

Aus dem Zentrum für Operative Medizin der Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral- und Tumorchirurgie und
Transplantationschirurgie
Direktorin: Universitätsprofessorin Dr. med. C. Bruns

**Einfluss des Wochentages der Operation auf das Outcome, die stationäre
Aufenthaltsdauer und die postoperativen Komplikationen von Patienten mit
histologisch gesichertem Adenokarzinom des Magens und Zustand nach D2-
Gastrektomie**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Katharina Messerle
aus Neunkirchen

promoviert am 11. Mai 2022

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink
1. Gutachter: Professor Dr. med. H. Alakus
2. Gutachter: Professor Dr. med. M. B. Aleksic

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

PD Dr. Hakan Alakus

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die zur Verfassung dieser Arbeit herangezogenen Daten wurden von mir persönlich aus der bestehenden Datenbank zu Patienten mit Ösophagus- und Magenkarzinom der Allgemein-, Viszeral-, Tumor- und Transplantationschirurgie der Uniklinik Köln (Univ.-Prof. Dr. med. Christiane Bruns) entnommen und nach Sichtung von ärztlichen Berichten, Operationsberichten, Anästhesieprotokollen und histopathologischen Berichten um weitere Angaben ergänzt.

Bei der statistischen Auswertung wurde ich von Herrn Dr. med. Felix Berlth und Herrn PD Dr. med. Hakan Alakus unterstützt.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 27.07.2021

Unterschrift:

Danksagung

Meinem Doktorvater **Herrn Privatdozent Dr. Hakan Alakus** danke ich für die Überlassung des Themas, die ausdauernde Betreuung dieser Arbeit sowie die regelmäßigen Gespräche auf fachlicher und persönlicher Ebene.

Des Weiteren bedanke ich mich bei **Universitätsprofessorin Dr. Christiane Bruns**, Direktorin der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Tumor- und Transplantationschirurgie, für die Ermöglichung der Promotion in Ihrer Abteilung.

Mein besonderer Dank richtet sich an **meine Eltern** und **meine Schwester Johanna** für ihre uneingeschränkte Unterstützung und stetige Motivation, womit sie mir eine große Hilfe waren.

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung	6
2	Abkürzungsverzeichnis	8
3	Einleitung	10
3.1	Epidemiologie	10
3.2	Ätiologie und Pathogenese	14
3.3	Einteilung und Klassifikationen	15
3.4	Diagnostik	18
3.5	Therapie	19
3.5.1	Ergänzende Therapie	23
3.6	Prognose	26
3.6.1	Prognosefaktoren	27
4	Fragestellung	30
5	Material und Methoden	31
5.1	Studienprotokoll (und Patientenkollektiv)	31
5.2	Datenerhebung	34
5.3	Statistische Auswertung	34
6	Ergebnisse	37
6.1	Patienten Charakteristika	37
6.2	Chirurgisches Outcome	38
6.3	Short-term Outcome (Kurzzeit-Sterblichkeit)	39
6.4	Overall survival (Gesamtüberleben/ absolute Überlebensrate)	40
6.5	Multivariate Analyse	41
6.6	Aufenthaltsdauer	41
6.7	Postoperative Komplikationen	45
7	Diskussion	51
7.1	Erläuterung der relevanten Ergebnisse	51
7.2	Einzigkeit bzw. Relevanz der Arbeit	51
7.3	Limitationen der Studie	51
7.4	Mögliche Einflussfaktoren des Outcomes	52
7.4.1	Wochentag der Operation	52
7.4.2	perioperative Einflussfaktoren	54
7.4.2.1	BMI	54
7.4.2.2	ASA	55
7.4.2.3	Erfahrung des Chirurgen	56
7.4.3	Postoperativer Verlauf	56

7.4.3.1	Aufenthaltsdauer	57
7.4.3.2	postoperative Komplikationen / Clavien-Dindo-Klassifikation.....	57
7.5	Ausblick	58
8	Literaturverzeichnis	60
9	Vorabveröffentlichung von Ergebnissen	70
10	Anhang	71
10.1	Abbildungsverzeichnis	71
11	Lebenslauf	74

1 Zusammenfassung

Die Fragestellung dieser Arbeit basiert auf der kontroversen Diskussion des Einflusses des Wochentages der Operation bei großen elektiven Eingriffen im Bereich des oberen Gastrointestinaltraktes.

Zu Grunde gelegt wurden die Daten von insgesamt 460 Patienten, die im Zeitraum von Juni 1996 bis April 2016 in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Tumorchirurgie der Universität zu Köln bei histologisch gesichertem Adenokarzinom des Magens gastrektomiert und D2-lymphadenektomiert wurden. Die retrospektive Analyse der gesammelten Angaben befasst sich mit dem möglichen Einflussfaktor des Wochentages der Operation auf das Outcome der Patienten, die postoperative Aufenthaltsdauer und die aufgetretenen postoperativen Komplikationen. Zudem wurden bei der Analyse Subgruppen – untergliedert nach perioperativen Einflussfaktoren, wie demographischen Angaben, histopathologischen Merkmalen, dem BMI, dem präoperativen ASA Stadium und der Erfahrung des den Eingriff durchführenden Chirurgen – betrachtet. Zur Vergleichbarkeit der Arbeit mit bestehenden Studien wurden die Daten im Folgenden in dichotomisierter Form als ‚Wochenanfang‘ und ‚späte Woche‘ dargestellt.

Unter den Patienten waren 326 Männer (71%) und 134 Frauen (29%). Das Alter lag im Mittel bei 65 Jahren. Die Verteilung der Fallzahlen bezogen auf die einzelnen Wochentage zeigte sich gleichmäßig mit einer Spannweite von 86 Fällen (18,7%) am Mittwoch bis 96 Fällen (20,9%) am Dienstag. Hinsichtlich des pT-, pN- und pM-Stadiums ($p=0,641$; $p=0,337$; $p=0,752$) sowie der neoadjuvanten Chemo- ($p=0,341$) bzw. Radiochemotherapie ($p=0,128$) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Auch die Messgrößen des chirurgischen Outcomes – Resektionstyp (totale Gastrektomie in 90% der Fälle; $p=0,867$), entfernte Lymphknoten (im Mittel 31; $p=0,590$) und Resektionsrate (R0 in 94,3% der Fälle; $p=0,241$) – erwiesen sich als nicht signifikant. Es wurde zudem der histologische Typ nach Laurén bestimmt, wobei sich in 45,5% ein Karzinom vom intestinalen, in 46,5% vom diffusen und in 8,0% ein intermediärer Typ zeigte. Deren Verteilung auf die einzelnen Wochentage war ebenfalls homogen ($p=0,262$). Das ASA Stadium ($p=0,116$) und der BMI der Patienten ($p=0,133$) sowie die Erfahrung des Operateurs ($p=0,457$) differierten ebenso nicht.

Hinsichtlich des short-term Outcomes (Kurzzeit-Sterblichkeit) war in der 30- bzw. 90-Tage Analyse der einzelnen Wochentage keine Abhängigkeit dieser vom Operationstag erkennbar ($p=0,169$ bzw. $p=0,948$). In Bezug auf das overall survival (Gesamtüberleben / absolute Überlebensrate), welches im Mittel 43 Monate betrug (95% KI 30-55 Monate), zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang ($p=0,301$). Auch in der dichotomisierten Betrachtung der Sterbe- bzw. Überlebensanalysen waren keine

Unterschiede erkennbar (short-term Outcome: $p=0,686$ bzw. $p=0,503$; overall survival: $p=0,301$).

Die im Folgenden durchgeführte multivariate Überlebensanalyse konnte das Alter, das jeweilige pT-, pN- und pM-Stadium und die R-Kategorie als unabhängige Prognosefaktoren identifizieren. Auch in dieser Analyse erwies sich der Zusammenhang zum Wochentag der Operation als nicht signifikant ($p=0,255$).

Des Weiteren wurde die postoperative Aufenthaltsdauer, welche im Mittel 17,21 Tage betrug (95% KI 16,13-18,29 Tage), betrachtet. Hierbei zeigte sich sowohl bezüglich der einzelnen Wochentage (Signifikanz stets $>0,05$) als auch im Vergleich des ‚Wochenanfangs‘ mit der ‚späten Woche‘ ($p=0,363$) kein statistisch signifikanter Zusammenhang der Verweildauer.

In Bezug auf die postoperativen Komplikationen war eine Häufung dieser am Donnerstag erkennbar ($p=0,059$). Insgesamt wurde jedoch auch hier kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Auftretens von Komplikationen nach Operation an bestimmten Wochentagen deutlich (einzelne Tage: $p=0,452$; dichotomisiert: $p=0,458$). Es erfolgte zudem die Bestimmung des Schweregrades der aufgetretenen Komplikationen anhand der Einteilung nach der Clavien-Dindo-Klassifikation. Diese zeigte, dass in insgesamt 54,4% keine postoperativen Komplikationen auftraten. Im Falle von Komplikationen waren diese zumeist niedrigen Grades (Grad I und II: gesamt 15,7%). Es verstarben 1,9% der Patienten (Grad V) während des postoperativen stationären Aufenthaltes.

Insgesamt konnte die durchgeführte Arbeit keinen Nachweis einer prognostischen Relevanz des Faktors ‚Wochentag der Operation‘ bei Patienten mit Adenokarzinom des Magens und erfolgter D2-Lymphadenektomie erbringen, weder hinsichtlich des short- und long-term Outcome noch in Bezug auf die postoperative Aufenthaltsdauer oder das Auftreten von postoperativen Komplikationen.

2 Abkürzungsverzeichnis

AEG	Adenocarcinoma of the esophagogastric junction bzw. Adenokarzinomen des ösophagogastralen Übergangs
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ASA	American Society of Anesthesiologists bzw. US-amerikanische Fachgesellschaft für Anästhesiologie
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
BMI	Body-Mass-Index
BSC	Best supportive care bzw. Bestmögliche unterstützende Behandlung (Onkologie)
CDH-1	Cadherin-1 (Gen, das für E-Cadherin kodiert)
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease bzw. Chronische obstruktive Lungenerkrankung
CDAD	Clostridium-difficile-assoziierte Diarrhö
CT	Computertomographie
CT	Chemotherapie
EMR	Endoscopic mucosal resection bzw. Endoskopische Mukosa Resektion
ERAS	Enhanced Recovery After Surgery
ESD	Endoscopic submucosal dissection bzw. Endoskopische Submukosa Dissektion
ESMO	European Society für Medical Oncology bzw. Europäische Gesellschaft für Medizinische Onkologie
EUS	Endoscopic Ultrasound bzw. Endoskopische Ultraschalluntersuchung (Synonym: Endoskopischer Ultraschall; Endosonographie)
EUS-TCB	Endoscopic Ultrasound-Guided Trucut Biopsy bzw. Endosonographisch-gesteuerte Trucut-Biopsie
FNCLCC/FFCD	Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer/Francophone de Cancérologie Digestive
G-DRG	German Diagnosis Related Groups bzw. Diagnosebezogene Fallgruppen
GIST	Gastrointestinale Stromatumoren
Hb	Hämoglobin

HER-2	Human epidermal growth factor receptor 2 bzw. Wachstumsfaktor-Rezeptor als auch zugehöriges Gen auf Chromosom 17
HIPEC	Intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion (auch IPHC) bzw. Hypertherme intraperitoneale Chemotherapie
HNPCC	Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer bzw. Hereditäres non-polypöses Kolonkarzinom oder Lynch-Syndrom
IBM	International Business Machines Corporation
ICU	Intensive Care Unit bzw. für Intensivstation
JGCA	Japanese Classification of Gastric Carcinoma bzw. Japanische Vereinigung für Magenkarzinom
KFPV	Verordnung zum Fallpauschalensystem für Krankenhäuser
MAGIC	Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy
MRT	Magnetresonanztomographie
NBI	Narrow Band Imaging
NLN	Negative lymph node bzw. Nachgeschalteter / Non-Sentinel Lymphknoten
NSAR	Nichtsteroidales Antirheumatikum – auch nichtsteroidales Antiphlogistikum (NSAP) oder NSAID (non-steroidal anti-inflammatory drug)
ÖGD	Ösophagogastroduodenoskopie
OS	Overall survival (Gesamtüberleben/ absolute Überlebensrate)
PET-CT	Positron emission tomography–computed tomography bzw. Kombination aus Positronen-Emissions-Tomographie und Computertomographie
RCT	Radiochemotherapie
RKI	Robert Koch-Institut
SD	Standard deviation bzw. Standardabweichung oder σ (sigma)
TNM	T = Tumor, N = Nodus (lat. Nodus lymphoideus = Lymphknoten), M = Metastasen
UICC	Union internationale contre le cancer bzw. Internationale Vereinigung gegen Krebs
VAC	Vacuum assisted closure-therapy (VAC) bzw. Vakuumtherapie
VFA	Visceral fat areas bzw. viszerale Fettbereiche
WHO	World Health Organization bzw. Weltgesundheitsorganisation
ZVK	Zentraler Venenkatheter

3 Einleitung

3.1 Epidemiologie¹

Das Magenkarzinom gehört zu den häufigsten und tödlichsten malignen Tumoren des Menschen (siehe Abbildung 1). [24]

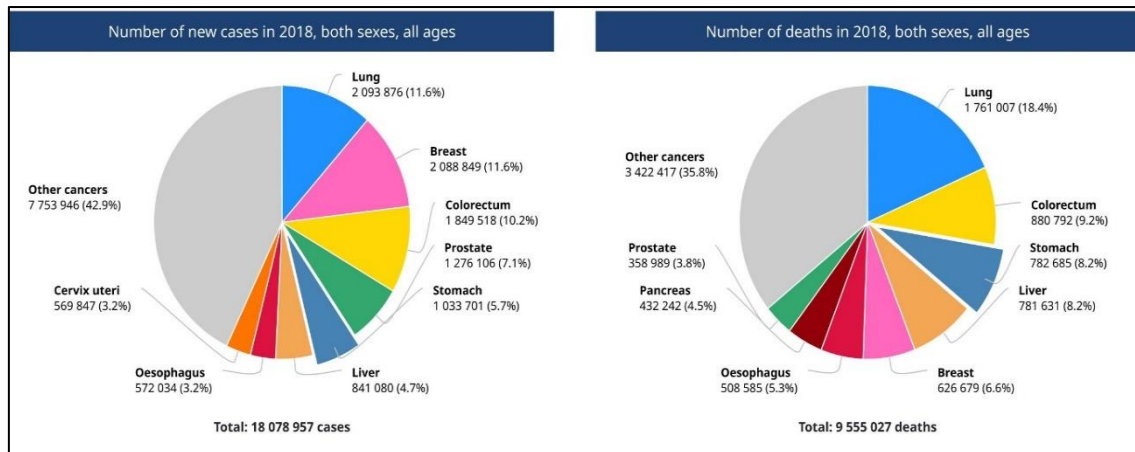


Abbildung 1: Inzidenzen und Mortalitäten der häufigsten Tumoren weltweit [23]

In Deutschland beträgt das **mittlere Erkrankungsalter** bei Männern 70,5 Jahre und bei Frauen 73,3 Jahre. [76]

Die altersstandardisierte **Inzidenz** in Deutschland liegt unter Männern bei 9,4 und unter Frauen bei 4,5 (gesamt 6,7). Das Verhältnis von Männern zu Frauen beträgt somit in etwa 2:1. Im Vergleich der verschiedenen Krebserkrankungen, sortiert nach der Häufigkeit ihres Auftretens, entspricht dies in Deutschland Platz 10 (♂) bzw. 15 (♀) und weltweit betrachtet Platz 4 (♂) bzw. 7 (♀) (15,7 (♂) bzw. 7,0 (♀) (gesamt 11,1)) unter den jährlichen Krebsneuerkrankungen. [3, 22, 24]

Im **internationalen Vergleich** zeigt sich ein deutlicher Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens hinsichtlich der geographischen Lage (siehe Abbildung 2). [3, 23] So findet sich die höchste altersstandardisierte **Inzidenz** mit 32,1 (♂) bzw. 13,2 (♀) (gesamt 22,4) in Ostasien - insbesondere in Ländern wie der Republik Korea (Land mit der höchsten Inzidenz weltweit mit 39,6 (gesamt); 57,8 (♂) bzw. 23,5 (♀)), Mongolei, Japan und China. [22] Im weltweiten Vergleich der Bevölkerungen treten in Asien etwa $\frac{3}{4}$ der Fälle auf. [3, 23] Die niedrigste Inzidenz hingegen weisen die Länder Afrikas auf, wo diese lediglich zwischen 3,7-4,6 (gesamt) liegt. [3, 22, 23]

¹ Angaben zu Inzidenzen, Mortalität, Prävalenz jeweils pro 100.000 Einwohner und Jahr

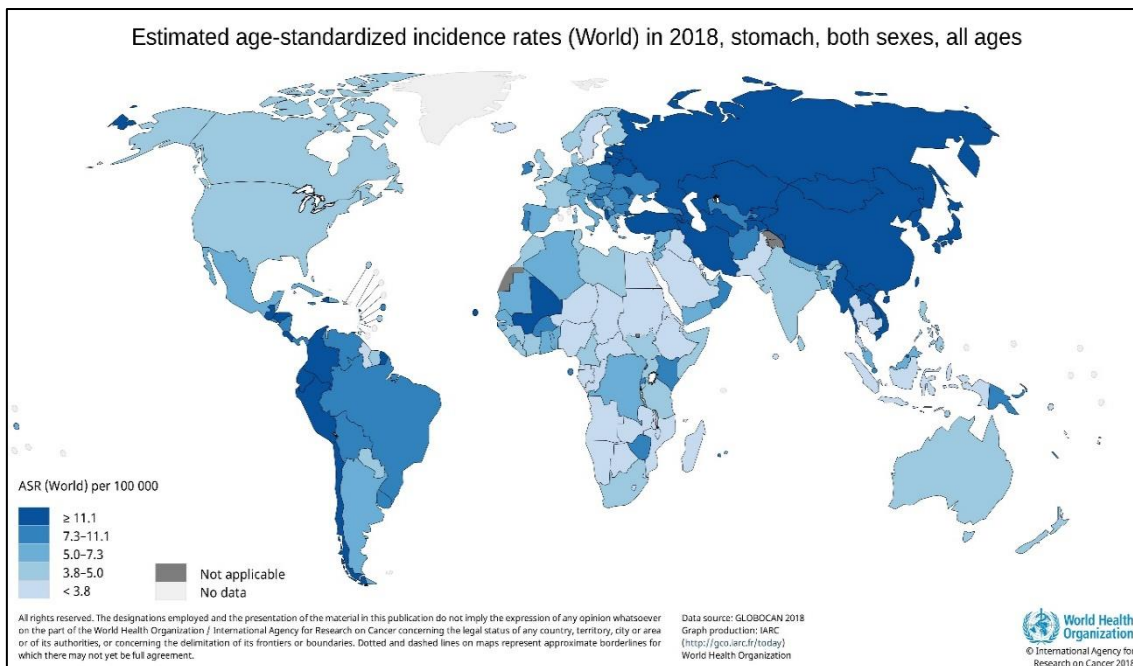


Abbildung 2: Inzidenzen des Magenkarzinoms weltweit (Stand 2018) [20]

Betrachtet man die **Mortalität** zählt das Magenkarzinom zu den 3 führenden Krebserkrankungen. [3, 23, 77] So verstarben 2018 weltweit 782.685 Menschen an den Folgen dieser Erkrankung. Die weltweite Mortalitätsrate beträgt 11,7 (♂) bzw. 5,2 (♀) (gesamt 8,2). [23] Die Mortalitätsraten verhalten sich hierbei ähnlich wie die Inzidenzen. So sind diese mit 23,0 (♂) bzw. 9,4 (♀) (gesamt 15,9) in Ostasien am höchsten und mit 2,4 (♂) bzw. 1,3 (♀) (gesamt 1,8) in Nordamerika am niedrigsten (siehe Abbildung 3 und 4). [3, 22, 23] In Deutschland beträgt die Mortalität des Magenkarzinoms 5,3 (♂) bzw. 2,6 (♀) (gesamt 3,9). [22]

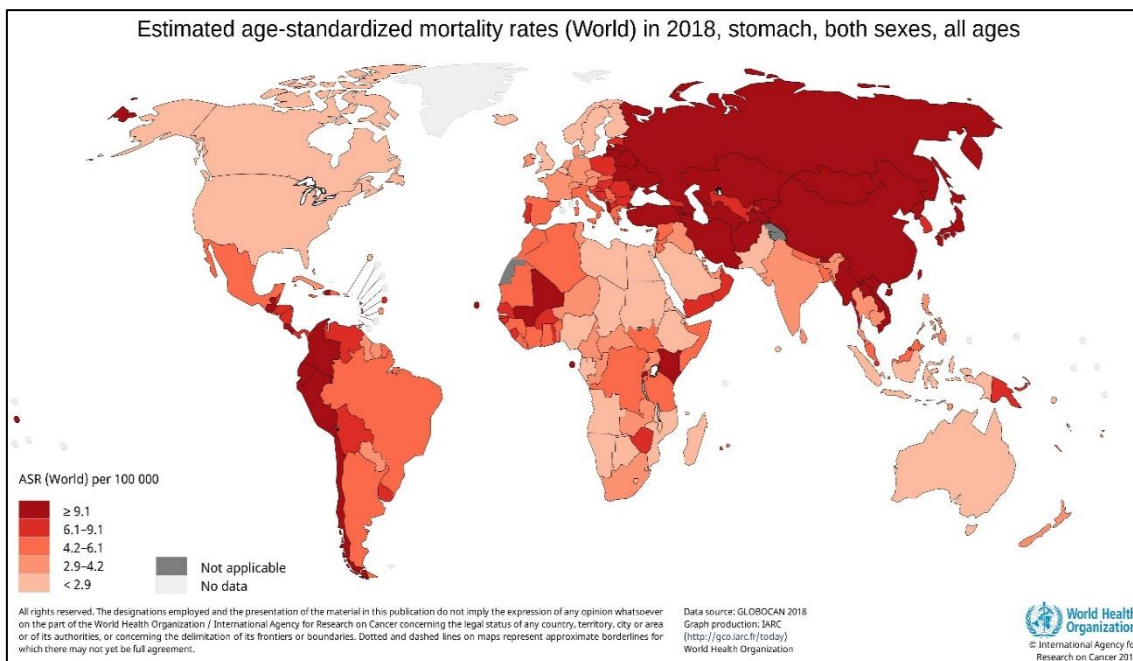


Abbildung 3: Mortalitätsraten des Magenkarzinoms weltweit (Stand 2018) [21]

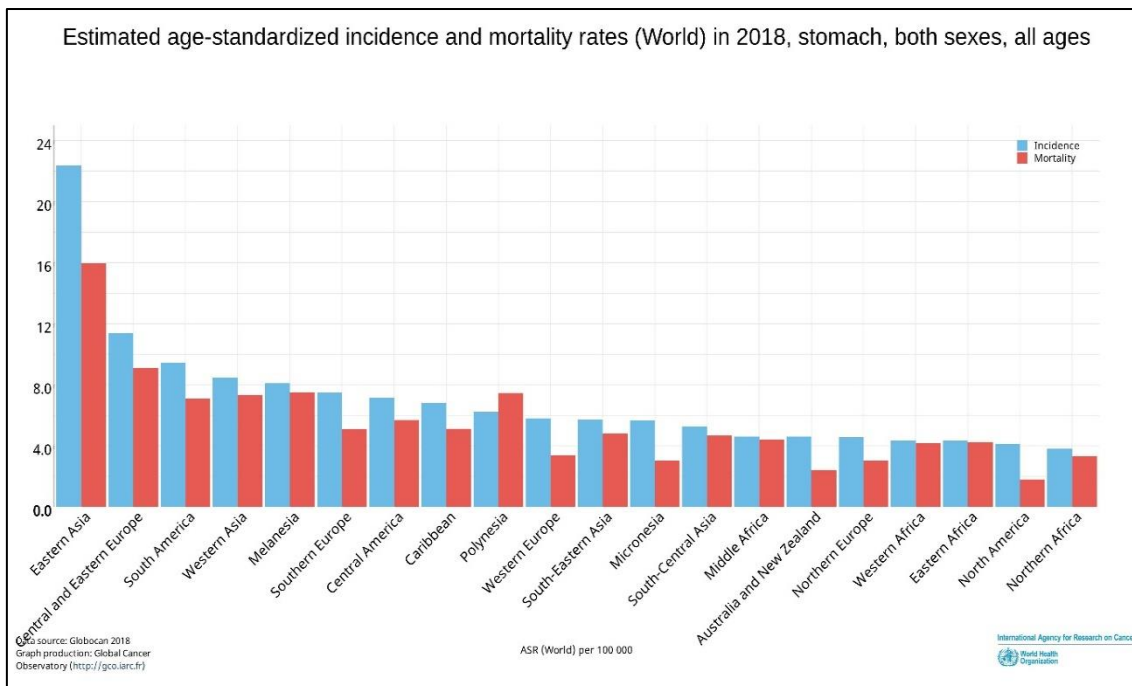


Abbildung 4: Inzidenzen und Mortalitätsraten weltweit nach Regionen sortiert (Stand 2018) [19]

Die 1-Jahres-**Prävalenzen** liegen aktuell (im Jahr 2018) in Deutschland mit 13,9 (♂) bzw. 7,4 (♀) (gesamt 10,6) über dem weltweiten Durchschnitt von 9,9 (♂) bzw. 5,2 (♀) (gesamt 7,6). Die höchsten Raten finden sich auch hier in Ostasien mit 28,7 (♂) bzw. 13,6 (♀) (gesamt 21,3). [22]

Verglichen mit Deutschland ist somit sowohl die Neuerkrankungs- und die Prävalenz-, als auch die Mortalitätsrate in Ostasien um mehr als das Doppelte erhöht. Dies spiegelt sich auch im weltweiten Vergleich wider (siehe Abbildung 5).

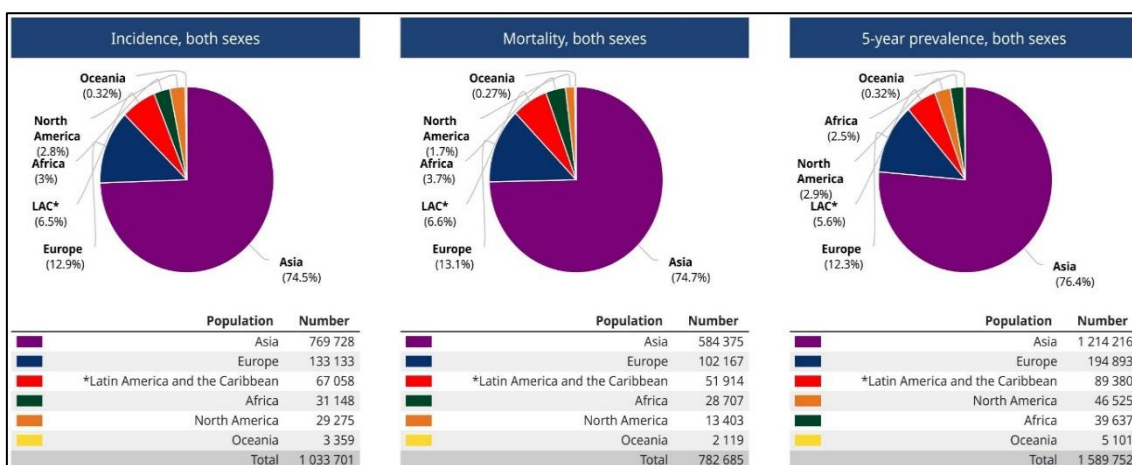


Abbildung 5: Inzidenz, Mortalität und 5-Jahres-Prävalenz des Magenkarzinoms weltweit sortiert nach Regionen (Stand 2018) [23]

Betrachtet man die Dynamik der Erkrankungszahlen der vergangenen Jahre, ist derzeit insgesamt ein Rückgang der Inzidenz und Mortalität des Magenkarzinoms zu

verzeichnen (siehe Abbildung 6). So verringerten sich z.B. in Deutschland die Inzidenz und Mortalität um -2,25% bzw. -3,65% in 10 Jahren². [76, 77]

Unter den Krebserkrankungen ist sowohl in Deutschland, der EU, als auch weltweit derzeit der stärkste Rückgang der altersstandardisierten Sterblichkeit beim Magenkarzinom zu verzeichnen (siehe Abbildung 6). [76, 77]

Dies hat zugleich einen erkennbaren Effekt auf die Gesamtsterblichkeitsrate durch Krebserkrankungen, welche ebenfalls eine rückläufige Tendenz zeigt. [76]

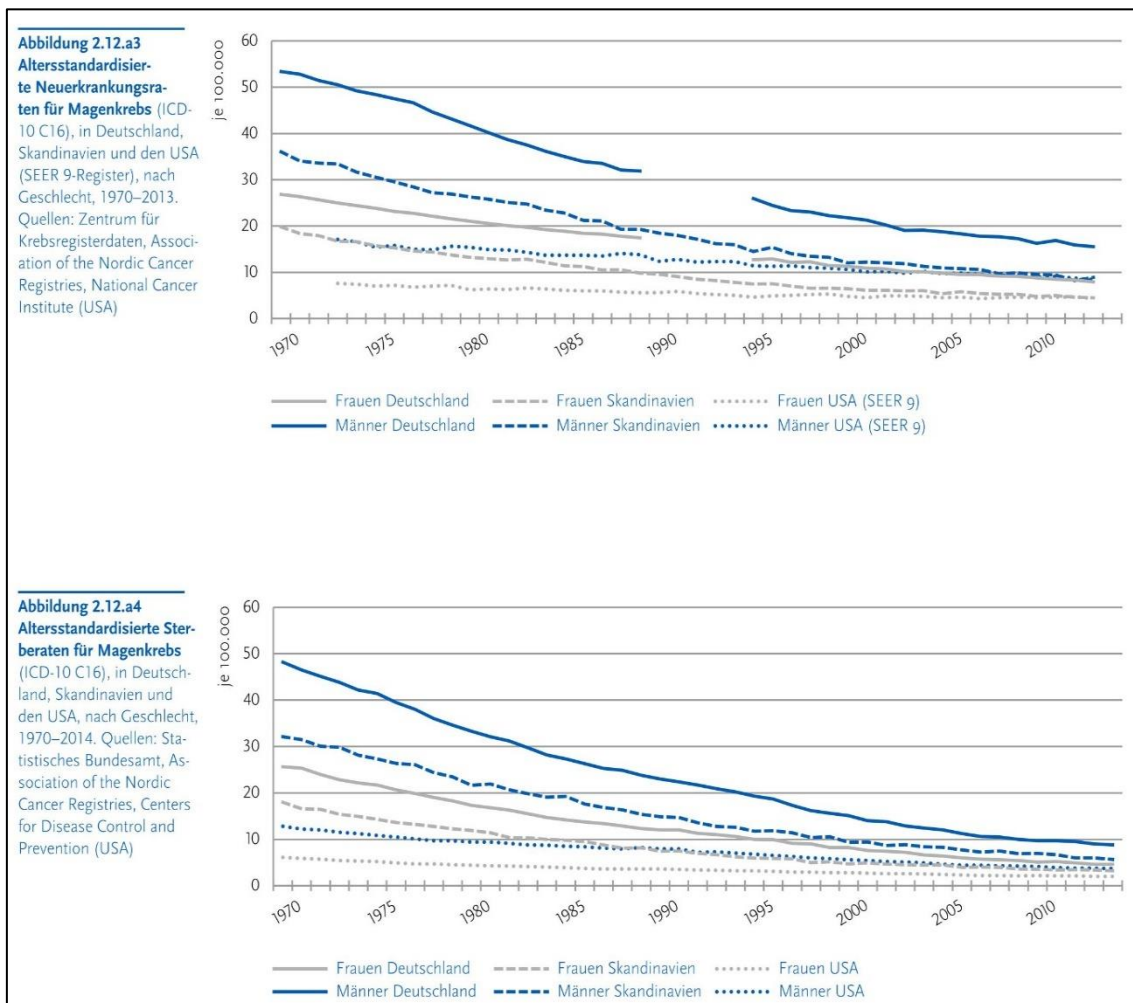


Abbildung 6: Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten für Magenkrebs in Deutschland, Skandinavien und den USA, nach Geschlecht. 1970–2013/2014. Quellen: Zentrum für Krebsregisterdaten, Association of the Nordic Cancer Registries, National Cancer Institute (USA) [76]

² Deutschland: durchschnittliche jährliche Veränderung der Rate zwischen 2003 und 2013

3.2 Ätiologie und Pathogenese

Das Magenkarzinom obliegt einer multifaktoriellen Genese. [47, 65]

Die Infektion mit dem Bakterium *Helicobacter pylori* (= Typ B Gastritis) stellt den wichtigsten **Risikofaktor** (Klasse 1 Kanzerogen) für die Entstehung eines Magenkarzinoms im Bereich des Korpus und Antrums dar, sodass dessen Eradikation einen wichtigen Bestandteil der Tumorprävention darstellt. [30, 34, 65]

Auch die chronische Typ A Gastritis (= chronisch atrophische Autoimmungastritis), deren Folge neben der Karzinogenese auch eine perniziöse Anämie sein kann, und die chemisch-toxisch bedingte Typ C Gastritis (z.B. durch NSAR-Dauertherapie oder Gallensäurereflux) bedingen ein erhöhtes Risiko. [47, 75]

Weitere wichtige Risikofaktoren sind u.a. zunehmendes Alter, männliches Geschlecht, positive Familienanamnese [ca. 10%] (selten genetische Ursachen [ca. 1-3%], wie E-Cadherin Gen (= CDH-1) Mutation), Morbus Ménétrier, vorangegangene Operationen am Magen (z.B. Magenteilresektion), niedriger sozioökonomischer Status, Rauchen, berufliche Chemikalien-Exposition (z.B. Arbeit in der Metallverarbeitung), erhöhter Alkoholkonsum und das Leben in einer Population mit erhöhtem Erkrankungsrisiko (siehe oben: Epidemiologie). [30, 34, 65, 86] ([76]) Zudem haben Patienten mit hereditärem non-polypösen kolorektalem Karzinom (= HNPCC [= Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer], auch Lynch-Syndrom) ein erhöhtes Risiko, im Laufe ihres Lebens an einem Magenkarzinom zu erkranken. [65, 74]

Auch Umweltfaktoren und die Ernährung (insbesondere hoher Fleisch- und Salzkonsum) spielen eine wesentliche Rolle für die Tumorentstehung. Nahrungsmittel, wie geräucherte und gepökelte bzw. stark gesalzene Produkte, durch deren Verstoffwechselung kanzerogene Nikosamine gebildet werden, wirken schädlich. [30, 34, 47, 65, 67, 97] Nach neueren Ergebnissen stellt auch Übergewicht einen möglichen Risikofaktor für das Magenkarzinom dar, da dieses durch verstärkten Reflux die Entstehung von Tumoren im Bereich der Kardia begünstigt. [65, 76]

Die frühzeitige **Metastasierung** und folglich das häufig höhere Tumorstadium bei Erstdiagnose trägt wesentlich zu der schlechten Prognose des Magenkarzinoms bei. [47]

Neben der lymphogenen Metastasierung (siehe Abbildung 13), welche aufgrund der (mikro-) anatomischen Gegebenheiten bereits früh erfolgen kann, bestehen beim Magenkarzinom weitere mögliche Metastasierungswege. So kann die Tumorausbreitung zudem hämatogen (über die Pfortader in Leber, Lunge und schließlich in Knochen und

Hirn) stattfinden. Auch zeigt sich häufig eine Ausbreitung per continuitatem (in umliegende Strukturen, wie z.B. Ösophagus, Duodenum, Kolon oder Pankreas). Seltener, aber möglich ist auch die Streuung per contiguitatem (Peritonealkarzinose), sowie in Form von Abtropfmetastasen (Ovarien [= Krukenberg-Tumor] oder Douglasraum betreffend). [47, 67]

3.3 Einteilung und Klassifikationen

Das Magenkarzinom lässt sich anhand folgender Kriterien einteilen:

1) Lokalisation

Die Unterteilung erfolgt hier in Kardia-, Korpus-/Fundus- und Antrum-/Pylorus-Karzinome. Die früher ebenfalls den Magenkarzinomen zugehörigen Übergangskarzinome, auch AEG-Tumoren (= Adenocarcinoma of the esophagogastric junction), werden nach aktuellem Stand den Ösophaguskarzinomen zugeordnet und anhand der Siewert-Klassifikation (1998; Typ I-III) eingeteilt. [34, 67, 85]

2) Wachstumsform

Die makroskopische Einteilung erfolgt mittels der **japanischen Klassifikation der Magenfrühkarzinome** (JGCA [= Japanese Classification of Gastric Carcinoma]; 2011) in Typ 0-4. Frühe Tumorstufen (Typ 0) werden hierbei anhand des endoskopischen Befunds beschrieben und den Subklassen I-III zugeordnet oder als Mischtypen bezeichnet. [39] Fortgeschrittene Karzinome werden anhand der **Borrmann** Klassifikation (1926) eingeteilt (Typ I-IV). [33, 67]

Die **WHO** teilte 1997 das Magenkarzinom nach seinem histologischen Zelltyp ein. 2010 wurde diese Einteilung erneuert und um weitere seltenere Typen erweitert. Dabei zeigte sich in über 90% der Fälle ein Adenokarzinom (weiter untergliedert in papillär, tubulär oder muzinös wachsend, sowie Siegelringkarzinome). Als weitere Typen wurden das adenosquämöse Karzinom, das Plattenepithelkarzinom, das kleinzellige und das undifferenzierte Karzinom beschrieben. Eine Sonderform stellen die selten vorkommenden gastrointestinalen Stromatumoren (= GIST) dar. [10, 34, 67]

Des Weiteren lässt sich histologisch eine Aussage über den **Differenzierungsgrad** des Tumors treffen (= Grading, nach Definition der WHO). Daraus ergibt sich eine Zuteilung zu den Graden G1 („low-grade“/hochdifferenzierte) bis hin zu G4 („high-grade“/undifferenzierte) Tumorzellen. [34, 47]

Histomorphologisch unterscheidet man den intestinalen, diffusen und Mischtyp nach der **Laurén-Klassifikation** (1965). [34, 67] Dieser ist ausschlaggebend für den intraoperativen Sicherheitsabstand der Resektion. [65]

Darüber hinaus gibt es eine weitere Einteilung nach **Ming** (1977; expansiver und invasiver Typ) und **Goseki** (1992; Zuordnung zu den Gruppen I-IV anhand der tubulären Differenzierung und der Schleimmenge im Zytoplasma). [10, 28, 63]

3) Tumorstadium

Den höchsten Stellenwert im Rahmen der Stadieneinteilung des Magenkarzinoms nimmt die Bestimmung des **TNM- und UICC-Stadiums** ein (siehe Abbildung 7 bis 10), da diese sowohl eine Aussagekraft hinsichtlich der Therapieempfehlungen als auch der Prognose beinhalten. Für das **Staging** des Magenkarzinoms gelten derzeit die Kriterien der 7. Auflage des AJCC (= American Joint Committee on Cancer). [65, 95]

TX	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
Tis	Carcinoma in situ: intraepithelial tumor without invasion of the lamina propria
T1	Tumor invades lamina propria, muscularis mucosae, or submucosa
T1a	Tumor invades lamina propria or muscularis mucosae
T1b	Tumor invades submucosa
T2	Tumor invades muscularis propria
T3	Tumor penetrates subserosal connective tissue without invasion of visceral peritoneum or adjacent structures. T3 tumors also include those extending into the gastrocolic or gastrohepatic ligaments, or into the greater or lesser omentum, without perforation of the visceral peritoneum covering these structures
T4	Tumor invades serosa (visceral peritoneum) or adjacent structures
T4a	Tumor invades serosa (visceral peritoneum)
T4b	Tumor invades adjacent structures such as spleen, transverse colon, liver, diaphragm, pancreas, abdominal wall, adrenal gland, kidney, small intestine, and retroperitoneum

Abbildung 7: T-Kategorie Definitionen, Magenkarzinom [95]

NX	Regional lymph node(s) cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastasis in 1 to 2 regional lymph nodes
N2	Metastasis in 3 to 6 regional lymph nodes
N3	Metastasis in 7 or more regional lymph nodes

Abbildung 8: N-Kategorie Definitionen, Magenkarzinom [95]

TNM-Klassifikation	
TX	Primärtumor kann nicht bestimmt werden.
T0	Keine Evidenz für einen Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ: Intraepithelialer Tumor ohne Invasion der Lamina propria
T1	Infiltration der <u>Lamina propria</u> oder der <u>Tela submucosa</u> (Synonym: Frühkarzinom)
T1a	Infiltration der <u>Lamina propria</u> oder <u>Lamina muscularis mucosae</u>
T1b	Infiltration der <u>Tela submucosa</u>
T2	Infiltration der <u>Tunica muscularis</u>
T3	Infiltration des subserösen Bindegewebes ohne Invasion des visceralen Peritoneums oder benachbarter Strukturen. T3 schließt auch Tumoren ein, welche sich entlang des gastrocolischen oder gastrohepatischen Ligaments ausbreiten, sowie das Omentum majus oder minus erreichen, ohne Durchdringung des visceralen Peritoneums, welche diese Strukturen umgibt.
T4	Infiltration von Nachbarorganen (Milz, Colon transversum, <u>Leber</u> , <u>Zwerchfell</u> , <u>Pancreas</u> , <u>Bauchwand</u> , <u>Nebenniere</u> , <u>Niere</u> , <u>Dünndarm</u> oder <u>Retroperitoneum</u>)
T4a	Infiltration der Serosa (viszerales Peritoneum)
T4b	Infiltration von Nachbarorganen (Milz, Colon transversum, Leber, Zwerchfell, Pancreas, Bauchwand, Nebenniere, Niere, Dünndarm oder Retroperitoneum)
NX	Befall lokaler Lymphknoten nicht beurteilbar
N0	Keine lokalen Lymphknoten befallen
N1	Metastasen in ein bis zwei lokalen Lymphknoten
N2	Metastasen in drei bis sechs lokalen Lymphknoten
N3	Metastasen in sieben oder mehr lokalen Lymphknoten
M0	Keine Fernmetastasen nachgewiesen
M1	Fernmetastasen

Abbildung 9: TNM-Klassifikation - 7. Auflage der Kriterien nach AJCC staging system (American Joint Committee on Cancer) [deutsch Übersetzung]. [96]

Stage 0	Tis	N0	M0
Stage IA	T1	N0	M0
Stage IB	T2	N0	M0
	T1	N1	M0
Stage IIA	T3	N0	M0
	T2	N1	M0
	T1	N2	M0
Stage IIB	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T2	N2	M0
	T1	N3	M0
Stage IIIA	T4a	N1	M0
	T3	N2	M0
	T2	N3	M0
Stage IIIB	T4b	N0 or N1	M0
	T4a	N2	M0
	T3	N3	M0
Stage IIIC	T4b	N2 or N3	M0
	T4a	N3	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1

Abbildung 10: Anatomisches Stadium / prognostische Gruppen (UICC-Stadien), Magenkarzinom [95]

3.4 Diagnostik

Anders als in Japan und Korea, wo die Inzidenzraten des Magenkarzinoms wesentlich höher liegen, erfolgt in den westlichen Ländern, so auch in Deutschland, kein tumorspezifisches Screening. [22, 86] Daher und wegen der recht unspezifischen Klinik werden die Tumoren hier meist erst in fortgeschrittenen Stadien erkannt, was u.a. auch die schlechteren Überlebensraten in diesen Ländern erklärt. [32, 45, 72, 86]

Zur Primärdiagnostik gehört neben der allgemeinen Tumoranamnese und körperlichen Untersuchung mit besonderem Fokus auf vergrößerte Lymphknoten, tastbare Veränderungen der Leber und Aszites - als mögliche Zeichen einer Metastasierung -, die **Ösophagogastroduodenoskopie (= ÖGD)**. Sie nimmt diagnostisch den höchsten Stellenwert ein und bietet die Gelegenheit einer visuellen Beurteilung des Tumors, dessen Lokalisation, sowie seiner lokalen Ausbreitung. Zugleich ermöglicht sie die Entnahme von Biopsien verdächtiger Areale und des umliegenden Gewebes zur histologischen Befundsicherung. Darüber hinaus sind weitere histopathologische Untersuchungen des Tumorgewebes möglich, welche zusätzliche therapie- und prognoserelevante Informationen liefern. [34, 62, 65]

Neben der endoskopischen Untersuchung stehen weitere, neue Verfahren zur Verfügung wie die Chromoendoskopie, die konfokale Lasermikroskopie und das NBI (= Narrow Band Imaging), welche laut aktueller Leitlinie jedoch keinen Stellenwert im Rahmen der Routinediagnostik einnehmen. [29, 65]

Bei starkem klinischen Malignomverdacht, jedoch unauffälligem Histologiebefund, kann eine endosonographische Beurteilung der Magenwand (Tumordinfiltrationstiefe) erfolgen und ggf. Trucut-Biopsien (= EUS-TCB) entnommen werden. [65]

Im Rahmen des Tumor Stagings können Fernmetastasen (insb. Lebermetastasen) mittels sonographischer Untersuchung des Abdomens und CT-Untersuchungen von Abdomen, Thorax und ggf. des Beckens identifiziert werden. Auch die EUS (= endoscopic ultrasound) kann bei Patienten mit kurativem Therapieansatz ergänzend zum Staging mittels CT eingesetzt werden, da sie zusätzliche Informationen für eine mögliche Risikoeinschätzung liefert und durch sie z.B. schon geringe Aszitesmengen nachweisbar sind. Aufgrund der heterogenen Literatur zu der Effektivität dieses Verfahrens stellt die EUS jedoch bisher keinen Bestandteil der Routinediagnostik beim Magenkarzinom dar. [9, 53, 64, 65, 86]

Gegebenenfalls kann in fortgeschrittenen Stadien (T3/T4) eine Staging-Laparoskopie (mit oder ohne Peritoneallavage) durchgeführt werden, um Aufschluss über eine mögliche Peritonealkarzinose oder kleine subkapsuläre Lebermetastasen zu erhalten.

Zudem kann dadurch eine Einschätzung zur Operabilität des Tumors erfolgen und so überflüssige Laparotomien vermieden werden. [37, 62, 65, 86]

Konventionelles Röntgen, MRT, PET-CT oder Knochenszintigraphie kommen nur in Ausnahmefällen zum Einsatz. [65]

Derzeit existieren keine diagnostisch oder prognostisch relevanten Tumormarker. [65]

3.5 Therapie

Im Vordergrund des kurativen Therapieansatzes des Magenkarzinoms stehen operative Maßnahmen.

Um das Outcome zu verbessern, wird die Behandlung ab Stadium IB durch weitere Therapiemaßnahmen („multimodales Therapiekonzept“), wie perioperative oder adjuvante Chemotherapie, sowie Strahlentherapie ergänzt. [40, 86] Auch die erweiterte intraoperative Lymphknoten-Entfernung (D2-Lymphadenektomie ohne Splenektomie +/- Pankreaslinksresektion) dient der Prognoseverbesserung der Patienten. [65, 71]

Das folgende Flussdiagramm der ESMO (= European Society für Medical Oncology) zeigt eine Übersicht der derzeitigen Therapieoptionen in den verschiedenen Krankheitsstadien (siehe Abbildung 11).

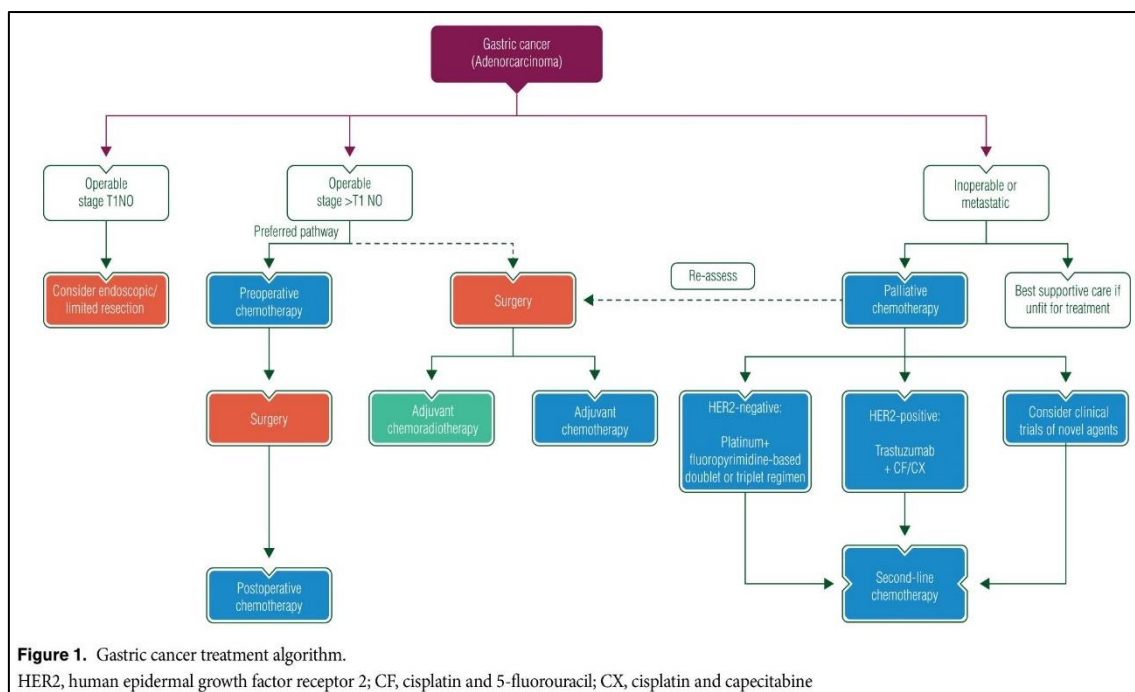


Abbildung 11: Behandlungsalgorithmus Magenkarzinom

HER2 = human epidermal growth factor receptor 2, CF = Cisplatin und 5-Fluorouracil, CX = Cisplatin und Capecitabine [86]

Da bei Frühkarzinomen (T1a, N0, M0), welche gut differenziert (G1/G2), ≤ 2 cm, auf die Mukosa begrenzt und nicht ulzeriert sind, das Risiko einer bestehenden Metastasierung gering ist (3-6%) [62], kann statt einer operativen eine endoskopische en-bloc R0-Resektion mittels **ESD** (= Endoskopische Submukosa Dissektion) oder **EMR** (= Endoskopische Mukosa Resektion) durchgeführt werden. [65, 71, 86] Zudem kann eine ESD/EMR auch bei erweiterter Indikationsstellung erfolgen (siehe Abbildung 12). [40, 73] Es schließen sich Kontrolluntersuchungen in festgelegten Abständen an. [40, 65]

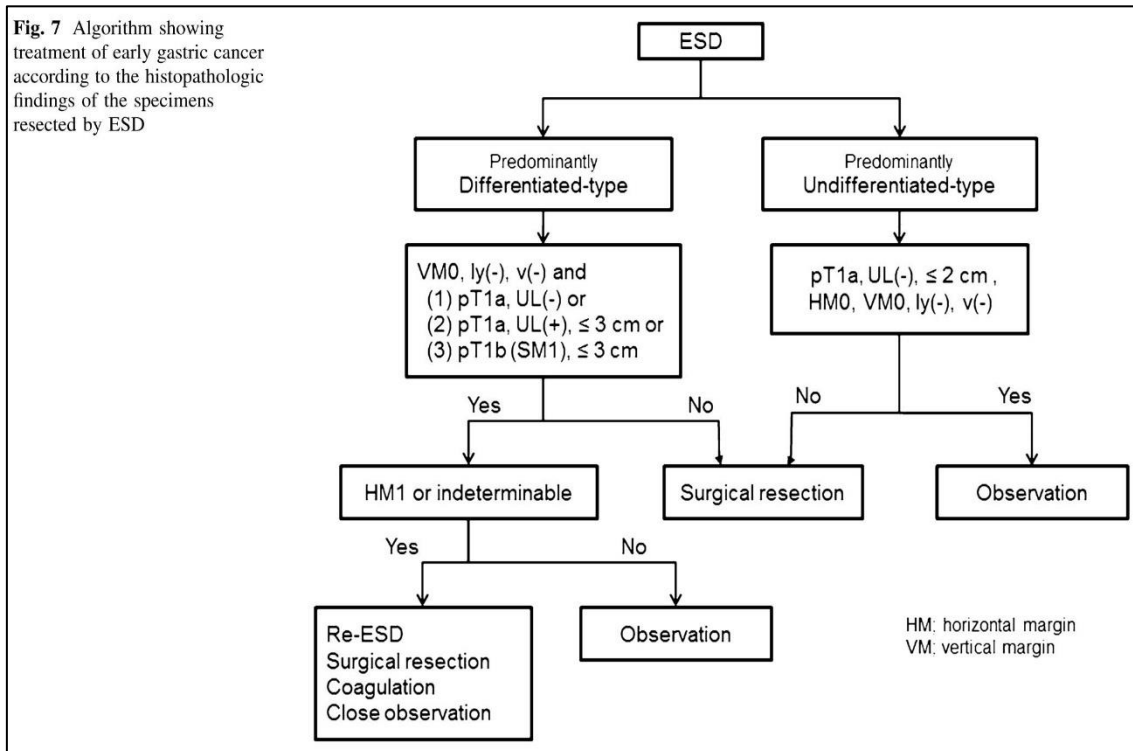


Abbildung 12: Algorithmus zur Behandlung von Frühkarzinomen des Magens anhand der histopathologischen Ergebnisse der mittels ESM gewonnenen Biopsien [40]

Bei Vorliegen eines Stadium IB-III ist die **radikale Gastrektomie inkl. D2-Lymphadenektomie** die Therapie der Wahl. [40, 73]

Der Umfang der Lymphadenektomie wird wie folgt definiert: Eine D1-Lymphadenektomie umfasst die regionären Lymphknoten in unmittelbarer Nähe des Magens (Kompartiment I mit den LK-Stationen 1-6). Eine D2-Lymphadenektomie umfasst zudem die Lymphknoten im Kompartiment II mit den Stationen 7-11 (siehe Abbildung 13). [65]

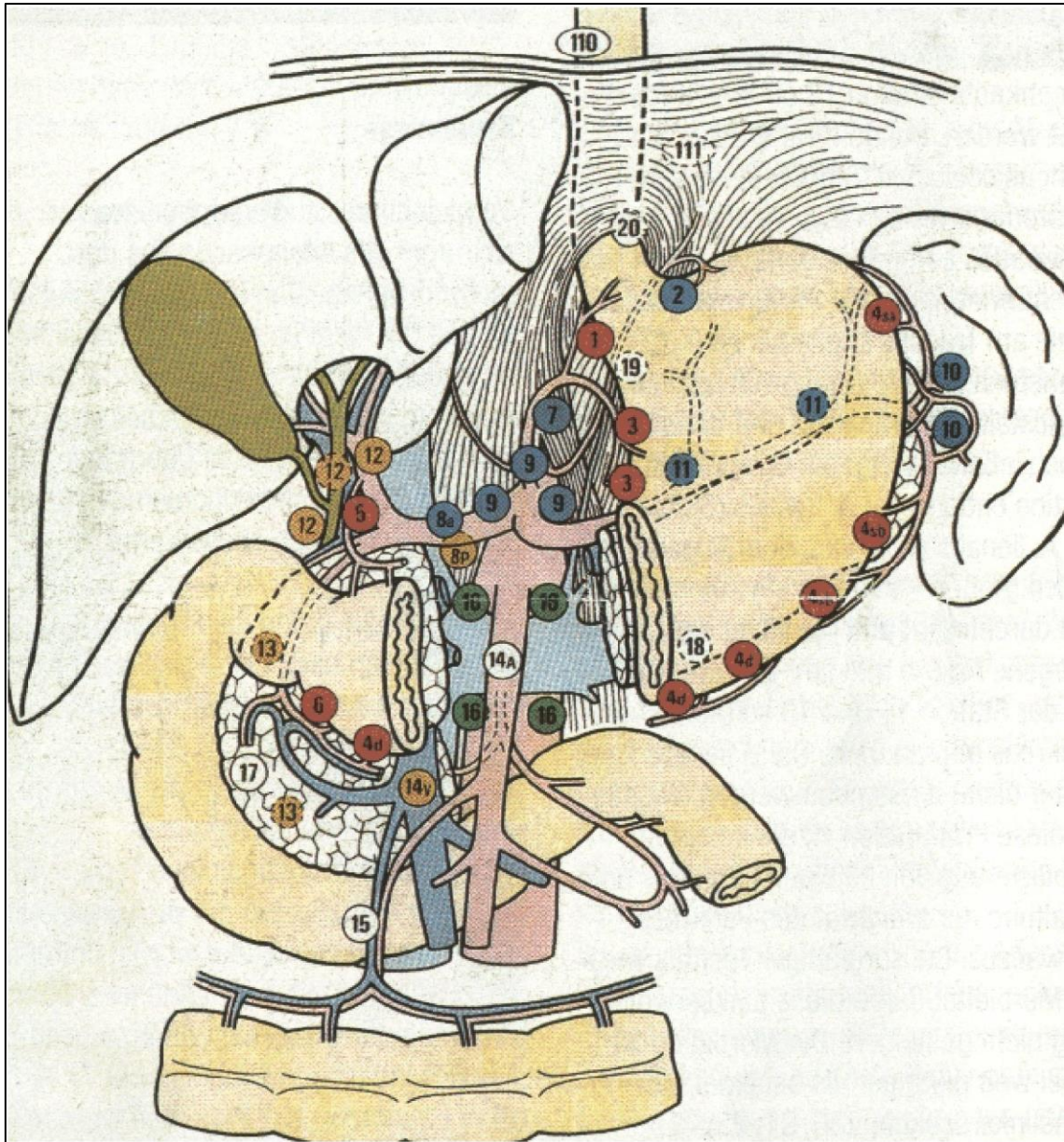


Abbildung 13: Lymphknotenstationen nach der Japanese Gastric Cancer Association. Zeichnung mit freundlicher Genehmigung von Springer Science, Business Media und dem Autor Siewert et. al. [65]

Je nach Tumorlokalisation, Ausdehnung und Histologie kann, alternativ zur totalen Gastrektomie, eine subtotale Resektion oder bei entsprechendem Befund auch eine erweiterte Gastrektomie erwogen werden. Bei der erweiterten Gastrektomie erfolgt eine zusätzliche Entfernung umliegender, infiltrierter Organe, beispielsweise in Form einer Splenektomie, einer Pankreaslinksresektion oder bei Infiltration des distalen Ösophagus einer transhiatal-erweiterten Gastrektomie. Eine Erweiterung des Eingriffes kann auch in Form einer D2+ Lymphadenektomie erfolgen, welche eine nicht-standardisierte Ausdehnung der Entfernung der umliegenden Lymphknotenstationen über die, der klassischen D2-Lymphadenektomie hinaus, darstellt. [40, 65, 86]

Im Rahmen der Gastrektomie sollten mindestens 25 regionäre Lymphknoten entfernt und histologisch untersucht werden. Ein pN0 Stadium liegt vor, wenn mind. 16 der entfernten regionären Lymphknoten in der histologischen Untersuchung tumorfrei sind. [65]

Eine subtotale Magenresektion mit kurativem Ansatz (en-bloc R0-Resektion) ist nur möglich, wenn ein standardisiert gewählter Resektionsabstand von 5cm (beim intestinalen Typ nach Laurén) bzw. 8cm (beim diffusen Typ nach Laurén) eingehalten werden kann. [65, 86] Hierbei kann eine distale, pyloruserhaltende oder proximale Gastrektomie erfolgen. [40]

Nach einer totalen, auch radikalen Gastrektomie erfolgt häufig eine **Rekonstruktion** in Form einer Roux-Y-Ösophagojejunostomie. [40, 65] Alternativ kann zur Passagewiederherstellung ein Jejunum- (oder ggf. Kolon-) Interponat verwendet oder eine ‚Double-Tract Rekonstruktion‘ durchgeführt werden. [7, 40] Die Anlage eines Pouches im Rahmen dieser Rekonstruktionsmethoden und der dadurch mögliche Vorteil hinsichtlich des Langzeitüberlebens werden in verschiedenen Studien diskutiert. [26, 65]

Für die Methode der distalen Resektion und anschließenden Rekonstruktion gibt es verschiedene Möglichkeiten, wie die Billroth I-Resektion (mit anschließender End-zu-End Gastroduodenostomie), die Billroth II-Resektion (gefolgt von einer Seit-zu-End Gastrojejunostomie ggf. mit zusätzlicher Braun'scher Fußpunktanastomose) oder als gängigstes Verfahren nach Magenresektion (insbesondere nach distaler 4/5-Gastrektomie) die Roux-Y Rekonstruktion (hier in Form einer End-zu-Seit Gastrojejunostomie). Bei proximaler Resektion erfolgt als Rekonstruktion meist eine Ösophagogastrostomie. Ein Jejunuminterponat ist ebenfalls in beiden Fällen möglich. [40, 69]

Eine laparoskopische Operation kann derzeit noch nicht als Standard empfohlen werden. [62, 86]

Bei Vorliegen eines Stadium IV und somit einer Fernmetastasierung oder eines T4b-Karzinoms, dessen Ausdehnung nicht resektable Strukturen infiltriert, besteht in der Regel kein kurativer Therapieansatz mehr. Hier wird zum Wohle des Patienten zwischen einer palliativen Operation (z.B. bei Komplikationen wie bestehender Obstruktion oder Perforation), Radio-/ Chemotherapie bzw. ‚best supportive care‘ (= BSC) entschieden. In der Regel wird bei metastasierten Karzinomen eine palliative Chemotherapie durchgeführt. [40, 65]

3.5.1 Ergänzende Therapie

Die multimodale Therapie des Magenkarzinoms umfasst verschiedene Formen der Chemotherapie, Radiotherapie und im Falle des Vorliegens einer HER2-Überexpression außerdem eine Immuntherapie. Diese haben zum Ziel, die Prognose der Patienten zu verbessern, z.B. durch Erreichen einer höheren R0-Resektionsrate, da diese entscheidend für ihr Outcome ist. [62]

Eine **perioperative (prä- und postoperative) Chemotherapie** wird nach der europäischen Leitlinie für Patienten mit einem resektablen Magenkarzinom ab Stadium IB empfohlen. [86] Die aktuell gültige AWMF Leitlinie empfiehlt diese für lokalisierte Magenkarzinome der Kategorie uT3 oder resektable uT4a Tumoren. [65] Bei Vorliegen eines lokalisierten Magenkarzinoms oder AEGs der Gruppe der uT2 Tumoren kann eine perioperative Chemotherapie erwogen werden. [65]

Beide Leitlinien orientieren sich u.a. an den Ergebnissen der MAGIC-Studie von Cunningham (Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy) (n= 503). Diese zeigte, dass eine perioperative Chemotherapie zu einer signifikanten Verbesserung des Überlebens der Patienten - gegenüber alleiniger chirurgischer Behandlung - führte. Hierbei wurden Patienten mit Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (AEG Typ I-III nach Siewert) mit einer perioperativen Chemotherapie-Kombination aus infusionalem 5-Fluorouracil (5-FU), Cisplatin und Epirubicin (ECF-Regime) behandelt. [14] Die Ergebnisse konnten in anderen Studien, wie der FNCLCC/FFCD-Studie (Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer/Francophone de Cancérologie Digestive) (n= 224) repliziert werden (siehe Abbildung 14), sodass eine perioperative Chemotherapie regelhaft bei fortgeschrittenen, primär operablen Tumoren des Magens durchgeführt wird. [62, 100]

TABLE 1					
Pre- and postoperative chemotherapy vs. surgery alone in the treatment of gastric carcinoma and adenocarcinoma of the gastroesophageal junction					
Study	Treatment (Patients)	T3/T4 (%)	N2/N3 (%)	SR (%; 5 years)	p-value (HR)
MAGIC	S (n = 253)	63	30	23	0.009
	S + PC (n = 250)	48	16	36	0.75
FNCLCC/FFCD	S (n = 111)	68	80 (N+)	24	0.002
	S + PC (n = 113)	58	67 (N+)	38	0.69

T, deep infiltration of tumor; N, lymph node involvement; SR, survival rate; HR, hazard ratio; S, surgery; PC, perioperative chemotherapy

Abbildung 14: Prä- und postoperative Chemotherapie versus alleinige chirurgische Therapie bei der Behandlung von Magenkarzinomen und Adenokarzinomen des gastroösophagealen Übergangs [62]

Dieser Überlebensvorteil wird auch bei Betrachtung der dazugehörigen Kaplan-Meier Kurven und der Hazard Ratios in folgenden Graphiken deutlich (siehe Abbildung 15 und 16).

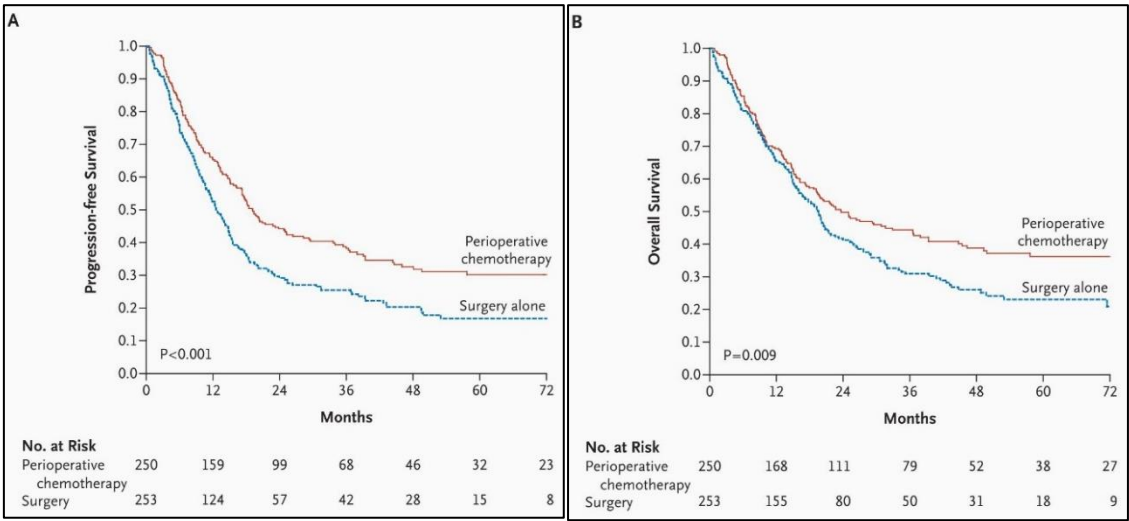


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Schätzungen zum progressionsfreien Überleben (A) und overall survival (B) [14]

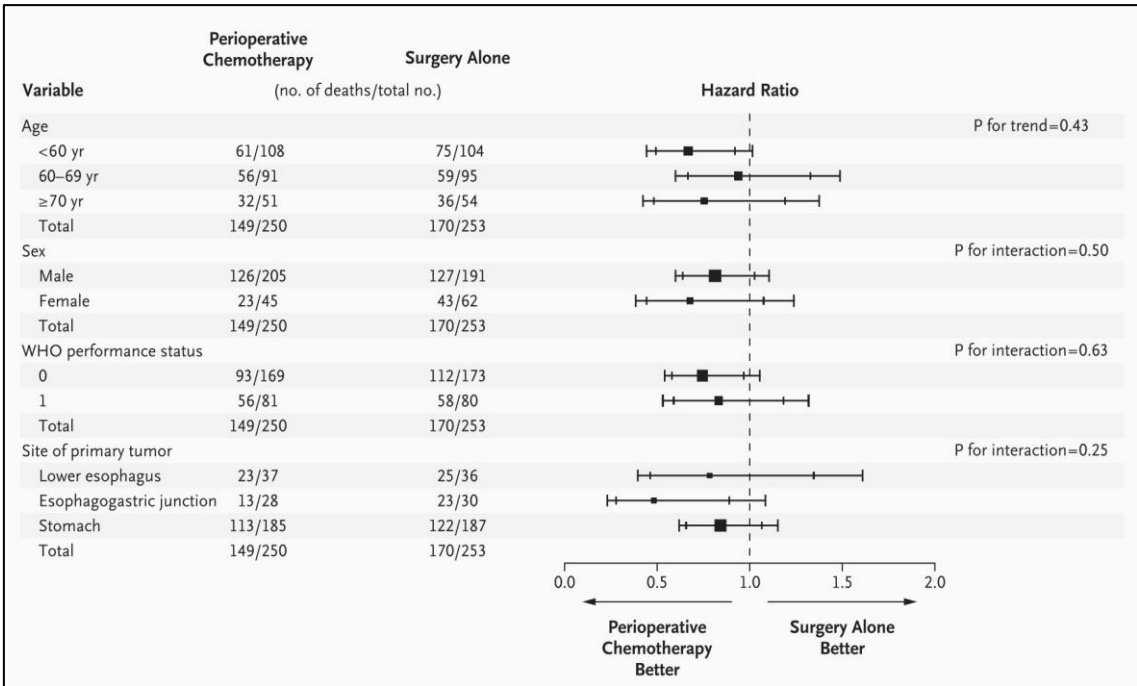


Abbildung 16: Tests für die Heterogenität des Behandlungseffekts gemäß der Grundcharakteristika der Patienten. Die einzelnen Hazard Ratios zeigen das 95 Prozent- (innere Teilstriche) und das 99 Prozent- (äußere Teilstriche) Konfidenzintervall. [14]

Auch alternative Regime, wie das XP-Regime (Cisplatin/Capecitabin) oder ECX-Regime (Epirubicin, Cisplatin, Capecitabin), in denen das infusionale 5-FU gegen das oral einzunehmende Fluoropyrimidin Capecitabin in der neoadjuvanten Chemotherapie ausgetauscht wurde, sind anwendbar. [43, 65]

Ein weiteres, auch in Deutschland angewandtes, perioperatives Chemotherapie-Schema ist das FLOT-Regime bestehend aus Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin und Docetaxel. [1, 86] Dieses zeigt jedoch eine erhöhte Toxizität und bedarf weiterer Studien zur Ermittlung des Langzeit-Überlebens bzw. des Outcomes der Patienten. [1, 86]

Die Anwendung einer **Radiochemotherapie** (RCT) wird derzeit in verschiedenen Studien untersucht.

Bisher zeigte sich bei den AEGs ein Überlebensvorteil bei neoadjuvanter RCT gegenüber der alleinigen perioperativen Chemotherapie (CT), wie beispielsweise in der Studie von Stahl M et al. gezeigt werden konnte. [88] In Anlehnung an zwei asiatische Studien (ARTIST-Studie und Zhu et al.) läuft derzeit eine europäische Studie zu resektablen Magenkarzinomen, die einen möglichen Vorteil der postoperativen RCT gegenüber der postoperativen CT bzgl. des Outcomes untersucht (in beiden Gruppen erfolgte zuvor eine neoadjuvante CT mit anschließender Operation und D1+-Lymphadenektomie). [15, 52, 102]

Aufgrund der aktuellen Publikation der FLOT4 Ergebnisse nimmt die Chemotherapie mittels Fluorouracil plus Leucovorin, Oxaliplatin und Docetaxel einen zunehmenden Stellenwert ein und stellt den aktuellen Standard bei der Behandlung des lokal fortgeschrittenen Magenkarzinoms dar. [2]

Palliativen Patienten wird eine systemische Chemotherapie (s.o.) empfohlen, da diese im Vergleich zur BSC (= ‚best supportive care‘) nicht nur eine Verbesserung der Lebensqualität bewirkt, sondern auch die Überlebenszeit verlängert. [27, 94]

HER-2 positive (= ‚human epidermal growth factor receptor 2‘ Überexpression) Magenkarzinome (10-15%) können - wie in der ToGA-Studie untersucht - in Verbindung mit einer Chemotherapie (Platin- und Fluoropyridin-basiert) mit Trastuzumab therapiert werden. [8, 86] Daher empfehlen die Autoren dieser Studie ein HER-2 Screening von Patienten mit fortgeschritten Tumoren. [91]

Weitere Target Therapien sind Gegenstand der aktuellen Forschung. [86]

Ein weiterer Therapieansatz ist die Durchführung einer (neoadjuvanten) HIPEC (= hyperthermic intraperitoneal chemotherapy) bei vorliegender Peritonealkarzinose, welcher Gegenstand verschiedener laufender Studien ist. [6, 25]

3.6 Prognose

Das durchschnittliche Überleben von Patienten mit Magenkarzinom in Deutschland beträgt - bezogen auf das relative 5-Jahres-Überleben - 31% (♂) bzw. 33% (♀). Das relative 10-Jahres-Überleben wird mit einer Rate von 28% (♂) bzw. 30% (♀) beschrieben (laut Daten des RKI bezogen auf das Jahr 2013). [76] Andere Quellen geben ein medianes Überleben von 12 Monate und eine 5-Jahres-Überlebens-Rate von <10% bei bereits metastasierten Magenkarzinomen an. [71]

Die folgenden Abbildungen geben einen Überblick über die Prognose der Patienten bezogen auf das UICC Stadium des Magenkarzinoms (siehe Abbildung 17 und 18).

Tab. 2 Stadienabhängige Prognose des Magenkarzinoms [nach 103].

Stadium	Häufigkeit	Überleben	5-J-ÜLZ
I	10 %	–	70–80 %
II	20 %	40–50 Mo	40–50 %
III A	40 %	20–30 Mo	30–40 %
III B		15 Mo	20 %
IV	30 %	8–10 Mo	<5 %

70 % der Patienten in fortgeschrittenen Stadien (> Stadium II)
Tumorstadien nach UICC, 6. Aufl. von TNM 2002 [104]

Abbildung 17: Stadienabhängige Prognose des Magenkarzinoms [29]

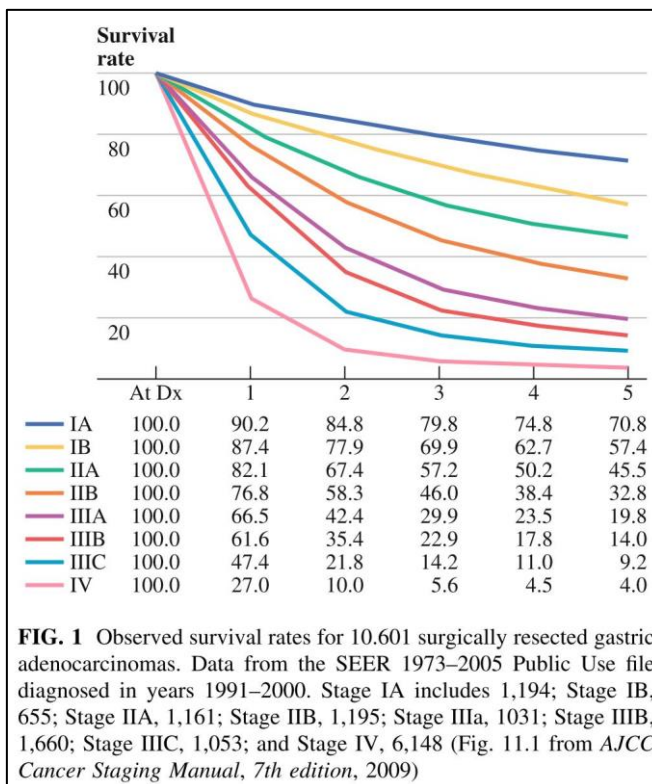


Abbildung 18: Überlebensraten von 10.601 Patienten nach chirurgischer Resektion bei Magenkarzinom. [95]

3.6.1 Prognosefaktoren

Es lassen sich verschiedene das Überleben beeinflussende Parameter bestimmen. Eine mögliche Einteilung dieser Prognosefaktoren erfolgte durch die UICC und wurde in der Arbeit von Grundmann et al. um weitere Punkte ergänzt und in folgender Tabelle zusammengetragen (siehe Abbildung 19). [29]

essenziell	A	– TNM-Stadium – histologischer Typ – R0-Resektion
zusätzlich	B	– Goseki-Klassifikation – peritumorale Entzündung – Tumorlokalisation – Operation in Zentren – Lymphknotendissektion – Bluttransfusion – Komorbidität
neu vielversprechend	C	– isolierte Tumorzellen in Lavage / Knochenmark – Biomarker – LK-Kapseldurchbruch – neoadjuvante Therapie

Abbildung 19: Zusammenfassung - Prognosefaktoren. Modifikation der Originaltabelle aus UICC, *Prognostic factors in cancer*, 3rd ed. Die Tabelle wurde um klinische Prognosefaktoren ergänzt. [29]

Zu den essentiellen Faktoren zählt das TNM-Stadium und daher die Tumorgroße [55, 58], der Befall der Lymphknoten [82, 98] und die Metastasierung. So ist eine entsprechend systematische Lymphknotenresektion von entscheidender Bedeutung, wobei derzeit eine D2-Lymphadenektomie favorisiert wird. [84, 87] In diesem Zusammenhang weisen mehrere Studien auf die Wichtigkeit der Anzahl der entnommenen und untersuchten Lymphknoten, sowie der Beschreibung von sogenannten NLN (= negative lymph node; nachgeschalteter bzw. Non-Sentinel Lymphknoten) im Vergleich zu der alleinigen Bestimmung des N-Stadiums hin, da diese ebenfalls einen unabhängigen Prognosefaktor darstellen. [83, 105]

Auch die Durchführung einer vollständigen R0-Resektion ist Prognose entscheidend, wie schon die Arbeitsgruppe von Siewert et al. 1998 beschrieb und in folgender Abbildung verdeutlicht. (siehe Abbildung 20) [84]

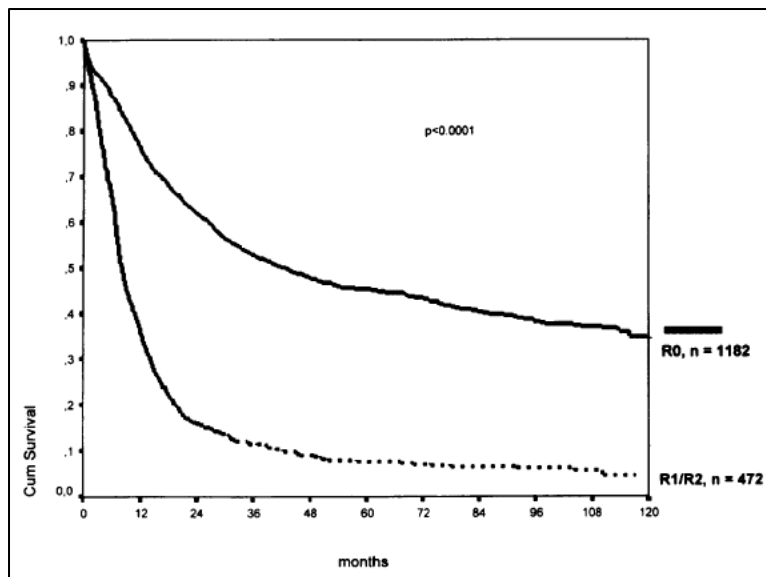


Abbildung 20: Studie von Siewert et al. 1998: Kumulatives Überleben des gesamten Patientenkollektives (n= 1654) mit reseziertem Magenkarzinom: Einfluss der Tumorresektion [84]

Des Weiteren beeinflusst der Differenzierungsgrad des Tumors das OS (= overall survival bzw. Gesamtüberleben/ absolute Überlebensrate), was neben dem Zeitpunkt der Diagnosestellung das schlechtere Outcome der deutschen (europäischen) Patienten verglichen mit Patienten aus Korea (Asien) erklärt. Dies begründet sich darin, dass in Deutschland bisher kein entsprechendes Screening durchgeführt wird, Tumore somit erst in fortgeschrittenen Stadien entdeckt werden und häufig nur schlecht- oder gar undifferenziert sind. [45]

Neuere Studien beschäftigten sich mit der Frage nach weiteren möglichen Faktoren, die einen Einfluss auf das Outcome der Patienten haben könnten.

So spielen das Gewicht (zumeist als **BMI** dargestellt) und die Komorbiditäten der Patienten, wie Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie oder COPD [41] eine Rolle für das postoperative Outcome. Der körperliche Zustand der Patienten wird zumeist mittels der **ASA Klassifikation** (= American Society of Anesthesiologists) beschrieben, die daher in vielen Studien Anwendung findet. Übergewicht hatte in den Studien von Kodera et al. und Oh et al. zwar einen Einfluss auf die OP-Dauer, den intraoperativen Blutverlust und die Komplikationen, jedoch nicht direkt auf das Langzeitüberleben. [46, 70] Anders verhielt es sich bei Patienten mit Untergewicht, welche ein schlechteres OS verglichen mit Normalgewichtigen hatten. [17, 60]

Auch intra- und postoperative **Komplikationen** und deren Einfluss auf das OS wurden in verschiedenen Studien, wie der von Jiang et al., untersucht. [41, 54] Hierbei wurden die Komplikationen nach Schweregrad sortiert und die Patienten anhand der T92-

Klassifikation³ in verschiedene Kategorien eingeteilt. Im Folgenden konnten Risikofaktoren für die verschiedenen Komplikationsgrade und deren Einfluss auf das OS (bzw. 5-Jahres-Überleben) ermittelt werden. [41] So konnten neben den oben genannten essentiellen Prognosefaktoren auch das Alter, der intraoperative Blutverlust oder die Durchführung einer (neoadjuvanten) Chemotherapie (s.o.) als unabhängige Prognosefaktoren identifiziert werden. [41, 56]

Zur Vorhersage des Auftretens von Komplikationen gibt es beispielsweise Ansätze, wie den der Studie von Liu et al., die ein postoperativ erhöhtes Serum-Albumin als Indikator eines erhöhten Risikos für postoperative ‚short-term‘ Komplikationen herausstellte. [57]

Zusätzlich wird derzeit untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen den äußeren Rahmenbedingungen der Klinik und der Prognose besteht. Berücksichtigt werden dabei beispielsweise, ob es sich um ein Zentrum handelt oder wie hoch die jährliche Anzahl der durchgeführten Eingriffe („Annual Procedure Volume“) ist. So haben Patienten, die in einem Zentrum operiert wurden, laut verschiedener Studien ein besseres Outcome als solche, die in weniger spezialisierten, peripheren Häusern chirurgisch behandelt wurden. [29, 61, 65]

Zudem wurden weitere Gegebenheiten betrachtet, wie die Qualifikation und Erfahrung des Operators, die Operationsdauer und die Bedeutung des Wochentags der Operation. [16, 54, 55]

³ = Toronto 1992 or Clavien, Accordion Classification, and Revised Accordion Classification

4 Fragestellung

Das Outcome bzw. Langzeit-Überleben der Patienten mit Magenkarzinom ist weiterhin schlecht und wird wie oben erläutert durch zahlreiche Faktoren beeinflusst.

Ziel der hier vorliegenden retrospektiven Analyse war es, bei Patienten mit gesichertem Adenokarzinom des Magens die prognostische Relevanz des Wochentages der Operation (Gastrektomie und D2-Lymphadenektomie) zu ermitteln. Zudem wurde auch dessen Einfluss auf die postoperative Aufenthaltsdauer der Patienten im Krankenhaus und das Auftreten postoperativer Komplikationen betrachtet.

Dieser Zusammenhang wurde in Bezug auf das Magenkarzinom bisher lediglich in drei weiteren Studien (Lagergren et al. [Schweden], Visser et al. [Niederlande] und Li et al. [China]) untersucht, welche im gleichen Jahr wie diese hier vorliegende publiziert wurden. Hierbei kamen die Autoren zu unterschiedlichen Ergebnissen. [50, 55, 92]

Da sich die Mehrzahl der Studien zum Einfluss des Wochentages der Operation mit anderen Erkrankungen beschäftigten und zu kontroversen Resultaten führten, betrachten wir es als wichtig, den Zusammenhang in Bezug auf das Magenkarzinom näher zu untersuchen, zumal der Operationstag einen beeinflussbaren Prognosefaktor darstellt und die Behandlung bzw. das Outcome der Patienten so ggf. optimiert werden könnte. Bezüglich einer deutschen Kohorte wurden zu dieser Fragestellung bisher keine entsprechenden Daten veröffentlicht. Daher bot es sich an, eine derartige Studie an dem Patientengut des „Exzellenzzentrum für Eingriffe im Bereich des oberen Gastrointestinaltraktes“ der Allgemein-, Viszeral- und Tumorchirurgie der Uniklinik Köln durchzuführen.

Hinsichtlich möglicher Gründe für ein schlechteres Outcome der Patienten, die an einem späteren Wochentag operiert wurden, werden in der Literatur zudem die Tätigkeit weniger erfahrener Chirurgen, sowie eine erhöhte postoperative Komplikationsrate gen Wochenende diskutiert. Daher nahmen wir auch diese Parameter in unsere Analyse mit auf.

Gegenstand dieser Studie war es, den Einfluss des Wochentages der Gastrektomie sowohl auf das Outcome von Patienten mit Magenkarzinom (gemessen anhand des OS, der 30- und der 90-Tage Mortalität, sowie der R0-Resektionsrate und der Anzahl der resezierten Lymphknoten), als auch auf die Länge des Krankenhausaufenthaltes sowie das Auftreten von postoperativen Komplikationen an einem auf den oberen Gastrointestinaltrakt spezialisierten deutschen High-Volume-Center zu untersuchen.

5 Material und Methoden

5.1 Studienprotokoll (und Patientenkollektiv)

In diese retrospektive Studie wurden Patienten mit histologisch gesichertem Adenokarzinom des Magens eingeschlossen, welche in Folge zwischen Juni 1996 und April 2016 an der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Tumorchirurgie der Universität zu Köln mit dem Ziel einer kurativen Resektion gastrektomiert und D2-lymphadenektomiert wurden (Chairman 06/1996-04/2016: Prof. Dr. A. Hölscher).

Das Kollektiv umfasst insgesamt 460 Patienten, zu denen folgende Charakteristika erfasst wurden:

Zunächst wurden allgemeine Patientendaten, wie das **Geschlecht** und **Alter**, ggf. erhaltene neoadjuvante Chemotherapie, sowie grundlegende histopathologische Angaben erfasst. Hierbei wurde das Tumorstadium als **TNM-Stadium** beschrieben und mittels der aktuellen UICC-Klassifikation ("7th Edition of TNM Classification of Malignant Tumours", 2009) bestimmt. Zuvor mittels der alten Klassifikation (2002) beschriebene Stadien wurden dabei aktualisiert. [12]

Darüber hinaus wurden der **histologische Typ nach Laurén** (intestinal vs. diffus vs. intermediär), die **Resektionskategorie** (R0 vs. R1/2) und die **Anzahl der resezierten Lymphknoten** ermittelt. Als zentrales Element der Arbeit wurden zudem der Tag der Operation und Kenngrößen des weiteren Verlaufs (unmittelbar postoperativ und darauffolgend, s.u.) erfasst.

Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten waren präoperativ klinisch ohne Fernmetastasen (cM0). Teilweise wurde jedoch intraoperativ eine **Metastasierung** festgestellt (M1). Von diesen Patienten wurden nur jene mit einem limitiert-metastasierten Karzinom eingeschlossen, welche daraufhin gemäß der aktuell gültigen deutschen Leitlinie befundentsprechend reseziert bzw. therapiert wurden. [65]

Ausgeschlossen wurden Patienten mit fortgeschrittener Metastasierung oder lokal nicht-resektablem Tumor, welche folglich auch nicht dem kurativen Ansatz entsprechend operiert wurden.

Die Gastrektomie erfolgte, je nach Ausmaß und Lokalisation des Tumors, als totale oder subtotale Resektion inkl. D2-Lymphadenektomie.

Innerhalb des Kollektivs befanden sich sowohl Patienten mit als auch ohne neoadjuvante **Chemotherapie**. Hierbei wurde nicht näher zwischen Art oder Regime der Chemotherapie unterschieden, da sich die angewandten Schemata im Laufe des betrachteten Studienzeitraums (20 Jahre) stetig veränderten. So finden sich

dahingehend zwar einige Unterschiede in der Behandlung der Patienten innerhalb der Kohorte, da dies jedoch keine direkte Auswirkung auf den in dieser Arbeit betrachteten Operationstag hat, wurden alle während dieser Zeit angewandten Formen der multimodalen Therapie eingeschlossen.

Grundlegend für die Validität der durchgeführten Analysen ist der Umstand, dass die o.g. Operation durch die von der Klinik vorgegebenen Strukturen täglich durchgeführt werden konnte, ohne dass im Vorfeld eine Verteilung auf bestimmte Wochentage oder Operateure erfolgte.

Der mögliche Einflussfaktors des **Erfahrungsgrads des Operateurs** wurde ergänzend zu den o.g. Parametern untersucht. Hierbei wurden nach Angaben aus den Operationsberichten (n= 408) „erfahrene“ Chirurgen, die Universitätslehrkräfte sind und bereits mehr als 10 Tumor-Gastrektomien an der Universitätsklinik durchgeführt haben, „weniger erfahrenen“ Chirurgen gegenübergestellt. Diese Kriterien wurden zur Einteilung gewählt, da so von einer gewissen Erfahrung der Chirurgen mit D2-Gastrektomien, als auch mit tumorchirurgischen Eingriffen im Allgemeinen auszugehen ist.

Des Weiteren wurden durch die Durchsicht von Anästhesieprotokollen der bei o.g. Kollektiv stattgehabten Gastrektomien (von 2008-2016) weitere Angaben zu den Patienten, wie der **BMI** ($\text{BMI [kg/m}^2\text{]} = \text{Körpergewicht [in kg]} : (\text{Körpergröße [in m]})^2$) und der **ASA-Score** (n= 179) erhoben, um mögliche, die Operationsschwierigkeit beeinflussende, Faktoren miteinzubeziehen (siehe Abbildung 21).

ASA-Klasse	DGAI 2010	ASA 2014
I	Normaler, gesunder Patient	Gesund, Nichtraucher, kein oder minimaler Alkoholkonsum
II	Patient mit leichter Allgemeinerkrankung (z. B. gut eingestellter Hypertonus, schwach ausgeprägter Diabetes)	Raucher, regelmäßiger Alkoholkonsum (z. B. zu sozialen Anlässen), Schwangerschaft, Adipositas ($\text{BMI } 30\text{--}40 \text{ kg/m}^2$), gut eingestellter DM oder aHT, leichte Lungenerkrankung
III	Patient mit schwerer Allgemeinerkrankung (z. B. Angina pectoris, früherer Myokardinfarkt, COPD)	Schlecht eingestellter DM oder aHT; COPD, $\text{BMI} \geq 40 \text{ kg/m}^2$, Hepatitis, Drogenmissbrauch (einschließlich Alkohol), Schrittmacher, reduzierte myokardiale EF, terminale Niereninsuffizienz mit Dialysepflichtigkeit, Apoplex, TIA, MI oder KHK mit Stent-Versorgung >3 Monate zurückliegend
IV	Patient mit schwerer Allgemeinerkrankung, die eine ständige Lebensbedrohung darstellt (z. B. chronische Herzinsuffizienz, Nierenversagen)	MI, Apoplex, TIA oder KHK mit Stent-Versorgung <3 Monate zurückliegend, schwere Herzklappenvitien, Herzinsuffizienz mit stark reduzierter EF, Sepsis, DIC, akutes Nierenversagen

V	Moribunder Patient, von dem nicht erwartet wird, dass er ohne Operation überlebt (z. B. rupturiertes BAA)	Rupturiertes abdominales/thorakales Aortenaneurysma, schweres Polytrauma, intrakranielle Blutung mit Hirndruck/Mittellinien-Shift, kritische Darmischämie, Multiorganversagen
VI	Hirntoter Organspender	–

aHT arterielle Hypertonie, *BAA* Bauchaortenaneurysma, *BMI* Body-Mass-Index, *COPD* „chronic obstructive pulmonary disease“ (chronisch obstruktive Lungenerkrankung), *DIC* „disseminated intravascular coagulation“ (disseminierte intravasale Gerinnung), *DM* Diabetes mellitus, *EF* Ejektionsfraktion, *KHK* koronare Herzkrankheit, *MI* Myokardinfarkt, *TIA* transitorisch ischämische Attacke

Abbildung 21: ASA-Klassifikation im Kerndatensatz 3.0 DGAI 2010 und Beispieldiagnosen der American Society of Anesthesiologists Physical Status (ASAPS) Classification. (Auszug aus American Society of Anesthesiologists [4]) [38]

Entlassungsbrieфе und weitere Dokumentationen zum Aufenthalt der Patienten (zwischen 2006 und 2016) gaben zusätzlich Aufschluss über die postoperative Verweildauer im Krankenhaus (n= 360) und stattgehabte, postoperative Komplikationen (n= 362), welche mittels der Clavien-Dindo-Klassifikation graduiert wurden.

Hierbei wurde bewusst nur die **postoperative Verweildauer** bestimmt, da es präoperativ zu maßgeblichen Unterschieden im Bereich der Aufenthaltstage kam, z.B. aufgrund des Umfangs der noch nötigen Voruntersuchungen (insb. bei auswärtigen Patienten). Angelehnt an die gültigen G-DRGs wurde die Verweildauer (gemäß § 1 Abs. 7 Verordnung zum Fallpauschalensystem für Krankenhäuser (KFPV)) berechnet, indem der Operationstag und der Entlassungstag je nur als ein halber Tag gewertet wurden [postoperative Verweildauer (in Tagen) = Entlassungsdatum - Operationsdatum]. Ausgeschlossen wurden Patienten (n= 16), die im Rahmen des postoperativen Krankenhausaufenthaltes verstarben (n= 7) oder zu deren Aufenthalt keine entsprechenden Angaben verfügbar waren (n= 9).

Die **Clavien-Dindo-Klassifikation** beschreibt das Auftreten von postoperativen Komplikationen - graduiert nach ihrem Schweregrad - anhand der erforderlichen Therapie. So entsprechen Komplikationen I. Grades jeder Abweichung von einem normalen postoperativen Verlauf, welche keiner chirurgischen, radiologischen oder endoskopischen Intervention bedürfen. Hier kommen Medikamente wie Antiemetika, Antipyretika, Analgetika, Diuretika oder Elektrolyte zum Einsatz. Auch Wundinfektionen, deren Versorgung am Krankenbett erfolgen kann, werden dieser Gruppe zugeordnet. Die Behandlung von Komplikationen II. Grades bedarf einer weiterführenden medikamentösen Therapie (über die unter Grad I aufgeführten Medikamente hinaus, wie bsp. Antibiotika), Bluttransfusionen, Physiotherapie oder auch parenteraler Ernährung. Dem Grad III werden Komplikationen, die eine interventionelle oder chirurgische Therapie in Lokal- (IIIa) oder Allgemeinanästhesie (IIIb) erfordern, zugeteilt. Bei

Komplikationen IV. Grades handelt es sich um lebensbedrohliche Komplikationen, die eine Behandlung auf einer Intensivstation notwendig machen. Hierbei wird nochmals zwischen der Dysfunktion eines einzelnen Organsystems (IVa) und einem Multiorganversagen (IVb) unterschieden. Patienten, die im postoperativen Verlauf versterben, werden dem Grad V zugeordnet.

Falls Patienten von mehreren Komplikationen betroffen waren, wurde ihnen der Grad der schwerwiegendsten Komplikation zugewiesen. [54, 55]

5.2 Datenerhebung

Die ausgewählten Patienten wurden aus der bestehenden, kontinuierlich überarbeiteten Datenbank der Viszeralchirurgie der Uniklinik Köln herausgesucht, die Angaben zu allen Patienten mit Magenkarzinom beinhaltet. Die Datenbank wurde, durch die im Rahmen der Recherche für diese Arbeit erhobenen Daten ergänzt bzw. weiter aktualisiert.

Innerhalb dieser Datenbank werden neben Basisinformationen, wie Alter und Geschlecht, u.a. Informationen zu histologischen Befunden oder Tumorstadien, Voroperationen, durchgeführten operativen und multimodalen Therapiemaßnahmen, Dauer des Krankenhausaufenthaltes, Tag der Operation, Follow-up und wichtige klinische Angaben zu den Patienten dokumentiert.

Ergänzend wurden, wie oben erwähnt, Daten aus Entlassungsbriefen, Anästhesieprotokollen, Operationsberichten und Pathologiebefunden entnommen, um die Angaben zu den einzelnen Patienten zu vervollständigen.

5.3 Statistische Auswertung

Die betrachteten Merkmale der Patienten (Basisdaten) wurden für stetige Variablen (Alter, BMI, resezierte Lymphknoten) als Mittelwert mit Standardabweichung (SD) und für kategoriale Variablen (Geschlecht, ASA, Chemotherapie, TNM-Stadium, Art der Operation, Erfahrung der Chirurgen, Resektionsausmaß, histologischer Typ nach Laurén) in Prozentzahlen angegeben.

Bei der postoperativen Aufenthaltsdauer (als stetige Variable) wurde sowohl der Mittelwert mit Standardabweichung (SD), als auch der Median angegeben. Im Fall der Clavien-Dindo-Klassifikation (kategoriale Variable) wurde neben der Häufigkeit der

einzelnen Komplikation mit prozentualem Anteil an der Gesamtzahl der Komplikationen auch die Häufigkeit der Schweregrade mit Prozentangabe aufgezeigt.

Zur Messung der **Kurzzeit-Sterblichkeit** (short-term Outcome) wurden zwei verschiedene Zeitpunkte bestimmt: Zum einen die **30-Tage Mortalität**, um eine Vergleichbarkeit mit anderen Studien zu ermöglichen, in denen oftmals diese zur Erfassung der postoperativen Sterblichkeit herangezogen wird. Da Patienten jedoch häufig diesen betrachteten Zeitraum aufgrund der zunehmenden Fortschritte in der medizinischen Versorgung überleben, wurde zusätzlich die **90-Tage Mortalität** angegeben, um auch Patienten mit zu erfassen, die in Folge einer Verkettung von postoperativen Ereignissen verstarben und anderenfalls nicht im Rahmen der Kurzzeit-Sterblichkeit berücksichtigt würden.

Die **Langzeit-Sterblichkeit** (long-term mortality) wurde als **OS** (overall survival = Gesamtüberleben/absolute Überlebensrate) gemessen, welches den Zeitraum zwischen dem Tag der Operation und dem Tod des Patienten bzw. dem zuletzt erfassten Follow-up darstellt.

Um die Qualität und die Radikalität der operativen Maßnahme näher zu bewerten, wurden die Anzahl der entfernten Lymphknoten und die R0-Resektionrate als zusätzliche Messgrößen des Outcomes bestimmt.

Die einzelnen Charakteristika der Patienten (s. Primärdaten), Aufenthaltsdauer, Komplikationen und die Messgrößen des Outcomes (30- bzw. 90-Tage Mortalität, OS, Anzahl der entfernten Lymphknoten, R0-Resektionrate) wurden wiederum dem jeweiligen Operationstag zugeordnet.

In unserer Analyse wurden zunächst die einzelnen Wochentage (Montag bis Freitag) getrennt voneinander betrachtet. Im Folgenden wurde die Woche als ‚Wochenanfang‘ (Montag und Dienstag) und ‚späte Woche‘ (Mittwoch bis Freitag) dargestellt und analysiert. Diese dichotomisierte Darstellung der Wochentage wurde in Anlehnung an aktuelle Veröffentlichungen zu dieser Materie gewählt, um eine bessere Vergleichbarkeit der verschiedenen Studien zu ermöglichen. [49, 92]

Um die Auswirkungen des Wochentags der Operation auf das OS zu beurteilen, wurde sowohl eine univariate als auch eine multivariate Analyse durchgeführt. Hierzu wurde das „Cox proportional hazards model“ [= Cox Regressionsmodell (Regressionsanalyse zur Modellierung von Überlebenszeiten)] angewandt.

Das Gesamtüberleben (OS) wurde mittels Kaplan-Meier-Kurven für einzelne Wochentage und als dichotome Wochen-Darstellung veranschaulicht.

Zur Darstellung des Zusammenhangs zwischen dem Wochentag der Operation und dem OS wurde eine logistische Regressionsanalyse durchgeführt, welche folgende Variablen berücksichtigt:

- Alter (als stetige Variable)
- Geschlecht (männlich/weiblich)
- Histologie (nach der Laurén Klassifikation: diffus/intestinal/intermediär)
- multimodale Therapie ([neoadjuvante/präoperative] Chemotherapie bzw. Chemoradiatio: ja/nein)
- Staging (TNM-Stadium: (y)pT (0-4), (y)pN (0-3) und M-Stadium (0/1))

Zudem wurde die chirurgische Maßnahme (totale/subtotale Gastrektomie) und das Ausmaß der Resektion (R0/1) in die Analyse mit einbezogen.

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe der ‚IBM - SPSS Statistics Version 23 for Mac‘ und der ‚IBM – SPSS Statistics Version 25 for Windows 10‘. Die graphische Darstellung der Ergebnisse erfolgte mittels ‚Microsoft® Excel® für Office 365 MSO, Version 1908‘.

Ein p-Wert $<0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen.

6 Ergebnisse

6.1 Patienten Charakteristika

Die genannten Merkmale des Studienkollektives wurden zur Analyse mit den einzelnen Wochentagen (Montag-Freitag) korreliert und zudem als dichotomisiertes Wochentag-Modell (Montag/Dienstag = „Wochenanfang“ und Mittwoch-Freitag = „späte Woche“) in der folgenden Tabelle dargestellt (siehe Abbildung 22).

	Overall	Monday	Tuesday	Wednesday	Thursday	Friday	p value	Monday/Tuesday	Wednesday–Friday	p value
Patients (% of all)	460 (100)	92 (20.0)	96 (20.9)	86 (18.7)	91 (19.8)	95 (20.6)				
Sex (% of all)										
Male	326 (70.9)	67 (20.6)	56 (17.2)	65 (19.9)	66 (20.2)	72 (22.1)	0.047	123 (37.7)	203 (62.3)	0.033
Female	134 (29.1)	25 (18.6)	40 (29.9)	21 (15.7)	25 (18.6)	23 (17.2)		65 (48.5)	69 (51.5)	
Age (median)	65 (range 18–87)	66	67	64	65	65	0.602	66	65	0.356
ASA patient's performance										
ASA 1	14 (3.0)	2 (14.3)	5 (35.7)	1 (7.1)	2 (14.3)	4 (28.6)	0.116	7 (50.0)	7 (50.0)	0.176
ASA 2	100 (21.7)	20 (20.0)	16 (16.0)	17 (17.0)	29 (29.0)	18 (18.0)		36 (36.0)	64 (64.0)	
ASA 3	64 (13.9)	14 (21.9)	19 (29.7)	12 (18.8)	6 (9.4)	13 (20.3)		33 (51.6)	31 (48.4)	
ASA 4	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100)		0 (0.0)	1 (100)	
n/a	281 (61.1)									
BMI (median) Kg/m ²	25.51	26.78	25.51	24.64	24.22	25.56	0.133	26.28	24.97	0.303
Chemotherapy prior to surgery	164 (35.7)	26 (15.9)	32 (19.5)	31 (18.9)	40 (24.4)	35 (21.3)	0.341	58 (35.4)	106 (64.6)	0.105
Chemoradiation prior to surgery (% of all)	13 (2.8)	0 (0.0)	3 (23.1)	5 (38.5)	1 (7.7)	4 (30.7)	0.128	3 (23.1)	10 (76.9)	0.186
(y)pT category (% of all)										
ypT0	12 (2.6)	0 (0.0)	4 (33.3)	4 (33.3)	2 (16.7)	2 (16.7)	0.641	4 (33.3)	8 (66.7)	0.665
(y)pT1	97 (21.1)	19 (19.6)	20 (20.6)	20 (20.6)	20 (20.6)	18 (18.6)		39 (40.2)	58 (59.8)	
(y)pT2	55 (12.0)	13 (23.6)	13 (23.6)	7 (12.7)	12 (21.8)	10 (18.3)		26 (47.3)	29 (52.7)	
(y)pT3	175 (38.0)	30 (17.1)	36 (20.6)	39 (22.3)	31 (17.7)	39 (22.3)		66 (37.7)	109 (62.3)	
(y)pT4	121 (26.3)	30 (24.8)	23 (19.0)	16 (13.2)	26 (21.5)	26 (21.5)		53 (43.8)	68 (66.2)	
(y)pN category (% of all)										
ypN0	206 (44.8)	34 (16.6)	45 (21.8)	41 (19.9)	45 (21.8)	41 (19.9)	0.337	79 (38.3)	127 (61.7)	0.440
(y)pN1	67 (14.6)	14 (20.9)	15 (22.4)	15 (22.4)	12 (17.9)	11 (16.4)		29 (43.3)	38 (64.7)	
(y)pN2	65 (14.1)	20 (30.7)	12 (18.5)	6 (9.2)	15 (23.1)	12 (18.5)		32 (49.2)	33 (50.8)	
(y)pN3	122 (26.5)	24 (19.7)	24 (19.7)	24 (19.7)	19 (15.5)	31 (25.4)		48 (39.4)	74 (60.6)	
(y)(p)M category (% of all)										
M0	402 (87.4)	79 (19.7)	82 (20.4)	76 (18.9)	83 (20.6)	82 (20.4)	0.752	161 (40.0)	241 (60.0)	0.346
(y)pM1	58 (12.6)	13 (22.4)	14 (24.2)	10 (17.2)	8 (13.8)	13 (22.4)		27 (46.6)	31 (53.4)	
Resection type (% of all)										
Total Gastrectomy	414 (90)	82 (19.8)	89 (21.5)	78 (18.8)	81 (19.6)	84 (20.3)	0.867	171 (41.3)	243 (58.7)	0.569
Subtotal distal Gastrectomy	46 (10)	10 (21.7)	7 (15.3)	9 (19.6)	10 (21.7)	10 (21.7)		17 (37.0)	29 (63.0)	
Surgeon's experience (% of all)										
More experienced	262 (63.9%)	53 (20.2)	47 (17.9)	47 (17.9)	62 (23.8)	53 (20.2)	0.457	119 (45.4)	175 (54.6)	0.819
Less experience	146 (36.1%)	25 (17.1)	35 (24.0)	32 (21.9)	22 (15.1)	32 (21.9)		69 (47.3)	97 (52.7)	
R category (% of all)										
R0	434 (94.3)	90 (20.7)	88 (20.3)	80 (18.4)	84 (19.4)	92 (21.2)	0.241	178 (41.0)	256 (59.0)	0.797
R1/2	26 (5.7)	2 (7.7)	8 (30.8)	6 (23.1)	7 (26.9)	3 (11.5)		10 (38.5)	16 (61.5)	
Resected lymph nodes (median)	31 (range 10–93)	33	30	30	32	31	0.590	31	31	0.770
Histology after Laurén (% of all)										
Intestinal type	209 (45.5)	45 (21.5)	34 (16.3)	42 (20.1)	48 (23.0)	40 (19.1)	0.262	79 (37.8)	130 (62.2)	0.371
Diffuse type	214 (46.5)	39 (18.2)	52 (24.3)	35 (16.4)	39 (18.2)	49 (22.9)		91 (42.5)	123 (67.5)	
Intermediate type	37 (8.0)	8 (21.6)	10 (27.0)	9 (24.4)	4 (10.8)	6 (16.2)		18 (48.6)	19 (51.4)	

Abbildung 22: Patientencharakteristika in Abhängigkeit vom Wochentag der Operation [11]

Unter den primär ausgewählten Patienten fanden sich 37 ausländische bzw. überwiegend im Ausland lebende Personen, welche sich lediglich zur Operation und perioperativen Versorgung in der Uniklinik Köln aufhielten. Daher wurden sie, aufgrund des fehlenden Follow-ups, aus dem Studienkollektiv ausgeschlossen.

Insgesamt bestand die Studienkohorte schließlich aus 460 Patienten, von denen 326 (71%) männlich und 134 (29%) weiblich waren. Das mittlere Alter der Patienten betrug 65 Jahre.

Bezüglich der Geschlechterverteilung auf die einzelnen Wochentage der Operation war eine geringe statistische Signifikanz ($p=0,047$) erkennbar. So schien es, dass dienstags die wenigsten Männer ($n=56$) und zugleich die meisten Frauen ($n=40$), im Vergleich zu den anderen Wochentagen, operiert wurden.

Innerhalb der Kohorte erhielten 164 Patienten (35,7%) eine präoperative Chemotherapie. Zudem erfolgte bei 13 Patienten (2,8%) eine präoperative Chemoradiatio.

In 90% der Fälle ($n=414$) wurde eine totale Gastrektomie durchgeführt. Lediglich in 10% ($n=46$) eine subtotale bzw. distale Gastrektomie. Die Passagewiederherstellung wurde jeweils als Roux-Y-Rekonstruktion durchgeführt.

Hinsichtlich der Verteilung der Operationen auf die verschiedenen Wochentage (Montag bis Freitag) zeichnete sich unter den Patientenfällen (bei allen erfassbar) keine Tendenz ab. So lag die Spannweite der Fallzahlen an den verschiedenen Tagen lediglich zwischen 86-96.

Des Weiteren wurde der körperliche Zustand bzw. das mögliche Operationsrisiko der Patienten durch die präoperative ASA-Einstufung und den BMI näher eingeschätzt. Hierbei ergab sich ein mittlerer BMI von $25,51 \text{ kg/m}^2$. Ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Operationstages war nicht zu erkennen ($p=0,133$). Für die Einteilung mittels der ASA-Klassifikation standen bei 179 Patienten (38,9%) Daten zur Verfügung, da die entsprechende standardisierte, elektronische Dokumentation erst seit 2008 an unserem Institut erfolgte. Auch hier zeigten sich keine relevanten Unterschiede bezüglich der Verteilung auf die Wochentage ($p=0,116$).

6.2 Chirurgisches Outcome

Zur Validierung des chirurgischen Outcomes wurde zunächst das jeweilige Ausmaß der Lymphadenektomie bestimmt. Hierbei wurden im Mittel 31 Lymphknoten entfernt (Spannweite: 10-93). In der Analyse wurde deutlich, dass diese Anzahl nicht durch den Wochentag der Operation beeinflusst wurde ($p=0,590$) (siehe Abbildung 22). Zudem zeigte sich in der multivariaten Analyse kein Zusammenhang zwischen der Anzahl der resezierten Lymphknoten und dem OS (siehe Abbildung 26). Diese Ergebnisse wurden durch die Auswertung als dichotomisiertes Wochentag Modell ebenfalls bestätigt, da auch hier keine statistische Signifikanz vorlag ($p=0,770$) (siehe Abbildung 22).

Die zweite Messgröße des Outcomes, die R0-Resektionsrate, betrug in diesem Studienkollektiv 94,3% (n= 434).

In den übrigen Fällen (n= 26 bzw. 5,7%) konnte lediglich eine R1/2 Resektion erfolgen. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der R0-Resektionsrate und dem Wochentag der Operation konnte weder in der Analyse der einzelnen Tage (p= 0,241), noch in der dichotomisierten Darstellung (p= 0,797) nachgewiesen werden.

Im Hinblick auf das OS scheint die R-Kategorie ein unabhängiger Faktor zu sein, wie ein p-Wert von 0,009 in der multivariaten Analyse zeigt (siehe Abbildung 26).

Darüber hinaus wurde die Erfahrung des Chirurgen mit dem Wochentag der Operation korreliert. In 262 Fällen (63,9%) erfolgte die Operation durch einen „erfahrenen“ Chirurgen. Ein signifikanter Unterschied in der Verteilung auf einen bestimmten Wochentag oder den ‚Wochenanfang‘/die ‚späte Woche‘ konnte an unserem Institut weder in der Analyse der einzelnen Tage (p= 0,457), noch in der dichotomisierten Analyse (p= 0,819) festgestellt werden.

6.3 Short-term Outcome (Kurzzeit-Sterblichkeit)

Die Kurzzeit-Sterblichkeit wurde mittels der postoperativen 30- und 90-Tage Mortalität bestimmt. Innerhalb des betrachteten Zeitraums verstarben 13 der insgesamt 460 operierten Patienten (2,8%), 3 (0,7%) davon innerhalb der ersten 30-Tage nach Operation. Zwischen dieser Sterblichkeit und dem Wochentag der Gastrektomie zeigte sich weder in der 30- bzw. 90-Tage Analyse der einzelnen Tage (p= 0,169 bzw. p= 0,948), noch in dem Vergleich Montag/Dienstag gegenüber Mittwoch bis Freitag (p= 0,686 bzw. p= 0,169), ein signifikanter Zusammenhang (siehe Abbildung 23).

	Patients (% of all)	90-Day mortality (% of all)	p value
Monday	92 (20.0)	3 (0.6)	0.948
Tuesday	96 (20.9)	4 (0.8)	
Wednesday	86 (18.7)	2 (0.4)	
Thursday	91 (19.8)	2 (0.4)	
Friday	95 (20.6)	2 (0.4)	
Monday/Tuesday	188 (40.9)	7 (2.2)	0.503
Wednesday–Friday	272 (59.1)	7 (2.4)	
	Patients (% of all)	30-Day mortality (% of all)	p value
Monday	92 (20.0)	1 (0.2)	0.169
Tuesday	96 (20.9)	0 (0.0)	
Wednesday	86 (18.7)	2 (0.4)	
Thursday	91 (19.8)	0 (0.0)	
Friday	95 (20.6)	0 (0.0)	
Monday/Tuesday	188 (40.9)	1 (0.2)	0.686
Wednesday–Friday	272 (59.1)	2 (0.4)	

Abbildung 23: 30- und 90-Tage Mortalität in Abhängigkeit vom Wochentag der Operation [11]

6.4 Overall survival (Gesamtüberleben/ absolute Überlebensrate)

Das mittlere OS betrug in unserem Patientenkollektiv 43 Monate (95% KI 30-55 Monate). Die Überlebensraten für 1-Jahr, 3-Jahre und 5-Jahre waren jeweils 75,2%, 53,0% bzw. 45,3%.

Zur Veranschaulichung der Überlebensraten wurde die Korrelation der einzelnen Tage bzw. des dichotomisierten Modells mit dem OS in Abbildung 24 und Abbildung 25 als Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Hierbei war kein Zusammenhang zwischen dem OS und dem jeweiligen Operationstag ($p = 0,863$) festzustellen. Auch im dichotomisierten Wochentags-Modell war keine Abhängigkeit des OS vom Wochenzeitpunkt erkennbar ($p = 0,301$).

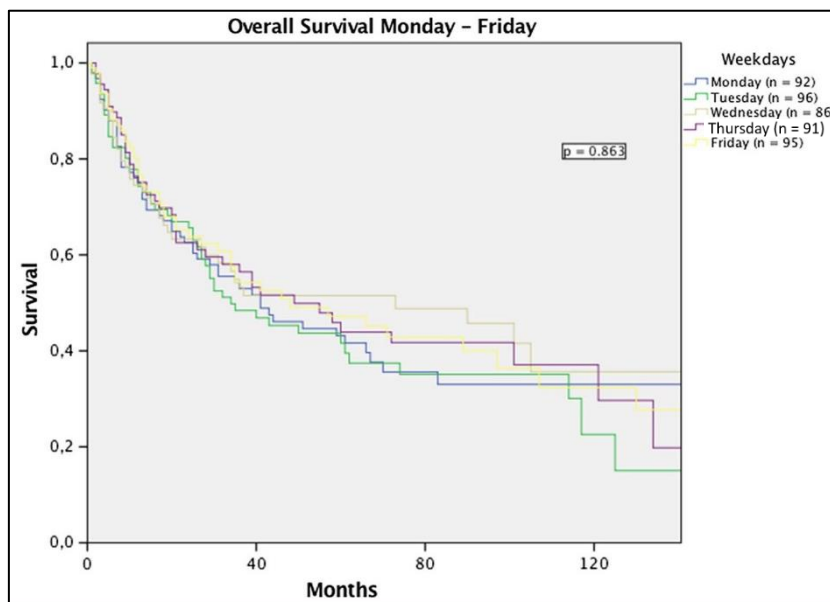


Abbildung 24: Gesamtüberleben (overall survival) Montag bis Freitag [11]

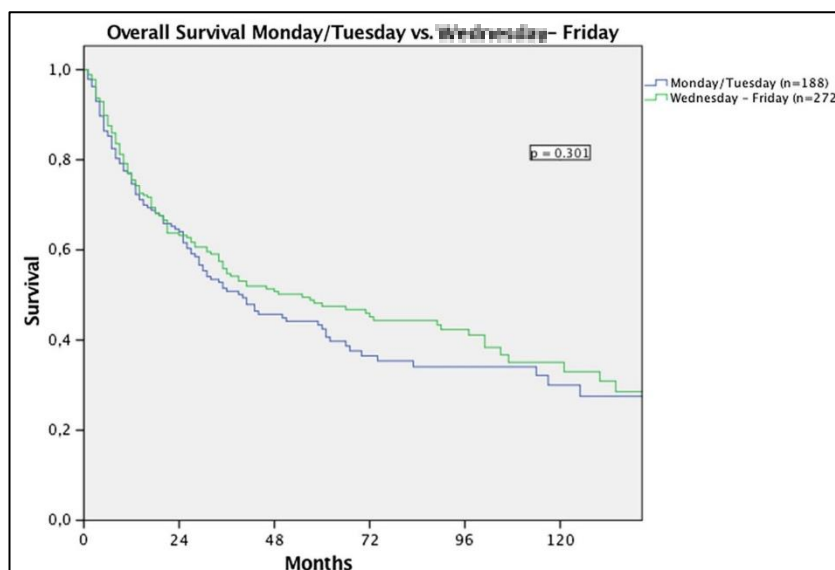


Abbildung 25: Gesamtüberleben (overall survival) dichotome Darstellung (Montag/Dienstag vs. Mittwoch-Freitag) [11]

6.5 Multivariate Analyse

Um unabhängige Prognosefaktoren in diesem Studienkollektiv herauszufinden, wurde im Anschluss an die Analyse der Kurzzeit-Sterblichkeit und des OS und deren Abhängigkeit vom Wochentag der Operation eine multivariate Analyse durchgeführt. Darin berücksichtigt wurden Alter, Geschlecht, jeweiliges pTNM-Stadium, R-Kategorie, Anzahl der resezierten Lymphknoten, histologischer Typ nach Laurén und der Wochentag der Gastrektomie. Sowohl das Alter als auch das jeweilige pT-, pN- und pM-Stadium und die R-Kategorie konnten als unabhängiger Prognosefaktor identifiziert werden. Bezüglich der anderen untersuchten Parameter, darunter auch der Wochentag der Operation ($p=0,255$), lieferte die multivariate Analyse keine statistisch signifikanten Ergebnisse (p -Werte $>0,05$).

	HR	95% CI	<i>p</i> value	Exclusion
pT	1.599	1.369–1.866	< 0.001	
pN	1.269	1.126–1.430	< 0.001	
M	2.049	1.428–2.940	< 0.001	
Age	1.016	1.005–1.027	0.005	
R category	1.910	1.179–3.095	0.009	
Weekday	0.952	0.874–1.036	0.255	Step 4
Histology (Lauren)	1.078	0.878–1.324	0.473	Step 3
Sex	0.951	0.719–1.258	0.726	Step 2
Lymph node count	0.999	0.991–1.008	0.901	Step 1

Abbildung 26: Multivariate Überlebensanalyse [11]

6.6 Aufenthaltsdauer

Die postoperative Aufenthaltsdauer wurde bei 360 Patienten bestimmt, wobei sich eine mittlere postoperative Aufenthaltsdauer von 17,21 Tagen (95% KI 16,13-18,29 Tage) mit einer Standardabweichung von 10,451 zeigte. Der Median der Stichprobe lag bei 14 Tagen. In unserem Kollektiv betrug die kürzeste Aufenthaltsdauer 5 Tage und der längste Fall maß 117 Aufenthaltstage postoperativ (die Spannweite belief sich demnach auf 112 Tage) (siehe Abbildung 27).

postoperative Aufenthaltsdauer (in Tagen)			
		Statistik	Std.-Fehler
Mittelwert		17,21	0,551
95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	16,13	
	Obergrenze	18,29	
Median		14,00	
Std.-Abweichung		10,451	
Minimum		5	
Maximum		117	
Spannweite		112	

Abbildung 27: postoperative Aufenthaltsdauer (Tabelle)

Die Häufigkeitsverteilung der Dauer des postoperativen Aufenthaltes wurde nochmals in einem Histogramm veranschaulicht (siehe Abbildung 28).

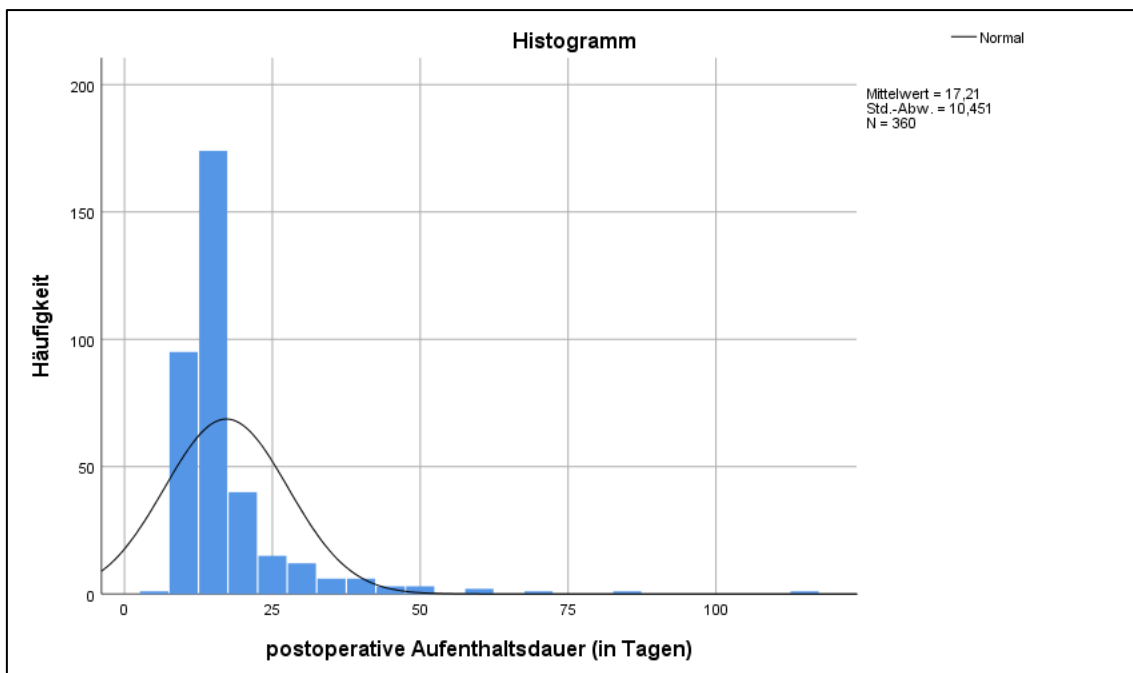


Abbildung 28: postoperative Aufenthaltsdauer (Histogramm)

Bei Betrachtung der einzelnen Wochentage zeigte sich eine relativ gleichmäßige Verteilung der Eingriffe mit geringer Häufung am Freitag (22,5% bzw. n= 81) und der geringsten Fallzahl am Donnerstag (n= 63 bzw. 17,5%). In Bezug auf die mittlere, postoperative Verweildauer waren lediglich geringe Unterschiede zu erkennen, wie in folgender Tabelle und Balkendiagramm dargestellt (siehe Abbildung 29 und 30).

Postoperative Aufenthaltsdauer			
Wochentag der Operation	N	% der Gesamtanzahl	Mittelwert (in Tagen)
Montag	72	20,0%	16,44
Dienstag	77	21,4%	16,48
Mittwoch	67	18,6%	18,31
Donnerstag	63	17,5%	17,56
Freitag	81	22,5%	17,41
Insgesamt	360	100,0%	17,21

Abbildung 29: postoperative Aufenthaltsdauer bezogen auf die einzelnen Wochentage (Tabelle)

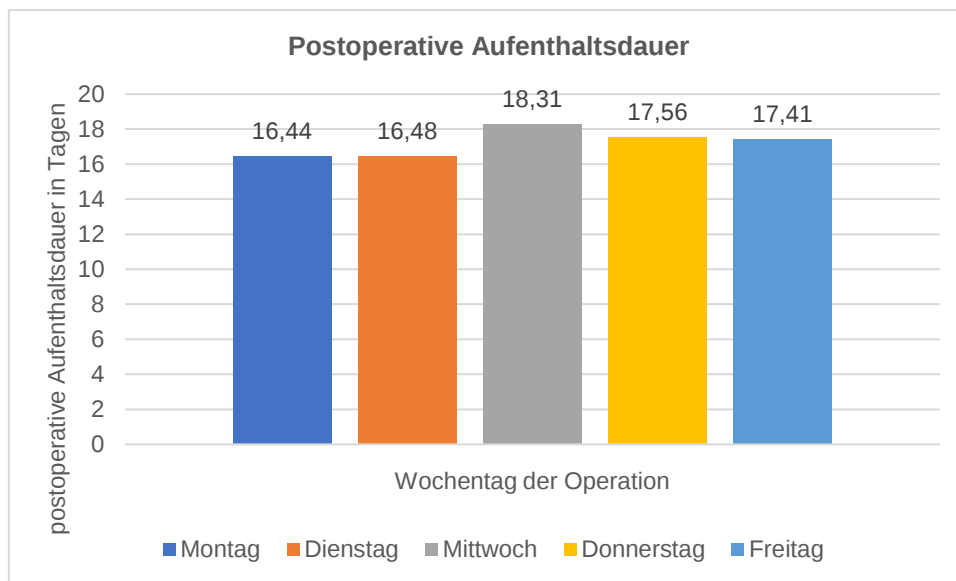


Abbildung 30: postoperative Aufenthaltsdauer bezogen auf die einzelnen Wochentage (Balkendiagramm)

Auch bei Betrachtung des dichotomen Modells waren die mittlere, postoperative Aufenthaltsdauer am ‚Wochenbeginn‘ (Montag/Dienstag) und in der ‚späten Woche‘ (Mittwoch - Freitag) nahezu identisch (siehe Abbildung 31).

Postoperative Aufenthaltsdauer (dichotome Darstellung)			
Wochentag der Operation	N	% der Gesamtanzahl	Mittelwert (in Tagen)
Montag / Dienstag	149	41,4%	16,46
Mittwoch - Freitag	211	58,6%	17,74
Insgesamt	360	100,0%	17,21

Abbildung 31: postoperative Aufenthaltsdauer (dichotome Darstellung)

Da die postoperative Aufenthaltsdauer keine Normalverteilung aufwies (Signifikanz im Kolmogorov-Smirnov-Test 0,00), führten wir im Anschluss einen Mann-Whitney-U-Test durch, welcher keinen signifikanten Unterschied der postoperativen Aufenthaltsdauer im

Vergleich der einzelnen Wochentage miteinander (Signifikanz jeweils $> 0,05$) und des ‚Wochenanfangs‘ mit der ‚späten Woche‘ (Signifikanz 0,363) aufzeigte (siehe Abbildung 32 bis 34).

Test auf Normalverteilung			
	Kolmogorov-Smirnov ^a		
	Statistik	df	Signifikanz
Wochentag der Operation	0,171	360	0,000
postoperative Aufenthaltsdauer (in Tagen)	0,267	360	0,000
a. Signifikanzkorrektur nach Lilliefors			

Abbildung 32: Test auf Normalverteilung

Mann-Whitney-U-Test: Signifikanzen bei Vergleich der einzelnen Wochentage der Operation miteinander					
	Montag	Dienstag	Mittwoch	Donnerstag	Freitag
Montag	X	0,569	0,823	0,675	0,251
Dienstag	0,569	X	0,915	0,874	0,213
Mittwoch	0,823	0,915	X	0,946	0,303
Donnerstag	0,675	0,874	0,946	X	0,297
Freitag	0,251	0,213	0,303	0,297	X

Abbildung 33: Mann-Whitney-U-Test

Ränge der postoperativen Aufenthaltsdauer bei dichotomer Darstellung des Wochentags der Operation				
		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
postoperative Aufenthaltsdauer (in Tagen)	Montag / Dienstag	149	186,39	27771,50
	Mittwoch - Freitag	211	176,34	37208,50
Asymptotische Signifikanz	0,363			

Abbildung 34: Ränge der postoperativen Aufenthaltsdauer (dichotome Darstellung)

Somit konnten wir auch hier keinen statistisch signifikanten Zusammenhang bezüglich der postoperativen Aufenthaltsdauer und dem Wochentag der Operation feststellen.

6.7 Postoperative Komplikationen

Bei Betrachtung der postoperativen Komplikationen, eingeteilt entsprechend der Clavien-Dindo-Klassifikation, zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich ihres Auftretens zu einem bestimmten Zeitpunkt der Woche (Signifikanz > 0,05). Zu erwähnen ist dennoch eine sichtliche Häufung (Signifikanz 0,059) von postoperativen Komplikationen bei Patienten, die an einem Donnerstag operiert wurden (siehe Abbildung 35 bis 37).

		Wochentag der Operation				
		Montag	Dienstag	Mittwoch	Donnerstag	Freitag
Komplikationen	Nein	39	45	37	28	48
	Ja	30	34	30	36	35
Gesamt		69	79	67	64	83
Signifikanz im Chi-Quadrat nach Pearson (einzelne Tage)		0,697	0,608	0,884	0,059	0,477
Gesamt:		0,452				

Abbildung 35: Assoziationen der postoperativen Komplikationen zu den einzelnen Wochentagen

		Wochentag der Operation (dichotome Darstellung)	
		Montag / Dienstag	Mittwoch-Freitag
Komplikationen	Nein	84	113
	Ja	64	101
Gesamt		148	214
Signifikanz im Chi-Quadrat nach Pearson (dichotome Darstellung)		0,458	

Abbildung 36: Assoziationen der postoperativen Komplikationen zu den Wochentagen (dichotome Darstellung)

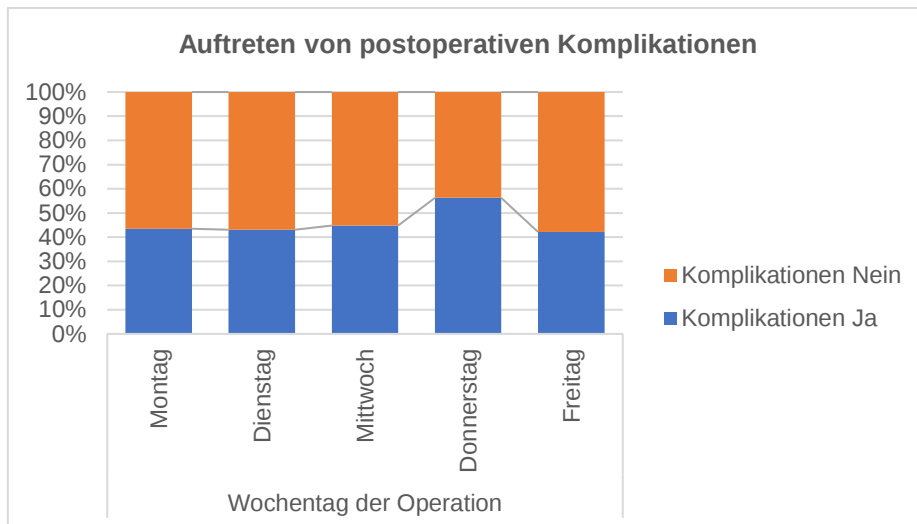


Abbildung 37: Auftreten von postoperativen Komplikationen an den einzelnen Wochentagen

Im Folgenden betrachteten wir die Verteilung der Komplikationsgrade, welche mittels der Clavien-Dindo-Klassifikation bestimmt wurden (siehe Abbildung 38 und 39).

Komplikationsgrade		
	Häufigkeit	Prozent
keine Komplikation	197	54,4
Grad I	43	11,9
Grad II	50	13,8
Grad IIIa	25	6,9
Grad IIIb	14	3,9
Grad IVa	18	5,0
Grad IVb	8	2,2
Grad V	7	1,9
Gesamt	362	100,0

Abbildung 38: Auftreten von postoperativen Komplikationen nach Schweregrad (Tabelle)

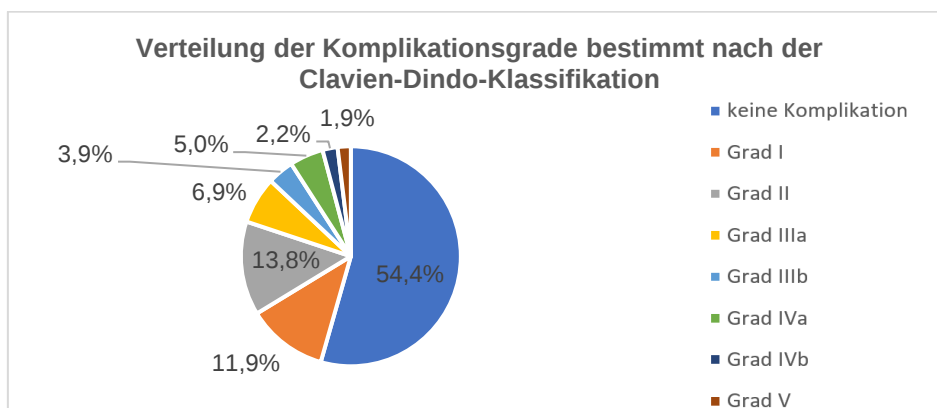


Abbildung 39: Auftreten von postoperativen Komplikationen nach Schweregrad (Tortendiagramm)

Abschließend findet sich in folgender Tabelle eine Übersicht über die einzelnen betrachteten Komplikationen, deren Zuteilung innerhalb der Clavien-Dindo-Klassifikation und die Häufigkeit ihres Auftretens (auch prozentual an den Gesamtkomplikationen) (siehe Abbildung 40).

Komplikation	Behandlung	N	Häufigkeit (in Prozent) (von n=362)
Grad I		93	26
Dysphagie	Diagnostik (ohne Intervention)	10	2,8
Diarrhö	symptomatische Therapie (z.B. medikamentös)	4	1,1
Übelkeit/Erbrechen	symptomatische Therapie (z.B. medikamentös)	18	5,0
Harnverhalt	Katheterisierung	4	1,1
Fieber u./o. erhöhte Entzündungsparameter	symptomatische Therapie (z.B. medikamentös)	14	3,9
Wundheilungsstörung	konservative Therapie (Verbandswechsel etc.)	17	4,7
Wundinfektion	Versorgung und ggf. Eröffnung (am Krankenbett)	1	0,3
Wunddehiszenz	Überwachung und konservative Versorgung (am Krankenbett)	2	0,6
Serom/Hämatom	Parazentese und Verband (am Krankenbett)	6	1,7
Hb-Abfall bzw. Anämie	keine Transfusion (ggf. Eisen-Substitution); Ursachen Diagnostik	5	1,4
Elektrolytstörung bzw. Hypokaliämie	regelmäßige Kontrollen, ggf. Substitution	4	1,1
Intermittierende HRST (ohne klinisches/diagnostisches Korrelat)	keine Therapie	1	0,3
Stimmbandlähmung	konservative Therapie	1	0,3
Neurologischer Schaden	keine Therapie	1	0,3
Exanthem	symptomatisch-medikamentöse Therapie	2	0,6
Konjunktivitis/Sicca-Syndrom	lokale Therapie (Augentropfen)	3	0,8

Grad II		113	31,6
Gastrointestinale Passagestörung	medikamentöse Therapie; ggf. Gastrografin-/ Magen-Darm-Passage	2	0,6
Anastomoseninsuffizienz	antibiotische Therapie; parenterale Ernährung	6	1,7
Fistel	antibiotische Therapie	2	0,6
Harnverhalt	medikamentöse Therapie	3	0,8
Fieber u./o. erhöhte Entzündungsparameter (ohne diagnostisches Korrelat)	antibiotische Therapie, prophylaktische Entfernung von einliegendem Fremdmaterial	18	5,0
Wundinfektion	antibiotische Therapie	1	0,3
Pneumonie	antibiotische Therapie	11	3,0
Harnwegsinfekt	antibiotische Therapie	12	3,3
Clostridium difficile Enteritis (CDAD)	antibiotische Therapie	5	1,4
Implantat Infektion (ZVK)	antibiotische Therapie und Fremdmaterialentfernung (ohne Lokalanästhesie)	5	1,4
Abdominelle Flüssigkeitsansammlung/Aszites	Diuretika u./o. antibiotische Therapie, Albuminsubstitution	2	0,6
Herzrhythmusstörungen	medikamentöse Therapie	5	1,4
Thromboembolisches Ereignis	Antikoagulation; ggf. antibiotische Therapie bei Superinfektion	15	4,2
Hb-Abfall bzw. Anämie	Bluttransfusionsbedürftig	10	2,8
Rezidivierende Hyperglykämien	Insulintherapie	1	0,3
Akutes Nierenversagen	medikamentös-konservative Therapie (keine Dialyse)	1	0,3
Durchgangssyndrom bzw. postoperatives Delir	medikamentöse Therapie	12	3,3
(Postoperativer) Katecholaminbedarf		2	0,6
Grad III		112	31,6
Grad IIIa		79	22,2
Anastomoseninsuffizienz	Drainage Anlage, EndoVAC oder endoluminaler Stent und weitere	9	2,5

	Wundversorgung ohne Allgemeinanästhesie		
Fistelbildung	Drainage Anlage ohne Allgemeinanästhesie	4	1,1
Intraabdomineller/-thorakaler Verhalt	Drainage Anlage ohne Allgemeinanästhesie	10	2,9
Wundheilungsstörung	VAC-Therapie	11	3,1
Wundschmerz	Periduralkatheteranlage unter Lokalanästhesie	1	0,3
Implantat Infektion (Port; endoluminaler Stent)	Entfernung unter Lokalanästhesie	2	0,6
Pleuraerguss	Drainage Anlage ohne Allgemeinanästhesie	32	8,8
Pneumothorax	Drainage Anlage ohne Allgemeinanästhesie	5	1,4
Herzrhythmusstörungen	elektrische Kardioversion/ Defibrillation; Schrittmacherimplantation	4	1,1
Blutung	Interventionell-radiologische Therapie	1	0,3
Grad IIIb		33	9,4
Anastomoseninsuffizienz	Intervention in Allgemeinanästhesie (Drainage; Reanastomosierung; Stent- Einlage)	10	2,8
Nekrose (des Interponates)	Intervention in Allgemeinanästhesie	2	0,6
Darmperforation (jenseits der Anastomose)	Intervention in Allgemeinanästhesie	1	0,3
Ileus	Intervention in Allgemeinanästhesie	1	0,3
Pankreatitis	Intervention in Allgemeinanästhesie	2	0,6
Wunddehiszenz	Intervention in Allgemeinanästhesie	8	2,2
Hämatothorax	Thorakotomie und Entlassung	2	0,6
Nachblutung	operative Revision	6	1,7
Neurologischer Schaden	operative Dekompression	1	0,3

Grad IV		47	13,2
Grad IVa		30	8,5
ICU Behandlung erforderlich	Überwachung	2	0,6
Anastomoseninsuffizienz	ICU nach vorheriger chirurgischer Intervention	6	1,7
Postoperative respiratorische Insuffizienz	ICU, Reintubation und Beatmung; ggf. Tracheotomie, sowie medikamentöse Therapie	12	3,3
Pneumonie	ICU, Intubation und Beatmung, antibiotische Therapie	4	1,1
Kardiovaskuläre Dekompensation	ICU, medikamentöse Therapie	2	0,6
Herzrhythmusstörungen	ICU, ggf. Kardioversion, medikamentöse Therapie	2	0,6
Blutung mit behandlungsbedürftiger Komplikation	ICU, Katecholaminbedarf	1	0,3
Apoplex	ICU, medikamentöse Therapie und Rehabilitation	1	0,3
Grad IVb		17	4,7
Multiorganversagen	ICU, Intubation und Beatmung; medikamentöse Therapie	1	0,3
" mit Sepsis	ICU, Intubation und Beatmung; medikamentöse Therapie	7	1,9
" mit Anastomoseninsuffizienz + Sepsis	ICU, Intubation und Beatmung; medikamentöse Therapie	6	1,7
kardiopulmonale Dekompensation	Reanimation	3	0,8
Grad V (bzw. Tod des Patienten)		7	1,9

Abbildung 40: Einzelne postoperative Komplikationen und Häufigkeit ihres Auftretens (Tabelle)

7 Diskussion

7.1 Erläuterung der relevanten Ergebnisse

In dieser monozentrischen Studie konnten wir keinen Einfluss des Wochentages der Operation auf das Outcome der Magenkarzinompatienten nach Gastrektomie feststellen. Zudem zeigte sich weder ein Zusammenhang zwischen der Kurzzeit-Sterblichkeit (short-term Outcome) oder dem Gesamtüberleben (OS bzw. absolute Überlebensrate) und dem Wochentag der Operation, noch hinsichtlich der weiteren Parameter, die zur Bewertung des chirurgischen Outcomes zu Rate gezogen wurden (R0- Resektionsrate und Anzahl der entfernten Lymphknoten).

Auch die darauffolgende nähere Betrachtung der postoperativen Aufenthaltsdauer und Komplikationen wies nicht auf einen Zusammenhang mit dem Tag der Gastrektomie hin, wenngleich eine erhöhte Rate an Komplikationen nach einer Operation am Donnerstag nachzuweisen war.

7.2 Einzigartigkeit bzw. Relevanz der Arbeit

Bisher liegen nur wenige Studien (alle aus dem Jahr 2017, wie auch unsere Veröffentlichung) vor, welche die Auswirkung des Wochentages der Operation (Gastrektomie) bei Magenkarzinompatienten untersuchen (Lagergren et al. [Schweden], Visser et al. [Niederlande] und Li et al. [China]) [50, 55, 92]. Deren Prognose ist nach wie vor schlecht. Daher erscheint es bedeutsam, mit den durchgeführten Analysen weitere Erkenntnisse über beeinflussbare Faktoren zu erlangen, welche Auswirkungen auf das Überleben der Patienten haben könnten. Zudem wurde keine dieser Studien an einem deutschen Kollektiv durchgeführt, sodass die analysierten Daten unseres „Exzellenzzentrum für Eingriffe im Bereich des oberen Gastrointestinaltraktes“ einer deutschen Universitätsklinik einen zusätzlichen Informationsgewinn und entsprechenden Mehrwert darstellen.

7.3 Limitationen der Studie

Die bedeutenden Limitationen dieser Studie sind das monozentrische, retrospektive Studiendesign, welches das Vorliegen uneinheitlicher Daten bezüglich des Gesundheitszustandes und der Komorbiditäten der einzelnen Patienten bedingt, welche somit mögliche Störfaktoren darstellen.

Zu den 4 üblichen Bedenken bei diesem Studiendesign gehören das Selektionsbias, fehlerhafte Klassifikation, Verwechslungen und Verlust des Follow-ups. [48, 49]

Dem wurde versucht entgegenzuwirken, indem das Patientenkollektiv aus einer kontinuierlich weitergeführten bzw. aktualisierten Datenbank mit allen (gastrektomierten) Magenkarzinompatienten unserer Klinik entnommen wurde. Zudem verfügt die Studie über eine ausreichend große Patientenzahl ($n = 460$). Auch stellen das untersuchte Outcome und der Tag der Operation konkrete Fakten und Zeitpunkte dar, die retrospektiv eindeutig nachvollziehbar sind. Dennoch können potenzielle Störfaktoren nie ausgeschlossen werden. Deshalb versuchten wir diese zu minimieren, indem wir weitere Parameter, wie ergänzende Messgrößen des Outcomes (R0-Resektionsrate, Anzahl der resezierten Lymphknoten) in unsere Betrachtungen miteinbezogen.

Die Länge des betrachteten Studienzeitraums kann ebenfalls einen potenziellen Störfaktor darstellen, da sich die Therapie des Magenkarzinoms im Verlauf veränderte [2, 8, 14, 100]. So erhielt nur ein Teil der Patienten eine präoperative, onkologische Therapie (CT/RCT), deren Schemata sich ebenfalls mit der Zeit veränderten. Auch ist eine Verlagerung des Eingriffes in spezialisierte Zentren, welche zu einer Varianz der Fallzahlen in der betrachteten Zeitspanne führte, als beeinflussender Faktor denkbar.

Da diese Entwicklungen jedoch keinen direkten Einfluss auf die Wahl des Wochentages der Operation nehmen, konnten wir diese vernachlässigen.

Aufgrund des Umstandes, dass in Deutschland z.T. die Möglichkeit der individuellen Wahl des Operators („Spezialisten“) besteht, ist auch dies als möglicher Störfaktor zu werten, da einige Chirurgen ggf. an ausgewählten Wochentagen operieren (z.B. bedingt durch die jeweiligen Sprechstundenzeiten).

An unserer Klinik verteilten sich die erfahrenen Operateure gleichmäßig auf die Wochentage, sodass dieser Umstand in unserer Studie zu keiner Beeinflussung der Ergebnisse führte.

Letztlich können alle möglichen Störfaktoren nur durch eine umfangreiche, großvolumige landesweite Studie oder durch ein prospektives Studiendesign ausgeglichen werden.

7.4 Mögliche Einflussfaktoren des Outcomes

7.4.1 Wochentag der Operation

Wie bereits andere Studien, die den Einfluss des Wochentages der Operation im Bereich der Tumorchirurgie oder bei anderen spezifischen Eingriffen (s.u.) untersuchten, kamen wir zu dem Schluss, dass auch im Bereich der Magenkarzinomchirurgie jeder Tag der Woche (das Wochenende ausgenommen) zu der Durchführung einer Gastrektomie empfohlen werden kann.

Die bisherige Literatur zu diesem Thema weist jedoch eine starke Heterogenität der Ergebnisse auf.

So fand sich in einer der ersten Studien zu diesem Thema mit einem großen Patientenkollektiv (n= 188 212), die 2007 von Zare et al. veröffentlicht wurde, in der „floor-group“ (n= 89 786) eine erhöhte 30-Tage Mortalität bei freitags elektiv Operierten verglichen mit montags bis mittwochs. Hierbei wurden elektive Eingriffe unterschiedlichster Art in die Studie miteinbezogen. [103]

Die ebenfalls, vielfach zitierte Studie aus Großbritannien von Aylin et al. 2013 (n= 4 133 346) kam zu einem ähnlichen Schluss. Hier zeigte sich ein signifikanter Anstieg der 30-Tage Mortalität im Laufe der Woche. Verglichen mit einem an einem Montag operierten Patienten (elektive Eingriffe unterschiedlicher Art) war die angepasste Sterbewahrscheinlichkeit bei an einem Freitag oder am Wochenende operierten Personen 44% bzw. 82% höher. [5]

Aktuellere Veröffentlichungen kamen zu folgenden Ergebnissen. So zeigte sich in der schwedischen Studie der Arbeitsgruppe Lagergren et al. (Ann Surg 2016) [48] ein erhöhtes Langzeit-Überleben bei Patienten mit Ösophaguskarzinom, die am ‚Wochenanfang‘ (Montag/Dienstag) ösophagektomiert wurden. Zwar konnte kein Unterschied hinsichtlich des Re-Operationsrisikos oder der 30-Tage-Mortalität festgestellt werden (Lagergren et al. BJM 2016) [49], dennoch sprachen sich die Autoren im Falle der weiteren Bestätigung dieser Ergebnisse für die Durchführung der Operation am ‚Wochenanfang‘ aus. [48, 49]

Im Folgenden untersuchte die gleiche Arbeitsgruppe die Auswirkungen des Wochentages der Operation auf die krankheitsspezifische und allgemeine Mortalität bei allen Haupttumorgruppen (Ösophagus-/Magen-, Leber-/Pankreas-/Gallengangs-, Kolon-/Rektum-, Kopf-/Hals-, Schilddrüsen-, Brust-, Lungen-, Nieren-/Blasen-, Prostata-, Oval-/Uteruskarzinom), bei denen der chirurgische Eingriff einen zentralen Bestandteil der Therapie darstellt. Dabei zeichnete sich eine Zunahme der Mortalität nach stattgehabter Operation an einem Freitag im Vergleich zu Montag bei allen Tumoren des Gastrointestinaltraktes ab. Für Tumoren, die außerhalb des Gastrointestinaltraktes lagen, konnte dieser Zusammenhang nicht nachgewiesen werden. [50]

Im Jahr 2016 veröffentlichte die Arbeitsgruppe Visser et al. eine vergleichbare Studie zum Ösophaguskarzinom, welche die Ergebnisse der schwedischen Kohortenstudie nicht bestätigen konnte. Sowohl die ebenso untersuchte postoperative 30-Tage Mortalität und das OS (overall survival), als auch weitere Outcome-Parameter, wie die

Anzahl der resezierten Lymphknoten und die R0-Resektionsraten unterschieden sich nicht im Laufe der Woche, weder bei Betrachtung der einzelnen Tage noch in der dichotomen Darstellung. [93]

Auch in der darauffolgenden Studie dieser Forschungsgruppe zur Gastrektomie bei Patienten mit Magenkarzinom zeigten sich keine Unterschiede bezüglich des short-term Outcomes (30- / 90-Tage Mortalität), des OS und der R0-Resektionsrate. [92]

In der ebenfalls 2017 von Li et al. veröffentlichten chinesischen Studie zu dieser Materie fanden sich hingegen mehr postoperative Komplikationen und ein schlechteres Longterm-Survival bei Patienten, die in der ‚späten Woche‘ (Mittwoch bis Freitag) operiert wurden. [55]

7.4.2 perioperative Einflussfaktoren

Zur Unterstützung unserer Ergebnisse zogen wir den präoperativen BMI und den vorliegenden ASA-Score als weitere Parameter zur Einschätzung des operativen Risikos heran. Zudem betrachteten wir die Erfahrung des Operators als weiteren Einflussfaktor.

7.4.2.1 BMI

Wie bereits in verschiedenen Studien gezeigt, stellt der BMI einen unabhängigen Prognosefaktor dar. Dabei ist bei Patienten, die sich einem tumorchirurgischen Eingriff unterziehen, ein hoher BMI ($\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$), im Vergleich zu Normalgewichtigen, mit mehr schwerwiegenden postoperativen Komplikationen assoziiert. [89] Andere Autoren stellten ein sogenanntes „Adipositas Paradoxon“ („obesity paradox“) fest, welches beschreibt, dass ein hoher BMI zwar mit einem höheren Risiko für leichtgradige postoperative Komplikationen verbunden ist, diese Patienten jedoch im Vergleich zu Normalgewichtigen einen Überlebensvorteil aufweisen. [66] Dieser Effekt konnte auch bei Magenkarzinompatienten nach Gastrektomie beobachtet werden. [13]

Zudem wiesen übergewichtige Patienten ein erhöhtes Risiko für Wundinfektionen und intraabdominelle Infektionen unabhängig von der Art des Eingriffs (laparoskopisch oder offen) auf. So ist der Eingriff aufgrund der häufig durch Übergewicht bedingten Folgeerkrankungen, die das Operations- und Narkoserisiko vergrößern, erschwert. Des Weiteren erhöhen sich die technische Schwierigkeit und die Dauer der Operation durch die größere Menge an viszeralem Fett, da intraabdominelle Strukturen schlechter aufgefunden werden können. [99, 104] Aus diesem Grund konnten bei diesen Patienten weniger Lymphknoten reseziert werden, was bekanntlich das Outcome beeinträchtigen kann. [51, 90]

In der Gesamtbetrachtung konnte in Bezug auf das chirurgische Outcome der Patienten dennoch bisher keine negative Auswirkung eines erhöhten BMIs nachgewiesen werden. [99, 104]

Andere Studienresultate zeigten, dass auch Patienten mit einem niedrigen BMI ($<18,5 \text{ kg/m}^2$), als Zeichen eines (oft gesundheitlich bedingt) verminderten Ernährungszustand, ein erhöhtes Operationsrisiko aufweisen und vermehrt postoperative Komplikationen erleiden. Ein vermindertes Outcome konnte jedoch nur vereinzelt in Studien festgestellt werden. [13, 18]

Gegenstand aktueller Diskussionen ist die Bedeutung des BMIs als Maßeinheit, da dieser aufgrund der Art seiner Berechnungen nur begrenzt Aufschluss über die Menge an tatsächlich vorhandenem viszeralem Fett gibt, welches letztlich den das operative Outcome beeinflussenden Faktor darstellt.

In der aktuellen Literatur wird daher mit der Möglichkeit der direkten Bestimmung der Menge an viszeralem Fett mittels CT-Untersuchung ein präziserer Parameter vorgestellt, da die Verteilung des Fettes insbesondere bei laparoskopischen Eingriffen Einfluss auf die Beurteilung der Operationsschwierigkeit hat. So erlaubt ein präoperativer CT-Scan eine genaue Messung der für die Operation relevanten viszeralen Fettbereiche (VFA = visceral fat areas). [80, 101]

Aufgrund der einfachen, non-invasiven und kostengünstigen Handhabung dient der BMI jedoch weiterhin als Mittel der Wahl zur Einschätzung.

In unserer Studie zeigte sich eine gleichmäßige Verteilung der BMI-Werte der Patienten über die Woche hinweg, weshalb wir von keiner Beeinflussung unserer Ergebnisse bezüglich des Wochentages der Operation und dem Outcome der Patienten ausgehen können.

7.4.2.2 ASA

Die ASA-Klassifikation ist ein weit verbreitetes Mittel zur präoperativen Einschätzung des körperlichen Zustandes chirurgischer Patienten und steht in direkter Verbindung zu deren Vorerkrankungen. Sie wird vielfach in Studien verwendet, da der Score regelhaft durch den Anästhesisten erhoben und gut dokumentiert wird. Aus diesem Grunde bedienten auch wir uns seiner, um die Komorbiditäten der Patienten als möglichen Einflussfaktor in unseren Analysen zu berücksichtigen.

Hierbei zeigte sich eine gleichmäßige Verteilung an den verschiedenen Wochentagen, sodass wir auch diese als Störfaktor ausschließen konnten.

7.4.2.3 Erfahrung des Chirurgen

Themenverwandte Studien beschäftigten sich zudem mit einem weiteren Parameter: der Erfahrung des Operators und deren Abhängigkeit vom Wochentag. Da neben der Arbeitsbelastung des Chirurgen auch seine Erfahrung Auswirkungen auf die Rate der postoperativen Komplikationen und das Outcome der Patienten hat, banden wir diesen Faktor ebenfalls in unsere Analysen mit ein, um einen weiteren möglichen Störfaktor identifizieren zu können. [59, 81]

In unserem Kollektiv konnte eine gleichmäßige Kompetenzverteilung über die Wochentage hinweg nachgewiesen werden, sodass auch die Erfahrung des Operators als Variable keinen Einflussfaktor in unserer Analyse darstellte.

Anders verhielt es sich in vorangegangenen Studien, wie beispielsweise der von Dubois et al. und in der von Lagergren et al. (2017). Hier zeigte sich eine ungleiche Distribution der erfahrenen bzw. unerfahrenen Operateure auf die verschiedenen Zeitpunkte der Woche. [16, 50]

Eine Begründung hierfür wäre, dass die erfahrenen Chirurgen aufgrund ihrer Sprechstundenzeiten zumeist an ausgewählten Wochentagen operieren.

Die Autoren der Studie von Ruiz et al. 04-16 kamen zu dem Schluss, dass die Erfahrung des Operators, gemessen an seinen Dienstjahren, keinen Einfluss auf die 30-Tage Mortalität nach elektiven Eingriffen (bei Betrachtung in Bezug auf den Wochentag der Operation) hat. Zwar war das Erfahrungslevel freitags am geringsten, was jedoch aus Sicht der Autoren keine Auswirkung auf das Outcome der Patienten hat. [79]

7.4.3 Postoperativer Verlauf

Darüber hinaus haben wir die postoperative Verweildauer und Komplikationen als weitere Parameter des Outcomes beobachtet.

Da schwerwiegende Komplikationen nach chirurgischen Eingriffen insbesondere innerhalb der ersten 48 Stunden auftreten, betrifft die postoperative Versorgung am Wochenende ebensolche Patienten, die gen Ende der Arbeitswoche operiert wurden. [78] Einschränkungen in der Verfügbarkeit von Untersuchungen, reduziertes (ggf. weniger erfahrenes) ärztliches und pflegerisches Personal am Wochenende kommen daher als mögliche Gründe für ein schlechteres Outcome dieser Patienten in Betracht.

Dieser Effekt wurden bei Patienten mit Kolonkarzinom näher untersucht, unter denen postoperativ ein einheitliches Versorgungsprogramm (ERAS = Enhanced Recovery After

Surgery) angewandt wurde. In einer vorangegangenen Studie zeigte sich bereits, dass die Anwendung dieses Programms zu geringeren Komplikationsraten, einer kürzeren Dauer des Aufenthaltes und niedrigeren Kosten führte. [31] Hinsichtlich des klinischen Outcomes zeigte sich kein Unterschied bezüglich des Tages der Operation, bei lediglich geringfügig erniedrigter Einhaltungsrates des Protokolls bei Patienten, die an einem Donnerstag oder Freitag operiert wurden (78% vs. 76%). Dies weist auf keine schlechtere Versorgung am Wochenende hin. Auch bei Vergleich der postoperativen Komplikationen und der Dauer des Aufenthaltes zeigten sich keine Unterschiede. [78]

7.4.3.1 Aufenthaltsdauer

In einigen orthopädischen Studien hingegen konnte eine Verlängerung der Dauer des postoperativen Aufenthaltes nach Eingriffen in der ‚späten Woche‘ beobachtet werden. [44, 68] Auch Studien zu anderen elektiven Eingriffen kamen zu diesem Schluss. [16, 35] Da jedoch ebenso Daten vorliegen, die diesen Effekt nicht nachweisen konnten, ist dieser Zusammenhang noch nicht eindeutig belegt. [78]

Die postoperative Aufenthaltsdauer unserer Patienten differierte nicht im Verlauf der Woche. Daher schien auch diese nicht durch den Wochentag der Operation beeinflusst zu sein. Im Mittel betrug die postoperative Verweildauer unserer Patienten 17,21 Tage (95% Konfidenzintervall 16,13-18,29). Damit liegt diese knapp unter der im Fallpauschalen-Katalog der G-DRG aufgeführten Aufenthaltsdauer nach Gastrektomie (Mittelwert 17,6; untere bzw. obere Grenzverweildauer 5 bzw. 33 Tage), was darauf hindeutet, dass i.d.R. wenige schwere Komplikationen auftraten, die den Aufenthalt verlängern und zugleich keine sog. „blutigen Entlassungen“ erfolgten. Des Weiteren bedeutet das Einhalten der für die Fallpauschale definierten mittleren Verweildauer, dass die Versorgung in diesem Fall wirtschaftlich war. [36]

7.4.3.2 postoperative Komplikationen / Clavien-Dindo-Klassifikation

Die Dauer des Aufenthaltes verlängert sich insbesondere mit Auftreten und steigendem Schweregrad von postoperativen Komplikationen, sodass wir auch diese näher betrachtet haben. [42]

In der Studie von Li et al. zeigte sich ein Anstieg der postoperativen Komplikationen im Laufe der Woche und eine Konzentration der schweren Komplikationen auf am Donnerstag und Freitag Operierte. Unabhängig vom Wochentag hatten Patienten mit postoperativen Komplikationen eine schlechtere Prognose, sodass diese als unabhängiger Risikofaktor beschrieben wurden. [55]

Auch in unserer Analyse war eine Häufung von Komplikationen bei Patienten, die an einem Donnerstag operiert wurden, zu erkennen. Diese war jedoch mit $p=0,059$ nicht signifikant. Zudem sei erwähnt, dass der Donnerstag mit 64 Operierten die geringste Fallzahl aufweist. Bei freitags Operierten konnten wir dies nicht beobachten. Daher schlussfolgerten wir, dass sich die Wahl des Operationstages auch in Bezug auf das Auftreten von postoperativen Komplikationen nicht relevant auswirkt.

Die möglichen Ursachen für ein schlechteres Outcome bzw. höhere Komplikationsraten bei Patienten, die in der ‚späten Woche‘ operiert wurden, sind vielfältig. So stehen neben den oben bereits diskutierten Gründen zunehmende Erschöpfung bei gesteigerter Arbeitsbelastung (insbesondere in der Allgemeinchirurgie, aufgrund zahlreicher, anstrengender Bereitschaftsdienste mit nächtlichen Operationen) und abnehmender Aufmerksamkeit des Chirurgen im Laufe der Woche im Raum. Da es sich bei tumorchirurgischen Eingriffen, insbesondere der Gastrektomie, um komplexe und anspruchsvolle Operationen mit langer Dauer handelt, kommt diesen Faktoren eine besondere Bedeutung zu. Hierfür spricht die gefundene stärkere Assoziation zu Chirurgen, die viele derartige Operation in der Woche durchführen („high volume surgeons“). [49]

Weitere diskutierte Gründe sind eine schlechtere Krankenversorgung am Wochenende, wogegen jedoch die Ergebnisse von Lagergren et al. (2017) sprechen, da dieser Effekt nach anderen Eingriffen nicht nachweisbar war. [5, 50, 103]

Eine andere Theorie besteht in der Annahme, dass Patienten mit vielen (teils zuvor unbekannten) Komorbiditäten vermehrt am Wochenende operiert werden, da sich aufgrund der Notwendigkeit der präoperativen Abklärung der Eingriff verzögert. Jedoch wurde dies in bisherigen Studien nicht bestätigt. [50]

7.5 Ausblick

Eine wesentliche Zielsetzung der Arbeit ergab sich aus dem Bestreben Faktoren zu finden, die zum einen leicht beeinflussbar sind, zum anderen aber einen eindeutig positiven Effekt auf das Outcome der Magenkarzinompatienten haben.

Unter der Hypothese, dass der Wochentag der Gastrektomie einen Einfluss auf das Outcome der Patienten habe, wäre eine entsprechende Umstrukturierung des Klinikablaufs, wie die Durchführung bestimmter Operationen an ausgewählten Wochentagen, eine effektive Maßnahme zur Prognoseverbesserung.

Angesichts der ermittelten Ergebnisse lässt sich für unser Institut kein Einfluss des Wochentages der Gastrektomie auf das Outcome von Patienten mit Magenkarzinom nachweisen. Weder bzgl. allgemeiner Patientendaten (Alter, Geschlecht), klinischer oder histopathologischer Angaben (CT/RCT, TNM-Kategorie, Typ nach Laurén), Resektionskategorie (Art der Operation, R-Kategorie) noch hinsichtlich des präoperativen Operationsrisikos (ASA, BMI) oder der Erfahrung des Chirurgen ließ sich eine ungleiche Verteilung im Laufe der Woche erkennen. Die abschließende Betrachtung dieser Ergebnisse lässt darauf schließen, dass durch eine entsprechende Umstrukturierung der Abläufe an unserer Klinik keine Verbesserung der Prognose der Patienten zu erwarten ist.

Auch im postoperativen Verlauf (Aufenthaltsdauer, Komplikationen) zeigte sich keine signifikante Assoziation zu bestimmten Wochentagen. Zwar stach der Donnerstag mit der geringsten Fallzahl und einer Häufung von postoperativen Komplikationen heraus, jedoch messen wir diesem scheinbaren Zusammenhang aufgrund der mangelnden Signifikanz keinen klinisch-praktischen Wert bei.

Da sich das Outcome und seine weiteren Messgrößen (R0-Resektionsrate, Anzahl der resezierten Lymphknoten) gleichmäßig über die Wochentage hinweg verteilen und auch die betrachteten potentiellen Einflussfaktoren im Laufe der Woche nicht differieren, zeigte sich an unserem Institut eine gleichbleibende Qualität der Operation und der Versorgung an jedem Tag der Woche.

Unter dem Aspekt, dass der Wochentag der Operation nach unseren Ergebnissen keine Auswirkung auf das Outcome hat, liegt die Aufgabe der weiteren Forschungen darin, andere mögliche Einflussfaktoren zu eruieren, um die Prognose der Magenkarzinompatienten zu verbessern. Ein möglicher Ansatz wäre die Einführung eines Früherkennungsprogramms, wie es in anderen Ländern (wie Japan oder Korea mit erheblich höheren Inzidenzraten der Erkrankung) üblich ist. Durch solche Screenings können die Tumoren in früheren Stadien diagnostiziert und behandelt werden, was das Überleben der Patienten deutlich steigern könnte.

Aufgrund der obengenannten Limitationen dieser retrospektiven, monozentrischen Studie erscheinen weitere Analysen – am besten im Rahmen einer großen, landesweiten Studie mit prospektivem Studiendesign – sinnvoll, damit bei Bestätigung unsere Ergebnisse entsprechende Empfehlungen Einzug in die Leitlinien finden.

8 Literaturverzeichnis

- [1] Al-Batran, S.-E., Hofheinz, R. D., Pauligk, C., Kopp, H.-G., Haag, G. M., Luley, K. B., Meiler, J., Homann, N., Lorenzen, S., Schmalenberg, H., Probst, S., Koenigsmann, M., Egger, M., Prasnikar, N., Caca, K., Trojan, J., Martens, U. M., Block, A., Fischbach, W., Mahlberg, R., Clemens, M., Illerhaus, G., Zirlik, K., Behringer, D. M., Schmiegel, W., Pohl, M., Heike, M., Ronellenfitsch, U., Schuler, M., Bechstein, W. O., Königsrainer, A., Gaiser, T., Schirmacher, P., Hozaeel, W., Reichart, A., Goetze, T. O., Sievert, M., Jäger, E., Mönig, S., and Tannapfel, A. 2016. Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4-AIO): results from the phase 2 part of a multicentre, open-label, randomised phase 2/3 trial. *The Lancet Oncology* 17, 12, 1697–1708.
- [2] Al-Batran, S.-E., Homann, N., Pauligk, C., Goetze, T. O., Meiler, J., Kasper, S., Kopp, H.-G., Mayer, F., Haag, G. M., Luley, K., Lindig, U., Schmiegel, W., Pohl, M., Stoehlmacher, J., Folprecht, G., Probst, S., Prasnikar, N., Fischbach, W., Mahlberg, R., Trojan, J., Koenigsmann, M., Martens, U. M., Thuss-Patience, P., Egger, M., Block, A., Heinemann, V., Illerhaus, G., Moehler, M., Schenk, M., Kullmann, F., Behringer, D. M., Heike, M., Pink, D., Teschendorf, C., Lühr, C., Bernhard, H., Schuch, G., Rethwisch, V., Weikersthal, L. F. von, Hartmann, J. T., Kneba, M., Daum, S., Schulmann, K., Weniger, J., Belle, S., Gaiser, T., Oduncu, F. S., Güntner, M., Hozaeel, W., Reichart, A., Jäger, E., Kraus, T., Mönig, S., Bechstein, W. O., Schuler, M., Schmalenberg, H., and Hofheinz, R. D. 2019. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *The Lancet* 393, 10184, 1948–1957.
- [3] American Cancer Society, I. 2015. *Global Cancer Facts & Figures 3rd Edition*. <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/global-cancer-facts-and-figures/global-cancer-facts-and-figures-3rd-edition.pdf> (Zuletzt abgerufen am 29.07.2019).
- [4] ASA House of Delegates/Executive. 2014. *ASA Physical Status Classification System*. <https://www.asahq.org/standards-and-guidelines/asa-physical-status-classification-system> (Zuletzt abgerufen am 22.09.2020).
- [5] Aylin, P., Alexandrescu, R., Jen, M. H., Mayer, E. K., and Bottle, A. 2013. Day of week of procedure and 30 day mortality for elective surgery: retrospective analysis of hospital episode statistics. *BMJ (Clinical research ed.)* 346, f2424.
- [6] Badgwell, B., Blum, M., Das, P., Estrella, J., Wang, X., Ho, L., Fournier, K., Royal, R., Mansfield, P., and Ajani, J. 2017. Phase II Trial of Laparoscopic Hyperthermic Intraperitoneal Chemoperfusion for Peritoneal Carcinomatosis or Positive Peritoneal Cytology in Patients with Gastric Adenocarcinoma. *Annals of surgical oncology* 24, 11, 3338–3344.
- [7] Bandurski, R., Gryko, M., Kamocki, Z., Okulczyk, B., Zaręba, K., Piotrowski, Z., and Kędra, B. 2011. Double tract reconstruction (DTR) - an alternative type of digestive tract reconstructive procedure after total gastrectomy - own experience. *Polski przegląd chirurgiczny* 83, 2, 70–75.

- [8] Bang, Y.-J., van Cutsem, E., Feyereislova, A., Chung, H. C., Shen, L., Sawaki, A., Lordick, F., Ohtsu, A., Omuro, Y., Satoh, T., Aprile, G., Kulikov, E., Hill, J., Lehle, M., Rüschoff, J., and Kang, Y.-K. 2010. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet* 376, 9742, 687–697.
- [9] Barbour, A. P., Rizk, N. P., Gerdes, H., Bains, M. S., Rusch, V. W., Brennan, M. F., and Coit, D. G. 2007. Endoscopic ultrasound predicts outcomes for patients with adenocarcinoma of the gastroesophageal junction. *Journal of the American College of Surgeons* 205, 4, 593–601.
- [10] Berlth, F., Bollschweiler, E., Drebber, U., Hoelscher, A. H., and Moenig, S. 2014. Pathohistological classification systems in gastric cancer: diagnostic relevance and prognostic value. *World journal of gastroenterology* 20, 19, 5679–5684.
- [11] Berlth, F., Messerle, K., Plum, P. S., Chon, S.-H., Ambüren, J. von, Hohn, A., Dübbers, M., Bruns, C. J., Mönig, S. P., Bollschweiler, E., Hölscher, A. H., and Alakus, H. 2018. Impact of the Weekday of Surgery on Outcome in Gastric Cancer Patients who Underwent D2-Gastrectomy. *World journal of surgery* 42, 6, 1811–1818.
- [12] Bosman, F. T., Ed. 2010. *WHO classification of tumours of the digestive system. Reflects the views of a working group that convened for an editorial and consensus conference at the International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon, December 10 - 12, 2009 ; third volume of the 4th edition of the WHO series on histological and genetic typing of human tumours*. World Health Organization classification of tumours 3 (der 4. ed.). IARC, Lyon.
- [13] Chen, H.-N., Chen, X.-Z., Zhang, W.-H., Yang, K., Chen, X.-L., Zhang, B., Chen, Z.-X., Chen, J.-P., Zhou, Z.-G., and Hu, J.-K. 2015. The Impact of Body Mass Index on the Surgical Outcomes of Patients With Gastric Cancer: A 10-Year, Single-Institution Cohort Study. *Medicine* 94, 42, e1769.
- [14] Cunningham, D., Allum, W. H., Stenning, S. P., Thompson, J. N., van de Velde, C. J. H., 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, T. P. 2006. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *The New England journal of medicine* 355, 1, 11–20.
- [15] Dikken, J. L., van Sandick, J. W., Maurits Swellengrebel, H. A., Lind, P. A., Putter, H., Jansen, E. P. M., Boot, H., van Grieken, N. C. T., van de Velde, C. J. H., Verheij, M., and Cats, A. 2011. Neo-adjuvant chemotherapy followed by surgery and chemotherapy or by surgery and chemoradiotherapy for patients with resectable gastric cancer (CRITICS). *BMC cancer* 11, 329.
- [16] Dubois, L., Vogt, K., Vinden, C., Winick-Ng, J., McClure, J. A., Roshanov, P. S., Bell, C. M., and Garg, A. X. 2017. Association between day of the week of elective surgery and postoperative mortality. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* 189, 8, E303-E309.
- [17] Ejaz, A., Spolverato, G., Kim, Y., Poultsides, G. A., Fields, R. C., Bloomston, M., Cho, C. S., Votanopoulos, K., Maithel, S. K., and Pawlik, T. M. 2015. Impact of body mass index on perioperative outcomes and survival after resection for gastric cancer. *The Journal of surgical research* 195, 1, 74–82.

- [18] Ejaz, A., Spolverato, G., Kim, Y., Poultides, G. A., Fields, R. C., Bloomston, M., Cho, C. S., Votanopoulos, K., Maithel, S. K., and Pawlik, T. M. 2015. Impact of body mass index on perioperative outcomes and survival after resection for gastric cancer. *The Journal of surgical research* 195, 1, 74–82.
- [19] Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F. 2018. *Global Cancer Observatory: Cancer Today - Inzidenzen und Mortalitätsraten weltweit nach Regionen sortiert (Stand 2018) (Balkendiagramm)*. http://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars?v=2018&mode=population&mode_population=regions&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=7&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=20&group_cancer=0&include_nmsc=0&include_nmsc_other=1&type_multiple=%257B%2522inc%2522%253Atrue%252C%2522mort%2522%253Atrue%252C%2522prev%2522%253Afalse%257D&orientation=vertical&type_sort=0&type_nb_items=%257B%2522top%2522%253Atrue%252C%2522bottom%2522%253Afalse%257D&population_group_globocan_id=. (Zuletzt abgerufen am 22.09.2019).
- [20] Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F. 2018. *Global Cancer Observatory: Cancer Today - Magenkarzinom Inzidenzen weltweit (Stand 2018)*. http://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map?v=2018&mode=population&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=7&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=5&group_cancer=0&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1&projection=natural-earth&color_palette=default&map_scale=quantile&map_nb_colors=5&continent=0&rotate=%255B10%252C0%255D. (Zuletzt abgerufen am 22.09.2019).
- [21] Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F. 2018. *Global Cancer Observatory: Cancer Today - Magenkarzinom Mortalitätsraten weltweit (Stand 2018)*. http://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map?v=2018&mode=population&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=7&type=1&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=5&group_cancer=0&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1&projection=natural-earth&color_palette=default&map_scale=quantile&map_nb_colors=5&continent=0&rotate=%255B10%252C0%255D. (Zuletzt abgerufen am 22.09.2019).
- [22] Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F. 2018. *Global Cancer Observatory: Cancer Today*. <https://gco.iarc.fr/today> (Zuletzt abgerufen am 22.09.2019).
- [23] Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F. 2018. *Global Cancer Observatory: Cancer Today. Cancer fact sheets - Stomach (C16)*. <https://gco.iarc.fr/today> (Zuletzt abgerufen am 29.07.2019).
- [24] Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F. 2018. *Global Cancer Observatory: Cancer Today. Population fact sheets - World*. <http://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-populations> (Zuletzt abgerufen am 22.09.2019).
- [25] Fugazzola, P., Coccolini, F., Montori, G., Ceresoli, M., Baggi, P., Costanzo, A., Tomasoni, M., Gregis, F., Nozza, S., and Ansaloni, L. 2017. Overall and disease-free survival in patients treated with CRS + HIPEC with cisplatin and paclitaxel for gastric cancer with peritoneal carcinomatosis. *Journal of gastrointestinal oncology* 8, 3, 572–582.

- [26] Gertler, R., Rosenberg, R., Feith, M., Schuster, T., and Friess, H. 2009. Pouch vs. no pouch following total gastrectomy: meta-analysis and systematic review. *The American journal of gastroenterology* 104, 11, 2838–2851.
- [27] Glimelius, B., Ekström, K., Hoffman, K., Graf, W., Sjöden, 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. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 8, 2, 163–168.
- [28] Goseki, N., Takizawa, T., and Koike, M. 1992. Differences in the mode of the extension of gastric cancer classified by histological type: new histological classification of gastric carcinoma. *Gut* 33, 5, 606–612.
- [29] Grundmann, R. T., Hölscher, A. H., Bembenek, A., Bollschweiler, E., Drognitz, O., Feuerbach, S., Gastinger, I., Hermanek, P., Hopt, U. T., Hünnerbein, M., Illerhaus, G., Junginger, T., Kraus, M., Meining, A., Merkel, S., Meyer, H. J., Mönig, S. P., Piso, P., Roder, J., Rödel, C., Tannapfel, A., Wittekind, C., and Woeste, G. 2009. Diagnostik und Therapie des Magenkarzinoms - Workflow. *Zentralblatt für Chirurgie* 134, 4, 362–374.
- [30] Guggenheim, D. E. and Shah, M. A. 2013. Gastric cancer epidemiology and risk factors. *Journal of surgical oncology* 107, 3, 230–236.
- [31] Gustafsson, U. O., Hausel, J., Thorell, A., Ljungqvist, O., Soop, M., and Nygren, J. 2011. Adherence to the enhanced recovery after surgery protocol and outcomes after colorectal cancer surgery. *Archives of surgery (Chicago, Ill. : 1960)* 146, 5, 571–577.
- [32] Hartgrink, H. H., Jansen, E. P. M., van Grieken, N. C. T., and van de Velde, C. J. H. 2009. Gastric cancer. *The Lancet* 374, 9688, 477–490.
- [33] Henne-Bruns, D., Ed. 2012. *Duale Reihe Chirurgie*. Duale Reihe. Thieme, Stuttgart.
- [34] Herold, G., Ed. 2015. *Innere Medizin 2015. Eine vorlesungsorientierte Darstellung ; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung ; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis*. Selbstverl., Köln.
- [35] Ihedioha, U., Esmail, F., Lloyd, G., Miller, A., Singh, B., and Chaudhri, S. 2015. Enhanced recovery programmes in colorectal surgery are less enhanced later in the week: An observational study. *JRSM open* 6, 2, 2054270414562983.
- [36] InEK GmbH. 2019. G-DRG-Fallpauschalen-Katalog 2019.
- [37] Irino, T., Sano, T., Hiki, N., Ohashi, M., Nunobe, S., Kumagai, K., Ida, S., and Yamaguchi, T. 2018. Diagnostic staging laparoscopy in gastric cancer: a prospective cohort at a cancer institute in Japan. *Surgical endoscopy* 32, 1, 268–275.
- [38] Irlbeck, T., Zwißler, B., and Bauer, A. 2017. ASA-Klassifikation : Wandel im Laufe der Zeit und Darstellung in der Literatur. *Der Anaesthetist* 66, 1, 5–10.
- [39] Japanese Gastric Cancer Association. 2011. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition. *Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association* 14, 2, 101–112.
- [40] Japanese Gastric Cancer Association. 2017. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4). *Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association* 20, 1, 1–19.

- [41] Jiang, N., Deng, J.-Y., Ding, X.-W., Zhang, L., Liu, H.-G., Liang, Y.-X., and Liang, H. 2014. Effect of complication grade on survival following curative gastrectomy for carcinoma. *World journal of gastroenterology* 20, 25, 8244–8252.
- [42] Jung, M. R., Park, Y. K., Seon, J. W., Kim, K. Y., Cheong, O., and Ryu, S. Y. 2012. Definition and classification of complications of gastrectomy for gastric cancer based on the accordion severity grading system. *World journal of surgery* 36, 10, 2400–2411.
- [43] Kang, Y.-K., Kang, W.-K., Shin, D.-B., Chen, J., Xiong, J., Wang, J., Lichinitser, M., Guan, Z., Khasanov, R., Zheng, L., Philco-Salas, M., Suarez, T., Santamaria, J., Forster, G., and McCloud, P. I. 2009. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 20, 4, 666–673.
- [44] Keswani, A., Beck, C., Meier, K. M., Fields, A., Bronson, M. J., and Moucha, C. S. 2016. Day of Surgery and Surgical Start Time Affect Hospital Length of Stay After Total Hip Arthroplasty. *The Journal of arthroplasty* 31, 11, 2426–2431.
- [45] Kim, Y.-W., Joo, J., Yoon, H. M., Eom, B. W., Ryu, K. W., Choi, I. J., Kook, M. C., Schuhmacher, C., Siewert, J. R., and Reim, D. 2016. Different survival outcomes after curative R0-resection for Eastern Asian and European gastric cancer: Results from a propensity score matched analysis comparing a Korean and a German specialized center. *Medicine* 95, 28, e4261.
- [46] Kodera, Y., Ito, S., Yamamura, Y., Mochizuki, Y., Fujiwara, M., Hibi, K., Ito, K., Akiyama, S., and Nakao, A. 2004. Obesity and outcome of distal gastrectomy with D2 lymphadenectomy for carcinoma. *Hepato-gastroenterology* 51, 58, 1225–1228.
- [47] Krams, M., Frahm, S. O., and Kellner, U. 2010. *Kurzlehrbuch Pathologie*. Thieme, Stuttgart.
- [48] Lagergren, J., Mattsson, F., and Lagergren, P. 2016. Weekday of Esophageal Cancer Surgery and Its Relation to Prognosis. *Annals of surgery* 263, 6, 1133–1137.
- [49] Lagergren, J., Mattsson, F., and Lagergren, P. 2016. Weekday of Oesophageal Cancer Surgery in Relation to early postoperative Outcomes in a nationwide Swedish Cohort Study. *BMJ open* 6, 5, e011097.
- [50] Lagergren, J., Mattsson, F., and Lagergren, P. 2017. Weekday of cancer surgery in relation to prognosis. *The British journal of surgery* 104, 12, 1735–1743.
- [51] Lee, H.-J., Kim, H.-H., Kim, M.-C., Ryu, S.-Y., Kim, W., Song, K.-Y., Cho, G.-S., Han, S.-U., Hyung, W. J., and Ryu, S.-W. 2009. The impact of a high body mass index on laparoscopy assisted gastrectomy for gastric cancer. *Surgical endoscopy* 23, 11, 2473–2479.
- [52] Lee, J., Lim, D. H., Kim, S., Park, S. H., Park, J. O., Park, Y. S., Lim, H. Y., Choi, M. G., Sohn, T. S., Noh, J. H., Bae, J. M., Ahn, Y. C., Sohn, I., Jung, S. H., Park, C. K., Kim, K.-M., and Kang, W. K. 2012. Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: the ARTIST trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 30, 3, 268–273.

- [53] Lee, Y. T., Ng, E. K. W., Hung, L. C. T., Chung, S. C. S., Ching, J. Y. L., Chan, W. Y., Chu, W. C., and Sung, J. J. 2005. Accuracy of endoscopic ultrasonography in diagnosing ascites and predicting peritoneal metastases in gastric cancer patients. *Gut* 54, 11, 1541–1545.
- [54] Li, Q.-G., Li, P., Tang, D., Chen, J., and Wang, D.-R. 2013. Impact of postoperative complications on long-term survival after radical resection for gastric cancer. *World journal of gastroenterology* 19, 25, 4060–4065.
- [55] Li, R., Leng, A.-M., Liu, T., Zhou, Y.-W., Zeng, J.-X., Liu, X.-M., Hu, T.-Z., Jiang, X.-X., Zhang, L.-F., and Xu, C.-X. 2017. Weekday of Surgery Affects Postoperative Complications and Long-Term Survival of Chinese Gastric Cancer Patients after Curative Gastrectomy. *BioMed research international* 2017, 5090534.
- [56] Liang, Y.-X., Guo, H.-H., Deng, J.-Y., Wang, B.-G., Ding, X.-W., Wang, X.-N., Zhang, L., and Liang, H. 2013. Impact of intraoperative blood loss on survival after curative resection for gastric cancer. *World journal of gastroenterology* 19, 33, 5542–5550.
- [57] Liu, Z.-J., Ge, X.-L., Ai, S.-C., Wang, H.-K., Sun, F., Chen, L., and Guan, W.-X. 2017. Postoperative decrease of serum albumin predicts short-term complications in patients undergoing gastric cancer resection. *World journal of gastroenterology* 23, 27, 4978–4985.
- [58] Lu, J., Huang, C.-m., Zheng, C.-h., Li, P., Xie, J.-w., Wang, J.-B., and Lin, J.-x. 2013. Consideration of tumor size improves the accuracy of TNM predictions in patients with gastric cancer after curative gastrectomy. *Surgical oncology* 22, 3, 167–171.
- [59] Maruthappu, M., Gilbert, B. J., El-Harasis, M. A., Nagendran, M., McCulloch, P., Duclos, A., and Carty, M. J. 2015. The influence of volume and experience on individual surgical performance: a systematic review. *Annals of surgery* 261, 4, 642–647.
- [60] Matsunaga, T., Saito, H., Osaki, T., Kono, Y., Murakami, Y., Kuroda, H., Fukumoto, Y., and Fujiwara, Y. 2017. Use of Body Mass Index to Predict the Prognosis of Patients with Remnant Gastric Cancer. *Yonago Acta Medica* 60, 2, 126–132.
- [61] Meyer, H.-J. 2005. The influence of case load and the extent of resection on the quality of treatment outcome in gastric cancer. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 31, 6, 595–604.
- [62] Meyer, H.-J. and Wilke, H. 2011. Treatment strategies in gastric cancer. *Deutsches Arzteblatt international* 108, 41, 698-705; quiz 706.
- [63] Ming, S.-C. 1977. Gastric Carcinoma: A Pathobiological Classification. *Cancer* 39, 6, 2475–2485.
- [64] Mocellin, S. and Pasquali, S. 2015. Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasonography (EUS) for the preoperative locoregional staging of primary gastric cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2, CD009944.
- [65] Möhler, M., Al-Batran, S.-E., Andus, T., Anthuber, M., Arends, J., Arnold, D., Aust, D., Baier, P., Baretton, G., Bernhardt, J., Boeing, H., Böhle, E., Bokemeyer, C., Bornschein, J., Budach, W., Burmester, E., Caca, K., Diemer, W. A., Dietrich, C. F., Ebert, M., Eickhoff, A., Ell, C., Fahlke, J., Feußner, H., Fietkau, R., Fischbach, W., Fleig, W., Flentje, M., Gabbert, H. E., Galle, P. R., Geissler, M., Gockel, I., Graeven, U., Grenacher, L., Groß, S., Hartmann, J. T., Heike, M., Heinemann, V., Herbst, B., Herrmann, T., Höcht,

- S., Hofheinz, R. D., Höfler, H., Höhler, T., Hölscher, A. H., Horneber, M., Hübner, J., Izbicki, J. R., Jakobs, R., Jenssen, C., Kanzler, S., Keller, M., Kiesslich, R., Klautke, G., Körber, J., Krause, B. J., Kuhn, C., Kullmann, F., Lang, H., Link, H., Lordick, F., Ludwig, K., Lutz, M., Mahlberg, R., Malfertheiner, P., Merkel, S., Messmann, H., Meyer, H.-J., Mönig, S., Piso, P., Pistorius, S., Porschen, R., Rabenstein, T., Reichardt, P., Ridwelski, K., Röcken, C., Roetzer, I., Rohr, P., Schepp, W., Schlag, P. M., Schmid, R. M., Schmidberger, H., Schmiegeler, W.-H., Schmoll, H.-J., Schuch, G., Schuhmacher, C., Schütte, K., Schwenk, W., Selgrad, M., Sendler, A., Seraphin, J., Seufferlein, T., Stahl, M., Stein, H., Stoll, C., Stuschke, M., Tannapfel, A., Tholen, R., Thuss-Patience, P., Tremel, K., Vanhoefer, U., Vieth, M., Vogelsang, H., Wagner, D., Wedding, U., Weimann, A., Wilke, H., Wittekind, C. 2012. *Langversion der S3- Leitlinie "Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs"*. <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/OL/leitlinien.html> (Zuletzt abgerufen am 29.07.2019).
- [66] Mullen, J. T., Moorman, D. W., and Davenport, D. L. 2009. The obesity paradox: body mass index and outcomes in patients undergoing nonbariatric general surgery. *Annals of surgery* 250, 1, 166–172.
- [67] Müller, M. 2014. *Chirurgie für Studium und Praxis. Unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges und der mündlichen Examina in den Ärztlichen Prüfungen ; 2014/15/ Markus Müller u. Mitarb.* Med. Verl.- und Informationsdienste, Breisach am Rhein.
- [68] Newman, J. M., Szubski, C. R., Barsoum, W. K., Higuera, C. A., Molloy, R. M., and Murray, T. G. 2017. Day of Surgery Affects Length of Stay and Charges in Primary Total Hip and Knee Arthroplasty. *The Journal of arthroplasty* 32, 1, 11–15.
- [69] Novotny, A., Reim, D., Friess, H., and Schuhmacher, C. 2012. Rekonstruktion nach Gastrektomie und Magenresektion. *Allgemein- und Viszeralchirurgie up2date* 6, 05, 359–371.
- [70] Oh, S. J., Hyung, W. J., Li, C., Song, J., Rha, S. Y., Chung, H. C., Choi, S. H., and Noh, S. H. 2009. Effect of being overweight on postoperative morbidity and long-term surgical outcomes in proximal gastric carcinoma. *Journal of gastroenterology and hepatology* 24, 3, 475–479.
- [71] Oriditura, M., Galizia, G., Sforza, V., Gambardella, V., Fabozzi, A., Laterza, M. M., Andreozzi, F., Ventriglia, J., Savastano, B., Mabilia, A., Lieto, E., Ciardiello, F., and Vita, F. de. 2014. Treatment of gastric cancer. *World journal of gastroenterology* 20, 7, 1635–1649.
- [72] Parkin, D. M. 2001. Global cancer statistics in the year 2000. *The Lancet Oncology* 2, 9, 533–543.
- [73] Pimentel-Nunes, P., Dinis-Ribeiro, M., Ponchon, T., Repici, A., Vieth, M., Ceglie, A. de, Amato, A., Berr, F., Bhandari, P., Bialek, A., Conio, M., Haringsma, J., Langner, C., Meisner, S., Messmann, H., Morino, M., Neuhaus, H., Piessevaux, H., Rugge, M., Saunders, B. P., Robaszkiewicz, M., Seewald, S., Kashin, S., Dumonceau, J.-M., Hassan, C., and Deprez, P. H. 2015. Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 47, 9, 829–854.
- [74] Prianka Bhattacharya and Terri W. McHugh. 2019. *Lynch Syndrome*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431096/> (Zuletzt abgerufen am 30.07.2019).

- [75] Robert Koch-Institut, Ed. 2013. *Gastritis, Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüre. Gesundheitsberichterstattung des Bundes*. Gesundheitsberichterstattung des Bundes Heft 55. Robert Koch-Institut, Berlin.
- [76] Robert Koch-Institut. 2016. *Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016* (Zuletzt abgerufen am 29.07.2019).
- [77] Robert Koch-Institut. 2017. *August 2017: Das Risiko für Magenkrebs sinkt - nicht nur in Deutschland*. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Kurzbeitraege/Archiv2017/2017_8_Thema_des_Monats_inhalt.html (Zuletzt abgerufen am 29.07.2019).
- [78] Romain, B., Grass, F., Addor, V., Demartines, N., and Hübner, M. 2016. Impact of weekday surgery on application of enhanced recovery pathway: a retrospective cohort study. *BMJ open* 6, 10, e011067.
- [79] Ruiz, M., Bottle, A., and Aylin, P. P. 2016. Exploring the impact of consultants' experience on hospital mortality by day of the week: a retrospective analysis of hospital episode statistics. *BMJ quality & safety* 25, 5, 337–344.
- [80] Saeed, N., Shridhar, R., Almhanna, K., Hoffe, S., Chuong, M., and Meredith, K. 2017. CT-based assessment of visceral adiposity and outcomes for esophageal adenocarcinoma. *Journal of gastrointestinal oncology* 8, 5, 833–841.
- [81] Sah, B. K., Zhu, Z. G., Chen, M. M., Xiang, M., Chen, J., Yan, M., and Lin, Y. Z. 2009. Effect of surgical work volume on postoperative complication: superiority of specialized center in gastric cancer treatment. *Langenbeck's archives of surgery* 394, 1, 41–47.
- [82] Saito, H., Fukumoto, Y., Osaki, T., Fukuda, K., Tatebe, S., Tsujitani, S., and Ikeguchi, M. 2007. Prognostic significance of level and number of lymph node metastases in patients with gastric cancer. *Annals of surgical oncology* 14, 5, 1688–1693.
- [83] Shi, R.-L., Chen, Q., Ding, J. B., Yang, Z., Pan, G., Jiang, D., and Liu, W. 2016. Increased number of negative lymph nodes is associated with improved survival outcome in node positive gastric cancer following radical gastrectomy. *Oncotarget* 7, 23, 35084–35091.
- [84] Siewert, J. R., Böttcher, K., Stein, H. J., and Roder, J. D. 1998. Relevant prognostic factors in gastric cancer: ten-year results of the German Gastric Cancer Study. *Annals of surgery* 228, 4, 449–461.
- [85] Siewert, J. R. and Stein, H. J. 1998. Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *The British journal of surgery* 85, 11, 1457–1459.
- [86] Smyth, E. C., Verheij, M., Allum, W., Cunningham, D., Cervantes, A., and Arnold, D. 2016. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 27, suppl 5, v38-v49.
- [87] Songun, I., Putter, H., Kranenbarg, E. M.-K., Sasako, M., and van de Velde, C. J. H. 2010. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *The Lancet Oncology* 11, 5, 439–449.
- [88] Stahl, M., Walz, M. K., Stuschke, M., Lehmann, N., Meyer, H.-J., Riera-Knorrenschild, J., Langer, P., Engenhart-Cabillic, R., Bitzer, M., Königsrainer, A., Budach, W., and Wilke, H. 2009. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 27, 6, 851–856.

- [89] STARSurg Collaborative. 2016. Multicentre prospective cohort study of body mass index and postoperative complications following gastrointestinal surgery 103, 9, 1157–1172.
- [90] Tokunaga, M., Hiki, N., Fukunaga, T., Ogura, T., Miyata, S., and Yamaguchi, T. 2009. Effect of individual fat areas on early surgical outcomes after open gastrectomy for gastric cancer. *The British journal of surgery* 96, 5, 496–500.
- [91] van Cutsem, E., Bang, Y.-J., Feng-Yi, F., Xu, J. M., Lee, K.-W., Jiao, S.-C., Chong, J. L., López-Sanchez, R. I., Price, T., Gladkov, O., Stoss, O., Hill, J., Ng, V., Lehle, M., Thomas, M., Kiermaier, A., and Rüschoff, J. 2015. HER2 screening data from ToGA: targeting HER2 in gastric and gastroesophageal junction cancer. *Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association* 18, 3, 476–484.
- [92] Visser, E., Brenkman, H. J. F., Verhoeven, R. H. A., Ruurda, J. P., and van Hillegersberg, R. 2017. Weekday of gastrectomy for cancer in relation to mortality and oncological outcomes - A Dutch population-based cohort study. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 43, 10, 1862–1868.
- [93] Visser, E., van Rossum, P. S. N., Verhoeven, R. H. A., Ruurda, J. P., and van Hillegersberg, R. 2017. Impact of Weekday of Esophagectomy on Short-term and Long-term Oncological Outcomes: A Nationwide Population-based Cohort Study in the Netherlands. *Annals of surgery* 266, 1, 76–81.
- [94] Wagner, A. D., Syn, N. L., Moehler, M., Grothe, W., Yong, W. P., Tai, B.-C., Ho, J., and Unverzagt, S. 2017. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *The Cochrane database of systematic reviews* 8, CD004064.
- [95] Washington, K. 2010. 7th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Stomach. *Annals of surgical oncology* 17, 12, 3077–3079.
- [96] Wikipedia, D. f. E. 2019. *Magenkarzinom*. <https://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Magenkarzinom&oldid=192517389> (Zuletzt abgerufen am 08.10.2019).
- [97] World Cancer Research Fund International/American Institute for Cancer Research. 2016. *Continuous Update Project Report: Diet, Nutrition, Physical Activity and Stomach Cancer*. wcrf.org/stomach-cancer-2016 (Zuletzt abgerufen am 29.07.2019).
- [98] Wu, C. W., Hsieh, M. C., Lo, S. S., Tsay, S. H., Lui, W. Y., and P'eng, F. K. 1996. Relation of number of positive lymph nodes to the prognosis of patients with primary gastric adenocarcinoma. *Gut* 38, 4, 525–527.
- [99] Wu, X.-S., Wu, W.-G., Li, M.-L., Yang, J.-H., Ding, Q.-C., Zhang, L., Mu, J.-S., Gu, J., Dong, P., Lu, J.-H., and Liu, Y.-B. 2013. Impact of being overweight on the surgical outcomes of patients with gastric cancer: a meta-analysis. *World journal of gastroenterology* 19, 28, 4596–4606.
- [100] Ychou, M., Boige, V., Pignon, J.-P., Conroy, T., Bouché, O., Lebreton, G., Ducourtieux, M., Bedenne, L., Fabre, J.-M., Saint-Aubert, B., Genève, J., Lasser, P., and Rougier, P. 2011. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 29, 13, 1715–1721.

- [101] Yoshikawa, K., Shimada, M., Kurita, N., Iwata, T., Nishioka, M., Morimoto, S., Miyatani, T., Komatsu, M., Mikami, C., and Kashiwara, H. 2011. Visceral fat area is superior to body mass index as a predictive factor for risk with laparoscopy-assisted gastrectomy for gastric cancer. *Surgical endoscopy* 25, 12, 3825–3830.
- [102] Yu, C., Yu, R., Zhu, W., Song, Y., and Li, T. 2012. Intensity-modulated radiotherapy combined with chemotherapy for the treatment of gastric cancer patients after standard D1/D2 surgery. *Journal of cancer research and clinical oncology* 138, 2, 255–259.
- [103] Zare, M. M., Itani, K. M. F., Schiffner, T. L., Henderson, W. G., and Khuri, S. F. 2007. Mortality after nonemergent major surgery performed on Friday versus Monday through Wednesday. *Annals of surgery* 246, 5, 866–874.
- [104] Zhao, B., Zhang, J., Di Mei, Luo, R., Lu, H., Xu, H., and Huang, B. 2018. Does high body mass index negatively affect the surgical outcome and long-term survival of gastric cancer patients who underwent gastrectomy: A systematic review and meta-analysis. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 44, 12, 1971–1981.
- [105] Zheng, W.-F., Ji, T.-T., Lin, Y., and Li, R.-Z. 2016. The prognostic value of lymph nodes count on survival of patients with node-negative gastric cancer. *Oncotarget* 7, 28, 43680–43688.

9 Vorabveröffentlichung von Ergebnissen

Impact of the Weekday of Surgery on Outcome in Gastric Cancer Patients who Underwent D2-Gastrectomy [Berlth F, Messerle K, Plum PS, Chon SH, von Ambüren J, Hohn A, Dübbers M, Bruns CJ, Mönig SP, Bollschweiler E, Hölscher AH, Alakus H] (Word J Surg, 2017 Dec 28)

10 Anhang

10.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Inzidenzen und Mortalitäten der häufigsten Tumoren weltweit [23].....	10
Abbildung 2: Inzidenzen des Magenkarzinoms weltweit (Stand 2018) [20]	11
Abbildung 3: Mortalitätsraten des Magenkarzinoms weltweit (Stand 2018) [21]	11
Abbildung 4: Inzidenzen und Mortalitätsraten weltweit nach Regionen sortiert (Stand 2018) [19]	12
Abbildung 5: Inzidenz, Mortalität und 5-Jahres-Prävalenz des Magenkarzinoms weltweit sortiert nach Regionen (Stand 2018) [23]	12
Abbildung 6: Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten für Magenkrebs in Deutschland, Skandinavien und den USA, nach Geschlecht. 1970–2013/2014. Quellen: Zentrum für Krebsregisterdaten, Association of the Nordic Cancer Registries, National Cancer Institute (USA) [76]	13
Abbildung 7: T-Kategorie Definitionen, Magenkarzinom [95]	16
Abbildung 8: N-Kategorie Definitionen, Magenkarzinom [95]	16
Abbildung 9: TNM-Klassifikation - 7. Auflage der Kriterien nach AJCC staging system (American Joint Committee on Cancer) [deutsch Übersetzung]. [96]	17
Abbildung 10: Anatomisches Stadium / prognostische Gruppen (UICC-Stadien), Magenkarzinom [95]	17
Abbildung 11: Behandlungsalgorithmus Magenkarzinom	19
Abbildung 12: Algorithmus zur Behandlung von Frühkarzinomen des Magens anhand der histopathologischen Ergebnisse der mittels ESM gewonnenen Biopsien [40]	20
Abbildung 13: Lymphknotenstationen nach der Japanese Gastric Cancer Association. Zeichnung mit freundlicher Genehmigung von Springer Science, Business Media und dem Autor Siewert et. al. [65]	21
Abbildung 14: Prä- und postoperative Chemotherapie versus alleinige chirurgische Therapie bei der Behandlung von Magenkarzinomen und Adenokarzinomen des gastroösophagealen Übergangs [62]	23
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Schätzungen zum progressionsfreien Überleben (A) und overall survival (B) [14]	24
Abbildung 16: Tests für die Heterogenität des Behandlungseffekts gemäß der Grundcharakteristika der Patienten. Die einzelnen Hazard Ratios zeigen das 95 Prozent- (innere Teilstriche) und das 99 Prozent- (äußere Teilstriche) Konfidenzintervall. [14]	24
Abbildung 17: Stadienabhängige Prognose des Magenkarzinoms [29]	26

Abbildung 18: Überlebensraten von 10.601 Patienten nach chirurgischer Resektion bei Magenkarzinom. [95]	26
Abbildung 19: Zusammenfassung - Prognosefaktoren. Modifikation der Originaltabelle aus UICC, Prognostic factors in cancer, 3rd ed. Die Tabelle wurde um klinische Prognosefaktoren ergänzt. [29].....	27
Abbildung 20: Studie von Siewert et al. 1998: Kumulatives Überleben des gesamten Patientenkollektives (n= 1654) mit reseziertem Magenkarzinom: Einfluss der Tumorresektion [84]	28
Abbildung 21: ASA-Klassifikation im Kerndatensatz 3.0 DGAI 2010 und Beispieldiagnosen der American Society of Anesthesiologists Physical Status (ASAPS) Classification. (Auszug aus American Society of Anesthesiologists [4]) [38]	32/33
Abbildung 22: Patientencharakteristika in Abhängigkeit vom Wochentag der Operation [11]	37
Abbildung 23: 30- und 90-Tage Mortalität in Abhängigkeit vom Wochentag der Operation [11]	39
Abbildung 24: Gesamtüberleben (overall survival) Montag bis Freitag [11]	40
Abbildung 25: Gesamtüberleben (overall survival) dichotome Darstellung (Montag/Dienstag vs. Mittwoch-Freitag) [11]	40
Abbildung 26: Multivariate Überlebensanalyse [11].....	41
Abbildung 27: Postoperative Aufenthaltsdauer (Tabelle).....	412
Abbildung 28: Postoperative Aufenthaltsdauer (Histogramm)	412
Abbildung 29: Postoperative Aufenthaltsdauer bezogen auf die einzelnen Wochentage (Tabelle)	413
Abbildung 30: Postoperative Aufenthaltsdauer bezogen auf die einzelnen Wochentage (Balkendiagramm)	413
Abbildung 31: Postoperative Aufenthaltsdauer (dichotome Darstellung)	413
Abbildung 32: Test auf Normalverteilung	414
Abbildung 33: Mann-Whitney-U-Test	414
Abbildung 34: Ränge der postoperativen Aufenthaltsdauer (dichotome Darstellung)	414
Abbildung 35: Assoziationen der postoperativen Komplikationen zu den einzelnen Wochentagen.....	415
Abbildung 36: Assoziationen der postoperativen Komplikationen zu den Wochentagen (dichotome Darstellung).....	415
Abbildung 37: Auftreten von postoperativen Komplikationen an den einzelnen Wochentagen.....	416
Abbildung 38: Auftreten von postoperativen Komplikationen nach Schweregrad (Tabelle)	416

Abbildung 39: Auftreten von postoperativen Komplikationen nach Schweregrad (Tortendiagramm)	416
Abbildung 40: Einzelne postoperative Komplikationen und Häufigkeit ihres Auftretens (Tabelle)	417-50

11 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus Gründen des Datenschutzes in der elektronischen Fassung meiner Arbeit nicht veröffentlicht.