovaskuläre Erkrankungen

1. Hypertonie
2. Koronare Herzkrankheit (einschließlich Myokardinfarkt in der Anamnese)
3. Herzinsuffizienz
4. Periarterielle Verschlusskrankheit (pAVK)

5. Herzrhythmusstörung

Pulmonale Erkrankungen

1. Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
2. Chronische Bronchitis
3. Asthma bronchiale
4. Lungenemphysem

Metabolische Erkrankungen

1. Hyperlipidämie bzw. kombinierte Hyperlipoproteinämie
2. Diabetes Mellitus Typ 2

Lebererkrankungen

1. Leberfibrose
2. Chronische Hepatitis (B und C)
3. Leberzirrhose (Child A und B)

Nierenerkrankungen

1. Chronische Niereninsuffizienz
2. Glomerulopathien
3. Nephrotisches Syndrom

Die Einteilung erfolgte somit nach Erkrankungen der einzelnen Organsysteme. Diagnosen anders als die aufgelisteten, wie beispielsweise Depressionen oder Schilddrüsendysfunktionen, wurden zwar dokumentiert, jedoch als nicht relevant für diese Arbeit betrachtet und daher nicht in die weitere Auswertung mit einbezogen.

Anschließend wurde für jeden Patienten ausgewertet, welche Organsysteme erkrankt waren. Um die Erkrankungslast vergleichen zu können, wurde ein einfach anwendbarer Komorbiditäts-Score (KS) entwickelt. Ziel dieses Scores war es, Patienten nach der Anzahl der erkrankten Organsysteme einteilen zu können. Dazu wurden die fünf Hauptkomorbiditäten betrachtet. Es wurde jeder dieser Komorbidität, also jedem erkrankten Organsystem, ein Punkt zugeordnet. Daraufhin wurden die Punkte summiert und es erfolgte eine Einteilung nach Gesamtpunktzahl. Patienten mit einem Punkt, also der Erkrankung nur eines Organsystems, entsprachen demnach einem KS-A, mit zwei Punkten einem KS-B, mit drei Punkten einem KS-C und mit vier Punkten

einem KS-D. Gesunde Patienten, die keinerlei Komorbidität aufwiesen und somit eine Punktzahl von 0 hatten, entsprachen auch einem KS-0.

3.5 Statistische Auswertung

Für die statistische Auswertung wurde das Programm IBM SPSS Statistics 23 für Mac OS verwendet.

Zunächst wurde mit Hilfe der deskriptiven Statistik Häufigkeiten, Median, Minimum und Maximum berechnet. Um Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen zu beurteilen, wurde für kategoriale Variablen der Chi-Quadrat-Test verwendet. Für kontinuierliche Variablen wurde der Mann-Whitney-U Test angewendet, wenn zwei unabhängige Stichproben vorlagen. Bei mehreren unabhängigen Stichproben erfolgte die Testung durch den Kruskal-Wallis-H Test.

Weiterhin wurde der Zusammenhang zwischen Komorbidität und Prognose untersucht. Dazu wurde der Einfluss von Begleiterkrankungen auf das Gesamtüberleben univariat mit der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Die einzelnen Scores beziehungsweise Erkrankungsgruppen wurden mittels Log-rank Test miteinander verglichen.

Die Erkrankungen, die in der univariaten Analyse mit $P < 0,05$ signifikant mit einem geringeren Gesamtüberleben assoziiert waren, wurden anschließend mit dem Cox-Regressionsmodell mit Rückwärtselimination ausgewertet. Mithilfe der multivariaten Analyse konnten einzelne Erkrankungen als unabhängige Risikofaktoren identifiziert werden.

4. Ergebnisse

4.1 Patientencharakteristika Magen

4.1.1 Gesamtkollektiv

Von den insgesamt 705 erfassten Patienten wurden 377 wegen eines Magenkarzinoms operiert. Unter diesen Patienten waren 70% männlichen Geschlechts. Das mediane Alter zum Operationszeitpunkt lag bei 65 Jahren. Der jüngste Patient war 32, der älteste 98 Jahre alt. Die Hälfte der Patienten wurde präoperativ als ASA Stadium 3 klassifiziert, den zweitgrößten Anteil bildete ASA Stadium 2 (44%). Nur 4% wurden als gesund mit ASA Stadium 1 eingestuft, die

restlichen 2% der Patienten hatten mit ASA Stadium 4 eine stark einschränkende Allgemeinerkrankung.

Fast ein Zehntel des Patientenkollektivs wurde laparoskopisch operiert. Die meisten Patienten erhielten eine totale Gastrektomie (41%). Etwa zwei Fünftel wurden mit einer erweiterten Gastrektomie therapiert, ein Fünftel erhielt eine subtotale Gastrektomie. Die mediane Operationsdauer betrug 265 Minuten, wobei sich die individuelle Dauer von 96 bis hin zu 923 Minuten erstreckte. In 21% der Fälle wurden intraoperative Transfusionen benötigt.

38% der Patienten entwickelten postoperative Komplikationen. In 63% der Fälle handelte es sich hierbei um schwere Komplikationen (ab Grad III nach Clavien-Dindo Klassifikation). Gesondert wurde die Diagnose einer Anastomoseninsuffizienz dokumentiert, welche bei 4% der Patienten auftrat. Im Durchschnitt verweilten die Patienten 17 Tage im Krankenhaus.

Der mit 42% größte Teil der Magenkarzinome befand sich im UICC Stadium III, während 37% bereits in Stadium II und 21% in Stadium I behandelt wurden. Fast alle Magenkarzinome waren Adenokarzinome (>99%), von denen nahezu zwei Drittel schlecht differenziert waren. Als mäßig differenziert wurden 32% der Tumoren beurteilt, nur 4% galten hingegen als gut differenziert. Mehr als die Hälfte der Patienten zeigte einen positiven Lymphknotenstatus. Bei 38% der Patienten wurde eine Tumorbeteiligung der Lymphgefäße und bei 13% eine Veneninvasion bestätigt. Bei 9% konnte keine vollständige Tumorsektion (R0) erzielt werden, hier wurden seitens der Pathologie mikroskopisch positive Resektionsränder (R1) bestätigt.

Im Sinne eines multimodalen Konzepts erhielten 55% der Patienten eine neoadjuvante Therapie. Bei annähernd drei Viertel der Patienten war eine adjuvante Therapie geplant. Nicht alle Patienten, für die eine adjuvante Therapie vorgesehen war, erhielten diese auch. So konnte in 20% der geplanten Fälle keine postoperative Therapie erfolgen, was häufig einem schlechten Allgemeinzustand geschuldet war. Ein Viertel der Patienten erlitt im Beobachtungszeitraum ein Rezidiv.

Von den 377 Patienten verstarben 7 innerhalb von 30 Tagen nach Resektion (1,9%). Innerhalb von 90 Tagen nach Resektion verstarben 25 Patienten, womit die 90-Tage Mortalität bei 7% lag.

Tabelle 5: Patienteneigenschaften Magenkarzinom

	Gesamt	KS-0	KS-A	KS-B	KS-C	KS-D	P
	n=377	n=129	n=139	n=85	n=21	n=3	
Männliches	263	92 (71,3)	88	64 (75,3)	16	3 (100)	0,221
Geschlecht (%)	(69,8)		(63,3)		(76,2)		

Medianes Alter zum OP-Zeitpunkt (Bereich), Jahre	65 (32-98)	57 (32-86)	67 (33-89)	70 (42-98)	70 (51-91)	83 (67-84)	0,000
Medianer BMI (Bereich)	26 (16-51)	24 (16-51)	26 (16-37)	26 (16-49)	28 (18-39)	24 (22-27)	0,002
ASA Stadium (%)							0,000
1	13 (3,7)	12 (10,2)	0 (0,0)	1 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	
2	155 (43,7)	70 (59,3)	56 (42,4)	28 (34,1)	1 (5,0)	0 (0,0)	
3	180 (50,7)	35 (29,7)	75 (56,8)	48 (58,5)	19 (95,0)	3 (100)	
4	7 (2,0)	1 (0,8)	1 (0,8)	5 (6,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Mediane des stationären Aufenthalts (Bereich), Tage	17 (8-140)	16 (9-73)	17 (8-140)	18 (9-129)	18 (10-57)	32 (21-81)	0,013
Laparoskopische Resektion (%)	31 (8,2)	10 (7,8)	10 (7,2)	8 (9,4)	3 (14,3)	0 (0,0)	0,794
Resektionstyp (%)							0,444
Erweiterte Gastrektomie	148 (39,3)	53 (41,1)	51 (36,7)	30 (35,3)	12 (57,9)	2 (66,7)	
Totale Gastrektomie	155 (41,1)	53 (41,1)	57 (41,0)	40 (47,1)	4 (19,0)	1 (33,3)	
Subtotale Gastrektomie	74 (19,6)	23 (17,8)	31 (22,3)	15 (17,6)	5 (23,8)	0 (0,0)	
Mediane Operationsdauer (Bereich), Minuten	265 (96-923)	253 (129-923)	260 (135-835)	272 (96-585)	271 (152-756)	263 (242-307)	0,860
Notwendigkeit intraoperativer Transfusionen (%)	74 (21,0)	18 (14,8)	31 (24,2)	16 (20,0)	6 (31,6)	3 (100)	0,003
Komplikationen	144	42 (32,6)	50	36 (42,4)	14	2 (66,7)	0,029

(%)	(38,3)		(36,2)		(66,7)		
Schwere Komplikationen (%)	93 (24,7)	32 (24,8)	27 (19,6)	23 (27,1)	9 (42,9)	2 (66,7)	0,067
Anastomosen- insuffizienz, %	15 (4,0)	3 (2,3)	6 (4,3)	5 (5,9)	1 (4,8)	0 (0,0)	0,749
T Stadium (%)							0,879
T1	51 (13,8)	16 (12,9)	19 (13,8)	12 (14,3)	4 (19,0)	0 (0,0)	
T2	73 (19,7)	24 (19,4)	30 (21,7)	15 (17,9)	4 (19)	0 (0,0)	
T3	187 (50,5)	60 (48,4)	66 (47,8)	48 (57,1)	11 (52,4)	2 (66,7)	
T4	59 (15,9)	24 (19,4)	23 (16,7)	9 (10,7)	2 (9,5)	1 (33,3)	
N Stadium (%)							0,862
N0	161 (43,0)	50 (38,8)	57 (41,6)	42 (50,0)	11 (52,4)	1 (33,3)	
N1	58 (15,5)	19 (14,7)	23 (16,8)	13 (15,5)	2 (9,5)	1 (33,3)	
N2	72 (19,3)	26 (20,2)	27 (19,7)	15 (17,9)	3 (14,3)	1 (33,3)	
N3	83 (22,2)	34 (26,4)	30 (21,9)	14 (16,7)	5 (23,8)	0 (0,0)	
UICC Stadium (%)							0,795
I	79 (21,2)	21 (16,5)	32 (23,5)	21 (24,7)	5 (23,8)	0 (0,0)	
II	138 (37,1)	48 (37,8)	48 (35,3)	32 (37,6)	8 (38,1)	2 (66,7)	
III	155 (41,7)	58 (45,7)	56 (41,2)	32 (37,6)	8 (38,1)	1 (33,3)	
Differenzierungs-							0,154

<i>grad (%)</i>							
G1	13 (4,1)	2 (1,9)	4 (3,3)	7 (9,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	
G2	103 (32,3)	32 (30,8)	37 (30,6)	26 (35,6)	8 (44,4)	0 (0,0)	
G3	203 (63,3)	70 (67,3)	80 (66,1)	40 (54,8)	10 (55,6)	3 (100)	
Lymphgefäß- invasion (%)	141 (38,0)	54 (42,2)	54 (39,1)	25 (30,9)	8 (38,1)	0 (0,0)	0,329
Veneninvasion (%)	49 (13,3)	21 (16,7)	19 (13,9)	5 (6,2)	4 (19,0)	0 (0,0)	0,207
Positive Resektionsränder (%)	33 (8,9)	12 (9,4)	14 (10,3)	6 (7,2)	1 (4,8)	0 (0,0)	0,847
Histologischer Typ (%)							0,969
Adenokarzinom	370 (98,9)	128 (99,2)	137 (98,6)	82 (98,8)	20 (100)	3 (100)	
Plattenepithel- karzinom	4 (1,1)	1 (0,8)	2 (1,4)	1 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Neoadjuvante Therapie (%)	208 (55,3)	75 (58,1)	73 (52,5)	50 (58,8)	9 (45,0)	1 (33,3)	0,604
Adjuvante Therapie geplant (%)	254 (73,0)	97 (80,8)	97 (75,2)	50 (64,1)	9 (47,4)	1 (50,0)	0,007
Adjuvante Therapie geplant und erhalten (%)	195 (79,6)	78 (83,0)	73 (78,5)	39 (81,3)	5 (55,6)	0 (0,0)	0,095
Rezidiv (%)	93 (24,7)	39 (30,3)	37 (26,6)	15 (17,7)	2 (9,5)	0 (0,0)	0,306
30-Tage Mortalität (%)	7 (1,9)	2 (1,6)	2 (1,4)	2 (2,4)	1 (4,8)	0 (0,0)	0,854
90-Tage Mortalität (%)	25 (6,6)	8 (6,2)	7 (5,0)	6 (7,1)	4 (19,0)	0 (0,0)	0,152

4.1.2 Vergleich nach Komorbiditäts-Score

In Tabelle 5 sind neben den Patientencharakteristika der gesamten Magenkohorte auch die Eigenschaften getrennt nach KS aufgeführt. Die Gruppenverteilung ist in Abbildung 1 veranschaulicht. Ein KS-0 lag bei 34,2% vor, ein KS-A bei 36,9%, ein KS-B bei 22,5% und ein KS-C bei 5,6%. Einem KS-D wurden nur 3 Patienten (0,8%) zugeordnet, wodurch die Ergebnisse dieser Gruppe hinsichtlich ihrer Aussagekraft relativiert werden müssen. Bei keinem der Patienten lag eine Erkrankung aller fünf Organsysteme vor, daher wird der theoretisch mögliche KS-E nicht aufgeführt.

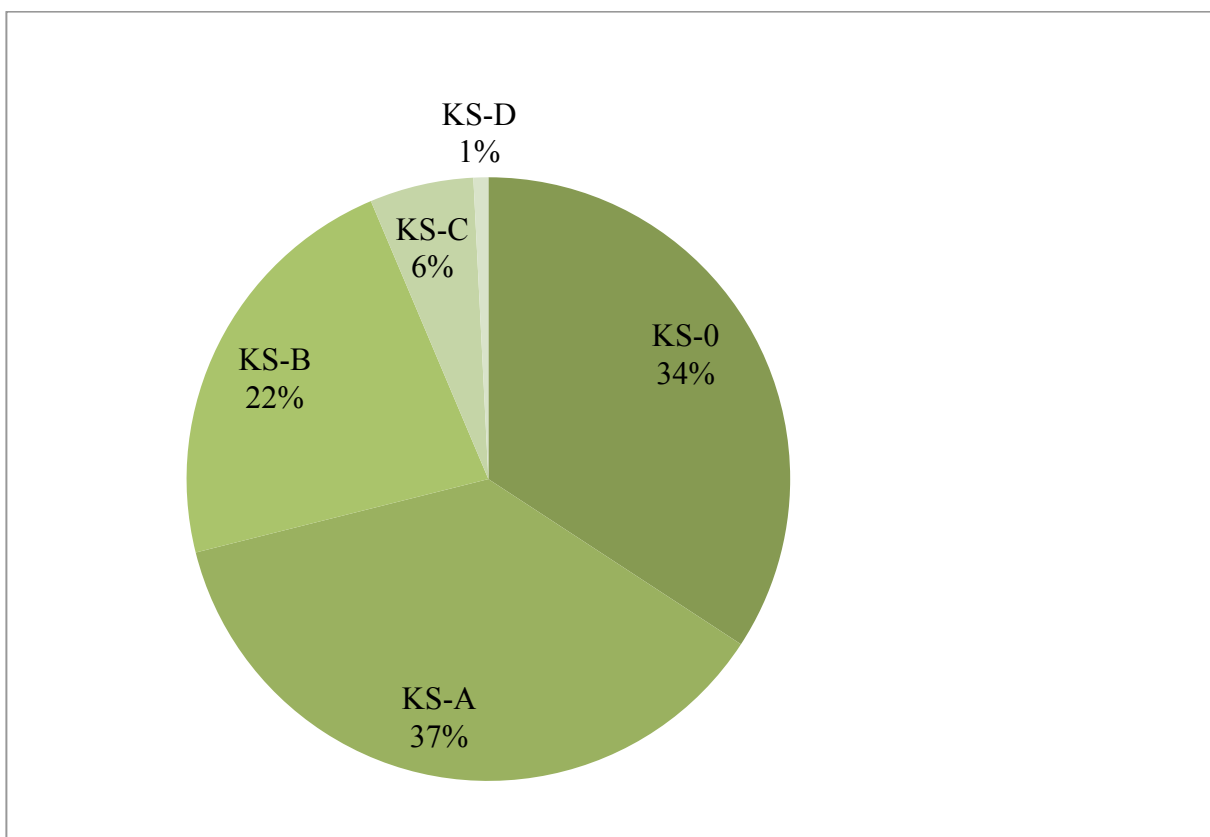


Abbildung 1: Verteilung des KS in der Magenkohorte

Ein deutlicher Trend, der sich auch als signifikant erwies, fällt hinsichtlich des Alters auf. Während Patienten ohne jegliche Komorbidität im Schnitt 57 Jahre alt waren, lag das mediane Alter bei Patienten mit KS-A bereits bei 67, mit KS-B und KS-C sogar bei 70 Jahren.

Ähnlich präsentieren sich die Ergebnisse vom Vergleich des medianen BMI. Dieser betrug 24 bei KS-0 und steigerte sich mit zunehmender Komorbidität bis auf 28 bei KS-C.

Die ASA Stadien korrelierten deutlich mit dem KS. Während die Mehrheit mit KS-0 (59%) als ASA Stadium 2 klassifiziert wurde, waren die meisten Patienten mit KS-A bereits als ASA Stadium 3 eingestuft (57%). Mit KS-B steigerte sich der Anteil der als ASA Stadium 3 klassifizierten Patienten auf 59%. Fast alle Patienten mit KS-C war als ASA Stadium 3 klassifiziert (94%).

Die Länge des stationären Aufenthalts der Patienten unterschied sich in den Gruppen signifikant. Patienten mit KS-A, B und C verweilten im Schnitt ein bis zwei Tage länger im Krankenhaus als Patienten mit KS-0.

Bezüglich der Operationsmethoden konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Bei allen Patienten mit Komorbidität waren intraoperative Transfusionen deutlich häufiger nötig als bei Gesunden. Bei Patienten mit KS-C war dies sogar doppelt so häufig der Fall.

Ein signifikanter Unterschied erwies sich auch hinsichtlich der Komplikationsraten. Während nur bei 33% der Patienten mit KS-0 Komplikationen auftraten, steigerte sich die Rate über die einzelnen Gruppen bis hin zu 67% bei KS-C.

Weiterhin unterschieden sich die Gruppen deutlich hinsichtlich der adjuvanten Therapierate. Für 81% der Patienten mit KS-0 war eine adjuvante Therapie geplant. Mit KS-A verkleinerte sich der Anteil auf 75%, mit KS-B weiterhin auf 64%. Mit KS-C war nur noch für 47% der Patienten eine adjuvante Therapie geplant.

Weder die 30-, noch die 90-Tage Mortalitätsraten wiesen signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen auf.

4.2 Patientencharakteristika Ösophagus

4.2.1 Gesamtkollektiv

Unter den 328 Patienten mit Ösophaguskarzinom war der Anteil männlicher Patienten mit 81% noch größer als in der Magenkohorte. Der Altersdurchschnitt lag bei 63 Jahren, hier war der jüngste Patient 28, der älteste 86 Jahre alt. Für den BMI wurde ein Median von 25 ermittelt.

Die Verteilung der ASA Stadien 1 und 4 ähnelte den Ergebnissen der Magenkohorte. Es waren jedoch noch mehr Patienten als ASA Stadium 3 eingestuft (59%) und daher die Gruppe der als ASA Stadium 2 Klassifizierten etwas kleiner (36%).

Ein laparoskopisches Verfahren wurde bei einem Zehntel der Patienten angewandt. Mit 96% erhielten die meisten Patienten eine abdomino-thorakale Ösophagusresektion. Die verbleibenden

Patienten wurden mit dem Verfahren nach Merendino (Ösophagusrekonstruktion durch Jejunuminterposition) operiert. Die Dauer der Operationen variierte zwischen 96 Minuten und 14 Stunden, hier lag der Median bei 354 Minuten. Bei mehr als einem Viertel (27%) der Patienten kamen intraoperativ Transfusionen zum Einsatz.

Postoperative Komplikationen traten bei 62% der Patienten auf. Hierbei handelte es sich in 80% der Fälle um schwere Komplikationen. Insgesamt entwickelten sich demnach bei der Hälfte aller Patienten, die aufgrund eines Ösophaguskarzinoms operiert wurden, schwere Komplikationen. Bei 15% der Patienten mit Ösophaguskarzinom wurde eine Anastomoseninsuffizienz diagnostiziert.

Die gesamte Dauer des Krankenhausaufenthalts betrug im Mittel 23 Tage und erstreckte sich dabei von 7 bis hin zu 144 Tagen.

Die Mehrheit der resezierten Tumoren befand sich zum Operationszeitpunkt im UICC Stadium III (40%), gefolgt von Stadium II (38%). Die verbleibenden 22% konnten schon im frühen Stadium I reseziert werden. Ein positiver Lymphknotenstatus wurde bei 48% der Patienten befundet. Die Hälfte der resezierten Tumoren war mäßig differenziert, gefolgt von dem Anteil der schlecht differenzierten Tumoren (44%). Nur 6% galten mit Grad 1 als gut differenziert. Das Verhältnis von Adenokarzinomen zu Plattenepithelkarzinomen verhielt sich nahezu 3:2.

Eine neoadjuvante Therapie erhielten 65% der Patienten. Postoperativ war eine adjuvante Therapie bei zwei Fünftel der Patienten geplant, welche in 88% der Fälle auch durchgeführt wurde. Analog zur Magenkohorte entwickelte fast ein Viertel der Patienten ein Rezidiv.

In der Ösophaguskohorte verstarben innerhalb von 30 Tagen nach Operation 11 Patienten (3,4%). Die 90-Tage Mortalität betrug 8%, es verstarben 27 Patienten innerhalb dieses Zeitraums.

Tabelle 6: Patienteneigenschaften Ösophaguskarzinom

	Gesamt	KS-0	KS-A	KS-B	KS-C	KS-D	P
	n=328	n=101	n=123	n=79	n=23	n=2	
Männliches	263	81	100	62	18	2 (100)	0,940
Geschlecht (%)	(80,2)	(80,2)	(81,3)	(78,5)	(78,3)		
Medianes Alter zum	63	62	62	64	71	62	0,000
OP-Zeitpunkt	(28-86)	(28-84)	(41-86)	(39-85)	(54-84)	(62)	
(Bereich), Jahre							
Medianer BMI	25	24	25	26	27	27	0,133

(Bereich)	(15-40)	(15-38)	(15-40)	(18-37)	(19-36)	(24-30)	
ASA Stadium (%)							0,000
1	11 (3,6)	8 (8,3)	3 (2,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
2	109 (35,6)	46 (47,9)	47 (41,6)	13 (17,6)	3 (14,3)	0 (0,0)	
3	179 (58,5)	41 (42,7)	62 (54,9)	58 (78,4)	16 (76,2)	2 (100)	
4	7 (2,3)	1 (1,0)	1 (0,9)	3 (4,1)	2 (9,5)	0 (0,0)	
Mediane Dauer des stationären Aufenthalts (Bereich), Tage	23 (7-144)	19 (10-108)	22 (7-144)	25 (8-108)	39 (13-107)	54 (23-84)	0,000
Laparoskopische Resektion (%)	32 (9,8)	13 (12,9)	8 (6,5)	8 (10,1)	2 (8,7)	1 (50,0)	0,177
Resektionstyp (%)							0,590
Abdomino-thorakale Ösophagusresektion Merendino	316 (96,3)	98 (97,0)	116 (94,3)	77 (97,5)	23 (100)	2 (100)	
Mediane Operationsdauer (Bereich), Minuten	12 (3,7)	3 (3,0)	7 (5,7)	2 (2,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Notwendigkeit intraoperativer Transfusionen (%)	354 (96-837)	344 (96-687)	356 (160-837)	353 (180-605)	378 (151-520)	561 (482-639)	0,065
Komplikationen (%)	82 (27,1)	19 (20,4)	32 (27,8)	24 (33,3)	6 (28,6)	1 (50,0)	0,393
Schwere Komplikationen (%)	201 (61,5)	50 (49,5)	83 (68,0)	49 (62,0)	17 (73,9)	2 (100)	0,026
Anastomoseninsuffizienz (%)	161 (49,5)	36 (36,0)	68 (55,7)	38 (48,7)	17 (73,9)	2 (100)	0,002
T Stadium (%)	49 (14,9)	8 (7,9)	21 (17,1)	15 (19,0)	5 (21,7)	0 (0,0)	0,161
T1	56 (18,1)	16 (16,3)	24 (21,4)	13 (17,3)	3 (13,0)	0 (0,0)	0,154

T2	42 (13,5)	15 (15,3)	19 (17,0)	5 (6,7)	2 (8,7)	1 (50,0)	
T3	204 (65,8)	67 (68,4)	67 (59,8)	52 (69,3)	17 (73,9)	1 (50,0)	
T4	8 (2,6)	0 (0,0)	2 (1,8)	5 (6,7)	1 (4,3)	0 (0,0)	
N Stadium (%)							0,055
N0	165 (51,6)	54 (55,1)	63 (52,1)	41 (53,9)	7 (30,4)	0 (0,0)	
N1	74 (23,1)	25 (25,5)	29 (24,0)	13 (17,1)	5 (21,7)	2 (100)	
N2	48 (15,0)	8 (8,2)	19 (15,7)	13 (17,1)	8 (34,8)	0 (0,0)	
N3	33 (10,3)	11 (11,2)	10 (8,3)	9 (11,8)	3 (13,0)	0 (0,0)	
UICC Stadium (%)							0,303
I	69 (22,1)	20 (20,6)	33 (28,9)	14 (18,4)	2 (8,7)	0 (0,0)	
II	117 (37,5)	42 (43,3)	36 (31,6)	30 (39,5)	8 (34,8)	1 (50,0)	
III	126 (40,4)	35 (36,1)	45 (39,5)	32 (42,1)	13 (56,5)	1 (50,0)	
Differenzierungs- grad (%)							0,797
G1	14 (5,9)	5 (7,1)	5 (5,6)	2 (3,4)	2 (11,8)	0 (0,0)	
G2	118 (50,0)	31 (44,3)	49 (54,4)	30 (51,7)	8 (47,1)	0 (0,0)	
G3	104 (44,1)	34 (48,6)	36 (40,0)	26 (44,8)	7 (41,2)	1 (100)	
Lymphgefäßinvasion (%)	62 (19,9)	14 (14,4)	22 (19,1)	19 (25,7)	7 (30,4)	0 (0,0)	0,240
Veneninvasion (%)	20 (6,4)	6 (6,1)	8 (7,0)	3 (4,1)	3 (13,0)	0 (0,0)	0,630
Positive Resektionsränder (%)	22 (6,9)	7 (7,0)	7 (5,9)	8 (10,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,473

<i>Histologischer Typ</i>							0,487
<i>(%)</i>							
Adenokarzinom	196 (60,1)	63 (63,0)	72 (59,0)	47 (59,5)	14 (60,9)	0 (0,0)	
Plattenepithelkarzinom	130 (39,9)	37 (37,0)	50 (41,0)	32 (40,5)	9 (39,1)	2 (50,0)	
Neoadjuvante Therapie (%)	212 (64,6)	71 (70,3)	76 (61,8)	52 (65,8)	12 (52,2)	1 (50)	0,455
Adjuvante Therapie geplant (%)	115 (40,1)	45 (48,4)	41 (38,0)	25 (36,8)	4 (23,5)	0 (0,0)	0,215
Adjuvante Therapie geplant und erhalten (%)	78 (87,6)	29 (85,3)	25 (83,3)	22 (100)	2 (66,7)	0 (0,0)	0,171
Rezidiv (%)	80 (24,4)	23 (22,8)	34 (27,6)	18 (22,8)	5 (21,7)	0 (0,0)	0,792
30-Tage Mortalität (%)	11 (3,4)	1 (1,0)	6 (4,9)	2 (2,5)	2 (8,7)	0 (0,0)	0,300
90-Tage Mortalität (%)	27 (8,2)	4 (4,0)	13 (10,6)	6 (7,6)	3 (13,0)	1 (50,0)	0,069

4.2.2 Vergleich nach Komorbiditäts-Score

Neben der gesamten Ösophaguskohorte sind in Tabelle 6 auch die Ergebnisse der einzelnen Gruppen nach KS dargestellt. Abbildung 2 zeigt die Verteilung der Patienten innerhalb der Gruppen. Ein KS-0 lag bei 30,8% vor, ein KS-A bei 37,5%, ein KS-B bei 24,1% und ein KS-C bei 7,0%. Analog zur Magenkohorte wurde dem KS-D nur ein sehr geringer Anteil (0,6%) zugeordnet. Ebenso gab es keinen Patienten, der die Kriterien eines KS-E erfüllte.

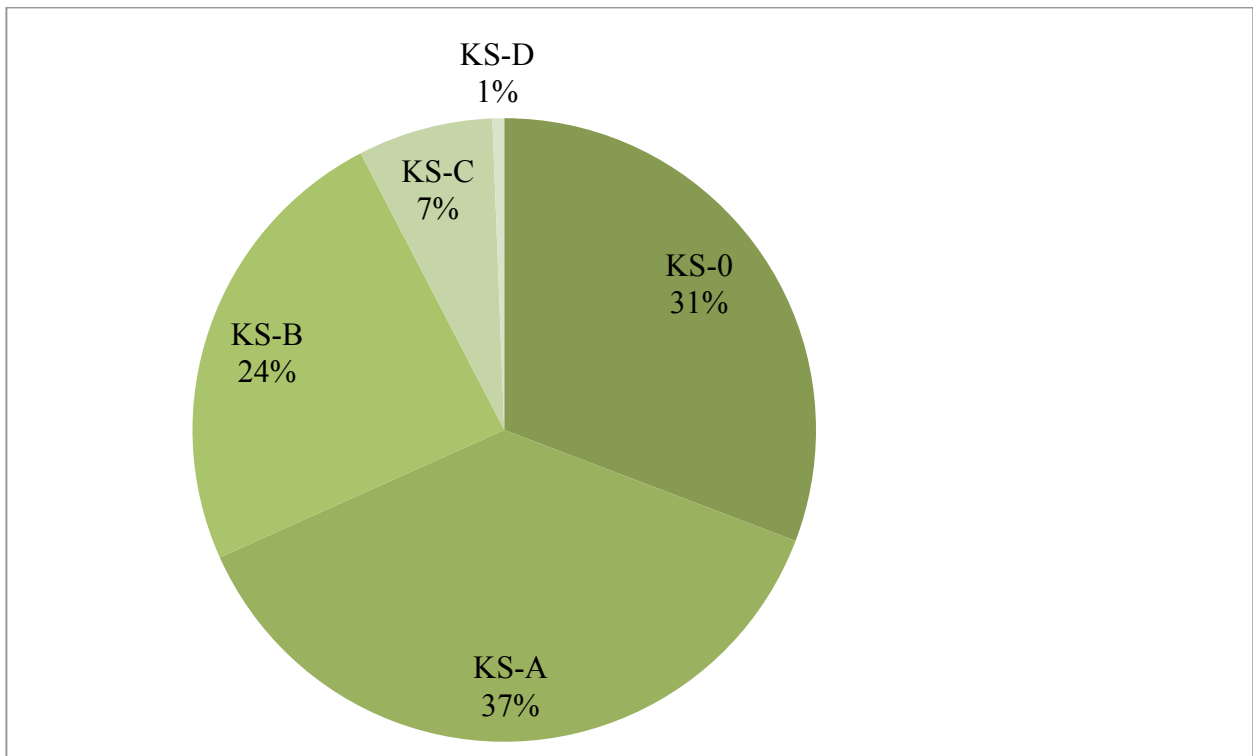


Abbildung 2: Verteilung des KS in der Ösophaguskohorte

Signifikant unterschieden sich die Gruppen im durchschnittlichen Alter der Patienten. Während es bei Patienten mit KS-0 und KS-A noch 62 Jahre betrug, lag es mit KS-B zwei Jahre höher. Patienten mit KS-C waren im Mittel sogar 71 Jahre alt.

Die Verteilung der ASA Stadien korrelierte deutlich mit dem KS. So waren Patienten mit KS-0 fast zur Hälfte als ASA Stadium 2 eingestuft. Dieser Anteil sank mit steigendem KS, sodass mit KS-A 42%, mit KS-B 18% und mit KS-C lediglich noch 14% als ASA Stadium 2 eingestuft waren. Den Hauptanteil bei Patienten mit KS-C bildete ASA Stadium 3, mehr als drei Viertel waren so klassifiziert. Der Anteil des höchsten ASA Stadiums 4 stieg von 1% bei Patienten mit KS-0 auf 10% bei Patienten mit KS-C.

Einen weiteren signifikanten Unterschied ergab die Dauer des stationären Aufenthalts. Der Aufenthalt verlängerte sich mit steigendem KS stetig von 19 Tagen bei Patienten mit KS-0 bis hin zu 39 Tagen bei KS-C.

Wie auch in der Magenkohorte unterschieden sich die Resektionsmethoden und auch die Anwendung laparoskopischer Verfahren innerhalb der Gruppen nicht. Im Auftreten postoperativer Komplikationen hingegen traten signifikante Unterschiede auf. Patienten mit KS-0 entwickelten deutlich weniger Komplikationen als alle anderen Patienten mit Komorbidität. Gleiches galt ebenso für schwere Komplikationen. Hier zeigte sich, dass Patienten mit KS-C

mehr als doppelt so häufig von schweren Komplikationen betroffen waren wie Patienten mit KS-0. Interessant ist, dass sich ein ähnlicher Trend für das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz zeigte, auch wenn hier das Ergebnis die Signifikanz verfehlte.

Mit steigendem KS sank der Anteil geplanter adjuvanter Therapien. Während bei 48% der Patienten mit KS-0 eine solche Therapie geplant war, galt dies bei KS-A nur für 38%, bei KS-B für 37%. Bei Patienten mit KS-C war nur noch in 24% der Fälle eine adjuvante Therapie geplant, dieser Unterschied erwies sich jedoch als nicht signifikant. Auch für die 30- und 90-Tage Mortalität konnte lediglich ein Trend dahingehend ermittelt werden, dass die Mortalitätsrate bei Patienten mit Komorbidität erhöht war.

4.3 Art der Komorbidität

Um den Einfluss einer bestimmten Komorbidität evaluieren zu können, wurde für jeden komorbiden Patienten erfasst, welche Organsysteme betroffen waren. Die Art der Komorbidität unterschied sich hier zwischen kardiovaskulärer, pulmonaler, metabolischer, Leber- oder Nierenerkrankung. In Abbildung 3 ist dargestellt, welche Anteile die verschiedenen Komorbiditäten in den beiden Tumorkohorten hatten.

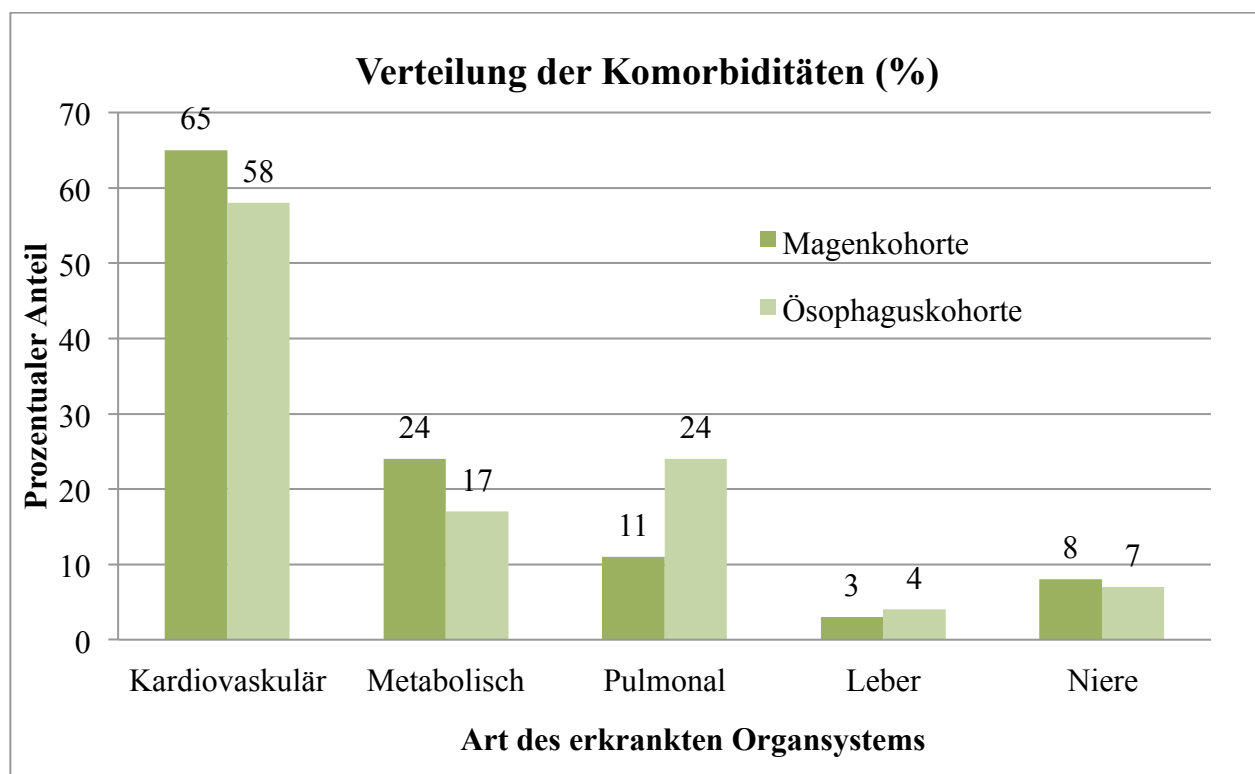


Abbildung 3: Verteilung der Komorbiditäten in der Magen- und Ösophaguskohorte

In der Magen- wie auch in der Ösophaguskohorte wiesen die meisten Patienten eine Erkrankung des kardiovaskulären Systems auf. Der Anteil betrug 65% in der Magenkohorte und 58% in der Ösophaguskohorte. Bei jedem Zweiten lag dabei eine arterielle Hypertonie vor, gefolgt von der koronaren Herzerkrankung, welche in beiden Kohorten etwas mehr als ein Zehntel der Patienten betraf.

Während fast ein Viertel der Patienten mit Magenkarzinom an einer metabolischen Erkrankung litt (24%), war dies in der Ösophaguskohorte nur bei 17% der Fall. Den Hauptanteil bildete in beiden Kohorten ein Diabetes Mellitus Typ 2.

Auffallend ist, dass in der Ösophaguskohorte deutlich mehr Patienten (24%) eine pulmonale Erkrankung aufwiesen als in der Magenkohorte (11%). Der Anteil leber- und nierenkranker Patienten hingegen war in beiden Kohorten nahezu identisch und variierte jeweils um nur ein Prozent.

4.3.1 Kardiovaskuläre Erkrankung

In Tabelle 7 werden die Charakteristika von Patienten mit beziehungsweise ohne Erkrankung des kardiovaskulären Systems verglichen. In der Magen- wie auch Ösophaguskohorte waren Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung signifikant älter. Die Differenz des medianen Alters betrug in der Ösophaguskohorte vier Jahre, in der Magenkohorte sogar zwölf Jahre. Auch der BMI war in beiden Kohorten höher, wenn die Erkrankung vorlag.

Es zeigte sich ein deutlicher Unterschied in der Verteilung der ASA Stadien. In den Gruppen ohne kardiovaskuläre Erkrankung waren die meisten Patienten in ASA Stadium 2, in den Gruppen mit kardiovaskulärer Erkrankung in ASA Stadium 3 eingeteilt. Weiterhin fand sich in den Gruppen mit der Erkrankung ein signifikant längerer Krankenhausaufenthalt. Die Differenz betrug in der Magenkohorte zwei, in der Ösophaguskohorte sechs Tage.

Patienten mit Erkrankung des kardiovaskulären Systems erlitten häufiger postoperative Komplikationen, der Unterschied erreichte jedoch nur in der Ösophaguskohorte das Signifikanzniveau. Hier lag der Anteil der Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung und postoperativen Komplikationen bei 68%, wohingegen Patienten ohne kardiovaskuläre Erkrankung nur in 52% der Fälle betroffen waren. In der Ösophaguskohorte war ebenso die Rate an schweren Komplikationen und Anastomoseninsuffizienzen deutlich höher, wenn eine kardiovaskuläre Erkrankung vorlag.

Obwohl keine Signifikanz erzielt wurde, zeichnete sich ein Trend dahingehend ab, dass Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung intraoperativ häufiger Transfusionen benötigten.

In beiden Kohorten stellte sich heraus, dass bei kardiovaskulär erkrankten Patienten seltener eine adjuvante Therapie geplant war. Der Unterschied betrug jeweils mehr als 10%. Zudem zeigte sich in der Ösophaguskohorte, dass im Vergleich zu 71% der Patienten ohne kardiovaskuläre Erkrankung nur 60% der Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung eine neoadjuvante Therapie erhalten hatten.

Auch die postoperative Mortalität wurde ausgewertet. In der Magenkohorte zeigten sich weder für die 30-, noch für die 90-Tage Mortalität signifikante Unterschiede. Im Gegensatz dazu war die 90-Tage Mortalität bei den Ösophaguspatienten mit kardiovaskulärer Erkrankung fast dreimal so hoch wie in der Vergleichsgruppe.

Tabelle 7: Patienten mit und ohne kardiovaskuläre Erkrankung

	MAGEN			ÖSOPHAGUS		
	Kardiovaskuläre Erkrankung			Kardiovaskuläre Erkrankung		
	Nein n=165	Ja n=212	P	Nein n=138	Ja n=190	P
Männliches Geschlecht (%)	112 (67,9)	151 (71,2)	0,483	113 (81,9)	150 (78,9)	0,510
Medianes Alter zum OP-Zeitpunkt (Bereich), Jahre	58 (32-86)	70 (37-98)	0,000	61 (28-84)	65 (39-86)	0,000
Medianer BMI (Bereich)	24 (16-51)	27 (16-49)	0,000	24 (15-40)	26 (17-38)	0,002
ASA Stadium (%)	0,000			0,000		
1	12 (7,8)	1 (0,5)		11 (8,5)	0 (0,0)	
2	89 (57,8)	66 (32,8)		60 (46,5)	49 (27,7)	
3	52 (33,8)	128 (63,7)		57 (44,2)	122 (68,9)	
4	1 (0,6)	6 (3,0)		1 (0,8)	6 (3,4)	
Mediane Dauer des stationären	16 (9-110)	18 (8-140)	0,021	19 (10- 108)	25 (7-144)	0,000

Aufenthalts (Bereich),							
Tage							
Laparoskopische Resektion (%)	12 (7,3)	19 (9,0)	0,554	17 (12,3)	15 (7,9)	0,183	
Resektionstyp (%)			0,744			0,222	
Abdomino-thorakale Ösophagusresektion	-	-		135 (97,8)	181 (95,3)		
Merendino	-	-		3 (2,2)	9 (4,7)		
Erweiterte Gastrektomie	64 (38,8)	84 (39,6)		-	-		
Totale Gastrektomie	71 (43,0)	84 (39,6)		-	-		
Subtotale Gastrektomie	30 (18,2)	44 (20,8)		-	-		
Mediane Operationsdauer (Bereich), Minuten	255 (129-923)	270 (96-835)	0,256	352 (96-755)	356 (151-837)	0,894	
Notwendigkeit intraoperativer Transfusionen (%)	27 (17,4)	47 (23,9)	0,141	31 (24,6)	51 (28,8)	0,416	
Komplikationen (%)	56 (33,9)	88 (41,7)	0,124	71 (51,8)	130 (68,4)	0,002	
schwere Komplikationen (%)	39 (23,6)	54 (25,6)	0,663	53 (38,7)	108 (57,4)	0,001	
Anastomosensuffizienz (%)	4 (2,4)	11 (5,2)	0,173	12 (8,7)	37 (19,5)	0,007	
T Stadium (%)			0,275			0,035	
T1	21 (13,2)	30 (14,2)		19 (14,7)	37 (20,4)		
T2	28 (17,6)	45 (21,3)		21 (16,3)	21 (11,6)		
T3	78 (49,1)	109 (51,7)		89 (69,0)	115 (63,5)		
T4	32 (20,1)	27 (12,8)		0 (0,0)	8 (4,4)		
N Stadium (%)			0,129			0,403	
N0	61 (37,2)	100 (47,6)		72 (53,3)	93 (50,3)		
N1	24 (14,6)	34 (16,2)		34 (25,2)	40 (21,6)		
N2	37 (22,6)	35 (16,7)		15 (11,1)	33 (17,8)		

<i>N3</i>	42 (25,6)	41 (19,5)		14 (10,4)	19 (10,3)	
<i>UICC Stadium (%)</i>			0,168			0,444
<i>I</i>	28 (17,2)	51 (24,4)		26 (20,0)	43 (23,6)	
<i>II</i>	60 (36,8)	78 (37,3)		54 (41,5)	63 (34,6)	
<i>III</i>	75 (46,0)	80 (38,3)		50 (38,5)	76 (41,8)	
<i>Differenzierungsgrad (%)</i>			0,134			0,693
<i>G1</i>	3 (2,2)	10 (5,5)		5 (5,3)	9 (6,4)	
<i>G2</i>	40 (29,0)	63 (34,8)		45 (47,4)	73 (51,8)	
<i>G3</i>	95 (68,8)	108 (59,7)		45 (47,4)	59 (41,8)	
<i>Lymphgefäßinvasion (%)</i>	70 (42,9)	71 (34,1)	0,083	23 (17,7)	39 (21,5)	0,401
<i>Veneninvasion (%)</i>	28 (17,5)	21 (10,1)	0,038	8 (6,1)	12 (6,7)	0,842
<i>Positive Resektionsränder (%)</i>	16 (9,8)	17 (8,2)	0,581	10 (7,4)	12 (6,6)	0,782
<i>Histologischer Typ (%)</i>			0,812			0,777
<i>Adenokarzinom</i>	163 (98,8)	207 (99,0)		83 (61,0)	113 (59,5)	
<i>Plattenepithelkarzinom</i>	2 (1,2)	2 (1,0)		53 (39,0)	77 (40,5)	
<i>Neoadjuvante Therapie (%)</i>	94 (57,0)	114 (54,0)	0,569	98 (71,0)	114 (60,0)	0,039
<i>Adjuvante Therapie geplant (%)</i>	123 (79,4)	131 (67,9)	0,017	59 (46,8)	56 (34,8)	0,039
<i>Adjuvante Therapie geplant und erhalten (%)</i>	101 (84,2)	94 (75,2)	0,082	41 (89,1)	37 (86,0)	0,659
<i>Rezidiv (%)</i>	47 (28,5)	46 (21,7)	0,228	32 (23,2)	48 (25,3)	0,666
<i>30-Tage Mortalität (%)</i>	2 (1,2)	5 (2,4)	0,413	3 (2,2)	8 (4,2)	0,312
<i>90-Tage Mortalität (%)</i>	9 (5,5)	16 (7,5)	0,418	6 (4,3)	21 (11,1)	0,029

4.3.2 Metabolische Erkrankung

Der Vergleich von Patienten mit und ohne metabolische Erkrankung ist in Tabelle 8 dargestellt und erfolgte getrennt für die Magen- und Ösophaguskohorte.

Patienten mit metabolischer Erkrankung hatten in beiden Kohorten ein höheres Durchschnittsalter und einen größeren BMI als Patienten ohne metabolische Erkrankung.

Die Zuteilung nach ASA Stadien unterschied sich nur in der Ösophaguskohorte signifikant. Dort waren in der metabolisch erkrankten Gruppe deutlich mehr Patienten in den höheren Stadien ASA 3 oder 4 als in der Vergleichsgruppe. Die Länge des stationären Aufenthalts unterschied sich nicht signifikant.

Interessanterweise stellte sich in der Ösophaguskohorte heraus, dass sich die Patienten mit metabolischer Erkrankung einer im Mittel fast 30 Minuten längeren Operationsdauer unterzogen mussten als die Vergleichsgruppe.

In beiden Kohorten benötigten Patienten mit metabolischer Erkrankung häufiger intraoperative Transfusionen, dieser Unterschied erwies sich aber nur in der Magenkohorte als signifikant.

Bezüglich der Komplikationsraten konnten in beiden Kohorten keine Unterschiede festgestellt werden. Gleiches galt für die postoperative Mortalität.

Tabelle 8: Patienten mit und ohne metabolische Erkrankung

	MAGEN			ÖSOPHAGUS		
	Metabolische Erkrankung			Metabolische Erkrankung		
	Nein n=288	Ja n=89	P	Nein n=271	Ja n=57	P
Männliches Geschlecht (%)	196 (68,1)	67 (75,3)	0,195	216 (79,7)	47 (82,5)	0,636
Medianes Alter zum OP-Zeitpunkt (Bereich), Jahre	64 (32-98)	68 (42-91)	0,006	63 (28-86)	65 (47-84)	0,035
Medianer BMI (Bereich)	25 (16-51)	26 (17-45)	0,024	25 (15-40)	28 (19-37)	0,001
ASA Stadium (%)	0,083			0,006		

1	12 (4,5)	1 (1,1)		10 (3,9)	1 (1,9)	
2	121 (45,1)	34 (39,1)		100 (39,4)	9 (17,3)	
3	128 (47,8)	52 (59,8)		140 (55,1)	39 (75,0)	
4	7 (2,6)	0 (0,0)		4 (1,6)	3 (5,8)	
Mediane Dauer des stationären Aufenthalts (Bereich), Tage	17 (8-140)	18 (10-91)	0,192	22 (7-144)	24 (8-107)	0,914
Laparoskopische Resektion (%)	21 (7,3)	10 (11,2)	0,236	25 (9,2)	7 (12,3)	0,480
Resektionstyp (%)			0,517			0,400
Abdominothorakale Ösophagusresektion	-	-		260 (95,9)	56 (98,2)	
Merendino	-	-		11 (4,1)	1 (1,8)	
Erweiterte Gastrektomie	113 (39,2)	35 (39,3)		-	-	
Totale Gastrektomie	115 (39,9)	40 (44,9)		-	-	
Subtotale Gastrektomie	60 (20,8)	14 (15,7)		-	-	
Mediane Operationsdauer (Bereich), Minuten	257 (96-923)	276 (135-756)	0,117	347 (96-837)	375 (151-639)	0,022
Notwendigkeit intraoperativer Transfusionen (%)	47 (17,3)	27 (33,8)	0,001	65 (26,1)	17 (31,5)	0,420
Komplikationen (%)	107 (37,3)	37 (41,6)	0,467	171 (63,1)	30 (53,6)	0,182
Schwere Komplikationen (%)	72 (25,1)	21 (23,6)	0,776	137 (50,9)	24 (42,9)	0,272
Anastomoseninsuffizienz (%)	11 (3,8)	4 (4,5)	0,776	38 (14,0)	11 (19,3)	0,310
T Stadium (%)			0,563			0,467
T1	39 (13,8)	12 (13,6)		50 (19,4)	6 (11,5)	
T2	60 (21,3)	13 (14,8)		36 (14,0)	6 (11,5)	

T3	138 (48,9)	49 (55,7)		166 (64,3)	38 (73,1)	
T4	45 (16,0)	14 (15,9)		6 (2,3)	2 (3,8)	
N Stadium (%)			0,498			0,052
N0	120 (42,0)	41 (46,6)		140 (53,0)	25 (44,6)	
N1	44 (15,4)	14 (15,9)		64 (24,2)	10 (17,9)	
N2	60 (21,0)	12 (13,6)		33 (12,5)	15 (26,8)	
N3	62 (21,7)	21 (23,9)		27 (10,2)	6 (10,7)	
UICC Stadium (%)			0,871			0,213
I	59 (20,8)	20 (22,5)		62 (23,9)	7 (13,2)	
II	104 (36,7)	34 (38,2)		96 (37,1)	21 (39,6)	
III	120 (42,4)	35 (39,3)		101 (39,0)	25 (47,2)	
Differenzierungsgrad (%)			0,836			0,595
G1	10 (4,1)	3 (3,9)		12 (6,2)	2 (4,9)	
G2	76 (31,4)	27 (35,1)		100 (51,3)	18 (43,9)	
G3	156 (64,5)	47 (61)		83 (42,6)	21 (51,2)	
Lymphgefäßinvasion (%)	109 (38,1)	32 (37,6)	0,938	50 (19,2)	12 (23,5)	0,482
Veneninvasion (%)	42 (14,8)	7 (8,2)	0,116	17 (6,5)	3 (5,9)	0,861
Positive Resektionsränder (%)	26 (9,1)	7 (8,1)	0,779	19 (7,2)	3 (5,6)	0,670
Histologischer Typ (%)			0,272			0,318
Adenokarzinom	284 (98,6)	86 (100)		159 (58,9)	37 (66,1)	
Plattenepithelkarzinom	4 (1,4)	0 (0,0)		111 (41,1)	19 (33,9)	
Neoadjuvante Therapie (%)	157 (54,5)	51 (58,0)	0,570	174 (64,2)	38 (66,7)	0,724
Adjuvante Therapie geplant (%)	199 (75,1)	55 (66,3)	0,114	92 (38,5)	23 (47,9)	0,224
Adjuvante Therapie geplant und erhalten (%)	151 (79,5)	44 (80,0)	0,932	60 (85,7)	18 (94,7)	0,289
Rezidiv (%)	80 (27,7)	92 (14,6)	0,014	67 (24,7)	13 (22,8)	0,759

30-Tage Mortalität (%)	5 (1,7)	2 (2,2)	0,755	9 (3,3)	2 (3,5)	0,943
90-Tage Mortalität (%)	21 (7,3)	4 (4,5)	0,354	23 (8,5)	4 (7,0)	0,714

4.3.3 Pulmonale Erkrankung

Die Charakteristika der Patienten mit und ohne pulmonale Erkrankung sind in Tabelle 9 dargestellt.

Das Alter der Patienten unterschied sich nur in der Magenkohorte signifikant. Patienten mit pulmonaler Erkrankung waren im Durchschnitt fünf Jahre älter als Patienten ohne pulmonale Erkrankung. Hinsichtlich des BMI gab es keinen Unterschied zwischen den Gruppen.

Analog zu den Ergebnissen der metabolisch kranken Patienten waren Patienten mit pulmonaler Erkrankung deutlich häufiger als ASA Stadium 3 und seltener als ASA Stadium 2 klassifiziert. Der Unterschied konnte jedoch nicht das Signifikanzniveau erreichen.

Die Dauer des stationären Aufenthalts unterschied sich nur in der Ösophaguskohorte signifikant. Patienten mit pulmonaler Erkrankung verweilten im Durchschnitt sieben Tage länger im Krankenhaus. In beiden Kohorten wiesen Patienten mit pulmonaler Erkrankung deutlich häufiger postoperative Komplikationen auf. Gleiches galt auch für schwere Komplikationen, als signifikant erwies sich der Unterschied aber nur bei den Patienten mit Ösophaguskarzinom.

Ein weiterer Unterschied, der nur in der Ösophaguskohorte Signifikanz zeigte, bezieht sich auf die multimodale Therapie. So war bei Patienten mit pulmonaler Erkrankung deutlich seltener eine adjuvante Therapie geplant.

Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf die postoperative Mortalität.

Tabelle 9: Patienten mit und ohne pulmonale Erkrankung

	MAGEN			ÖSOPHAGUS		
	Pulmonale Erkrankung			Pulmonale Erkrankung		
	Nein	Ja	P	Nein	Ja	P
	n=335	n=42		n=251	n=77	
Männliches	236 (70,4)	27 (64,3)	0,412	202 (80,5)	61 (79,2)	0,809
Geschlecht (%)						
Medianes Alter zum	65 (32-91)	70 (33-	0,017	63 (28-86)	64 (39-85)	0,138

OP-Zeitpunkt (Bereich), Jahre			98)						
Medianer BMI (Bereich)	26 (16-51)	26 (16-33)	0,469	25 (15-40)	25 (15-36)	0,311			
ASA Stadium (%)			0,079			0,054			
1	13 (4,1)	0 (0,0)		10 (4,3)	1 (1,4)				
2	143 (45,5)	12 (29,3)		91 (38,9)	18 (25,0)				
3	152 (48,4)	28 (68,3)		129 (55,1)	50 (69,4)				
4	6 (1,9)	1 (2,4)		4 (1,7)	3 (4,2)				
Mediane Dauer des stationären Aufenthalts (Bereich), Tage	16 (8-140)	19 (10-110)	0,112	22 (7-144)	29 (10-108)	0,001			
Laparoskopische Resektion (%)	27 (8,1)	4 (9,5)	0,745	25 (10,0)	7 (9,1)	0,822			
Resektionstyp (%)			0,548			0,207			
Abdomino-thorakale Ösophagusresektion	-	-		240 (95,6)	76 (98,7)				
Merendino	-	-		11 (4,4)	1 (1,3)				
Erweiterte Gastrektomie	129 (38,5)	19 (45,2)		-	-				
Totale Gastrektomie	141 (42,1)	14 (33,3)		-	-				
Subtotale Gastrektomie	65 (19,4)	9 (21,4)		-	-				
Mediane Operationsdauer (Bereich), Minuten	265 (129-923)	266 (96-756)	0,998	352 (96-837)	357 (160-755)	0,383			
Notwendigkeit intraoperativer Transfusionen (%)	64 (20,4)	10 (25,6)	0,453	61 (26,2)	21 (30,0)	0,528			
Komplikationen (%)	121 (36,2)	23 (54,8)	0,020	144 (57,6)	57 (74,0)	0,010			
Schwere Komplikationen (%)	78 (23,4)	15 (35,7)	0,080	110 (44,4)	51 (66,2)	0,001			

<i>Anastomosensinsuffizienz (%)</i>	13 (3,9)	2 (4,8)	0,783	36 (14,3)	13 (16,9)	0,584
<i>T Stadium (%)</i>			0,841			0,024
<i>T1</i>	46 (14,0)	5 (11,9)		45 (19,0)	11 (15,1)	
<i>T2</i>	66 (20,1)	7 (16,4)		36 (15,2)	6 (8,2)	
<i>T3</i>	163 (49,7)	24 (57,1)		153 (64,6)	51 (69,9)	
<i>T4</i>	53 (16,2)	6 (14,3)		3 (1,3)	5 (6,8)	
<i>N Stadium (%)</i>			0,171			0,219
<i>N0</i>	145 (43,5)	16 (39,0)		134 (54,7)	31 (41,3)	
<i>N1</i>	54 (16,2)	4 (9,8)		54 (22,0)	20 (26,7)	
<i>N2</i>	59 (17,7)	13 (31,7)		33 (13,5)	15 (20,0)	
<i>N3</i>	75 (22,5)	8 (19,5)		24 (9,8)	9 (12,0)	
<i>UICC Stadium (%)</i>			0,732			0,043
<i>I</i>	72 (21,8)	7 (16,7)		59 (24,8)	10 (13,5)	
<i>II</i>	122 (37,0)	16 (38,1)		91 (38,2)	26 (35,1)	
<i>III</i>	136 (41,2)	19 (45,2)		88 (37,0)	38 (51,4)	
<i>Differenzierungsgrad (%)</i>			0,114			0,743
<i>G1</i>	9 (3,2)	4 (10,3)		10 (5,5)	4 (7,3)	
<i>G2</i>	91 (32,5)	12 (30,8)		89 (49,2)	29 (52,7)	
<i>G3</i>	180 (64,3)	23 (59,0)		82 (45,3)	22 (40,0)	
<i>Lymphgefäßinvasion (%)</i>	130 (39,5)	11 (26,2)	0,094	42 (17,7)	20 (27,0)	0,080
<i>Veneninvasion (%)</i>	43 (13,1)	6 (14,6)	0,792	14 (5,9)	6 (8,1)	0,500
<i>Positive Resektionsränder (%)</i>	32 (9,7)	1 (2,4)	0,115	14 (5,7)	8 (10,8)	0,129
<i>Histologischer Typ (%)</i>			0,366			0,052
<i>Adenokarzinom</i>	330 (99,1)	40 (97,6)		157 (63,1)	39 (50,6)	
<i>Plattenepithelkarzinom</i>	3 (0,9)	1 (2,4)		92 (36,9)	38 (49,4)	
<i>Neoadjuvante Therapie (%)</i>	181 (54,2)	27 (64,3)	0,215	160 (63,7)	52 (67,5)	0,543
<i>Adjuvante Therapie</i>	230 (74,2)	24 (63,2)	0,148	97 (43,3)	18 (28,6)	0,035

geplant (%)							
Adjuvante Therapie	176 (79,3)	19 (82,6)	0,706	61 (84,7)	17 (100)	0,085	
geplant und erhalten (%)							
Rezidiv (%)	84 (25,1)	9 (21,4)	0,928	63 (25,1)	17 (22,1)	0,589	
30-Tage Mortalität (%)	7 (2,1)	0 (0,0)	0,344	7 (2,8)	4 (5,2)	0,305	
90-Tage Mortalität (%)	20 (6,0)	5 (11,9)	0,145	19 (7,6)	8 (10,4)	0,431	

4.3.4 Lebererkrankung

In der Magen- als auch in der Ösophaguskohorte wiesen jeweils nur zwölf Patienten eine Lebererkrankung auf. Die Ergebnisse sind in Tabelle 10 aufgeführt.

Hinsichtlich des Alters, des BMI und der Verteilung der ASA Stadien konnten in beiden Kohorten keine signifikanten Unterschiede identifiziert werden. Gleiches gilt für die mediane Dauer des stationären Aufenthalts und die Operationsdauer.

Patienten mit Ösophagusresektion und Lebererkrankung benötigten in 60% der Fälle intraoperative Transfusionen, während die Vergleichsgruppe ohne Lebererkrankung nur in 26% der Fälle diese Intervention benötigte. Die Komplikationsraten zeigten in beiden Kohorten keine Unterschiede.

Als signifikanter Unterschied erwies sich, dass Patienten mit Lebererkrankung seltener eine neoadjuvante Therapie erhalten hatten. In beiden Kohorten war dies nur etwa halb so oft der Fall wie bei Patienten ohne Lebererkrankung.

In der Magenkohorte zeigten sich keine Unterschiede in der Mortalitätsrate. Bei den Ösophaguspatienten hingegen war sowohl die 30-Tage-, als auch die 90-Tage Mortalität signifikant erhöht, wenn die Patienten eine Lebererkrankung aufwiesen.

Tabelle 10: Patienten mit und ohne Lebererkrankung

	MAGEN			ÖSOPHAGUS		
	Lebererkrankung			Lebererkrankung		
	Nein n=365	Ja n=12	P	Nein n=316	Ja n=12	P
Männliches Geschlecht (%)	257 (70,4)	6 (50,0)	0,130	255 (80,7)	8 (66,7)	0,231
Medianes Alter zum OP-Zeitpunkt (Bereich), Jahre	65 (32-98)	60 (51-74)	0,192	63 (28-86)	62 (46-72)	0,274
Medianer BMI (Bereich)	26 (16-51)	27 (16-39)	0,698	25 (15-40)	24 (20-35)	0,863
ASA Stadium (%)			0,371			0,459
1	13 (3,8)	0 (0,0)		10 (3,4)	1 (9,1)	
2	152 (44,3)	3 (25,0)		107 (36,3)	2 (18,2)	
3	171 (49,9)	9 (75,0)		171 (58,0)	8 (72,7)	
4	7 (2,0)	0 (0,0)		7 (2,4)	0 (0,0)	
Mediane Dauer des stationären Aufenthalts (Bereich), Tage	17 (8-140)	18 (13-36)	0,652	23 (7-144)	25 (16-68)	0,420
Laparoskopische Resektion (%)	29 (7,9)	2 (16,7)	0,279	30 (9,5)	2 (16,7)	0,411
Resektionstyp (%)			0,138			0,492
Abdominothorakale Ösophagusresektion	-	-		304 (96,2)	12 (100)	
Merendino	-	-		12 (3,8)	0 (0,0)	
Erweiterte Gastrektomie	144 (39,5)	4 (33,3)		-	-	
Totale Gastrektomie	152 (41,6)	3 (25,0)		-	-	
Subtotale Gastrektomie	69 (18,9)	5 (41,7)		-	-	

Mediane Operationsdauer (Bereich), Minuten	266 (96-923)	251 (151-756)	0,691	353 (96-837)	367 (296-477)	0,488
Notwendigkeit intraoperativer Transfusionen (%)	73 (21,5)	1 (8,3)	0,272	76 (25,9)	6 (60,0)	0,017
Komplikationen (%)	140 (38,5)	4 (33,3)	0,719	194 (61,6)	7 (58,3)	0,820
Schwere Komplikationen (%)	90 (24,7)	3 (25,0)	0,938	155 (49,5)	6 (50,0)	0,974
Anastomoseninsuffizienz (%)	15 (4,1)	0 (0,0)	0,474	48 (15,2)	1 (8,3)	0,513
T Stadium (%)			0,089			0,923
T1	47 (13,1)	4 (36,4)		54 (18,1)	2 (18,2)	
T2	73 (20,3)	0 (0,0)		40 (13,4)	2 (18,2)	
T3	182 (50,7)	5 (45,5)		197 (65,9)	7 (63,6)	
T4	57 (15,9)	2 (18,2)		8 (2,7)	0 (0,0)	
N Stadium (%)			0,371			0,939
N0	153 (42,3)	8 (66,7)		158 (51,3)	7 (58,3)	
N1	57 (15,7)	1 (8,3)		72 (23,4)	2 (16,7)	
N2	70 (19,3)	2 (16,7)		46 (14,9)	2 (16,7)	
N3	82 (22,7)	1 (8,3)		32 (10,4)	1 (8,3)	
UICC Stadium (%)			0,209			0,631
I	74 (20,6)	5 (41,7)		65 (21,7)	4 (33,3)	
II	135 (37,5)	3 (25,0)		113 (37,7)	4 (33,3)	
III	151 (41,9)	4 (33,3)		122 (40,7)	4 (33,3)	
Differenzierungsgrad (%)			0,629			0,517
G1	12 (3,9)	1 (10,0)		14 (6,2)	0 (0,0)	
G2	100 (32,4)	3 (30,0)		112 (49,3)	6 (66,7)	
G3	197 (63,8)	6 (60,0)		101 (44,5)	3 (33,3)	
Lymphgefäßinvasion (%)	138 (38,4)	3 (25,0)	0,345	59 (19,7)	3 (25,0)	0,654
Veneninvasion (%)	48 (13,5)	1 (8,3)	0,606	19 (6,4)	1 (8,3)	0,784

Positive Resektionsränder (%)	32 (8,9)	1 (8,3)	0,945	22 (7,2)	0 (0,0)	0,337
Histologischer Typ (%)			0,714			0,897
Adenokarzinom	358 (98,9)	12 (100)		189 (60,2)	7 (58,3)	
Plattenepithelkarzinom	4 (1,1)	0 (0,0)		125 (39,8)	5 (41,7)	
Neoadjuvante Therapie (%)	205 (56,3)	3 (25,0)	0,032	208 (65,8)	4 (33,3)	0,021
Adjuvante Therapie geplant (%)	248 (73,6)	6 (54,5)	0,162	113 (40,5)	2 (25,0)	0,378
Adjuvante Therapie geplant und erhalten (%)	190 (79,5)	5 (83,3)	0,818	77 (87,5)	1 (100)	0,706
Rezidiv (%)	91 (25,0)	2 (16,7)	0,928	79 (25,0)	1 (8,3)	0,187
30-Tage Mortalität (%)	7 (1,9)	0 (0,0)	0,628	9 (2,8)	2 (16,7)	0,009
90-Tage Mortalität (%)	25 (6,8)	0 (0,0)	0,348	24 (7,6)	3 (25,0)	0,031

4.3.5 Nierenerkrankung

Der Anteil nierenkranker Patienten betrug in der Magenkohorte 8%, in der Ösophaguskohorte 7%. In Tabelle 11 sind die Eigenschaften dieser Patienten im Vergleich zu Patienten ohne Nierenerkrankung dargestellt.

In der Magenkohorte war der prozentuale Anteil männlicher Patienten signifikant höher in der Gruppe mit Nierenerkrankung. Ebenso waren in der Magenkohorte nierenkranke Patienten im Durchschnitt fünf Jahre älter als in der Vergleichsgruppe. Ein ähnlicher Trend zeigte sich in der Ösophaguskohorte, hier verfehlte das Ergebnis jedoch knapp die Signifikanz.

Die ASA Stadien unterschieden sich deutlich zwischen den Gruppen. Alle Patienten mit Magenkarzinom und Nierenerkrankung waren entweder dem ASA Stadium 3 oder 4 zugeordnet. In der Gruppe ohne Nierenerkrankung hatte das ASA Stadium 2 dagegen einen fast genauso großen Anteil (47%) wie das ASA Stadium 3 (48%). Auch in der Ösophaguskohorte hatten nierenkranke Patienten tendenziell höhere ASA Stadien, der Unterschied erreichte hier jedoch keine Signifikanz.

Ein maßgeblicher Unterschied fiel beim Vergleich der Dauer des stationären Aufenthalts auf. In beiden Kohorten verweilten nierenkranke Patienten insgesamt deutlich länger im Krankenhaus. Bei den Ösophaguspatienten mit Nierenerkrankung betrug die mediane Dauer des Aufenthalts mit 41 Tagen fast doppelt so viel wie in der Vergleichsgruppe (22 Tage).

Die Komplikationsrate wies in der Magenkohorte signifikante Unterschiede auf. Patienten mit Nierenerkrankung erlitten fast doppelt so häufig postoperative Komplikationen wie Patienten ohne Nierenerkrankung. Darüber hinaus spiegelte sich dieses Ergebnis auch bei den schweren Komplikationen wider.

In beiden Kohorten traten Unterschiede in der neoadjuvanten sowie der adjuvanten Therapie auf. Insgesamt zeigte sich der Trend, dass nierenkranke Patienten seltener multimodal therapiert wurden. In der Magenkohorte erhielten signifikant weniger Patienten mit Nierenerkrankung eine neoadjuvante Therapie. Auch war bei Patienten mit Nierenerkrankung seltener eine adjuvante Therapie geplant, signifikant unterschied sich dies jedoch erneut nur in der Magenkohorte. Weiterhin zeigte sich, dass Patienten mit Magenkarzinom und Nierenerkrankung nur weniger als halb so oft eine geplante adjuvante Therapie auch wirklich erhalten konnten wie Patienten ohne Nierenerkrankung.

Die Mortalitätsraten zeigten in der Ösophaguskohorte keine Unterschiede. In der Magenkohorte war dagegen die 30-Tage Mortalität fünfmal höher, wenn Patienten eine Nierenerkrankung aufwiesen. Die 90-Tage Mortalität war immer noch viermal höher, insgesamt verstarb ein Fünftel der nierenkranken Patienten innerhalb von 90 Tagen nach Magenresektion.

Tabelle 11: Patienten mit und ohne Nierenerkrankung

	MAGEN			ÖSOPHAGUS		
	Nierenerkrankung		P	Nierenerkrankung		P
	Nein n=348	Ja n=29		Nein n=306	Ja n=22	
Männliches	238 (68,4)	25 (86,2)	0,045	243 (79,4)	20 (90,9)	0,191
Geschlecht (%)						
Medianes Alter zum OP-Zeitpunkt (Bereich), Jahre	65 (32-98)	70 (40-91)	0,005	63 (28-86)	64 (47-83)	0,060
Medianer BMI	26 (16-51)	24 (19-49)	0,536	25 (15-38)	25 (20-40)	0,964

<i>(Bereich)</i>							
ASA Stadium (%)				0,000			0,270
1	13 (4,0)	0 (0,0)		11 (3,8)	0 (0,0)		
2	155 (47,3)	0 (0,0)		105 (36,7)	4 (20,0)		
3	157 (47,9)	23 (85,2)		164 (57,3)	15 (75,0)		
4	3 (0,9)	4 (14,8)		6 (2,1)	1 (5,0)		
Mediane Dauer des stationären Aufenthalts (Bereich), Tage	17 (8-140)	22 (9-129)	0,043	22 (7-144)	41 (14-101)		0,004
Laparoskopische Resektion (%)	31 (8,9)	0 (0,0)	0,093	29 (9,5)	3 (13,6)		0,525
Resektionstyp (%)				0,672			0,344
Abdomino-thorakale Ösophagusresektion	-	-		294 (96,1)	22 (100)		
Merendino	-	-		12 (3,9)	0 (0,0)		
Erweiterte Gastrektomie	135 (38,8)	13 (44,8)		-	-		
Totale Gastrektomie	143 (41,1)	12 (41,4)		-	-		
Subtotale Gastrektomie	70 (20,1)	4 (13,8)		-	-		
Mediane Operationsdauer (Bereich), Minuten	269 (96-923)	247 (152-457)	0,140	349 (96-837)	397 (151-639)		0,169
Notwendigkeit intraoperativer Transfusionen (%)	66 (20,4)	8 (27,6)	0,365	75 (26,4)	7 (36,8)		0,322
Komplikationen (%)	124 (35,7)	20 (69,0)	0,000	185 (60,7)	16 (72,7)		0,261
Schwere Komplikationen (%)	78 (22,5)	15 (51,7)	0,000	147 (48,5)	14 (63,6)		0,171
Anastomosensuffizienz (%)	13 (3,7)	2 (6,9)	0,403	45 (14,7)	4 (18,2)		0,659
T Stadium (%)				0,560			0,738

T1	47 (13,8)	4 (13,8)		53 (18,4)	3 (13,6)	
T2	66 (19,4)	7 (24,1)		38 (13,2)	4 (18,2)	
T3	171 (50,1)	16 (55,2)		189 (65,6)	15 (68,2)	
T4	57 (16,7)	2 (6,9)		8 (2,8)	0 (0,0)	
N Stadium (%)			0,171			0,910
N0	148 (42,9)	13 (44,8)		155 (52,0)	10 (45,5)	
N1	52 (15,1)	6 (20,7)		68 (22,8)	6 (27,3)	
N2	64 (18,6)	8 (27,6)		44 (14,8)	4 (18,2)	
N3	81 (23,5)	2 (6,9)		31 (10,4)	2 (9,1)	
UICC Stadium (%)			0,637			0,557
I	73 (21,3)	6 (20,7)		66 (22,8)	3 (13,6)	
II	125 (36,4)	13 (44,8)		107 (36,9)	10 (45,5)	
III	145 (42,3)	10 (34,5)		117 (40,3)	9 (40,9)	
Differenzierungsgrad (%)			0,519			0,523
G1	13 (4,4)	0 (0,0)		14 (6,3)	0 (0,0)	
G2	95 (32,4)	8 (30,8)		111 (50,2)	7 (46,7)	
G3	185 (63,1)	18 (69,2)		96 (43,4)	8 (53,3)	
Lymphgefäßinvasion (%)	130 (37,9)	11 (39,3)	0,885	55 (19,0)	7 (31,8)	0,148
Veneninvasion (%)	43 (12,6)	6 (21,4)	0,189	19 (6,6)	1 (4,5)	0,708
Positive Resektionsränder (%)	30 (8,8)	3 (10,3)	0,775	22 (7,4)	0 (0,0)	0,186
Histologischer Typ (%)			0,195			0,580
Adenokarzinom	342 (99,1)	28 (96,6)		184 (60,5)	12 (54,5)	
Plattenepithelkarzinom	3 (0,9)	1 (3,4)		120 (39,5)	10 (45,5)	
Neoadjuvante Therapie (%)	199 (57,2)	9 (32,1)	0,010	200 (65,4)	12 (54,5)	0,306
Adjuvante Therapie geplant (%)	242 (74,9)	12 (48,0)	0,003	111 (41,4)	4 (21,1)	0,080
Adjuvante Therapie geplant und erhalten	191 (81,6)	4 (36,4)	0,000	76 (88,4)	2 (66,7)	0,261

(%)						
Rezidiv (%)	90 (25,9)	3 (10,3)	0,321	74 (24,2)	6 (27,3)	0,744
30-Tage Mortalität (%)	5 (1,4)	2 (6,9)	0,036	11 (3,6)	0 (0,0)	0,366
90-Tage Mortalität (%)	19 (5,5)	6 (20,7)	0,002	25 (8,2)	2 (9,1)	0,879

4.4 Überlebensanalysen

4.4.1 Gesamtüberleben Magen- und Ösophaguskohorte

Zur Darstellung der Überlebensraten wurden Kaplan-Meier-Kurven erstellt. Zunächst wurden die 1-, 3- und 5-Jahresüberlebensraten (JÜR) jeweils für Magen- und Ösophaguskohorte analysiert.

Innerhalb der Magenkohorte wurde eine 1-JÜR von 80% und eine 3-JÜR von 56% berechnet. Fünf Jahre nach Operation lag das ermittelte Gesamtüberleben bei 47%. Das bedeutet, dass laut Berechnung mehr als die Hälfte der Patienten innerhalb von fünf Jahren nach Operation verstirbt.

Ähnlich präsentierten sich die Ergebnisse in der Ösophaguskohorte. Ein Jahr nach dem Eingriff lag die Überlebensrate bei 77%. Nach drei Jahren betrug die Überlebensrate 54%, nach fünf Jahren 45%. Der Vergleich der beiden Kohorten ergab keinen signifikanten Unterschied.

Tabelle 12: Gesamtüberleben Magen- und Ösophaguskohorte

	1-JÜR (%)	3-JÜR (%)	5-JÜR (%)	
Magenkohorte	79,9	56,3	46,6	P=0,663
Ösophaguskohorte	77,3	53,9	44,7	

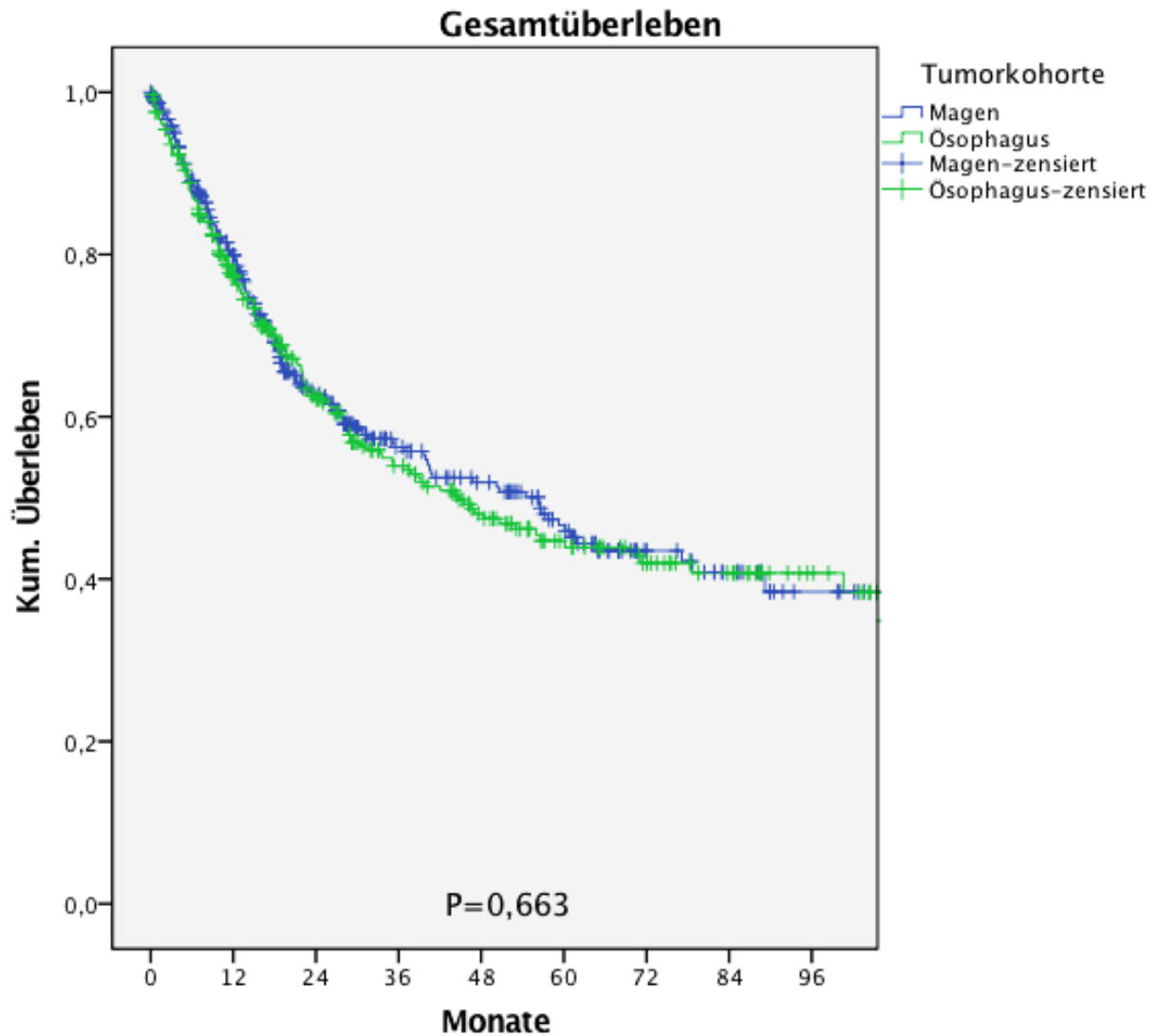


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve (Magen- und Ösophaguskohorte)

4.4.2 Vergleich nach Komorbiditäts-Score

Um zu ermitteln, ob Komorbidität einen Einfluss auf das Gesamtüberleben hat, wurde die 5-JÜR entsprechend des KS ermittelt. Dies geschah getrennt nach Magen- und Ösophaguskohorte. Aufgrund der zu geringen Fallzahl wurden Patienten mit einem KS-D nicht in das Kaplan-Meier-Verfahren einbezogen.

In der Magenkohorte zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (siehe Abbildung 5). Zudem korrelierte ein höherer KS nicht mit einer niedrigeren 5-JÜR. Im Detail betrug die 5-JÜR 48% (KS-0), 42% (KS-A), 53% (KS-B) und 50% (KS-C).

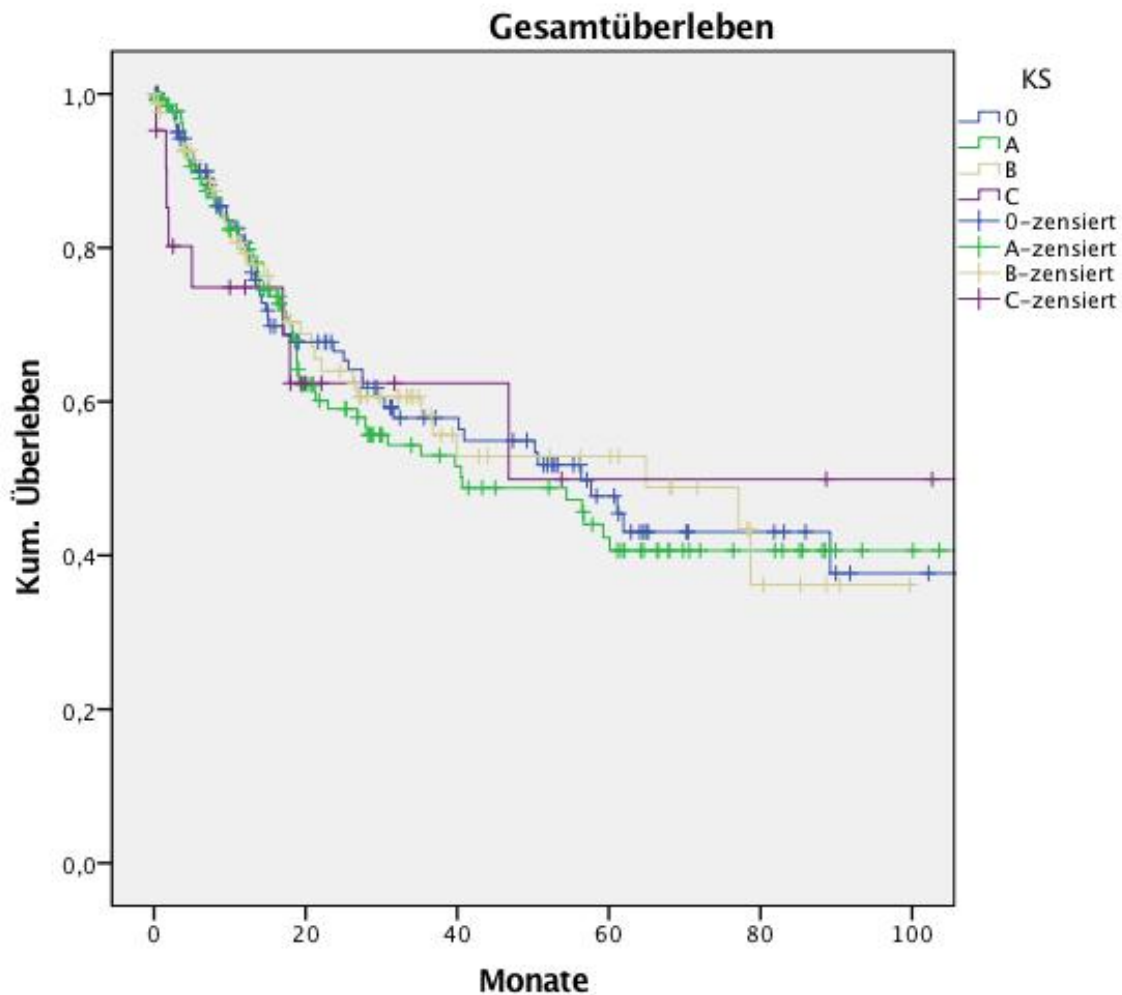


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve, Vergleich nach KS (Magenkohorte)

Die Analyse der Überlebensraten in der Ösophaguskohorte dagegen konnte signifikante Unterschiede zeigen. Der Abbildung 6 ist deutlich zu entnehmen, dass Patienten ohne Komorbidität (KS-0) mit 56% die beste 5-JÜR in der Kohorte aufwiesen. Mit steigendem KS sank die 5-JÜR stetig. Patienten mit KS-A hatten eine 5-JÜR von 43%, Patienten mit KS-B eine 5-JÜR von 38%. Weniger als ein Viertel (23%) der Patienten mit KS-C ist entsprechend der Berechnung fünf Jahre nach Resektion noch am Leben.

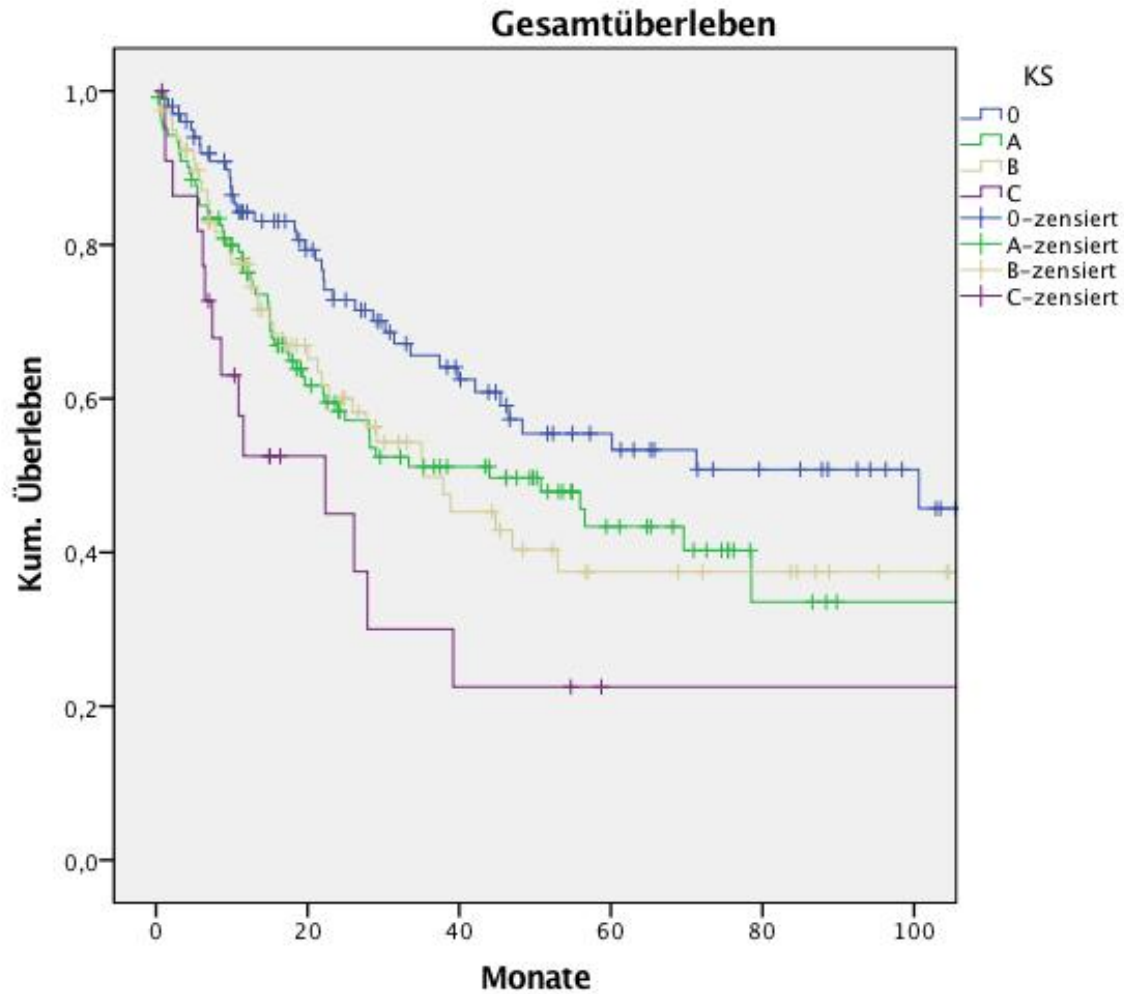


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve, Vergleich nach KS (Ösophaguskohorte)

Anschließend wurde untersucht, welche Gruppen der Ösophaguskohorte sich bezüglich des Gesamtüberlebens voneinander abgrenzten. Es stellte sich heraus, dass sich die 5-JÜR von Patienten ohne Komorbidität signifikant von allen anderen Gruppen unterschied. Zwischen den Patientengruppen mit KS-A, -B und -C wurde dagegen kein signifikanter Unterschied ermittelt.

Tabelle 13: Signifikanztest 5-JÜR (Ösophaguskohorte)

Vergleich KS	0 vs. A	0 vs. B	0 vs. C	A vs. B	A vs. C	B vs. C
P	0,029	0,035	0,001	0,930	0,078	0,122

4.4.3 Vergleich nach Art der Komorbidität

Um einen Zusammenhang zwischen Komorbidität und Überlebensrate festzustellen, wurde zusätzlich zum Einfluss des KS auch die Art der Komorbidität untersucht. Es wurden die 5-JÜR von Patienten mit kardiovaskulärer, metabolischer, pulmonaler, Leber- oder Nierenerkrankung mit der 5-JÜR der Patienten verglichen, die nicht von der jeweiligen Erkrankung betroffen waren.

In der Magenkohorte war lediglich das Vorhandensein einer Nierenerkrankung mit einer signifikant geringeren Überlebensrate assoziiert. Während die 5-JÜR bei nierengesunden Patienten 48% betrug, lag der Wert bei nierenkranken Patienten bei nur 29%. In beiden Tumorkohorten zeigten Patienten mit Nierenerkrankung die geringste 5-JÜR verglichen mit allen anderen Patienten (29% in der Magenkohorte, 20% in der Ösophaguskohorte).

In der Ösophaguskohorte gab es stärkere Unterschiede zwischen erkrankten und nicht erkrankten Patienten. Neben den Patienten mit Nierenerkrankung zeigten auch Patienten mit kardiovaskulärer und pulmonaler Erkrankung signifikant geringere Überlebensraten. Die 5-JÜR betrug bei Patienten mit Nierenerkrankung 47% im Gegensatz zu lediglich 20% bei nierengesunden Patienten. Der Unterschied der 5-JÜR bei Patienten ohne (49%) im Gegensatz zu denen mit pulmonaler Erkrankung (30%) war ebenso signifikant. Bei Patienten ohne kardiovaskuläre Erkrankung lag die 5-JÜR bei 54%, für kardiovaskulär erkrankte Patienten wurde ein Wert von 38% ermittelt.

In der multivariaten Analyse der Ösophaguskohorte wurde das Vorhandensein einer pulmonalen (HR: 1,54. 95% KI: 1,08-2,22) sowie einer kardiovaskulären Erkrankung (HR: 1,46. 95% KI: 1,04-2,04) als unabhängiger Risikofaktor für das Gesamtüberleben identifiziert.

Tabelle 14: Vergleich der 5-JÜR nach Art der Komorbidität

	MAGENKOHORTE			ÖSOPHAGUSKOHORTE		
	Nein	Ja	P	Nein	Ja	P
Kardiovaskuläre Erkrankung	48,2	45,5	0,522	54,3	37,8	0,011
Metabolische Erkrankung	44,9	52,9	0,351	43,6	51,4	0,651

Pulmonale Erkrankung	45,3	58,6	0,355	48,8	29,6	0,006
Lebererkrankung	45,9	71,1	0,094	44,7	55,0	0,183
Nierenerkrankung	48,2	28,5	0,003	46,8	19,9	0,041

5. Diskussion

5.1 Beurteilung von Komorbidität

Der für diese Arbeit etablierte KS wurde verwendet, um Begleiterkrankungen einheitlich erfassen und Patienten entsprechend der Anzahl ihrer Komorbiditäten gruppieren zu können. Dies erfolgte anhand von Anamneseprotokollen und Arztbriefen. Durch die retrospektive Datenanalyse gab es nicht die Möglichkeit, detaillierte Informationen über die Erkrankungen zu erhalten. Somit wurden Schwere, Dauer und Therapiebedürftigkeit der einzelnen Erkrankungen nicht erfasst. Der KS bot eine Möglichkeit, auch ohne diese Faktoren die Erkrankungslast eines Patienten einschätzen zu können.

Der Kernpunkt in der Beurteilung von Komorbidität war nicht das Ausmaß einer einzelnen Erkrankung, sondern die Summe betroffener Organsysteme. In diesem Punkt unterscheidet sich die vorliegende Arbeit zu anderen Publikationen (Backemar et al., 2015b, Bollschweiler et al., 2009, Dolan et al., 2013, van Gestel et al., 2013), welche den CCI zur Beurteilung von Komorbidität verwendeten. Vorteil des CCI ist, dass Erkrankungen je nach Auswirkung auf den Allgemeinzustand des Patienten unterschiedlich gewichtet werden und auch die Schweregrade beispielsweise von Diabetes Mellitus differenziert werden. Auch wird eine Leberzirrhose anhand der Punktzahl geringer als andere Lebererkrankungen gewertet. Bei Leber- wie auch bei Nierenerkrankungen wird hingegen nicht zwischen mittlerem und schwerem Erkrankungsgrad unterschieden. Es wurde auch in Studien unter Verwendung des CCI (Backemar et al., 2015b, Chou et al., 2016) beschrieben, dass es an detaillierten Informationen bezüglich des Schweregrads von Erkrankungen mangelte. Der CCI betrachtet auch nicht die Dauer, die ein Patient schon mit seiner Erkrankung verlebt hat. Beispielsweise macht es einen Unterschied, ob ein Patient einen frisch diagnostizierten Diabetes Mellitus hat oder bereits seit vielen Jahren an einer koronaren Herzerkrankung leidet. Folglich kann auch der CCI in den meisten Fällen keine präzise Beurteilung von Komorbidität liefern.

Das Erfassen von Komorbidität nach Art des erkrankten Organsystems, wie es in dieser Arbeit der Ansatz war, findet sich auch in anderen Publikationen. Eine schwedische Studie aus dem Jahr 2014 (Djäv et al., 2014) untersuchte den Einfluss von Komorbidität auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität nach Ösophagusresektion. Hier wurden die Begleiterkrankungen getrennt nach kardial, pulmonal, Diabetes und andere (u.a. Bluthochdruck, Leber- und Nierenerkrankung) untersucht. Inokuchi et al. (Inokuchi et al., 2014) untersuchten den Zusammenhang zwischen Komorbidität und postoperativen Komplikationen nach tumorbedingter Gastrektomie. Dabei wurden Nebendiagnosen den Gruppen Herz-, ZNS-, Leber-, Nieren- und Lungenerkrankung zugeordnet. Diabetes, Bluthochdruck, Anämie und Hypoalbuminämie bildeten in der Studie eigenständige Gruppen. Auch die vorliegende Arbeit untersucht den Einfluss solcher Erkrankungsgruppen. Darüber hinaus wird jedoch analysiert, ob auch die Summe betroffener Organsysteme einen Einfluss auf das Operationsergebnis hat. Grundlegend galt hier die Annahme, dass Patienten, die Erkrankungen mehrerer Organsysteme aufweisen, auch eine stärkere Erkrankungslast im Sinne eines schlechteren Allgemeinzustandes zeigen. Einen ähnlichen Ansatz verwendeten Hamakawa et al. (Hamakawa et al., 2016), deren Studie den Zusammenhang zwischen der Anzahl der Komorbiditäten und dem Auftreten postoperativer Komplikationen nach tumorbedingter Gastrektomie untersuchte. Erkrankungen wurden hier den Gruppen kardial, pulmonal, Leber, Niere, ZNS, Bluthochdruck, Diabetes, endokrin/metabolisch, vaskulär und immunologisch/ hämatologisch zugeordnet. Anschließend wurde die Summe der Komorbiditäten ermittelt und die Ergebnisse entsprechend der Gruppen analysiert. Auch wurde zusätzlich evaluiert, welche Art von Komorbidität den größten Risikofaktor für postoperative Komplikationen darstellte. Das Beurteilungsschema ähnelte der vorliegenden Arbeit. Es wurden mit zehn Kategorien aber doppelt so viele Erkrankungsgruppen unterschieden. In dieser Arbeit jedoch wurden bewusst nur die Gruppen kardiovaskuläre, pulmonale, metabolisch, Leber- und Nierenerkrankungen verwendet, da diese Komorbiditäten charakteristischerweise mit einer hohen Krankheitslast behaftet sind. Neurodegenerative Erkrankungen beispielweise, die in der Studie von Hamakawa et al. ebenso gewertet wurden, wurden in der vorliegenden Arbeit als nicht relevant erachtet. Weiterhin wurden in der genannten Studie die Gruppen kardiale, vaskuläre Erkrankungen und Bluthochdruck voneinander separiert. Jedoch zeigen die drei Erkrankungsgruppen Parallelen in der Pathogenese und bedingen oft einander. Daher wurden sie in der vorliegenden Studie zu einer Gruppe zusammengefasst und sich insgesamt auf die fünf genannten Komorbiditäten konzentriert. Diesbezüglich zeigte sich in der Auswertung, dass der KS in der Magen- wie auch in der Ösophaguskohorte deutlich mit dem ASA Stadium korrelierte. Daraus lässt sich schließen, dass

der in dieser Arbeit verwendete Komorbiditäts-Score eine gute Beurteilungskraft bezüglich des Ausmaßes von Komorbidität bietet.

5.2 Komorbidität und Magenkarzinom

5.2.1 Postoperative Komplikationen

In der Magenkohorte korrelierte die Anzahl der Komorbiditäten deutlich mit dem Auftreten postoperativer Komplikationen. Je mehr Organsysteme erkrankt waren, desto wahrscheinlicher erlitt ein Patient Komplikationen im Verlauf. Betrachtet man die gesamte Kohorte, entwickelten 38,3% Komplikationen, davon handelte es sich in 64,5% der Fälle um schwere Komplikationen. Die Studie von Hamakawa et al., die den gleichen Zusammenhang an 214 Patienten untersuchte, kam ebenfalls zu dem Ergebnis, dass die Anzahl an Komorbiditäten mit dem Auftreten postoperativer Komplikationen assoziiert ist. Der Anteil komorbider Patienten war mit 56,1% geringer als in der vorliegenden Studie (65,8%). Während in unserer Kohorte 38,8% aller Patienten postoperative Komplikationen entwickelten, war dies in der genannten Studie nur bei 31,3% der Fall. Der etwas geringere Anteil kann unter anderem damit erklärt werden, dass in der Studie Komplikationen ab Grad II nach Clavien-Dindo Klassifikation gewertet wurden, während in unserer Studie bereits Komplikationen ab Grad I mit einbezogen wurden. Drei große Multi-Center Studien (Yu et al., 2013, Kim et al., 2008a, Park et al., 2013) kamen ebenfalls zu dem Ergebnis, dass Komorbidität ein signifikanter Prädiktor für postoperative Komplikationen ist. In der Analyse der Komorbiditäten stellte sich heraus, dass pulmonale- und Nierenerkrankungen signifikant mit postoperativen Komplikationen assoziiert waren. Nierenkranke Patienten entwickelten fast doppelt so häufig Komplikationen und ebenfalls zweimal so oft schwere Komplikationen. Die Studie von Hamakawa et al. stellte dies für pulmonale- und vaskuläre Erkrankungen fest. In einer asiatischen Studie (Inokuchi et al., 2014) an 529 Patienten wurden neben pulmonaler- und Nieren- auch Herz-, ZNS- und Lebererkrankungen als Risikofaktoren für postoperative Komplikationen nach tumorbedingter Resektion identifiziert. In der Studie wurden jedoch ausschließlich laparoskopische Gastrektomien durchgeführt, wohingegen der Anteil dieses minimal invasiven Verfahrens in der vorliegenden Studie weniger als 10% betrug. Da die Resektionsmethode möglicherweise einen großen Einfluss auf die Entwicklung von Komplikationen hat, lassen sich die Ergebnisse an dieser Stelle schwer vergleichen. In Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen stellte sich in einer großen Multi-Center Studie (Kim et al., 2008b) heraus, dass Patienten mit pulmonaler Erkrankung ein deutlich höheres Risiko für

die meisten Arten von Komplikationen hatten. In Einklang mit der vorliegenden Studie wurde auch in einer japanischen Studie an fast 1000 Patienten festgestellt, dass nierenkranke Patienten nach tumorbedingter Gastrektomie häufiger postoperative Komplikationen verzeichneten (Matsumoto et al., 2014). Das Auftreten von Komplikationen korrelierte darüber hinaus mit dem Stadium der Nierenerkrankung.

5.2.2 Mortalität und Langzeitüberleben

In der gesamten Magenkohorte verstarben 7 Patienten (1,9%) innerhalb von 30 Tagen nach Resektion. Damit war die Mortalitätsrate im Vergleich zu einer repräsentativen Studie an über 2500 Patienten (Papenfuss et al., 2014) etwas geringer, dort lag sie bei 4,1%. Es wurde keine Korrelation zwischen KS und Mortalität festgestellt. Folglich hatte das Ausmaß der Komorbidität keinen Einfluss auf die Sterberate. Grund dafür kann die geringe Anzahl verstorbener Patienten sein, insgesamt verstarben über einen Zeitraum von drei Monaten 25 Patienten. In einer großen Multicenter-Studie (Kim et al., 2008b) wurde hingegen Komorbidität als einziger Faktor identifiziert, der mit erhöhter Mortalität einherging. In der Arbeit wurden über 1300 Patienten ausgewertet, was dem Ergebnis eine hohe Aussagekraft verleiht. Es wurden jedoch laparoskopisch durchgeführte Gastrektomien insgesamt analysiert, es handelte sich nicht ausschließlich um Karzinompatienten. In einer weiteren landesweiten Studie an über 2000 Patienten mit Magen- oder Ösophaguskarzinom (McCulloch et al., 2003) korrelierte die Krankenhausmortalität mit dem P-POSSUM Score. Dieser Score ist ein Mittel zur präoperativen Risikoanalyse mit Hinblick auf Morbidität und Mortalität und berücksichtigt unter anderem Alter, Herz- und Lungenfunktion sowie Blutbefunde (Copeland et al., 1991). Gleichzeitig hatten die ASA Stadien jedoch keinen Einfluss auf die Mortalität, obwohl auch dieses Modell in seiner Risikoanalyse Vorerkrankungen und Allgemeinzustand umfasst. Der P-POSSUM Score stützt sich auf genaue Werte wie Pulsstatus, Blutdruck, Röntgenbefund und Labordaten. Das ist auf der einen Seite sehr objektiv, auf der anderen Seite spiegelt sich darin nicht unbedingt der Allgemeinzustand eines Patienten wider. Der ASA Score ist dagegen subjektiver, orientiert sich aber mehr an der Einschränkung, die der Patient durch seine Komorbidität aufweist. Das entspricht eher der Herangehensweise der vorliegenden Arbeit. Folglich sind die Erkenntnisse bezüglich der Mortalität auch vergleichbar. Es wäre interessant, eine präzise Analyse der beiden Risiko-Scores durchzuführen, um herauszufinden, aus welchen Gründen der unterschiedliche Einfluss auf die Mortalität ermittelt wurde. Dies würde in dieser Arbeit jedoch zu weit führen.

Bei der Analyse der einzelnen Erkrankungen war das Vorliegen einer Nierenerkrankung mit einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert. Insgesamt litten 29 der 377 Patienten mit Magenkarzinom an einer Nierenerkrankung. Die 90-Tage Mortalität betrug bei den nierengesunden Patienten 5,5%. Nierenkranke Patienten hatten eine fast viermal so hohe Wahrscheinlichkeit in diesem Zeitraum zu versterben (20,7%). Auch zwei andere Arbeiten (Liu et al., 2015, Matsumoto et al., 2014) berichteten von einer deutlich höheren Mortalität bei Krebspatienten mit Nierenerkrankung und erfolgter Gastrektomie. Zudem wurde von einem der Autorenteam festgelegt, dass die Mortalität nach tumorbedingter Gastrektomie mit der Schwere der Nierenerkrankung korrelierte (Matsumoto et al., 2014).

Nach Berechnung der 5-JÜR verstarb in der Magenkohorte innerhalb von fünf Jahren nach Resektion mehr als die Hälfte der Patienten. Die Anzahl der Komorbiditäten zeigte keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben. Auch eine Studie von Bollschweiler et al. untersuchte den Zusammenhang von Begleiterkrankungen auf die Prognose von Patienten mit operiertem Magenkarzinom. Es wurde der CCI für die Beurteilung von Komorbidität verwendet. Auch hier ergab sich keine Auswirkung von Komorbidität auf die Überlebensrate. Erst durch Hinzuziehen des Alters zeigte sich eine Beeinflussung der Prognose. Der Anteil von Patienten ohne relevante Begleiterkrankungen lag in unserem Patientenkollektiv mit 34% nur geringfügig höher als in der Studie von Bollschweiler et al. (32%). Insgesamt betrug die 5-JÜR dort für alle Patienten 39%. Dieses niedrigere Gesamtüberleben, verglichen mit der vorliegenden Studie, könnte dadurch erklärt sein, dass Patienten mit neoadjuvanter Therapie ausgeschlossen wurden. In unserer Patientenkohorte erhielt dagegen mehr als die Hälfte der Patienten mit Magenkarzinom eine solche Therapie, welche nachgewiesener Weise mit einer Prognoseverbesserung einhergeht. Zudem liegt es nahe, dass Patienten, die eine neoadjuvante Therapie erhalten konnten, sich auch präoperativ in einer besseren gesundheitlichen Verfassung befanden.

In der Analyse der einzelnen Erkrankungen stellte sich parallel zu den Ergebnissen für die Mortalität heraus, dass Patienten mit Nierenerkrankung ein deutlich schlechteres Gesamtüberleben zeigten. Die 5-JÜR betrug 28,5% im Vergleich zu 48,2% bei den nierengesunden Patienten. Auch in der Studie von Matsumoto et al. war die Überlebensrate deutlich schlechter, wenn eine schwere Nierenerkrankung vorlag. Diese übereinstimmenden Erkenntnisse verdeutlichen die Notwendigkeit, bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion das Operationsrisiko streng abzuwiegen.

5.3 Komorbidität und Ösophaguskarzinom

5.3.1 Postoperative Komplikationen

Patienten, die aufgrund eines Ösophaguskarzinoms operiert wurden, entwickelten deutlich häufiger Komplikationen als Patienten mit Magenkarzinom. Das Ergebnis verdeutlicht, dass sich die anatomischen und technischen Umstände bei einer Ösophagektomie komplizierter gestalten und höhere Risiken bergen. Insgesamt zeigten mehr als 60% der Ösophaguspatienten Komplikationen, davon handelte es sich in 80% der Fälle um schwere Komplikationen. Im Gegensatz zur Magenkohorte waren Ösophaguspatienten mit Komorbidität deutlich häufiger von Komplikationen betroffen. Ebenso korrelierte der KS mit dem Auftreten postoperativer Komplikationen. Während bei der Hälfte der Patienten ohne relevante Begleiterkrankung Komplikationen auftraten, war dies bei einem Drittel der Patienten mit einem KS-A und bei fast drei Viertel der Patienten mit einem KS-C der Fall. Interessanterweise entwickelten Patienten mit einem KS-B jedoch nicht mehr Komplikationen als Patienten mit einem KS-A. Zu dieser Erkenntnis kamen auch Dolan et al. (Dolan et al., 2013), die ebenfalls die Auswirkung von Komorbidität auf Operationsergebnisse bei Ösophagustumoren untersuchten. Hier wurde der CCI zur Beurteilung des Erkrankungsgrads verwendet und festgestellt, dass sich ein CCI Grad 2 vom Trend der anderen Gruppen absetzte.

In der Ösophaguskohorte waren pulmonale und kardiovaskuläre Erkrankungen mit einer höheren Komplikationsrate assoziiert. Darüber hinaus war in diesen Gruppen auch der Anteil an schweren Komplikationen deutlich höher. In einer bundesweiten schwedischen Studie (Backemar et al., 2015a) hatten Patienten mit kardialen Erkrankungen ebenso ein erhöhtes Komplikationsrisiko nach Ösophagusresektion. Unser Ergebnis für pulmonale Erkrankungen bestätigte sich allerdings nicht in der Arbeit, hierfür wurde kein erhöhtes Auftreten postoperativer Komplikationen verzeichnet. Die „Society of Thoracic Surgeons“ analysierte anhand von 2391 tumorbedingten Ösophagektomien Risikofaktoren für postoperative Morbidität (Wright et al., 2009). Die Hauptrisikofaktoren waren neben dem Alter kardiale und vaskuläre Erkrankungen (Herzinsuffizienz, Koronare Herzerkrankung, pAVK), zudem war eine schlechte Lungenfunktion mit erhöhter Morbidität assoziiert. Diese Erkenntnisse entsprechen unseren Ergebnissen. Darüber hinaus wurde in der Studie insulinpflichtiger Diabetes Mellitus als Risikofaktor identifiziert. Die vorliegende Arbeit bezieht Diabetes zwar unter metabolischer Erkrankung mit ein, kann hierzu aber keine hinreichende Aussage treffen, da dieses Krankheitsbild nicht differenziert analysiert wurde.

Konform mit unseren Erkenntnissen identifizierten weitere Studien (Schröder et al., 2006, Bailey et al., 2003) die präoperative Lungenfunktion als Risikofaktor für den Verlauf nach Ösophagektomie bei Karzinompatienten. Berücksichtigt man den Fakt, dass pulmonale Komplikationen die häufigsten schweren Komplikationen nach Ösophagektomie sind und vielfach tödlich enden (Ferguson and Durkin, 2002, Avendano et al., 2002, Wright et al., 2009), lässt sich das Risikopotential einer manifesten Lungenerkrankung nicht in Frage stellen. Bei diesen Patienten bedarf es einer intensiven Beurteilung, ob sie von einem schweren operativen Eingriff profitieren würden. Ein Problem stellt an dieser Stelle dar, dass eine pulmonale Einschränkung präoperativ oft nicht bekannt ist. Eine Studie (Jeong et al., 2013) zeigte, dass über 60% der untersuchten Krebspatienten eine eingeschränkte Lungenfunktion hatten, obwohl sie keinerlei medizinische Vorgeschichte einer Lungenerkrankung aufwiesen. Das lässt vermuten, dass eine ausreichende klinische Beurteilung der Lungenfunktion möglicherweise unterschätzt wird. Die vorliegende Studie legt zusammen mit den Erkenntnissen der genannten Studien nahe, dass eine exakte Risikostratifizierung jedoch von großer Bedeutung ist.

5.3.2 Mortalität und Langzeitüberleben

Innerhalb von 30 Tagen nach Ösophagusresektion verstarben 11 Patienten (3,4%). Damit entspricht die Mortalitätsrate den Ergebnissen anderer Studien, wo der Wert bei 3-5% lag (Raymond et al., 2016, Law et al., 1994, Dolan et al., 2013).

Entsprechend der Magenkohorte wurde keine Korrelation zwischen KS und Mortalität festgestellt. Auch in der Ösophaguskohorte war die Anzahl verstorbener Patienten sehr gering, was die Aussagekraft des statistischen Tests einschränkte. In der Studie von van Gestel et al. (van Gestel et al., 2013) betrug die Mortalität für Patienten ohne Komorbidität 1,6%, für Patienten mit Komorbidität hingegen 8,4%. In der Studie wurden verschiedene gastrointestinale Tumorentitäten miteinander verglichen und festgestellt, dass Komorbidität am stärksten die Mortalitätsrate von Patienten mit Ösophagusresektion beeinflusste. Dem entspricht auch eine Metaanalyse (Steyerberg et al., 2006), in der Komorbiditäten auf die gleiche Weise beurteilt wurden wie in unserer Studie. Es stellte sich heraus, dass jede Komorbidität das Mortalitätsrisiko innerhalb von 30 Tagen nach Operation im Durchschnitt um 50% steigerte.

In der separaten Analyse der Komorbiditäten zeigte sich, dass die Mortalität bei Patienten mit kardiovaskulärer- und Lebererkrankung erhöht war. Auch Backemar et al. (Backemar et al., 2015b) wiesen in ihrer Arbeit auf eine schlechtere Prognose bei Patienten mit Herzinsuffizienz

oder Myokardinfarkt in der Vergangenheit hin. Eine erhöhte Mortalität bei Lebererkrankungen lag dagegen nicht vor. Die Patientenzahl mit Lebererkrankung war in der vorliegenden Studie mit 12 von 328 sehr gering. Dazu kommt, dass in der gesamten Kohorte die Mortalitätsrate relativ niedrig war. Dementsprechend gilt es, das Ergebnis nicht überzubewerten. Eine Arbeit, die gezielt die Prognose von Patienten mit Leberzirrhose und tumorbedingter Ösophagusresektion untersuchte, stellte jedoch ebenso eine erhöhte Mortalität bei erkrankten Personen fest (Valmasoni et al., 2016). Die Langzeitprognose unterschied sich hingegen nicht. Eine weitere Studie (Bartels et al., 1998), welche Risikofaktoren für Mortalität nach tumorbedingter Ösophagusresektion untersuchte, identifizierte konform mit unseren Ergebnissen kardiale- und Lebererkrankungen als unabhängige Prädiktoren für einen tödlichen Verlauf. Darüber hinaus galt eine eingeschränkte Lungenfunktion als Risikofaktor. Auch in der vorliegenden Studie hatten Patienten mit pulmonaler Erkrankung eine höhere Mortalitätsrate (5,2% gegenüber 2,8%), jedoch wurde das Signifikanzniveau nicht erreicht.

Für die gesamte Ösophaguskohorte wurde eine 5-JÜR von 44,7% ermittelt, womit die Langzeitprognose ähnlich der der Magenkohorte war. Anders als in der Magenkohorte hatte der KS unter den Patienten mit Ösophagusresektion jedoch einen starken Einfluss auf die Überlebensrate. Je mehr Komorbiditäten ein Patient hatte, desto schlechter war die Langzeitprognose. Für Patienten ohne relevante Begleiterkrankung wurde eine 5-JÜR von 55,5% berechnet, bei einer Komorbidität betrug diese nur noch 43,4%. Für Patienten mit drei Komorbiditäten lag der Wert nur noch bei 22,5%. Dolan et al. (Dolan et al., 2013) berichteten in ihrer Arbeit ebenso, dass Komorbidität das Gesamtüberleben nach Ösophagusresektion signifikant beeinflusste. Patienten mit einem CCI Grad 1 hatten im Vergleich zu einem CCI Grad 0 eine fast doppelt so hohe Wahrscheinlichkeit zu versterben. Patienten mit einem CCI Grad 3 hatten sogar ein dreifach erhöhtes Risiko. Auch wenn letzteres Ergebnis die Signifikanz knapp verfehlte ($P=0,056$), unterstreicht die vorliegende Arbeit vor diesem Hintergrund den starken Einfluss von Komorbidität auf die Überlebensrate. Interessanterweise wurde ermittelt, dass alle Patienten mit Komorbidität signifikant kürzer überlebten als Gesunde, unabhängig vom Ausmaß der Komorbidität. War ein Patient komorbid, hatte die Anzahl der Erkrankungen dagegen keinen entscheidenden Einfluss auf das Gesamtüberleben. Damit suggeriert diese Arbeit, dass auch eine geringe gesundheitliche Einschränkung in Form einer leichten Komorbidität ein erhöhtes Operationsrisiko birgt und nicht zu unterschätzen ist. Folglich könnten auch Patienten mit leichter Erkrankungslast von einer Optimierung ihres Gesundheitszustandes profitieren, bevor sie einer Resektion unterzogen werden.

In der Ösophaguskohorte waren kardiovaskuläre-, pulmonale- und Nierenerkrankungen mit einer niedrigeren Überlebensrate assoziiert. Als unabhängige Risikofaktoren für die Langzeitprognose wurden kardiovaskuläre- und pulmonale Erkrankungen identifiziert. Während Nierenerkrankungen auch in der Magenkohorte mit einer schlechteren Prognose einhergingen, markierte das Ergebnis der pulmonal erkrankten Patienten einen deutlichen Unterschied zwischen den Kohorten. Für Patienten mit pulmonaler Erkrankung und Magenkarzinom wurde eine 5-JÜR von 58,6% ermittelt, mit Ösophaguskarzinom dagegen lag sie bei nur 29,6%. Es mangelt an Studien, die den Einfluss spezifischer Erkrankungen gezielt auf die Langzeitprognose untersuchen. Vor dem Hintergrund des vielfach belegten Zusammenhangs zwischen Lungenerkrankung und Morbidität nach tumorbedingter Ösophagusresektion, beschrieben unter 4.3.1, liegt eine schlechte Langzeitprognose jedoch nahe. Dementsprechend postulierte eine Studie (Kinugasa et al., 2004), dass Patienten mit COPD nach erfolgter Ösophagektomie häufiger eine Pneumonie entwickelten. Eine postoperative Pneumonie korrelierte wiederum mit erhöhter Mortalität und schlechterer Langzeitprognose. Auch in zwei weiteren Studien (Bartels et al., 1998, Law et al., 1994), welche Risikoanalysen bei tumorbedingten Ösophagusresektionen durchführten, wurde eine eingeschränkte Lungenfunktion als unabhängiger Risikofaktor für Mortalität identifiziert. Dass kardiovaskuläre Erkrankungen mit einer schlechten Prognose nach Ösophagektomie bei Tumorpatienten einhergingen, fanden auch Backemar et al. in ihrer Studie (Backemar et al., 2015b) heraus. Vorangegangener Herzinfarkt und Herzinsuffizienz galten als Prädiktoren für einen tödlichen Verlauf innerhalb von fünf Jahren. Die Ergebnisse dieser Studie unterstützen unsere Erkenntnis, dass Mortalität sowie Langzeitprognose deutlich vom Zustand des kardiovaskulären Systems des Patienten abhängig sind. Dies sollte bei der präoperativen Evaluation berücksichtigt werden.

5.4 Limitationen

Da es sich bei dieser Arbeit um eine retrospektive Datenanalyse handelt, muss trotz sorgfältiger und mehrfach aktualisierter Recherche auf Einschränkungen hingewiesen werden. Es wurden Patientendaten über einen Zeitraum von fünf Jahren analysiert. Dieser lange Zeitraum erlaubt zusammen mit der großen Patientenzahl zwar eine hohe statistische Aussagekraft, jedoch können die Kriterien für die Datenerhebung über die Zeit variieren. Auch Behandlungsstandards und Operationstechniken können Veränderungen durchlaufen haben. Da die Datenerhebung zum Zeitpunkt der Analyse bereits abgeschlossen war, gab es keine Möglichkeit der Komplettierung

unvollständiger Daten. Beispielsweise mangelte es an Informationen, welche die adjuvante Therapie betrafen. Es konnte nicht bei jedem Patienten nachvollzogen werden, ob eine empfohlene adjuvante Therapie in Anspruch genommen wurde. Ebenso konnte nicht garantiert werden, dass ein eventuell stattgefundener Therapieabbruch in den Datenquellen verzeichnet war. Diese Schwachpunkte resultieren aus der retrospektiven Natur der Studie. Eine weitere Limitation stellte die Verteilung der Komorbiditäten dar. Es gab in der Magen- wie auch in der Ösophaguskohorte nur jeweils zwölf Patienten mit Lebererkrankung. Auch die Anzahl der Patienten mit vier Komorbiditäten war sehr gering, womit die Aussagekraft der Ergebnisse für diese Gruppe eingeschränkt wurde.

Weiterhin muss beachtet werden, dass nicht alle Patienten, die in dieser Studie als frei von relevanten Begleiterkrankungen bezeichnet werden, komplett klinisch gesund waren. Bestimmte Nebendiagnosen wie psychische, neurologische, urologische oder dermatologische Erkrankungen wurden nicht gewertet. Das kann zu Verzerrungen führen, da auch solche Erkrankungen einen maßgeblichen Einfluss auf den Allgemeinzustand haben können. Dies stellt jedoch Einzelfälle dar und es sollte vermieden werden, dass beispielsweise ein stark herzinsuffizienter Patient auf gleicher Stufe wie ein depressiver Patient betrachtet wird. Daher wurde sich dafür entschieden, nur Erkrankungen zu werten, die charakteristischerweise mit einer höheren Krankheitslast im Sinne eingeschränkter Organfunktionen einhergehen.

5.5 Komorbidität als Risikofaktor – Fazit

Die vorliegende Arbeit konnte zeigen, dass nicht nur das Vorhandensein, sondern auch das Ausmaß der Komorbidität einen Einfluss auf die Prognose nach Tumorresektion hat. Insbesondere das Auftreten postoperativer Komplikationen korrelierte mit der Schwere der Erkrankungslast. Die Ergebnisse legen dar, dass besonders bei Patienten mit Ösophaguskarzinom die Langzeitprognose vom Ausmaß der Komorbidität beeinflusst wurde. Eine Nierenerkrankung war insbesondere in der Magenkohorte mit deutlich schlechteren Ergebnissen assoziiert, während in der Ösophaguskohorte das Vorliegen einer kardiovaskulären Erkrankung mit erhöhtem Risiko einherging. Darüber hinaus hatten Patienten mit pulmonaler Erkrankung in beiden Kohorten eine erhöhte Komplikationsrate. Eine individuelle Risikoanalyse mit sorgfältiger Beurteilung von Begleiterkrankungen erscheint daher unerlässlich, um Patienten von einem operativen Eingriff profitieren zu lassen.

5. Literaturverzeichnis

- Allum, W. H., Blazeby, J. M., Griffin, S. M., Cunningham, D., Jankowski, J. A., Wong, R. and Association of Upper Gastrointestinal Surgeons of Great Britain and Ireland, t. B. S. o. G. a. t. B. A. o. S. O. (2011) 'Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer', *Gut*, 60(11), pp. 1449-72.
- Amieva, M. and Peek, R. M. (2016) 'Pathobiology of Helicobacter pylori-Induced Gastric Cancer', *Gastroenterology*, 150(1), pp. 64-78.
- Avendano, C. E., Flume, P. A., Silvestri, G. A., King, L. B. and Reed, C. E. (2002) 'Pulmonary complications after esophagectomy', *Ann Thorac Surg*, 73(3), pp. 922-6.
- Backemar, L., Lagergren, P., Djärv, T., Johar, A., Wikman, A. and Lagergren, J. (2015a) 'Comorbidities and Risk of Complications After Surgery for Esophageal Cancer: A Nationwide Cohort Study in Sweden', *World J Surg*, 39(9), pp. 2282-8.
- Backemar, L., Lagergren, P., Johar, A. and Lagergren, J. (2015b) 'Impact of co-morbidity on mortality after oesophageal cancer surgery', *Br J Surg*, 102(9), pp. 1097-105.
- Bailey, S. H., Bull, D. A., Harpole, D. H., Rentz, J. J., Neumayer, L. A., Pappas, T. N., Daley, J., Henderson, W. G., Krasnicka, B. and Khuri, S. F. (2003) 'Outcomes after esophagectomy: a ten-year prospective cohort', *Ann Thorac Surg*, 75(1), pp. 217-22; discussion 222.
- Barnett, K., Mercer, S. W., Norbury, M., Watt, G., Wyke, S. and Guthrie, B. (2012) 'Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study', *Lancet*, 380(9836), pp. 37-43.
- Bartels, H., Stein, H. J. and Siewert, J. R. (1998) 'Preoperative risk analysis and postoperative mortality of oesophagectomy for resectable oesophageal cancer', *Br J Surg*, 85(6), pp. 840-4.
- Bertuccio, P., Chatenoud, L., Levi, F., Praud, D., Ferlay, J., Negri, E., Malvezzi, M. and La Vecchia, C. (2009) 'Recent patterns in gastric cancer: a global overview', *Int J Cancer*, 125(3), pp. 666-73.
- Blank, S., Bläker, H., Schaible, A., Lordick, F., Grenacher, L., Buechler, M. and Ott, K. (2012) 'Impact of pretherapeutic routine clinical staging for the individualization of treatment in gastric cancer patients', *Langenbecks Arch Surg*, 397(1), pp. 45-55.

- Blot, W. J. and McLaughlin, J. K. (1999) 'The changing epidemiology of esophageal cancer', *Semin Oncol*, 26(5 Suppl 15), pp. 2-8.
- Bollschweiler, E., Breckheimer, S., Mönig, S. P. and Hölscher, A. H. (2009) '[The prognostic relevance of age and comorbidity in patients with resected gastric cancer]', *Zentralbl Chir*, 134(1), pp. 71-6.
- Bosset, J. F., Gignoux, M., Triboulet, J. P., Tiret, E., Manton, G., Elias, D., Lozach, P., Ollier, J. C., Pavy, J. J., Mercier, M. and Sahmoud, T. (1997) 'Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous-cell cancer of the esophagus', *N Engl J Med*, 337(3), pp. 161-7.
- Brown, L. M. and Devesa, S. S. (2002) 'Epidemiologic trends in esophageal and gastric cancer in the United States', *Surg Oncol Clin N Am*, 11(2), pp. 235-56.
- Bunting, D. M., Lai, W. W., Berrisford, R. G., Wheatley, T. J., Drake, B. and Sanders, G. (2015) 'Positron emission tomography-computed tomography in oesophageal cancer staging: a tailored approach', *World J Surg*, 39(4), pp. 1000-7.
- Charlson, M. E., Pompei, P., Ales, K. L. and MacKenzie, C. R. (1987) 'A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation', *J Chronic Dis*, 40(5), pp. 373-83.
- Chou, W. C., Chang, P. H., Lu, C. H., Liu, K. H., Hung, Y. S., Hung, C. Y., Liu, C. T., Yeh, K. Y., Lin, Y. C. and Yeh, T. S. (2016) 'Effect of Comorbidity on Postoperative Survival Outcomes in Patients with Solid Cancers: A 6-Year Multicenter Study in Taiwan', *J Cancer*, 7(7), pp. 854-61.
- Convie, L., Thompson, R. J., Kennedy, R., Clements, W. D., Carey, P. D. and Kennedy, J. A. (2015) 'The current role of staging laparoscopy in oesophagogastric cancer', *Ann R Coll Surg Engl*, 97(2), pp. 146-50.
- Copeland, G. P., Jones, D. and Walters, M. (1991) 'POSSUM: a scoring system for surgical audit', *Br J Surg*, 78(3), pp. 355-60.
- Cunningham, D., Allum, W. H., Stenning, S. P., Thompson, J. N., Van de Velde, C. J., Nicolson, M., Scarffe, J. H., Lofts, F. J., Falk, S. J., Iveson, T. J., Smith, D. B., Langley, R. E., Verma, M., Weeden, S., Chua, Y. J. and MAGIC Trial Participants (2006) 'Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer', *N Engl J Med*, 355(1), pp. 11-20.
- Cunningham, D., Starling, N., Rao, S., Iveson, T., Nicolson, M., Coxon, F., Middleton, G., Daniel, F., Oates, J., Norman, A. R. and Kingdom, U. G. C. S. G. o. t. N. C. R. I. o. t. U.

- (2008) 'Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer', *N Engl J Med*, 358(1), pp. 36-46.
- Daly, J. M., Fry, W. A., Little, A. G., Winchester, D. P., McKee, R. F., Stewart, A. K. and Fremgen, A. M. (2000) 'Esophageal cancer: results of an American College of Surgeons Patient Care Evaluation Study', *J Am Coll Surg*, 190(5), pp. 562-72; discussion 572-3.
- de Graaf, G. W., Ayantunde, A. A., Parsons, S. L., Duffy, J. P. and Welch, N. T. (2007) 'The role of staging laparoscopy in oesophagogastric cancers', *Eur J Surg Oncol*, 33(8), pp. 988-92.
- Dindo, D., Demartines, N. and Clavien, P. A. (2004) 'Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey', *Ann Surg*, 240(2), pp. 205-13.
- Dinis-Ribeiro, M. and Kuipers, E. J. (2015) 'Identification of gastric atrophic changes: from histopathology to endoscopy', *Endoscopy*, 47(6), pp. 533-7.
- Divo, M. J., Martinez, C. H. and Mannino, D. M. (2014) 'Ageing and the epidemiology of multimorbidity', *Eur Respir J*, 44(4), pp. 1055-68.
- Djävrv, T., Derogar, M. and Lagergren, P. (2014) 'Influence of co-morbidity on long-term quality of life after oesophagectomy for cancer', *Br J Surg*, 101(5), pp. 495-501.
- Dolan, J. P., Kaur, T., Diggs, B. S., Luna, R. A., Schipper, P. H., Tieu, B. H., Sheppard, B. C. and Hunter, J. G. (2013) 'Impact of comorbidity on outcomes and overall survival after open and minimally invasive esophagectomy for locally advanced esophageal cancer', *Surg Endosc*, 27(11), pp. 4094-103.
- Domper Arnal, M. J., Ferrández Arenas, Á. and Lanás Arbeloa, Á. (2015) 'Esophageal cancer: Risk factors, screening and endoscopic treatment in Western and Eastern countries', *World J Gastroenterol*, 21(26), pp. 7933-43.
- Elixhauser, A., Steiner, C., Harris, D. R. and Coffey, R. M. (1998) 'Comorbidity measures for use with administrative data', *Med Care*, 36(1), pp. 8-27.
- Ell, C., May, A., Pech, O., Gossner, L., Guenter, E., Behrens, A., Nachbar, L., Huijsmans, J., Vieth, M. and Stolte, M. (2007) 'Curative endoscopic resection of early esophageal adenocarcinomas (Barrett's cancer)', *Gastrointest Endosc*, 65(1), pp. 3-10.
- Ellis, A., Risk, J. M., Maruthappu, T. and Kelsell, D. P. (2015) 'Tylosis with oesophageal cancer: Diagnosis, management and molecular mechanisms', *Orphanet J Rare Dis*, 10, pp. 126.
- Engel, L. S., Chow, W. H., Vaughan, T. L., Gammon, M. D., Risch, H. A., Stanford, J. L., Schoenberg, J. B., Mayne, S. T., Dubrow, R., Rotterdam, H., West, A. B., Blaser, M.,

- Blot, W. J., Gail, M. H. and Fraumeni, J. F. (2003) 'Population attributable risks of esophageal and gastric cancers', *J Natl Cancer Inst*, 95(18), pp. 1404-13.
- Eslick, G. D. (2006) 'Helicobacter pylori infection causes gastric cancer? A review of the epidemiological, meta-analytic, and experimental evidence', *World J Gastroenterol*, 12(19), pp. 2991-9.
- Ferguson, M. K. and Durkin, A. E. (2002) 'Preoperative prediction of the risk of pulmonary complications after esophagectomy for cancer', *J Thorac Cardiovasc Surg*, 123(4), pp. 661-9.
- Ferro, A., Peleteiro, B., Malvezzi, M., Bosetti, C., Bertuccio, P., Levi, F., Negri, E., La Vecchia, C. and Lunet, N. (2014) 'Worldwide trends in gastric cancer mortality (1980-2011), with predictions to 2015, and incidence by subtype', *Eur J Cancer*, 50(7), pp. 1330-44.
- Fitzgerald, R. C. (2005) 'Genetics and prevention of oesophageal adenocarcinoma', *Recent Results Cancer Res*, 166, pp. 35-46.
- Fléjou, J. F. (2011) '[WHO Classification of digestive tumors: the fourth edition]', *Ann Pathol*, 31(5 Suppl), pp. S27-31.
- Foschi, R., Lucenteforte, E., Bosetti, C., Bertuccio, P., Tavani, A., La Vecchia, C. and Negri, E. (2008) 'Family history of cancer and stomach cancer risk', *Int J Cancer*, 123(6), pp. 1429-32.
- Fritz, A., Percy, C., Jack, A., Shanmugaratnam, K., Sobin, L., Parkin, D. M. and Whelan, S. (2013) *International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O)*. 3 edn. Genf: WHO.
- Fuchs, R., Guggenberger, D., Neumann, U. and Trautwein, C. (2014) *GI-Tumore*. Neuss: Nora-Verlag.
- Gagne, J. J., Glynn, R. J., Avorn, J., Levin, R. and Schneeweiss, S. (2011) 'A combined comorbidity score predicted mortality in elderly patients better than existing scores', *J Clin Epidemiol*, 64(7), pp. 749-59.
- Gao, Y., Hu, N., Han, X., Giffen, C., Ding, T., Goldstein, A. and Taylor, P. (2009) 'Family history of cancer and risk for esophageal and gastric cancer in Shanxi, China', *BMC Cancer*, 9, pp. 269.
- Glade, M. J. (1999) 'Food, nutrition, and the prevention of cancer: a global perspective. American Institute for Cancer Research/World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research, 1997', *Nutrition*, 15(6), pp. 523-6.
- Glimelius, B., Ekström, K., Hoffman, K., Graf, W., Sjødén, P. O., Haglund, U., Svensson, C., Enander, L. K., Linné, T., Sellström, H. and Heuman, R. (1997) 'Randomized

- comparison between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer', *Ann Oncol*, 8(2), pp. 163-8.
- Graham, D. Y. (2015) 'Helicobacter pylori update: gastric cancer, reliable therapy, and possible benefits', *Gastroenterology*, 148(4), pp. 719-31.e3.
- Grünberger, B., Raderer, M., Schmidinger, M. and Hejna, M. (2007) 'Palliative chemotherapy for recurrent and metastatic esophageal cancer', *Anticancer Res*, 27(4C), pp. 2705-14.
- Guh, D. P., Zhang, W., Bansback, N., Amarsi, Z., Birmingham, C. L. and Anis, A. H. (2009) 'The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis', *BMC Public Health*, 9, pp. 88.
- Hamakawa, T., Kurokawa, Y., Mikami, J., Miyazaki, Y., Takahashi, T., Yamasaki, M., Miyata, H., Nakajima, K., Takiguchi, S., Mori, M. and Doki, Y. (2016) 'Risk factors for postoperative complications after gastrectomy in gastric cancer patients with comorbidities', *Surg Today*, 46(2), pp. 224-8.
- Harju, E. (1986) 'Gastric polyposis and malignancy', *Br J Surg*, 73(7), pp. 532-3.
- Hartgrink, H. H., Putter, H., Klein Kranenbarg, E., Bonenkamp, J. J., van de Velde, C. J. and Group, D. G. C. (2002) 'Value of palliative resection in gastric cancer', *Br J Surg*, 89(11), pp. 1438-43.
- Hazelton, W. D., Curtius, K., Inadomi, J. M., Vaughan, T. L., Meza, R., Rubenstein, J. H., Hur, C. and Luebeck, E. G. (2015) 'The Role of Gastroesophageal Reflux and Other Factors during Progression to Esophageal Adenocarcinoma', *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 24(7), pp. 1012-23.
- Holmes, R. S. and Vaughan, T. L. (2007) 'Epidemiology and pathogenesis of esophageal cancer', *Semin Radiat Oncol*, 17(1), pp. 2-9.
- Hu, B., El Hajj, N., Sittler, S., Lammert, N., Barnes, R. and Meloni-Ehrig, A. (2012) 'Gastric cancer: Classification, histology and application of molecular pathology', *J Gastrointest Oncol*, 3(3), pp. 251-61.
- Hu, Y. F., Deng, Z. W., Liu, H., Mou, T. Y., Chen, T., Lu, X., Wang, D., Yu, J. and Li, G. X. (2016) 'Staging laparoscopy improves treatment decision-making for advanced gastric cancer', *World J Gastroenterol*, 22(5), pp. 1859-68.
- Huang, C. M., Tu, R. H., Lin, J. X., Zheng, C. H., Li, P., Xie, J. W., Wang, J. B., Lu, J., Chen, Q. Y., Cao, L. L. and Lin, M. (2015) 'A scoring system to predict the risk of postoperative complications after laparoscopic gastrectomy for gastric cancer based on a large-scale retrospective study', *Medicine (Baltimore)*, 94(17), pp. e812.

- Inokuchi, M., Kato, K., Sugita, H., Otsuki, S. and Kojima, K. (2014) 'Impact of comorbidities on postoperative complications in patients undergoing laparoscopy-assisted gastrectomy for gastric cancer', *BMC Surg*, 14, pp. 97.
- Islami, F., Fedirko, V., Tramacere, I., Bagnardi, V., Jenab, M., Scotti, L., Rota, M., Corrao, G., Garavello, W., Schüz, J., Straif, K., Negri, E., Boffetta, P. and La Vecchia, C. (2011) 'Alcohol drinking and esophageal squamous cell carcinoma with focus on light-drinkers and never-smokers: a systematic review and meta-analysis', *Int J Cancer*, 129(10), pp. 2473-84.
- Jansen, L., Castro, F. A., Gondos, A., Krilaviciute, A., Barnes, B., Eberle, A., Emrich, K., Hentschel, S., Holleczeck, B., Katalinic, A., Brenner, H. and Group, G. C. S. W. (2015) 'Recent cancer survival in Germany: an analysis of common and less common cancers', *Int J Cancer*, 136(11), pp. 2649-58.
- Jeong, O., Ryu, S. Y. and Park, Y. K. (2013) 'The value of preoperative lung spirometry test for predicting the operative risk in patients undergoing gastric cancer surgery', *J Korean Surg Soc*, 84(1), pp. 18-26.
- Kaneko, S. and Yoshimura, T. (2001) 'Time trend analysis of gastric cancer incidence in Japan by histological types, 1975-1989', *Br J Cancer*, 84(3), pp. 400-5.
- Kim, H. H., Han, S. U., Kim, M. C., Hyung, W. J., Kim, W., Lee, H. J., Ryu, S. W., Cho, G. S., Song, K. Y. and Ryu, S. Y. (2014) 'Long-term results of laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: a large-scale case-control and case-matched Korean multicenter study', *J Clin Oncol*, 32(7), pp. 627-33.
- Kim, M. C., Kim, W., Kim, H. H., Ryu, S. W., Ryu, S. Y., Song, K. Y., Lee, H. J., Cho, G. S., Han, S. U., Hyung, W. J. and Group, K. L. G. S. S. K. (2008a) 'Risk factors associated with complication following laparoscopy-assisted gastrectomy for gastric cancer: a large-scale korean multicenter study', *Ann Surg Oncol*, 15(10), pp. 2692-700.
- Kim, W., Song, K. Y., Lee, H. J., Han, S. U., Hyung, W. J. and Cho, G. S. (2008b) 'The impact of comorbidity on surgical outcomes in laparoscopy-assisted distal gastrectomy: a retrospective analysis of multicenter results', *Ann Surg*, 248(5), pp. 793-9.
- Kinugasa, S., Tachibana, M., Yoshimura, H., Ueda, S., Fujii, T., Dhar, D. K., Nakamoto, T. and Nagasue, N. (2004) 'Postoperative pulmonary complications are associated with worse short- and long-term outcomes after extended esophagectomy', *J Surg Oncol*, 88(2), pp. 71-7.
- Koo, C. Y., Hyder, J. A., Wanderer, J. P., Eikermann, M. and Ramachandran, S. K. (2015) 'A meta-analysis of the predictive accuracy of postoperative mortality using the American

- Society of Anesthesiologists' physical status classification system', *World J Surg*, 39(1), pp. 88-103.
- Krebs in Deutschland 2011/2012. 2015. Berlin: Robert Koch-Institut
Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
- Lagergren, J., Bergström, R., Lindgren, A. and Nyrén, O. (1999) 'Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma', *N Engl J Med*, 340(11), pp. 825-31.
- Lagergren, J. and Lagergren, P. (2010) 'Oesophageal cancer', *BMJ*, 341, pp. c6280.
- LAUREN, P. (1965) 'THE TWO HISTOLOGICAL MAIN TYPES OF GASTRIC CARCINOMA: DIFFUSE AND SO-CALLED INTESTINAL-TYPE CARCINOMA. AN ATTEMPT AT A HISTO-CLINICAL CLASSIFICATION', *Acta Pathol Microbiol Scand*, 64, pp. 31-49.
- Law, S. Y., Fok, M. and Wong, J. (1994) 'Risk analysis in resection of squamous cell carcinoma of the esophagus', *World J Surg*, 18(3), pp. 339-46.
- Lee, C. H., Wu, D. C., Lee, J. M., Wu, I. C., Goan, Y. G., Kao, E. L., Huang, H. L., Chan, T. F., Chou, S. H., Chou, Y. P., Ho, C. K. and Wu, M. T. (2007) 'Anatomical subsite discrepancy in relation to the impact of the consumption of alcohol, tobacco and betel quid on esophageal cancer', *Int J Cancer*, 120(8), pp. 1755-62.
- Li, T., Chen, J., Liu, Q. L., Huo, Z. H. and Wang, Z. W. (2014) 'Meta-analysis: E-cadherin immunoexpression as a potential prognosis biomarker related to gastric cancer metastasis in Asian patients', *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 18(18), pp. 2693-703.
- Liu, J., Wang, J., Leng, Y. and Lv, C. (2013) 'Intake of fruit and vegetables and risk of esophageal squamous cell carcinoma: a meta-analysis of observational studies', *Int J Cancer*, 133(2), pp. 473-85.
- Liu, Y. Y., Tsai, C. Y., Yeh, C. N., Chiang, K. C., Wang, S. Y., Cheng, C. T., Liao, C. H., Hsu, J. T., Yeh, T. S., Jan, Y. Y. and Chen, M. F. (2015) 'Gastric cancer patients with end-stage renal disease who underwent radical gastrectomy', *Anticancer Res*, 35(4), pp. 2263-8.
- Lundegårdh, G., Adami, H. O., Helmick, C. and Zack, M. (1994) 'Risk of cancer following partial gastrectomy for benign ulcer disease', *Br J Surg*, 81(8), pp. 1164-7.
- Matsumoto, S., Takayama, T., Wakatsuki, K., Tanaka, T., Migita, K. and Nakajima, Y. (2014) 'Short-term and long-term outcomes after gastrectomy for gastric cancer in patients with chronic kidney disease', *World J Surg*, 38(6), pp. 1453-60.

- Mayne, S. T., Risch, H. A., Dubrow, R., Chow, W. H., Gammon, M. D., Vaughan, T. L., Farrow, D. C., Schoenberg, J. B., Stanford, J. L., Ahsan, H., West, A. B., Rotterdam, H., Blot, W. J. and Fraumeni, J. F. (2001) 'Nutrient intake and risk of subtypes of esophageal and gastric cancer', *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 10(10), pp. 1055-62.
- McCulloch, P., Ward, J., Tekkis, P. P., surgeons, A. g. o. and Group, B. O.-G. C. (2003) 'Mortality and morbidity in gastro-oesophageal cancer surgery: initial results of ASCOT multicentre prospective cohort study', *BMJ*, 327(7425), pp. 1192-7.
- Mehta, H. B., Dimou, F., Adhikari, D., Tamirisa, N. P., Sieloff, E., Williams, T. P., Kuo, Y. F. and Riall, T. S. (2016) 'Comparison of Comorbidity Scores in Predicting Surgical Outcomes', *Med Care*, 54(2), pp. 180-7.
- Moehler, M. and Al-Batran, S. E. and Andus, T. and Anthuber, M. and Arends, J. and Arnold, D. and Aust, D. and Baier, P. and Baretton, G. and Bernhardt, J. and Boeing, H. and Böhle, E. and Bokemeyer, C. and Bornschein, J. and Budach, W. and Burmester, E. and Caca, K. and Diemer, W. A. and Dietrich, C. F. and Ebert, M. and Eickhoff, A. and Ell, C. and Fahlke, J. and Feussner, H. and Fietkau, R. and Fischbach, W. and Fleig, W. and Flentje, M. and Gabbert, H. E. and Galle, P. R. and Geissler, M. and Gockel, I. and Graeven, U. and Grenacher, L. and Gross, S. and Hartmann, J. T. and Heike, M. and Heinemann, V. and Herbst, B. and Herrmann, T. and Höcht, S. and Hofheinz, R. D. and Höfler, H. and Höhler, T. and Hölscher, A. H. and Horneber, M. and Hübner, J. and Izbicki, J. R. and Jakobs, R. and Jenssen, C. and Kanzler, S. and Keller, M. and Kiesslich, R. and Klautke, G. and Körber, J. and Krause, B. J. and Kuhn, C. and Kullmann, F. and Lang, H. and Link, H. and Lordick, F. and Ludwig, K. and Lutz, M. and Mahlberg, R. and Malfertheiner, P. and Merkel, S. and Messmann, H. and Meyer, H. J. and Mönig, S. and Piso, P. and Pistorius, S. and Porschen, R. and Rabenstein, T. and Reichardt, P. and Ridwelski, K. and Röcken, C. and Roetzer, I. and Rohr, P. and Schepp, W. and Schlag, P. M. and Schmid, R. M. and Schmidberger, H. and Schmiegel, W. H. and Schmoll, H. J. and Schuch, G. and Schuhmacher, C. and Schütte, K. and Schwenk, W. and Selgrad, M. and Sandler, A. and Seraphin, J. and Seufferlein, T. and Stahl, M. and Stein, H. and Stoll, C. and Stuschke, M. and Tannapfel, A. and Tholen, R. and Thuss-Patience, P. and Treml, K. and Vanhoefer, U. and Vieth, M. and Vogelsang, H. and Wagner, D. and Wedding, U. and Weimann, A. and Wilke, H. and Wittekind, C. and AWMF (2011) '[German S3-guideline "Diagnosis and treatment of esophagogastric cancer"]', *Z Gastroenterol*, 49(4), pp. 461-531.

- Moisan, F., Norero, E., Slako, M., Varas, J., Palominos, G., Crovari, F., Ibañez, L., Pérez, G., Pimentel, F., Guzmán, S., Jarufe, N., Boza, C., Escalona, A. and Funke, R. (2012) 'Completely laparoscopic versus open gastrectomy for early and advanced gastric cancer: a matched cohort study', *Surg Endosc*, 26(3), pp. 661-72.
- Morton, L. M., Gilbert, E. S., Hall, P., Andersson, M., Joensuu, H., Vaalavirta, L., Dores, G. M., Stovall, M., Holowaty, E. J., Lynch, C. F., Curtis, R. E., Smith, S. A., Kleinerman, R. A., Kaijser, M., Storm, H. H., Pukkala, E., Weathers, R. E., Linet, M. S., Rajaraman, P., Fraumeni, J. F., Brown, L. M., van Leeuwen, F. E., Fossa, S. D., Johannesen, T. B., Langmark, F., Lamart, S., Travis, L. B. and Aleman, B. M. (2012) 'Risk of treatment-related esophageal cancer among breast cancer survivors', *Ann Oncol*, 23(12), pp. 3081-91.
- Nagpal, K., Ahmed, K., Vats, A., Yakoub, D., James, D., Ashrafian, H., Darzi, A., Moorthy, K. and Athanasiou, T. (2010) 'Is minimally invasive surgery beneficial in the management of esophageal cancer? A meta-analysis', *Surg Endosc*, 24(7), pp. 1621-9.
- Okonta, K. E., Tettey, M. and Abubakar, U. (2012) 'In patients with corrosive oesophageal stricture for surgery, is oesophagectomy rather than bypass necessary to reduce the risk of oesophageal malignancy?', *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 15(4), pp. 713-5.
- Oliveira, C., Pinheiro, H., Figueiredo, J., Seruca, R. and Carneiro, F. (2015) 'Familial gastric cancer: genetic susceptibility, pathology, and implications for management', *Lancet Oncol*, 16(2), pp. e60-70.
- Pandeya, N., Webb, P. M., Sadeghi, S., Green, A. C., Whiteman, D. C. and Study, A. C. (2010) 'Gastro-oesophageal reflux symptoms and the risks of oesophageal cancer: are the effects modified by smoking, NSAIDs or acid suppressants?', *Gut*, 59(1), pp. 31-8.
- Paoletti, X., Oba, K., Burzykowski, T., Michiels, S., Ohashi, Y., Pignon, J. P., Rougier, P., Sakamoto, J., Sargent, D., Sasako, M., Van Cutsem, E., Buyse, M. and Group, G. G. A. A. S. T. R. I. C. (2010) 'Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis', *JAMA*, 303(17), pp. 1729-37.
- Papenfuss, W. A., Kukar, M., Oxenberg, J., Attwood, K., Nurkin, S., Malhotra, U. and Wilkinson, N. W. (2014) 'Morbidity and mortality associated with gastrectomy for gastric cancer', *Ann Surg Oncol*, 21(9), pp. 3008-14.
- Park, H. A., Park, S. H., Cho, S. I., Jang, Y. J., Kim, J. H., Park, S. S., Mok, Y. J. and Kim, C. S. (2013) 'Impact of age and comorbidity on the short-term surgical outcome after laparoscopy-assisted distal gastrectomy for adenocarcinoma', *Am Surg*, 79(1), pp. 40-8.

- Park, Y. J., Shin, K. H. and Park, J. G. (2000) 'Risk of gastric cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer in Korea', *Clin Cancer Res*, 6(8), pp. 2994-8.
- Pech, O., May, A., Manner, H., Behrens, A., Pohl, J., Weferling, M., Hartmann, U., Manner, N., Huijsmans, J., Gossner, L., Rabenstein, T., Vieth, M., Stolte, M. and Ell, C. (2014) 'Long-term efficacy and safety of endoscopic resection for patients with mucosal adenocarcinoma of the esophagus', *Gastroenterology*, 146(3), pp. 652-660.e1.
- Pennathur, A., Gibson, M. K., Jobe, B. A. and Luketich, J. D. (2013) 'Oesophageal carcinoma', *Lancet*, 381(9864), pp. 400-12.
- Perl, A. K., Wilgenbus, P., Dahl, U., Semb, H. and Christofori, G. (1998) 'A causal role for E-cadherin in the transition from adenoma to carcinoma', *Nature*, 392(6672), pp. 190-3.
- Polkowski, W., van Sandick, J. W., Offerhaus, G. J., ten Kate, F. J., Mulder, J., Obertop, H. and van Lanschot, J. J. (1999) 'Prognostic value of Laurén classification and c-erbB-2 oncogene overexpression in adenocarcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction', *Ann Surg Oncol*, 6(3), pp. 290-7.
- Power, D. G., Schattner, M. A., Gerdes, H., Brenner, B., Markowitz, A. J., Capanu, M., Coit, D. G., Brennan, M., Kelsen, D. P. and Shah, M. A. (2009) 'Endoscopic ultrasound can improve the selection for laparoscopy in patients with localized gastric cancer', *J Am Coll Surg*, 208(2), pp. 173-8.
- Puli, S. R., Reddy, J. B., Bechtold, M. L., Antillon, D., Ibdah, J. A. and Antillon, M. R. (2008) 'Staging accuracy of esophageal cancer by endoscopic ultrasound: a meta-analysis and systematic review', *World J Gastroenterol*, 14(10), pp. 1479-90.
- Raymond, D. P., Seder, C. W., Wright, C. D., Magee, M. J., Kosinski, A. S., Cassivi, S. D., Grogan, E. L., Blackmon, S. H., Allen, M. S., Park, B. J., Burfeind, W. R., Chang, A. C., DeCamp, M. M., Wormuth, D. W., Fernandez, F. G. and Kozower, B. D. (2016) 'Predictors of Major Morbidity or Mortality After Resection for Esophageal Cancer: A Society of Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery Database Risk Adjustment Model', *Ann Thorac Surg*, 102(1), pp. 207-14.
- Rubenstein, J. H. and Taylor, J. B. (2010) 'Meta-analysis: the association of oesophageal adenocarcinoma with symptoms of gastro-oesophageal reflux', *Aliment Pharmacol Ther*, 32(10), pp. 1222-7.
- Ryan, A. M., Duong, M., Healy, L., Ryan, S. A., Parekh, N., Reynolds, J. V. and Power, D. G. (2011) 'Obesity, metabolic syndrome and esophageal adenocarcinoma: epidemiology, etiology and new targets', *Cancer Epidemiol*, 35(4), pp. 309-19.

- S3 Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithel- und Adenokarzinome des Ösophagus. 2015. Berlin: Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF).
- S3 Leitlinie Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs. 2012. Berlin: Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF).
- Saklad, M. (1941) 'GRADING OF PATIENTS FOR SURGICAL PROCEDURES', *Anesthesiology*, 2(3), pp. 281-284.
- Schröder, W., Bollschweiler, E., Kossow, C. and Hölscher, A. H. (2006) 'Preoperative risk analysis--a reliable predictor of postoperative outcome after transthoracic esophagectomy?', *Langenbecks Arch Surg*, 391(5), pp. 455-60.
- Shaheen, N. and Ransohoff, D. F. (2002) 'Gastroesophageal reflux, barrett esophagus, and esophageal cancer: scientific review', *JAMA*, 287(15), pp. 1972-81.
- Shaheen, N. J. and Richter, J. E. (2009) 'Barrett's oesophagus', *Lancet*, 373(9666), pp. 850-61.
- Shinohara, T., Satoh, S., Kanaya, S., Ishida, Y., Taniguchi, K., Isogaki, J., Inaba, K., Yanaga, K. and Uyama, I. (2013) 'Laparoscopic versus open D2 gastrectomy for advanced gastric cancer: a retrospective cohort study', *Surg Endosc*, 27(1), pp. 286-94.
- Siewert, J. R. and Stein, H. J. (1998) 'Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction', *Br J Surg*, 85(11), pp. 1457-9.
- Siewert, J. R., Stein, H. J., Feith, M., Bruecher, B. L., Bartels, H. and Fink, U. (2001) 'Histologic tumor type is an independent prognostic parameter in esophageal cancer: lessons from more than 1,000 consecutive resections at a single center in the Western world', *Ann Surg*, 234(3), pp. 360-7; discussion 368-9.
- Sihag, S., Kosinski, A. S., Gaissert, H. A., Wright, C. D. and Schipper, P. H. (2016) 'Minimally Invasive Versus Open Esophagectomy for Esophageal Cancer: A Comparison of Early Surgical Outcomes From The Society of Thoracic Surgeons National Database', *Ann Thorac Surg*, 101(4), pp. 1281-9.
- Song, P., Wu, L. and Guan, W. (2015) 'Dietary Nitrates, Nitrites, and Nitrosamines Intake and the Risk of Gastric Cancer: A Meta-Analysis', *Nutrients*, 7(12), pp. 9872-95.
- Spechler, S. J. (2013) 'Barrett esophagus and risk of esophageal cancer: a clinical review', *JAMA*, 310(6), pp. 627-36.
- Sreedharan, A., Harris, K., Crellin, A., Forman, D. and Everett, S. M. (2009) 'Interventions for dysphagia in oesophageal cancer', *Cochrane Database Syst Rev*, (4), pp. CD005048.

- Stettin, D., Waldmann, A., Wolters, M., Trunz, B., Schauder, P. and Hahn, A. (2007) '[Infection with *Helicobacter pylori*--outcome of a cross-sectional investigation]', *Dtsch Med Wochenschr*, 132(50), pp. 2677-82.
- Steyerberg, E. W., Neville, B. A., Koppert, L. B., Lemmens, V. E., Tilanus, H. W., Coebergh, J. W., Weeks, J. C. and Earle, C. C. (2006) 'Surgical mortality in patients with esophageal cancer: development and validation of a simple risk score', *J Clin Oncol*, 24(26), pp. 4277-84.
- Stiekema, J., Cats, A., Kuijpers, A., van Coevorden, F., Boot, H., Jansen, E. P., Verheij, M., Balague Ponz, O., Hauptmann, M. and van Sandick, J. W. (2013) 'Surgical treatment results of intestinal and diffuse type gastric cancer. Implications for a differentiated therapeutic approach?', *Eur J Surg Oncol*, 39(7), pp. 686-93.
- Søgaard, M., Thomsen, R. W., Bossen, K. S., Sørensen, H. T. and Nørgaard, M. (2013) 'The impact of comorbidity on cancer survival: a review', *Clin Epidemiol*, 5(Suppl 1), pp. 3-29.
- TNM Classification of Malignant Tumors*. (2010) 7 edn.: Wiley-Blackwell.
- Torre, L. A., Bray, F., Siegel, R. L., Ferlay, J., Lortet-Tieulent, J. and Jemal, A. (2015) 'Global cancer statistics, 2012', *CA Cancer J Clin*, 65(2), pp. 87-108.
- Tramacere, I., La Vecchia, C. and Negri, E. (2011) 'Tobacco smoking and esophageal and gastric cardia adenocarcinoma: a meta-analysis', *Epidemiology*, 22(3), pp. 344-9.
- Tramacere, I., Negri, E., Pelucchi, C., Bagnardi, V., Rota, M., Scotti, L., Islami, F., Corrao, G., La Vecchia, C. and Boffetta, P. (2012) 'A meta-analysis on alcohol drinking and gastric cancer risk', *Ann Oncol*, 23(1), pp. 28-36.
- Trédaniel, J., Boffetta, P., Buiatti, E., Saracci, R. and Hirsch, A. (1997) 'Tobacco smoking and gastric cancer: review and meta-analysis', *Int J Cancer*, 72(4), pp. 565-73.
- Turati, F., Tramacere, I., La Vecchia, C. and Negri, E. (2013) 'A meta-analysis of body mass index and esophageal and gastric cardia adenocarcinoma', *Ann Oncol*, 24(3), pp. 609-17.
- Uemura, N., Okamoto, S., Yamamoto, S., Matsumura, N., Yamaguchi, S., Yamakido, M., Taniyama, K., Sasaki, N. and Schlemper, R. J. (2001) 'Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer', *N Engl J Med*, 345(11), pp. 784-9.
- Uijen, A. A. and van de Lisdonk, E. H. (2008) 'Multimorbidity in primary care: prevalence and trend over the last 20 years', *Eur J Gen Pract*, 14 Suppl 1, pp. 28-32.
- Valmasoni, M., Pierobon, E. S., De Pasqual, C. A., Zanchettin, G., Moletta, L., Salvador, R., Costantini, M., Ruol, A. and Merigliano, S. (2016) 'Esophageal Cancer Surgery for

- Patients with Concomitant Liver Cirrhosis: A Single-Center Matched-Cohort Study', *Ann Surg Oncol*.
- van Gestel, Y. R., Lemmens, V. E., de Hingh, I. H., Steevens, J., Rutten, H. J., Nieuwenhuijzen, G. A., van Dam, R. M. and Siersema, P. D. (2013) 'Influence of comorbidity and age on 1-, 2-, and 3-month postoperative mortality rates in gastrointestinal cancer patients', *Ann Surg Oncol*, 20(2), pp. 371-80.
- van Lier, M. G., Westerman, A. M., Wagner, A., Looman, C. W., Wilson, J. H., de Rooij, F. W., Lemmens, V. E., Kuipers, E. J., Mathus-Vliegen, E. M. and van Leerdam, M. E. (2011) 'High cancer risk and increased mortality in patients with Peutz-Jeghers syndrome', *Gut*, 60(2), pp. 141-7.
- van Walraven, C., Austin, P. C., Jennings, A., Quan, H. and Forster, A. J. (2009) 'A modification of the Elixhauser comorbidity measures into a point system for hospital death using administrative data', *Med Care*, 47(6), pp. 626-33.
- Vannella, L., Lahner, E., Osborn, J. and Annibale, B. (2013) 'Systematic review: gastric cancer incidence in pernicious anaemia', *Aliment Pharmacol Ther*, 37(4), pp. 375-82.
- Velanovich, V., Hollingsworth, J., Suresh, P. and Ben-Menachem, T. (2002) 'Relationship of gastroesophageal reflux disease with adenocarcinoma of the distal esophagus and cardia', *Dig Surg*, 19(5), pp. 349-53.
- Wagner, A. D., Grothe, W., Haerting, J., Kleber, G., Grothey, A. and Fleig, W. E. (2006) 'Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data', *J Clin Oncol*, 24(18), pp. 2903-9.
- Wagner, P. K., Ramaswamy, A., Rüschoff, J., Schmitz-Moormann, P. and Rothmund, M. (1991) 'Lymph node counts in the upper abdomen: anatomical basis for lymphadenectomy in gastric cancer', *Br J Surg*, 78(7), pp. 825-7.
- Wanebo, H. J., Kennedy, B. J., Chmiel, J., Steele, G., Winchester, D. and Osteen, R. (1993) 'Cancer of the stomach. A patient care study by the American College of Surgeons', *Ann Surg*, 218(5), pp. 583-92.
- Wei, J. T. and Shaheen, N. (2003) 'The changing epidemiology of esophageal adenocarcinoma', *Semin Gastrointest Dis*, 14(3), pp. 112-27.
- Wei, M. T., Zhang, Y. C., Deng, X. B., Yang, T. H., He, Y. Z. and Wang, Z. Q. (2014) 'Transthoracic vs transhiatal surgery for cancer of the esophagogastric junction: a meta-analysis', *World J Gastroenterol*, 20(29), pp. 10183-92.
- Wright, C. D., Kucharczuk, J. C., O'Brien, S. M., Grab, J. D., Allen, M. S. and Database, S. o. T. S. G. T. S. (2009) 'Predictors of major morbidity and mortality after esophagectomy for

- esophageal cancer: a Society of Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery Database risk adjustment model', *J Thorac Cardiovasc Surg*, 137(3), pp. 587-95; discussion 596.
- Xing, X., Tang, Y. B., Yuan, G., Wang, Y., Wang, J., Yang, Y. and Chen, M. (2013) 'The prognostic value of E-cadherin in gastric cancer: a meta-analysis', *Int J Cancer*, 132(11), pp. 2589-96.
- Yoon, S. J., Kim, E. J., Seo, H. J. and Oh, I. H. (2015) 'The Association between Charlson Comorbidity Index and the Medical Care Cost of Cancer: A Retrospective Study', *Biomed Res Int*, 2015, pp. 259341.
- Yu, J., Hu, J., Huang, C., Ying, M., Peng, X., Wei, H., Jiang, Z., Du, X., Liu, Z., Liu, H., Li, G. and Group, C. L. G. S. S. C. (2013) 'The impact of age and comorbidity on postoperative complications in patients with advanced gastric cancer after laparoscopic D2 gastrectomy: results from the Chinese laparoscopic gastrointestinal surgery study (CLASS) group', *Eur J Surg Oncol*, 39(10), pp. 1144-9.
- Zablotska, L. B., Chak, A., Das, A. and Neugut, A. I. (2005) 'Increased risk of squamous cell esophageal cancer after adjuvant radiation therapy for primary breast cancer', *Am J Epidemiol*, 161(4), pp. 330-7.
- Zendejdel, K., Nyrén, O., Edberg, A. and Ye, W. (2011) 'Risk of esophageal adenocarcinoma in achalasia patients, a retrospective cohort study in Sweden', *Am J Gastroenterol*, 106(1), pp. 57-61.
- Zhang, Y. (2013) 'Epidemiology of esophageal cancer', *World J Gastroenterol*, 19(34), pp. 5598-606.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Johanna Spenke, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: **„Einfluss von Komorbidität auf die postoperativen- und Langzeitergebnisse nach kurativer Resektion von Magen- und Ösophaguskarzinomen“** selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Johanna Spenke hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1:

Struecker B, Biebl M, Dadras M, Chopra S, Denecke C, Spenke J, Heilmann AC, Bahra M, Sauer IM, Pratschke J, Andreou A. The Impact of Obesity on Outcomes Following Resection for Gastric Cancer. Dig Surg. 2017

Beitrag im Einzelnen: Datenerhebung, statistische Auswertung

Publikation 2:

Struecker B, Chopra S, Heilmann AC, Spenke J, Denecke C, Sauer IM, Bahra M, Pratschke J, Andreou A, Biebl M. Routine Radiologic Contrast Agent Examination After Gastrectomy for Gastric Cancer Is Not Useful. J Gastrointest Surg. 2017

Beitrag im Einzelnen: Datenerhebung, statistische Auswertung

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift der Doktorandin

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

1. Struecker B, Biebl M, Dadras M, Chopra S, Denecke C, Spenke J, Heilmann AC, Bahra M, Sauer IM, Pratschke J, Andreou A. The Impact of Obesity on Outcomes Following Resection for Gastric Cancer. *Dig Surg*. 2017
2. Struecker B, Chopra S, Heilmann AC, Spenke J, Denecke C, Sauer IM, Bahra M, Pratschke J, Andreou A, Biebl M. Routine Radiologic Contrast Agent Examination After Gastrectomy for Gastric Cancer Is Not Useful. *J Gastrointest Surg*. 2017

Danksagung

Hiermit möchte ich mich zunächst bei Herrn Prof. Dr. med. Matthias Biebl für die Überlassung des Dissertationsthemas und das Ermöglichen der Promotion bedanken.

Ein ganz herzliches Dankeschön richte ich an Herrn PD Dr. med. Andreas Andreou für die großartige Betreuung, die stetige Erreichbarkeit und Hilfestellung, die Motivation und den wertvollen Input. Die Zusammenarbeit hat mir große Freude bereitet und ich bin äußerst dankbar für das Vertrauen, dass er mir während der gesamten Zeit der Promotion entgegengebracht hat.

Außerdem danke ich meiner lieben Mit-Doktorandin Ann-Christin dafür, dass wir gemeinsam kleine sowie große Probleme gelöst, uns gegenseitig ermutigt und motiviert und letztendlich jede Phase der Promotion gemeistert haben.

Mein innigster Dank gilt meiner Familie. Ich danke Euch von Herzen für die bedingungslose Liebe, Unterstützung, Ermutigung und Rückendeckung in jeder Lebenslage. Danke, Ihr seid das Wertvollste in meinem Leben und nichts macht mich glücklicher, als Euch an meiner Seite zu wissen.