



Aus der Klinik und Poliklinik für Chirurgie der Technischen Universität München

Stellenwert perioperativer Bluttransfusionen auf Gesamt- und Rezidiv-freies Überleben beim Magenkarzinom

Christian Josef Buchner

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfende/-r der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Alexander Novotny

2. Prof. Dr. Helmut Friess

Die Dissertation wurde am 24.11.2017 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 10.10.2018 angenommen.

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis	5
1. Einleitung	6
1.1 Epidemiologie, Einteilung und Ätiologie des Magenkarzinoms	6
1.2 Symptomatik und Diagnostik	12
1.3 Therapie.....	13
1.4 Patient Blood Management	16
1.5 Fragestellung	17
2. Methoden und Materialien	20
3. Ergebnisse	25
3.1 Alters – und Geschlechterverteilung.....	25
3.2 Transfusionsverhalten im zeitlichen Verlauf.....	27
3.3 Vergleich transfundierte vs. nicht transfundierte Patienten	28
3.3.1 Geschlechterverteilung	31
3.3.2 Altersverteilung	31
3.3.3 Neoadjuvante Chemotherapie	32
3.3.4 Tumorlokalisierung.....	34
3.3.5 Operationsverfahren	35
3.3.6 Operationserweiterung	37
3.3.7 Splenektomie.....	38
3.3.8 Entfernte Lymphknoten	38
3.3.9 Komplikationen	40
3.3.10 T-Stadium	42
3.3.11 N-Stadium.....	43
3.3.12 UICC-Stadium.....	44
3.3.13 Differenzierungsgrad (Grading).....	44
3.3.14 Laurén Klassifikation.....	45
3.3.15 Invasion von Lymphgefäßen.....	47
3.3.16 Pathologisches Therapieansprechen nach Becker	48

3.4 Gesamt- und Rezidiv-freies-Überleben	48
3.4.1 Geschlecht	51
3.4.2 Alter	52
3.4.3 UICC-Stadium.....	54
3.4.4 Differenzierungsgrad (Grading).....	55
3.4.5 Tumorlokalisierung.....	57
3.4.6 Operationsverfahren und –erweiterung	60
3.4.7 Komplikationen	64
3.4.8 Transfusion	66
3.4.9 Neoadjuvante Therapie.....	73
3.5 Risikofaktoren für eine Transfusion	75
4. Diskussion	77
4.1 Transfusionen	78
4.2 Alters- und Geschlechtsverteilung	82
4.3 Tumorlokalisierung.....	83
4.4 Prognose.....	84
4.5 Neoadjuvante Chemotherapie	86
4.6 Propensity Score.....	87
5. Zusammenfassung.....	89
6. Literaturverzeichnis	91
7. Erklärung zur Selbstständigkeit	101
8. Danksagung.....	102
9. Lebenslauf.....	103

Abkürzungsverzeichnis

5-JÜL: 5-Jahres-Überleben

Abb.: Abbildung

BMI: Body-Mass-Index

CD: Clavien-Dindo

CT: Computertomographie

CTx: Chemotherapie

PBM: Patient Blood Management

EK: Erythrozytenkonzentrat

FFP: Fresh Frozen Plasma

Hb: Hämoglobin

HR: Hazard Ratio = Risikoquotient

KHK: Koronare Herzkrankheit

LK: Lymphknoten

ÖDG: Ösophago-Gastro-Duodenoskopie

OP: Operation

OR: Odds Ratio

OS: Overall Survival

PBM: Patient Blood Management

PDK: Periduralkatheter

PS: Propensity Score

RFS: Relapse-free-Survival

SAB: Subarachnoidalblutung

ScVO₂: Zentralvenöse Sauerstoffsättigung

SD: Standardabweichung

SHT: Schädel-Hirn-Trauma

Tab.: Tabelle

TIA: Transitorische ischämische Attacke

TNT: Troponin T

UICC: Union internationale contre le cancer

VEGF: Endothelwachstumsfaktor (Vascular Endothelial Growth Factor)

WHA: World Health Assembly

WHO: Weltgesundheitsorganisation

ZVK: Zentraler Venenkatheter

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie, Einteilung und Ätiologie des Magenkarzinoms

In Europa zählt Deutschland zu den Ländern mit der höchsten Inzidenz für ein Karzinom des Magens. Bei den europäischen Männern steht es nach Polen und Tschechien an Platz drei, bei den Frauen sogar an der Spitze der altersstandardisierten Neuerkrankungen. Die aktuellsten Zahlen von 2010 des Robert Koch Instituts belegen die Relevanz des Magenkarzinoms: Die standardisierte Erkrankungsrate betrug demnach 15,7 je 100.000 für männliche bzw. 8,5 je 100.000 für weibliche Personen, die altersstandardisierte Mortalität belief sich auf 9,7 bzw. 5,2. Betrachtet man die zeitliche Dynamik von 1999 bis 2010, so fällt auf, dass sowohl Inzidenz als auch Mortalität in den Industrienationen konstant abgenommen haben (siehe Abb. 1 und Abb.2). Dieser Trend wird sich nach den neuesten Zahlen wohl auch so fortsetzen (Robert Koch Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., 2013, pp. 32–36).

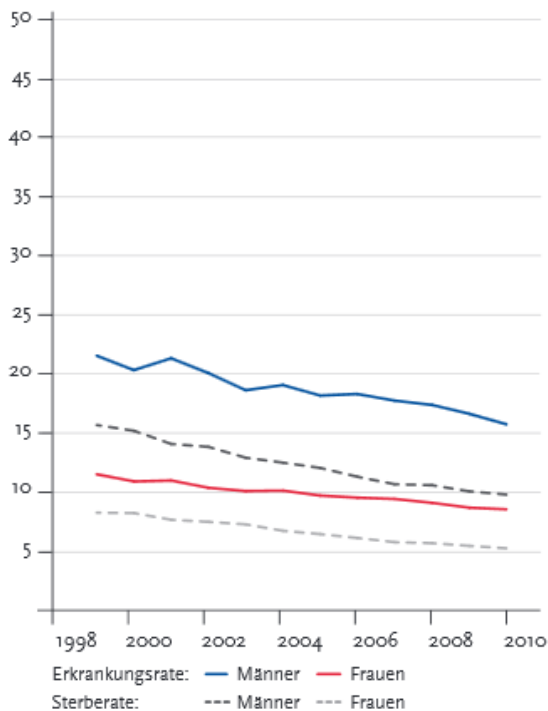


Abbildung 1: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten, nach Geschlecht, ICD-10 C16, Deutschland 1999-2010

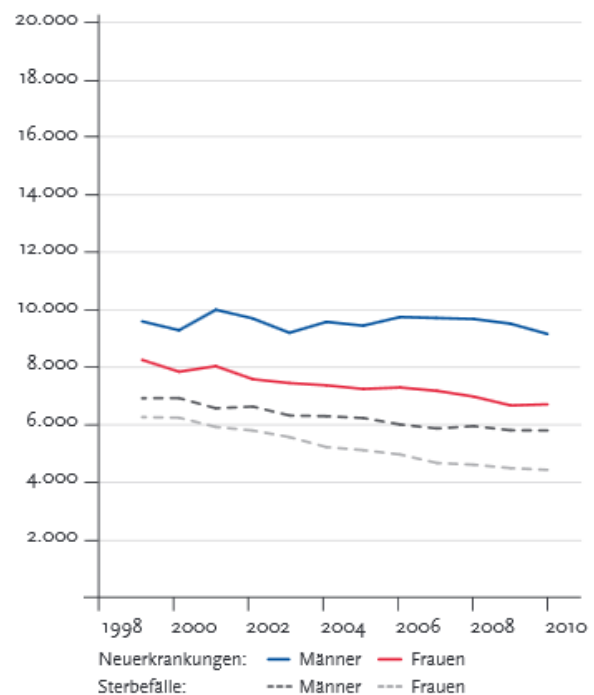


Abbildung 2: Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle, nach Geschlecht, ICD-10 C16, Deutschland 1999-2010

Quelle: (Robert Koch Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., 2013, pp. 32–36)

Gleichwohl ist der bösartige, gastrale Tumor nach wie vor bedeutend, da er nach Lunge-, Brust- und Darmkrebs weltweit die vierthäufigste krebsbedingte Todesursache ausmacht (Ferlay et al., 2010).

Die Erkrankungsrate zeigt dabei global deutliche Unterschiede. Zu den Ländern mit einem wesentlich höheren Risiko für ein Magenkarzinom zählen Japan, Korea, China, Weißrussland und Costa Rica, wogegen es in Ägypten, großen Teilen von Asien, Skandinavien und Nordamerika eher eine Rarität darstellt. Dort sind vergleichsweise bis zu 30-mal weniger Menschen betroffen (Jemal, Center, DeSantis, & Ward, 2010).

Ätiologisch spielen nach aktueller Auffassung genetische und ethnische Faktoren, Ernährungsgewohnheiten, Lebensstil, Rauchen, Voroperationen, sowie chronische Gastritiden und Ulcera der Magenschleimhaut z.B. durch Besiedelung des gramnegativen Stäbchenbakteriums *Helicobacter pylori* die entscheidende Rolle (Karimi, Islami, Anandasabapathy, Freedman, & Kamangar, 2014; Moehler et al., 2011).

Bei der Einteilung des Magenkarzinoms sollen hier die gängigsten Klassifikationssysteme vorgestellt werden:

Primär sollte immer zwischen einem Magenfrühkarzinom (T1a und T1b) und dem Magenkarzinom (T2 –T4) unterschieden werden, da dies wesentliche Konsequenzen sowohl für die Therapie, als auch für die Prognose hat und es sich um zwei verschiedene Krankheitsentitäten handelt. Dabei ist das „Frühkarzinom („early gastric cancer“) (...) als Karzinom definiert, das nur die Mukosa bzw. die Submukosa infiltriert, unabhängig vom Nachweis von Lymphknotenmetastasen“ (Siewert, Allgöwer, & Brauer, 2006 S. 587). Es handelt sich somit keinesfalls um ein Carcinoma in situ, da bereits Metastasen in den Lymphknoten vorliegen können. Deren Häufigkeit und die Prognose stehen in direktem Zusammenhang mit der Infiltrationstiefe. So sind Filiae bei Eindringen in die lymphgefäßreiche Submukosa bis zu viermal häufiger als bei oberflächlichem Befall der Mukosa und damit mit einem signifikant kürzerem Überleben assoziiert (Siewert et al. 2006 S. 587; Zhao et al., 2015). Das Magenkarzinom selbst lässt sich in das lokal fortgeschrittene und das metastasierte Karzinom differenzieren.

Die WHO hat im Jahr 2000 eine Klassifikation nach mikroskopisch-histologischen Kriterien veröffentlicht und unterscheidet (siehe Tabelle 1):

Adenokarzinom <ul style="list-style-type: none"> • Papilläres • Tubulöses • Muzinöses • Siegelringzellkarzinom 	Ca. 95% der Fälle
Adenosquamöses Karzinom	4% der Fälle
Plattenepithelkarzinom Kleinzelliges Karzinom Undifferenziertes Karzinom	selten

Tabelle 1: Histologische Einteilung des Magenkarzinoms nach WHO (2000)

Die Zuordnung erfolgt dabei nach dem dominierenden Zelltyp in der Probe. Es ist jedoch anzumerken, dass sich hieraus kaum ein Informationsgewinn zur Prognose und Therapie ableiten lässt, da hierfür andere Parameter wie z.B. Infiltrationstiefe oder Metastasierung deutlich aussagekräftiger sind.

Die Klassifikation nach Laurén weist bösartigen Magentumoren anhand ihres histopathologischen Wachstumsmusters einer von drei Kategorien zu. Dadurch lassen sich Aussagen über die Aggressivität des Tumors ableiten, welche bei der Planung und Durchführung der Operation berücksichtigt werden müssen.

	Intestinaler Typ	Diffuser Typ	Mischtyp
Häufigkeit	Ca. 50%	Ca. 40%	Ca. 5-10%
Drüsen	vorhanden	fehlen	gemischt
Schleimbildung	gering	reichlich	gemischt
Ausbreitungstendenz	Eher lokal, scharf begrenzt	Eher infiltrativ, unscharf begrenzt	gemischt
Differenzierung	Eher gut	Eher schlecht	gemischt
Prognose	Eher gut	Eher schlecht	gemischt
Therapie	Bei Resektion 5 cm Sicherheitsabstand	Bei Resektion 8 cm Sicherheitsabstand	Bei Resektion 8 cm Sicherheitsabstand

Tabelle 2: Klassifikation des Magenkarzinoms nach Laurén

Mit Hilfe der TNM Klassifikation lassen sich alle malignen Tumoren in Stadien einteilen. Entwickelt wurde sie von dem Franzosen Pierre Denoix zwischen 1943 -1952. Seit 1950 wird das TNM System von der *Union Internationale Contre Le Cancer* (UICC) weitergeführt und stetig überarbeitet. Seine Anwendung lässt Aussagen über die krebsabhängige Prognose

bzw. die Überlebenszeit zu. Außerdem stellt es für viele Krebsarten – wie auch beim Magenkarzinom – die Grundlage jeder Therapieentscheidung dar. Die bedeutsamsten Parameter sind hier für das Magenkarzinom aufgeführt (siehe Tab. 3). In der vorliegenden Arbeit wurde die 7. Auflage der UICC Klassifikation verwendet. Inzwischen (Stand: 2017) wurde eine neue, achte Auflage veröffentlicht. In dieser existiert keine pTis Kategorie mehr, sondern auch auf die Mukosa beschränkte Tumoren < 0,5 mm werden als pT1 bezeichnet. Ansonsten gab es keine Änderungen an den TNM-Stadien. Überarbeitet wurden aber noch einige Definitionen:

1. Tumoren, deren Zentrum innerhalb der proximalen 2 cm der Cardia liegt und die den ösophago-gastralen Übergang miteinbeziehen, werden als Ösophaguskarzinome bezeichnet.
2. Tumoren, deren Zentrum > 2 cm vom ösophago-gastralen Übergang entfernt ist, werden als Magenkarzinome klassifiziert, auch wenn sie den ösophago-gastralen Übergang miteinbeziehen.
3. In der verwendeten 7. Auflage wurden Karzinome mit einem Abstand des Zentrums bis maximal 5 cm vom ösophago-gastralen Übergang noch als Ösophaguskarzinome klassifiziert, wenn der Übergang vom Tumor erreicht wurde (Siegert, 2017).

Es bleibt anzumerken, dass eine definitive Zuteilung zu den Stadien in den allermeisten Fällen erst nach Operation und histologischer Aufarbeitung des Resektats gemacht werden kann. Dies wird durch das Präfix „p“ signalisiert.

Allerdings stehen dennoch einige Möglichkeiten zur Verfügung, die eine präoperative Einteilung möglich machen, wie z.B. bildgebende Verfahren (CT, MRT, Endosonographie) oder klinische Untersuchung. Verdeutlicht wird deren Anwendung durch das Präfix „c“. Obwohl sie in Genauigkeit und Aussagekraft dem pathologischen Befund unterlegen sind, sind sie im klinischen Alltag die Grundlage zur Therapieplanung. So stellen sie zum einen Instrumente zur nicht invasiven Stadieneinteilung dar, zum anderen sind sie von Bedeutung, um beispielsweise das intraoperative Resektionsausmaß oder den chirurgischen Zugangsweg festzulegen.

Tx:	Primärtumor kann nicht beurteilt werden.
T0:	Kein Anhalt für einen Primärtumor
Tis:	Carcinoma in situ: Intraepithelialer Tumor ohne Infiltration der Lamina propria, hochgradige Dysplasie
T1a:	Infiltration der Lamina propria oder Muscularis mucosae
T1b:	Infiltration der Submukosa
T2:	Infiltration der Muscularis propria
T3:	Infiltration der Subserosa; Hierunter fallen auch Tumoren, die sich – ohne Penetration des viszeralen Peritoneums - entlang des Ligamentum gastrocolicum oder gastrohepaticum ausbreiten.
T4a:	Penetration der Serosa
T4b:	Infiltration benachbarter Strukturen (z.B. Milz, Colon Transversum, Leber, Zwerchfell, Pankreas, Bauchwand, Nebennieren, Nieren, Dünndarm und Retroperitoneum).
Nx:	Regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden.
N0:	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen
N1:	Metastasen in 1-2 regionalen Lymphknoten
N2:	Metastasen in 3-6 regionalen Lymphknoten
N3a:	Metastasen in 7-15 regionalen Lymphknoten
N3b:	Metastasen in >15 regionalen Lymphknoten
Mx:	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0:	Keine Fernmetastasen
M1:	Fernmetastasen vorhanden
Rx:	Residualtumor kann nicht beurteilt werden
R0:	Kein Residualtumor
R1:	Mikroskopischer Resttumor
R2:	Makroskopischer Resttumor
Gx:	Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden.
G1:	Gut differenziert
G2:	Mäßig differenziert
G3:	Schlecht differenziert
G4:	Undifferenziert
L0:	Keine Invasion von Krebszellen in die umgebenden Lymphgefäße
L1:	Invasion der Krebszellen in die umgebenden Lymphgefäße

Tabelle 3: TNM Klassifikation des Magenkarzinoms, 7. Auflage 2010

T: Eindringtiefe des Primärtumors

N: Anzahl befallener regionaler Lymphknoten

M: Fernmetastasen

R: Residualtumor nach Operation

G: Histopathologischer Differenzierungsgrad (Grading)

L: Invasion von Lymphgefäßen

Die Eindringtiefe, die Anzahl der befallenen Lymphknoten und das Vorhandensein von Fernmetastasen erlauben die Zuordnung zum entsprechenden Stadium gemäß UICC (siehe Tabelle 4).

Stadium 0	TIS		
Stadium Ia	T1	N0	M0
Stadium Ib	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stadium IIa	T1	N2	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadium IIb	T1	N3	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4a	N0	M0
Stadium IIIa	T2	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N1	M0
Stadium IIIb	T3	N3	M0
	T4a	N2	M0
	T4b	N0	M0
	T4b	N1	M0

Stadium IIIc	T4a	N3	M0
	T4b	N2	M0
	T4b	N3	M0
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M1

Tabelle 4: Stadieneinteilung des Magenkarzinoms nach UICC, 7. Auflage 2010

1.2 Symptomatik und Diagnostik

Das Magenkarzinom macht in der Regel leider erst relativ spät klinische Symptome. Dies führt dazu, dass bei Diagnose meist schon fortgeschrittene Tumorstadien vorliegen, die mit einer schlechten Prognose vergesellschaftet sind (Roukos, 2000). Außerdem sind die Symptome oft unspezifisch und machen den Betroffenen eher wenig Leidensdruck (Siewert, Allgöwer, & Brauer, 2006; Zare et al., 2014). Dies verzögert eine rechtzeitige Arztkonsultation. Daher sollte man bei verdächtigen Krankheitszeichen wie Appetitlosigkeit, Völlegefühl, Abgeschlagenheit, Leistungsknick, Gewichtsverlust, Nachtschweiß, subfebrilen Temperaturen, epigastrischem Druckgefühl und Schmerzen, Dysphagie, tastbaren Oberbauchtumor bei fortgeschrittenem Karzinom, Hämatemesis, Melaena, Erbrechen oder Anämie immer die Möglichkeit eines Magenkarzinoms in Betracht ziehen. Auch atypische Beschwerden wie Thrombosen oder Dyspnoe können ein erster Hinweis sein (Moehler et al., 2011).

Bei entsprechendem Verdacht sollte nach Anamnese, klinischer Untersuchung und Blutentnahme als nächster Schritt die Videoendoskopie des Ösophagus und des Magens bis ins proximale Duodenum erfolgen, wobei suspektere Areale biopsiert und pathologisch untersucht werden. Bei positivem Befund sind anschließend eine Endosonographie, eine Oberbauchsonographie mit oder ohne Kontrastmittel und ein CT des Thorax und des Abdomens zum Staging sehr wertvoll. Ergänzend kann eine B-Bildsonographie des Halses eingesetzt werden. Dies wird bei Tumoren des gastroösophagealen Übergangs sogar standardmäßig empfohlen, findet jedoch im klinischen Alltag als Stagingmethode eher selten Anwendung (Moehler et al., 2011).

Mit der Endosonographie lassen sich vor allem Informationen über die Eindringtiefe, also das T Stadium gewinnen. Dabei besitzt sie eine diagnostische Genauigkeit zwischen 65%-92%

(Kwee & Kwee, 2007). Darüber hinaus bietet sie die Chance, suspekter Leberherde zu identifizieren und mittels Feinnadel zu punktieren. Dies kann bei sehr kleinen Leberherden, die im CT nicht detektiert werden können, zur Anwendung kommen.

Das CT als wesentliches Instrument zur Erkennung von Lymphknoten- und Fernmetastasen sollte ohne und mit Kontrastmittel gefahren werden, um eine Darstellung der nativen und der portalvenösen Phase zu erhalten. Die Durchführung eines sog. „Hydro-CTs“, also einer computertomographischen Untersuchung mit negativem Kontrastmittel z.B. Wasser kann sich ohne zusätzliche Kosten und zusätzlichem Aufwand anschließen. Damit ist es eine gute Modalität zur Definition des T Stadiums mit einer Genauigkeit von 77 – 89% (Kinkel, Lu, Both, Warren, & Thoeni, 2002) oder um wandüberschreitendes Wachstum oder Infiltration von Nachbarorganen (Pankreas, Colon, Leber, Milz, Peritoneum oder Diaphragma) nachzuweisen.

Die Domäne der Oberbauchsonographie ist die sichere, strahlenfreie Erkennung von Lebermetastasen.

Bei unklaren oder widersprüchlichen Ergebnissen oder zur Komplettierung des Stagings kann eine diagnostische Laparoskopie indiziert sein. Hiermit lässt sich vor allem eine peritoneale Aussaat aufdecken. So konnte gezeigt werden, dass bis zu 20% der Peritonealkarzinosen nur über Laparoskopie gefunden wurden (Sarela, Lefkowitz, Brennan, & Karpeh, 2006; Strandby, Svendsen, Fallentin, Egeland, & Achiam, 2015).

Die bekannten Tumormarker CEA, Ca19-9 und Ca72-4 spielen in der Primärdiagnostik keine Rolle, da sie keine ausreichende Sensitivität und Spezifität besitzen. Ihre Bestimmung kann jedoch in der Verlaufskontrolle bzw. zur Rezidiverkennung nützlich sein. Möglicherweise sind diese Parameter zukünftig auch für die präoperative Stadienbestimmung hilfreich, da deren Höhe mit der Eindringtiefe und der Invasion von Lymphgefäßen zu korrelieren scheint (Zhou, Zhao, & Shen, 2015). Weiterhin könnten sie als Prädiktoren zum Einsatz kommen, ob eine kurative Therapie möglich ist (Kim, D. H. et al., 2015).

1.3 Therapie

In den letzten Jahrzehnten hat sich – wie bei praktisch allen Tumorentitäten – auch beim Magenkarzinom eine stadienadaptierte Therapie entwickelt. Dabei lassen sich kurative von palliativen Konzepten unterscheiden. Zunächst sollte evaluiert werden, ob beim betroffenen Patienten eine kurative Herangehensweise möglich ist. Ziel dieser Therapie ist die Heilung

des Patienten. Bei malignen Erkrankungen bedeutet dies die komplette Entfernung bzw. vollständige Beseitigung aller Tumorzellen. Die Erfolgsaussichten sind in der Regel umso größer, je früher der Krebs entdeckt und behandelt wird. Bei fortgeschrittenen, inoperablen und nicht auf Chemo-, Strahlen-, Immun- oder Hormontherapie ansprechenden Malignomen wird ein palliatives Konzept verfolgt, das nicht auf Heilung, sondern allein auf Symptomkontrolle ausgelegt ist. Wichtigstes Ziel ist die Verbesserung der Lebensqualität z.B. durch eine suffiziente Analgesie, Behandlung von Atemnot, Ermöglichen einer normalen Nahrungsaufnahme und/oder psychologische Betreuung des Patienten und seiner Angehörigen. Da sich diese Arbeit auf kurativ behandelte Patienten ohne Nachweis von Fernmetastasen beschränkt, wird im Folgenden auf Behandlungsprinzipien für diese Personengruppe eingegangen. Die operative Entfernung des Tumors im Gesunden (R0-Resektion) mit entsprechendem Sicherheitsabstand unter Mitnahme der regionalen Lymphknoten der Kompartimente D1 und D2 stellt dabei die wichtigste Maßnahme dar und ist als eine Grundvoraussetzung für eine Heilung anzusehen (Meyer & Wilke, 2011). Bei sehr frühen Stadien (T1a N0 M0) kann eine endoskopische Resektion ausreichend sein. Je nach anatomischer Lokalisation des Tumors, histologischem Typ nach Laurén und TNM-Kategorie verändert sich das Operationsausmaß. Bei Karzinomen des oberen und des mittleren Drittels wird in der Regel eine totale Gastrektomie angewendet. Selten kann bei Befall des mittleren Abschnitts, öfter bei Befall des distalen Drittels eine sogenannte subtotale 4/5 Resektion unter Einhaltung der Sicherheitsabstände und Mitnahme der Lymphknotenstationen 1-11 erfolgen, da sie eine gleichwertige Prognose zur kompletten Gastrektomie aufweist (Bozzetti et al., 1997). Bei Karzinomen des oberen Abschnitts und Karzinomen des gastroösophagealen Übergangs (AEG II und AEG III nach Siewert) wird empfohlen, zusätzlich zur Gastrektomie eine Entfernung des distalen Ösophagus durchzuführen. Die Sicherheitsabstände richten sich nach dem jeweiligen Wachstumstyp und betragen fünf cm für den intestinalen und acht cm für den diffusen Typ (Meyer & Wilke, 2011; Moehler et al., 2011). Für ein korrektes Staging ist die Resektion von mindestens 16 Lymphknoten entscheidend. Nach der Japanese Research Society for Gastric Cancer lassen sich drei Kompartimente unterscheiden:

- D1 bzw. Lymphknoten Nummer eins bis sechs beinhalten die direkt an der kleinen bzw. großen Kurvatur liegenden perigastrischen Lymphknoten.

- D2 bzw. Nummer sieben bis elf umfassen die suprapankreastischen Lymphknoten entlang der großen Gefäße (Truncus coeliacus, A. lienalis, A. hepatica propria).
- D3 bzw. Nummer zwölf bis sechzehn bezeichnet die paraaortalen und mesenterialen Lymphknoten.

Während in Japan die Lymphadenektomie der Kompartimente I und II schon lange als Standard gilt (Maruyama et al., 1998), vertrat man in Deutschland lange die Annahme, dass dies nicht mit einer Verbesserung der Überlebensrate einher geht. Autoren berichteten vor allem über höhere Komplikations- und Letalitätsraten, die auf häufigere Splenektomien und Pankreaslinksresektionen zurückzuführen waren (Cuschieri et al., 1999). Dem gegenüber zeigten Siewert et. al, dass eine D2-Lymphadenektomie ohne begleitende Milz- oder Pankreasentfernung nicht mit einer gesteigerten Letalitätsrate assoziiert ist (Siewert, Bottcher, Stein, & Roder, 1998). Nachdem publiziert wurde, dass die Entfernung der Lymphknotenkompartimente I und II einen Vorteil für das Gesamtüberleben und eine geringere Rate an Lokalrezidiven gegenüber der alleinigen D1-Lymphadenektomie mit sich bringt (Hartgrink et al., 2004; Songun, Putter, Kranenbarg, Sasako, & van de Velde, Cornelis JH, 2010), wurde empfohlen, eine D2-Lymphadenektomie als Standard in allen spezialisierten Zentren mit ausreichend großer Fallzahl zu etablieren (Moehler et al., 2011). Bis zum UICC Stadium T2 N0 M0 kommt in der Regel die Operation als alleinige Therapiemodalität zur Anwendung. Bei größerer Eindringtiefe (cT3 bis cT4) oder beim Nachweis eines Lymphknotenbefalls (N+) erfolgt zusätzlich zur Operation eine neoadjuvante Chemotherapie zur Reduktion der Tumorgröße. Es konnte gezeigt werden, dass diese eine Verbesserung des Gesamtüberlebens von 7,4% nach vier Jahren bewirkt (Cunningham et al., 2006). Derzeit ist wohl die Kombination aus Fluorouracil, Leukovorin, Oxaliplatin und Docetaxel (FLOT4-Schema) mit vier prä- und vier postoperativen Zyklen das effektivste CTX-Regime im Rahmen der perioperativen Anwendung. Die Überlegenheit gegenüber dem ECF/ECX Schema (Epirubicin, Cisplatin und Fluorouracil/Capecitabin) in Bezug auf komplette Tumorregression (ECF/ECX: 6% vs. FLOT4: 16%) und gleichzeitig geringerer Rate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (ECF/ECX: 40% vs. FLOT4: 25%) konnte nachgewiesen werden (Al-Batran et al., 2016).

1.4 Patient Blood Management

Unter Patient Blood Management (PBM) versteht man ein multidisziplinäres patientenindividuelles Konzept, dessen Hauptziel die Vermeidung von Anämie und Blutverlust ist (Gombotz, Zacharowski, & Spahn, 2013). Dabei soll der Einsatz von Blutprodukten kritisch hinterfragt werden und erst nach Anwendung von alternativen Methoden zur Kreislaufstabilisierung erfolgen.

Gemäß der aktuellen Studienlage muss die liberale Anwendung von Blutprodukten in den vergangenen Jahrzehnten die Frage aufwerfen, ob diese die optimale Behandlung bei Patienten mit milder bis mittelschwerer Anämie darstellen. Zum einen weisen viele Studien als Nebenwirkung auf erhöhte Inzidenzen von Infektionen, Thrombosen, Wundinfektionen, Schlaganfällen oder Sepsis hin (Bernard, Davenport, Chang, Vaughan, & Zwischenberger, 2009; Braga, Vignali, Radaelli, Gianotti, & Di Carlo, 1992; Pedersen, Mehnert, Overgaard, & Johnsen, 2009; Xenos, Vargas, & Davenport, 2012). Zum anderen gibt es bei chirurgischen Maßnahmen wie z.B. onkologischen Resektionen deutliche Hinweise auf eine erhöhte Mortalität, falls eine Transfusion nötig war (Choi et al., 1995; Kim, Lee, & Noh, 2010; O'Keeffe et al., 2010; Reeves & Murphy, 2008). Weiterhin scheinen niedrige prä- und postoperative Hämoglobinspiegel ein Risikofaktor für das Auftreten von Komplikationen zu sein (Jung et al., 2013). Der vermehrte intraoperative Blutverlust könnte zudem ein Risikofaktor für eine erhöhte Rate an Tumorrezidiven sein (Kamei, Kitayama, Yamashita, & Nagawa, 2009).

All diese Daten haben dazu geführt, dass viele Kliniken heutzutage die Gabe von Bluttransfusionen wesentlich restriktiver handhaben. Seit der Resolution der WHO vom 21. Mai 2010 ist das PBM für die Mitgliedsstaaten der WHO verpflichtend. Darin enthalten sind auch die drei wesentlichen Säulen, auf denen das Konzept PBM vorrangig beruht (siehe Abb.3). Von zentraler Bedeutung sind peri- und postoperative Maßnahmen zur Minimierung des Blutverlustes, die Verbesserung und Optimierung des präoperativen Erythrozytenvolumens und eine maximale Ausschöpfung der Anämietoleranz. Wendet man diese Methoden konsequent an, so kann bei einem Großteil der Patienten auf eine Verabreichung von Blutprodukten verzichtet werden. Dies führt insgesamt zu einem besseren Therapieergebnis (Kotzé, Carter, & Scally, 2012; Moskowitz et al., 2010; Pattakos et al., 2012; Stamou et al., 2006).

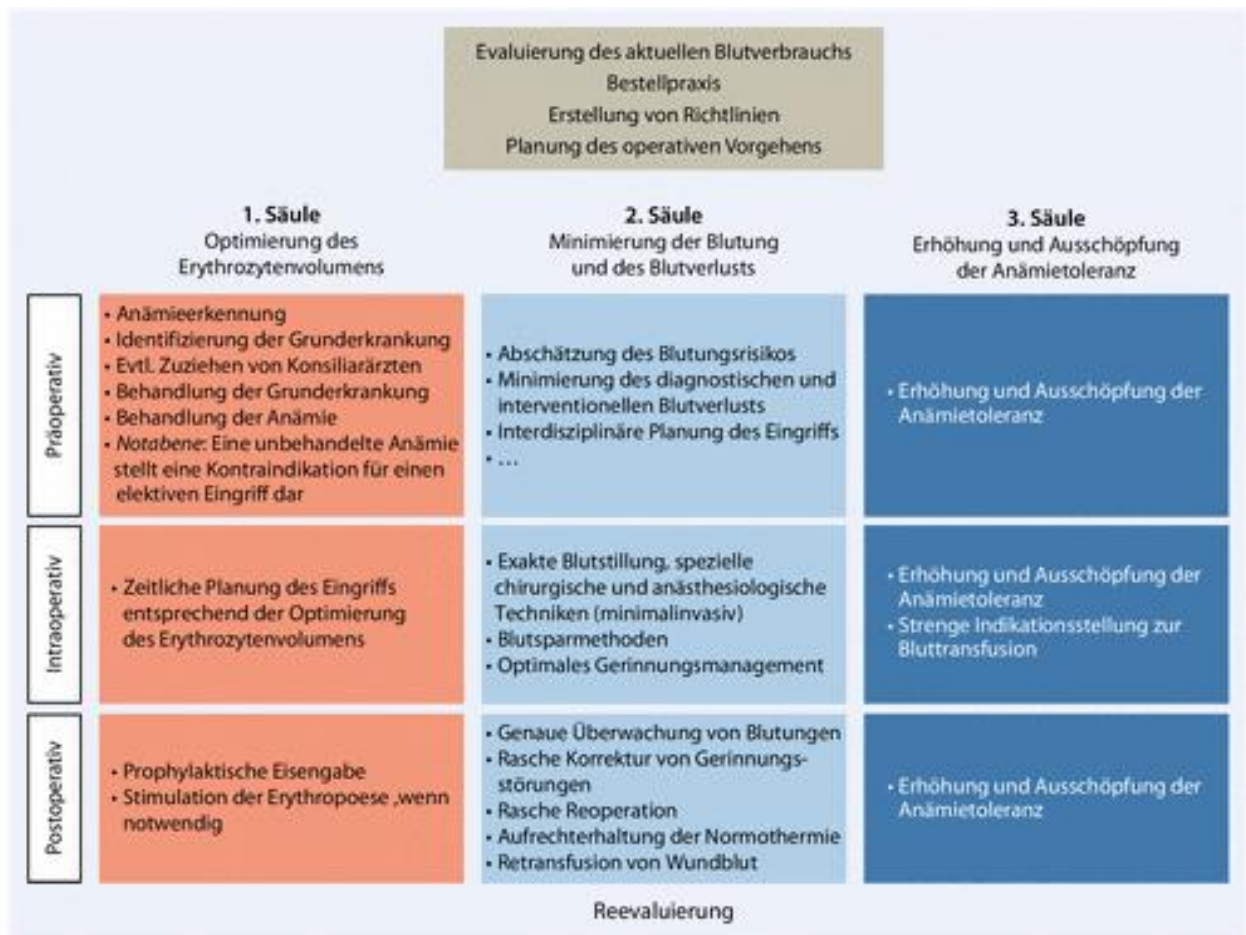


Abbildung 3: Die drei Säulen des Patient Blood Management (PBM) nach Gombotz et al. 2013

(Quelle: Gombotz et al., 2013)

Bei aller Kritik am Einsatz von Blutprodukten darf allerdings nicht vergessen werden, dass sie für bestimmte Indikationen nach wie vor unverzichtbar sind. So darf vor allem in der lebensbedrohlichen Notfallsituation der potentielle Langzeitschaden die notwendige Transfusion keinesfalls verzögern oder gar verhindern. Bei elektiven Eingriffen und stabilen Patienten sollte jedoch über adäquate Alternativen nachgedacht werden.

1.5 Fragestellung

Zielsetzung der vorliegenden Arbeit war es, Einflussfaktoren für das Gesamtüberleben und das Rezidiv-freie Überleben bei Patienten zu ermitteln, bei denen postoperativ eine R0 Situation erreicht wurde, die frei von Fernmetastasen waren und im Zeitraum von 2001 bis

2013 an einem Krankenhaus der Maximalversorgung behandelt wurden. Im Besonderen wurden folgende Fragenstellungen verfolgt:

1. Gibt es einen Unterschied im Gesamtüberleben zwischen Patienten ohne und mit mindestens einer Transfusion von Erythrozytenkonzentraten bei ansonsten nahezu identischen Merkmalen?
2. Gibt es einen Unterschied im Rezidiv-freien Überleben zwischen diesen beiden Gruppen?
3. Gibt es Prädiktoren für eine Transfusion und welche sind dies?
4. Welches sind die weiteren Parameter, die Einfluss auf Gesamt- und Rezidiv-freies-Überleben nehmen?

Die aktuelle Studienlage zum Einfluss von Bluttransfusionen auf onkologisches Gesamtüberleben und Komplikationsraten bei Magenkarzinomen ist kontrovers (Braga, Vignali, Radaelli, Gianotti, & Di Carlo, 1992; Jung et al., 2013; Kamei, Kitayama, Yamashita, & Nagawa, 2009; Liang et al., 2013; Oh et al., 2010; Rausei et al., 2013; Zhou et al., 2014). Da jedoch eine Vielzahl von Untersuchungen bei anderen Tumorentitäten einen negativen Einfluss zeigen (Linder et al., 2013; Riedl et al., 2013), hat diese Arbeit das Ziel, das postoperative Überleben und Rezidiv-freie Überleben nach Gabe von Erythrozytenkonzentraten darzulegen und Risikofaktoren für eine Transfusion zu evaluieren und diskutieren.

Dabei wurden in der vorliegenden Arbeit im Gegensatz zu den meisten bisherigen retrospektiven Studien ausschließlich leukozytendepletierte Erythrozytenkonzentrate verwendet. Ein Großteil der früheren Publikationen bezog sich außerdem nicht auf die westliche Population, sondern auf die asiatische Bevölkerung, welche differente genetische Merkmale und Risikofaktoren aufweist. Ferner war das Rezidiv-freie-Überleben nur in wenigen Fällen Gegenstand der Studien. Darüber hinaus war in der vorliegenden Arbeit kontrollierte und standardisierte Therapie und Nachsorge der Patienten an einem einzigen Schwerpunktzentrum gewährleistet, so dass der unizentrische Ansatz durchaus als Vorteil gesehen werden kann. Frühere Arbeiten stammen außerdem zum Großteil aus einer Zeit, als multimodale Therapiekonzepte beim Magenkarzinom noch nicht etabliert waren. Confunder wurden durch Bildung möglichst homogener Gruppen unter Anwendung von Propensity

Score Weighting berücksichtigt, wodurch der sog. Selektionsbias weitgehend eliminiert wurde.

2. Methoden und Materialien

Gegenstand der retrospektiven Analyse waren 610 Patienten aus einer prospektiv angelegten Datenbank, die im Zeitraum vom 1. Oktober 2001 bis zum 18. März 2013 am Universitätsklinikum Rechts der Isar in München in der Klinik und Poliklinik für Chirurgie an einem Magenkarzinom operiert wurden. Die Daten wurden dabei aus den medizinischen Aufzeichnungen gewonnen und sofort nach Entlassung der Patienten in die Datenbank des Instituts übertragen. In die Auswertung wurden dabei nur Probanden eingeschlossen, die in kurativer Absicht R0 reseziert wurden und frei von Fernmetastasen waren. Weitere Ausschlusskriterien waren: Versterben des Patienten innerhalb von 30 Tagen nach dem operativen Eingriff sowie ein Lost-to-Follow-up innerhalb der festgesetzten 60-monatigen Nachsorgeperiode. Der 1. Oktober 2001 wurde bewusst als Stichtag gewählt, weil seitdem auf Anordnung des Paul – Ehrlich – Instituts in Deutschland nur noch leukozytendepletierte Blutpräparate verwendet werden dürfen. Dies betrifft Vollblutpräparate, Erythrozytenkonzentrate und Thrombozytenkonzentrate. Als leukozytendepletiert gelten dabei Blutprodukte mit einem Restleukozytengehalt von weniger als 1×10^6 pro Einheit (Blutkonserve), die mittels eines geeigneten Verfahrens hergestellt wurden:

- Passage des Vollbluts oder vorher bereits in Erythrozyten und Plasma aufgetrenntes Blut durch spezielle Filter
- Apherese mit Zurückhalten der Leukozyten
- Besondere Zentrifugationstechniken und –kammern

(Prof. Dr. K. Cichutek, 2000)

Als perioperativ wurde der Zeitraum drei Tage vor und drei Tage nach dem operativen Eingriff festgesetzt.

Die Einteilung des Differenzierungsgrades, welcher in der Regel direkt Einfluss auf die Prognose nimmt (Moehler et al., 2011), erfolgte im postoperativen Präparat durch mindestens einen Pathologen. Wesentliche Parameter zur Beurteilung waren die Mitoserate, die Größe und Form der Zellkerne und die Abweichung des neoplastischen Gewebes vom normalen. Im Falle von neoadjuvant behandelten Tumoren erfolgte die Beurteilung des Differenzierungsgrades (Grading) an der prätherapeutischen Biopsie.

Die chirurgische Therapie erfolgte nach den japanischen Leitlinien zur Behandlung von Magenkarzinomen inklusive einer standardmäßigen D2 Lymphadenektomie. Ein Entschluss zur neoadjuvanten Therapie bei Malignomen im Stadium cT3/cT4cN_{any} oder cT2N1 erfolgte nach Vorstellung und Besprechung der Fälle in der interdisziplinären Tumorkonferenz. Die Indikation zur adjuvanten Chemotherapie wurde individuell nach interdisziplinärem Beschluss gestellt.

Allen Patienten wurde nach der Behandlung eine Nachsorge alle sechs bzw. zwölf Monate über das Roman – Herzog – Krebszentrum (Comprehensive Cancer Center) für 60 Monate angeboten, was ein Großteil der Patienten auch wahrnahm. Dabei wurden die Patienten regelmäßig körperlich untersucht, erhielten jährlich eine CT-Untersuchung und bei entsprechendem Verdacht eine ÖGD. Die fehlenden Daten zur Nachsorge wurden über persönliche telefonische Gespräche mit den Patienten oder deren Angehörigen oder den behandelnden Hausärzten bzw. den zuletzt behandelnden Einrichtungen vervollständigt. Dabei wurde gezielt nach Todesdatum, Rezidivdatum und –lokalisierung und anamnestisch zu eruierenden Komplikationen gefragt. Das postoperative Gesamtüberleben wurde definiert als Überleben ab dem Tag der Operation bis zum Todesdatum, das Rezidiv-freie-Überleben als Zeitspanne zwischen Abschluss der primären Therapie und Auftreten eines Tumorrezidivs lokal oder als Fernmetastasen, die histopathologisch oder bildmorphologisch mit einem Magenkarzinom vereinbar waren. Von ursprünglich 653 in Frage kommenden Patienten mussten 43 von der Analyse ausgeschlossen werden, da keine adäquate Nachsorge zu erheben war. Der Hauptgrund war Lost – to – Follow – up hauptsächlich ausländischer oder umgezogener Patienten.

Nach Erhebung aller Nachsorgedaten wurden die Patienten für die weitere Bearbeitung anonymisiert. Die Zahlen über erhaltene Transfusionen wurden separat von den restlichen Daten erhoben und nach Abschluss beider Prozesse in einer einzigen Arbeitsdatei zusammengeführt, die auf einem passwortgeschützten Ordner auf dem Klinikserver gespeichert war. So war gewährleistet, dass die Komplikationsdaten gesondert von den Transfusionsdaten erhoben wurden, da bei der Patientennachsorge und Komplettierung der Datenbank (z.B. bzgl. Angaben über Komplikationen, Operationstechnik, Chemotherapie etc.) noch nicht bekannt war, welchem Studienarm die Teilnehmer später zugewiesen werden.

Anzahl und Zeitpunkt der transfundierten Blutprodukte (EKs) wurden in Zusammenarbeit mit dem Krankenblattarchiv und der Abteilung für Klinische Chemie am Rechts der Isar retrospektiv erfasst. Dabei wurde insbesondere auf die archivierten Blutbücher und Transfusionsprotokolle als Datengrundlage für den Zeitraum zwischen 2001 bis einschließlich 2010 zurückgegriffen. Die aktuelleren Patienten ab dem Jahr 2011 konnten digital über das Patientenverwaltungssystem der Abteilung der Klinischen Chemie am Rechts der Isar abgefragt werden.

Zur Organisation der Patientendaten wurde das Programm Microsoft Office Excel 2007 genutzt. Damit wurden Stammdaten, histopathologische Befunde, präoperativer Patientenzustand, therapeutische und operative Parameter, postoperativer Verlauf und Art, Menge und Zeitpunkt der transfundierten Blutprodukte verwaltet.

Die Erfassung der peri – und postoperativen Komplikationen erfolgte nach der Clavien-Dindo Klassifikation. Diese bietet den Vorteil einer objektiven Bewertung durch Einteilung von Komplikationen anhand der notwendigen therapeutischen Maßnahmen. Dies ermöglicht eine bessere Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen Studien (Clavien et al., 2009; Xiao et al., 2013). Derzeit wird diese Klassifikation in vielen chirurgischen Disziplinen verwendet (Monteiro et al., 2014; Sedigh et al., 2015; Wechter et al., 2014; Yoon, Chalasani, & Woo, 2013).

Grad	Definition
I	Jede Abweichung vom normalen, unkomplizierten postoperativen Verlauf ohne die Notwendigkeit einer pharmakologischen Behandlung oder operativen, endoskopischen oder radiologischen Intervention. Eine bettseitige Eröffnung von Wundinfektionen fällt unter Grad I. Erlaubt sind: Antiemetika, Antipyretika, Diuretika, Elektrolyte und Physiotherapie.
II	Bedarf an pharmakologischer Therapie mit Ausnahme der unter Grad I genannten Medikamenten, außerdem Gabe von Bluttransfusionen und komplette parenterale Ernährung
III	Komplikationen mit chirurgischen, endoskopischen oder radiologischem Interventionbedarf
IIIa	Eingriff ohne Vollnarkose
IIIb	Eingriff unter Vollnarkose
IV	Lebensbedrohliche Komplikationen (inklusive ZNS – Komplikationen wie Hirnblutung, Apoplex oder Subarachnoidalblutung, jedoch exklusive TIA), die

	eine intensivstationäre Therapie erfordern
IVa	Dysfunktion eines Organs (inklusive Dialyse)
IVb	Dysfunktion mehrerer Organe
V	Tod des Patienten
Suffix d	Falls der Patient zum Zeitpunkt der Entlassung an einer Komplikation leidet, wird das Suffix „d“ (disability) zum entsprechenden Grad hinzugefügt. Dies signalisiert die Notwendigkeit einer Nachsorge, um die Komplikation vollständig zu evaluieren.

Tabelle 5: Klassifikation von postoperativen Komplikationen nach Clavien-Dindo

Zur Messung des Ansprechens auf eine neoadjuvante Therapie und des Regressionsgrades existieren verschiedene Einteilungen. In der vorliegenden Arbeit wurde diesbezüglich die Klassifikation nach Becker verwendet, welche eine signifikante Assoziation zwischen histologisch bestimmter Tumorregression und Patientenüberleben nachweisen konnte (Becker et al., 2000; Becker et al., 2003).

Becker Ia	Komplettes Ansprechen (=Response)	Keine vitalen Tumorzellen mehr erkennbar
Becker Ib	Subtotales Ansprechen	In <10% des Tumorbettes morphologisch intakte neoplastische Zellen
Becker II	Partielles Ansprechen	In 10-50% des Tumorbettes morphologisch intakte neoplastische Zellen
Becker III	Geringes Ansprechen	In >50% des Tumorbettes morphologisch intakte neoplastische Zellen

Tabelle 6: Beurteilung des histopathologischen Ansprechens von Magenkarzinomen nach Becker

Die statistische Auswertung wurde unter Anwendung der SAS-Software (Version 9, SAS-Institute, Cary, NC, USA) und R (Version 3.1.2., R-Foundation, Wien, Österreich) mit dem Survival Package (Version 2.37-7, Rochester, MN, USA) durchgeführt. Als statistisches Signifikanzniveau wurde $\alpha=0,05$ gewählt. Bei einem P-Wert kleiner 0,05 kann somit davon ausgegangen werden, dass das Ergebnis statistisch signifikant und nicht zufällig ist. $P \leq 0,01$ bedeutet ein hoch signifikantes, $p \leq 0,001$ ein höchst signifikantes Ergebnis. Um Unterschiede zwischen der Kontrollgruppe (keine Transfusion) und der Interventionsgruppe (mind. eine Transfusion) zu ermitteln, wurde der Chi-Quadrat Test für diskrete, der Wilcoxon-Test für stetige Merkmale angewendet. Das Gesamtüberleben und das Rezidivfreie Überleben wurden mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Die

Gruppenvergleiche erfolgten unter Verwendung des Log Rank Tests. Univariable und multivariable Cox-Regressionsanalysen kamen zur Anwendung, um Assoziationen zwischen Prognosefaktoren wie z.B. perioperativer Transfusionen und dem Überleben zu ermitteln. Die Bestimmung der Risikofaktoren für eine Transfusion erfolgte mit Hilfe der logistischen Regression. Optimale Vorhersagemodelle wurden unter Einsatz des Akaike Informationskriteriums ausgewählt, welches Anzahl der Parameter, Komplexität des Modells, Fragestellung und Größe des Datensatzes berücksichtigt. Es kam eine schrittweise Regression zum Einsatz, wobei die Anwendung von Forward- und Backward-Testung dasselbe Endmodell erbrachten.

Um den in retrospektiven Analysen bestehenden Selektions-Bias zu minimieren, wurde ein Propensity-Score Weighting durchgeführt. Der Propensity Score wurde mittels logistischer Regression berechnet. Dabei stellten perioperative Transfusionen die Zielvariable dar. Als potentielle Störfaktoren (Confounder) wurden UICC-Stadium, Differenzierungsgrad, eingesetzte Operationsverfahren und -Erweiterung, histologischer Typ nach Laurén, Komplikationen gemäß CD-Klassifikation, Geschlecht, Alter, neoadjuvante Therapie, Invasion von Lymphgefäßen, Splenektomie, Anzahl der entfernten Lymphknoten und Tumorage berücksichtigt. Um die Aussagekraft zu erhöhen wurde in dieser Arbeit die Auswahl der potentiellen Confounder variiert. Im Anschluss daran erfolgte eine gewichtete Cox Regression mit den Scores in umgekehrter Gewichtung, um den Effekt von Transfusionen auf das Überleben zu beurteilen.

3. Ergebnisse

3.1 Alters – und Geschlechterverteilung

Insgesamt wurden 610 Patienten in der vorliegenden Arbeit analysiert. Abbildung 4 zeigt die Verteilung der absoluten Häufigkeiten der Untersuchten nach Alter. Dabei wurden sie in vier Gruppen eingeteilt:

- Patienten jünger als 50 Jahre
- Patienten zwischen 50 und 60 Jahre
- Patienten zwischen 60 und 70 Jahre
- Patienten älter als 70 Jahre

Das durchschnittliche Alter bei der Operation betrug 63 Jahre, wobei der jüngste Patient 30 Jahre und der älteste 92 Jahre war. Die Standardabweichung betrug 11,64, der Standardfehler 0,47.

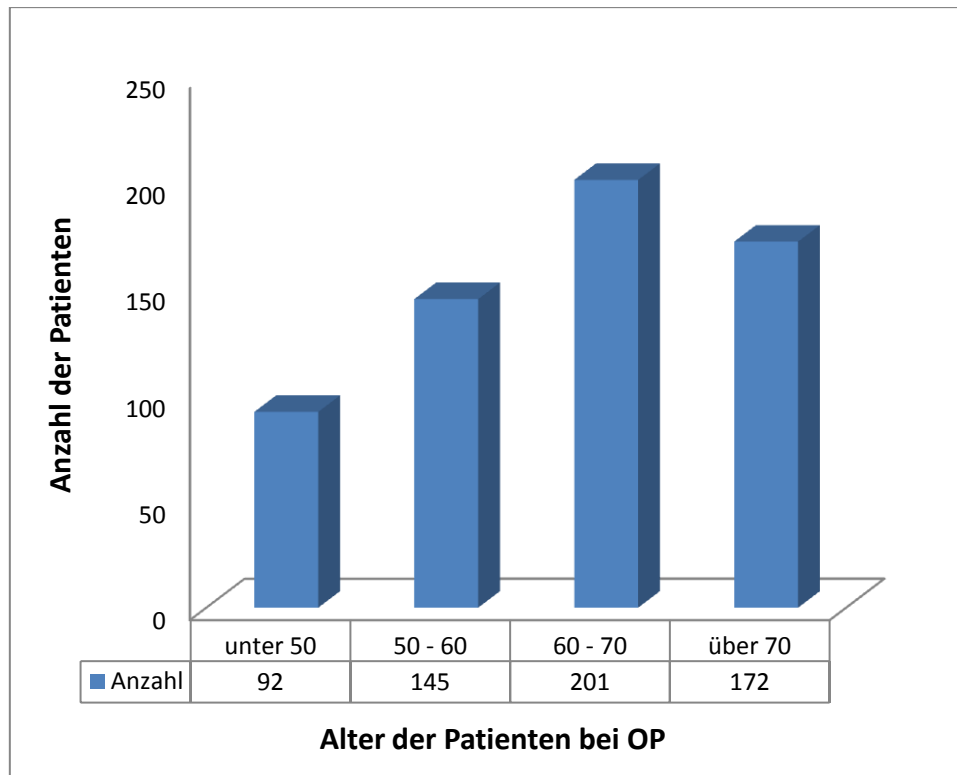


Abbildung 3: Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Operation

Es ließ sich zeigen, dass der größte Anteil der Patienten (201/33,0%) im Alter zwischen 60 und 70 Jahren eine kurative Resektion erhielt, gefolgt von den über 70 – jährigen (172/28,2%) und den 50 – 60 jährigen (145/23,7%). Das Schlusslicht bildeten die unter 50 – jährigen (92/15,1%).

Betrachtet man die Geschlechterverteilung, wurden 185 Frauen und 425 Männer kurativ reseziert, was einem Verhältnis von 1:2,3 entspricht.

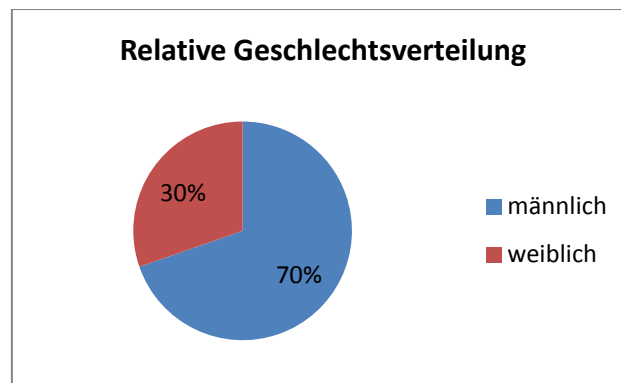


Abbildung 4: Relative Geschlechterverteilung des Patientenguts

Zwischen 2001 und 2013 wurden im Mittel 86 Patienten pro Jahr operiert, davon erhielten 47 pro Jahr eine kurative Resektion (55%). Der Einbruch 2006 mit nur sieben kurativ operierten Patienten war wohl dem im Folgejahr erfolgten Wechsel des Lehrstuhlinhabers geschuldet und konnte als Ausreißer interpretiert werden. Beim Vergleich einer vierjährigen Zeitperiode von 2002 bis 2005 mit 2009 bis 2012 fiel auf, dass die Anzahl aller Operation im Laufe der Zeit abnahm (2002 – 2005: 491 Operationen vs. 2009 – 2012: 268), wohingegen der relative Anteil der kurativen Resektionen zunahm (2002 – 2005: 58% vs. 2009 – 2012: 72%).

Es gilt auch zu beachten, dass die Jahre 2001 und 2013 jeweils nur mit einem Zeitraum von drei Monaten in die Arbeit mit einfließen, da als Startpunkt der Rekrutierungsphase der 01.10.2001 (zu diesem Zeitpunkt war sichergestellt, dass ausschließlich leukozytendepletierte Erythrozytenkonzentrate transfundiert wurden) und als Endpunkt der 31.03.2013 (Beginn der Datenakquise) gewählt wurden. Dies erklärt die relativ geringen Patientenzahlen aus diesen Jahren.

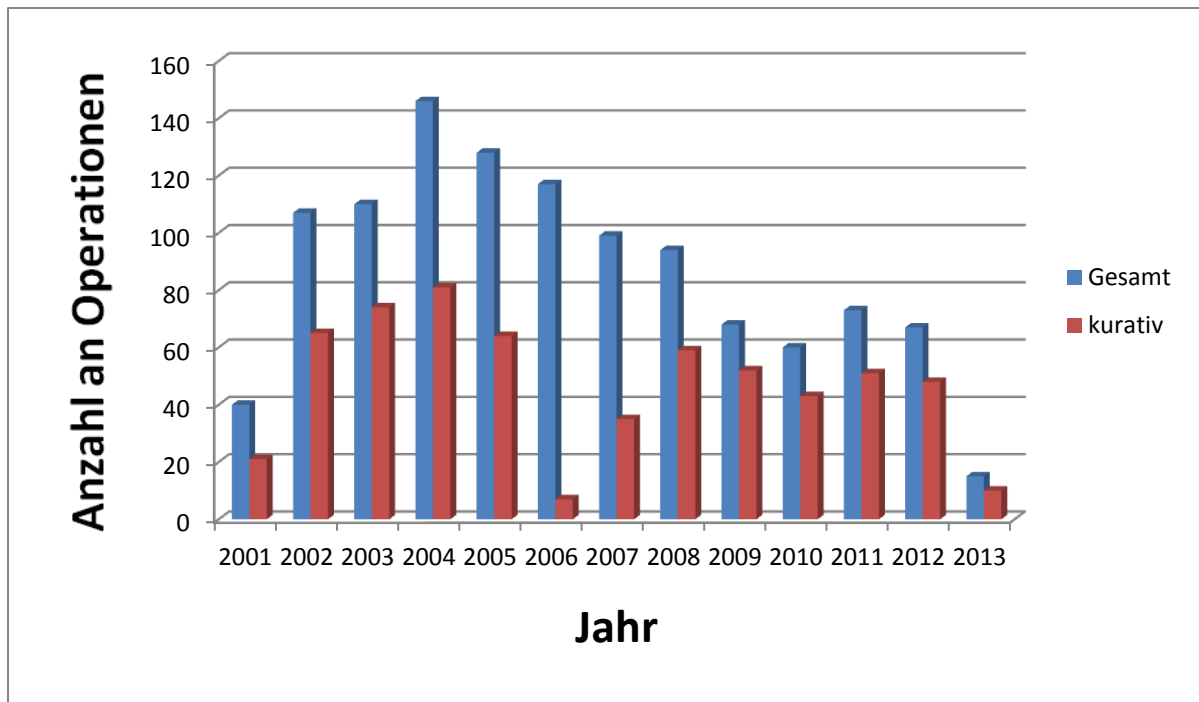


Abbildung 5: Absolute Zahlen an Operationen aufgeteilt nach Jahren

3.2 Transfusionsverhalten im zeitlichen Verlauf

Insgesamt erhielten 275 von 610 Patienten perioperativ mindestens ein Erythrozytenkonzentrat. Das entspricht einem Anteil von 45%. Der Median betrug 2, die Spannweite 1-11. Der durchschnittliche präoperative Hämoglobinwert in der Interventionsgruppe belief sich auf 12,3 g/dL (Standardabweichung: $\pm 1,37$).

Bei Betrachtung der Transfusionsrate fiel in den Jahren 2001 bis 2006 ein liberalerer Umgang mit Erythrozytenkonzentraten auf. Die mittlere Transfusionsrate über diese Jahre d.h. der Anteil der Patienten der zusätzlich zur Operation auch transfundiert wurde betrug 62%. Der Wert von 2006 mit 100% kann als Ausreißer interpretiert werden und ist wohl auf die geringe Anzahl an kurativen Resektionen in diesem Jahr zurückzuführen. Denn 2006 konnten nur sieben Patienten für die Arbeit rekrutiert werden, von denen alle sieben auch transfundiert wurden. Durch diese geringe Anzahl an Probanden ist dieser Wert natürlich wenig aussagekräftig. Von 2007 bis 2013 verringerte sich die Transfusionsrate auf durchschnittlich 27% und liegt damit deutlich unter dem Wert der Vorjahre. Dies ist am ehesten durch eine restriktivere Transfusionspolitik bedingt, die 2007 am Klinikum Rechts der Isar eingeführt wurde (siehe 4.1).

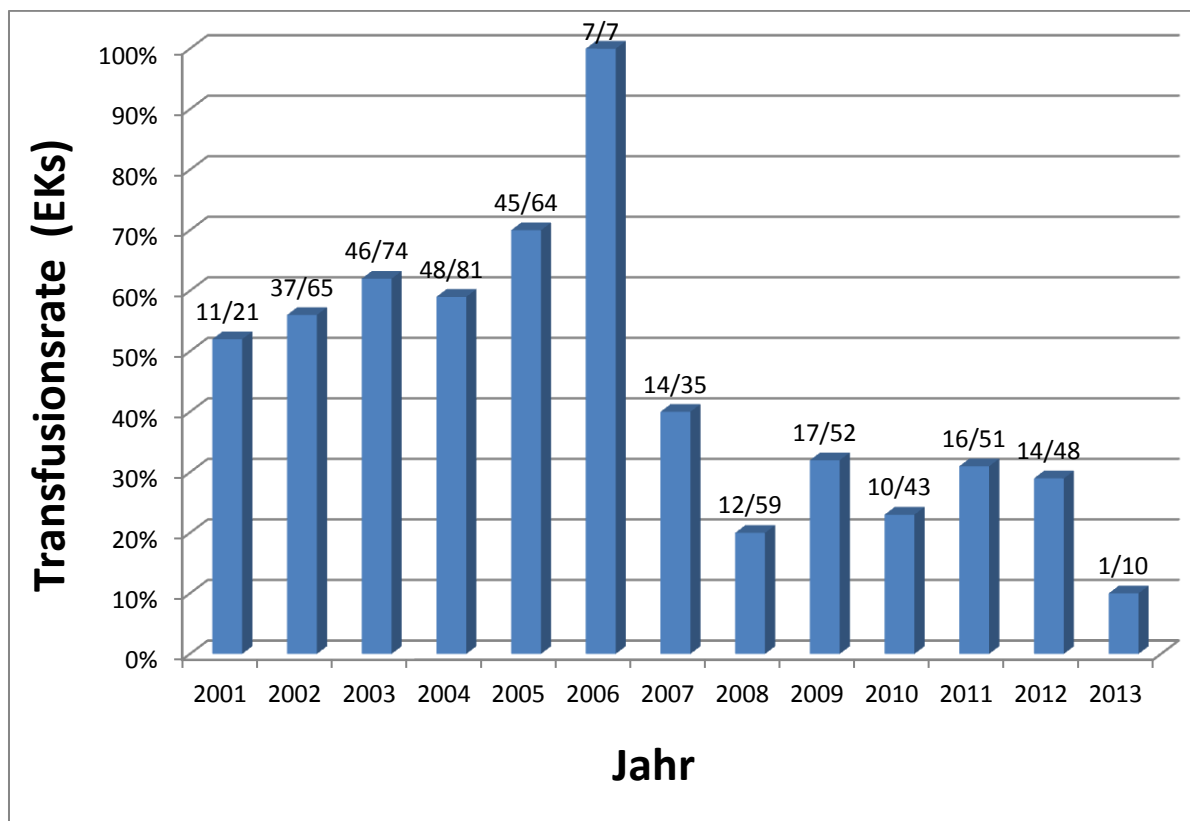


Abbildung 6: Transfusionsrate von Eks in den Jahren 2001 bis 2013

3.3 Vergleich transfundierte vs. nicht transfundierte Patienten

Ziel der Arbeit ist es, den Einfluss der Transfusionen auf das Gesamtüberleben und Rezidivfreie Überleben zu erfassen. Dazu ist es nötig, die Kontroll- und Interventionsgruppe auf Homogenität hinsichtlich weiterer relevanter Faktoren zu prüfen. Einen ersten Überblick gibt Tabelle 7:

	Keine Transfusion (n=335)		Mindestens eine Transfusion (n=275)		P
	n	%	n	%	
Geschlecht					0,280
Weiblich	95	28,4	90	32,7	
Männlich	240	71,6	185	67,3	
Alter					0,068
<= 65 Jahre	194	57,9	138	50,2	
> 65 Jahre	141	42,1	137	49,8	

3. Ergebnisse

	Keine Transfusion (n=335)		Mindestens eine Transfusion (n=275)		P
	n	%	n	%	
Neoadjuvante Chemotherapie					0,664
Nein	180	53,7	142	51,6	
Ja	155	46,3	133	48,4	
Lokalisation					0,012
Proximal	160	47,8	168	61,1	
Mitte	79	23,6	48	17,5	
Distal	89	26,6	54	19,6	
Total	7	2,09	5	1,82	
Operationsverfahren					0,334
Totale Gastrektomie	222	66,3	187	68,0	
Subtotale Gastrektomie	64	19,1	41	14,9	
Anderer	49	14,6	47	17,1	
OP Erweiterung					<0,001
Keine	184	54,9	122	44,4	
Luminal/transhiatal	104	31,0	81	29,5	
Extraluminal	47	14,0	72	26,2	
Splenektomie					0,192
Nicht erfolgt	322	96,1	257	93,5	
Erfolgt	13	3,88	18	6,55	
Entfernte Lymphknoten					0,639
<21	123	36,7	97	35,3	
21-29	99	29,6	91	33,1	
>29	113	33,7	87	31,6	
Komplikationen					0,176
Keine	219	65,4	169	61,5	
CD I/II	57	17,0	41	14,9	
CDIII-V	59	17,6	65	23,6	
pT					0,330
pT0/is	14	4,18	10	3,64	
pT1	105	31,3	67	24,4	
pT2	57	17,0	46	16,7	
pT3	112	33,4	105	38,2	
pT4	47	14,0	47	17,1	
pN					0,005
pN0	193	57,6	137	49,8	
pN1	47	14,0	64	23,3	
pN2	47	14,0	25	9,09	
pN3	48	14,3	49	17,8	

3. Ergebnisse

	Keine Transfusion (n=335)		Mindestens eine Transfusion (n=275)		P
	n	%	n	%	
UICC					0,281
UICC0	13	3,88	10	3,64	
UICC I	134	40,0	90	32,7	
UICC II	101	30,2	90	32,7	
UICC III	87	26,0	85	30,9	
Grading					0,420
G1	15	4,48	12	4,36	
G2	81	24,2	68	24,7	
G3	233	69,6	184	66,9	
G4	6	1,79	11	4,00	
Histologischer Typ nach Laurén					0,111
Intestinal	167	49,9	139	50,6	
Diffus	85	25,4	52	18,9	
Gemischt	41	12,2	34	12,4	
Andere	42	12,5	50	18,2	
Invasion von Lymphgefäßen					0,999
Nicht vorhanden	325	97,0	267	97,1	
Vorhanden	10	2,99	8	2,91	
Histopathologisches Ansprechen nach Becker					0,954
Keine neoadjuvante Therapie	180	53,7	142	51,6	
Becker Ia/Ib	47	14,0	41	14,9	
Becker II	37	11,0	33	12,0	
Becker III	71	21,2	59	21,5	

Tabelle 7: Vergleich der einzelnen Parameter des Gesamtkollektivs aufgeteilt nach transfundierte und nicht transfundierte Patienten

3.3.1 Geschlechterverteilung

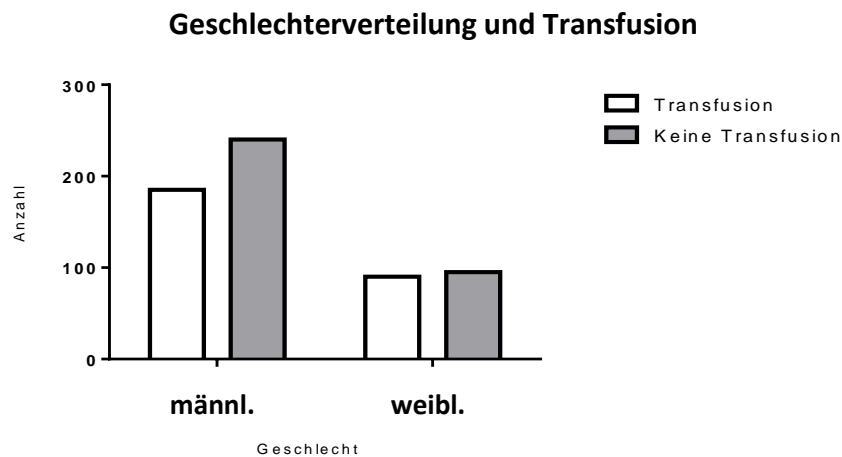


Abbildung 8: Geschlechterverteilung der Patienten mit bzw. ohne Transfusion

Bei der Untersuchung der Geschlechterverteilung fällt auf, dass annähernd die Hälfte der Frauen transfundiert wurde (48,6%), dagegen Männer etwas seltener (43,5%). Dennoch zeigte sich dies im χ^2 -Test nicht signifikant ($p = 0.280$), sodass von einer Gleichverteilung ausgegangen werden kann.

3.3.2 Altersverteilung

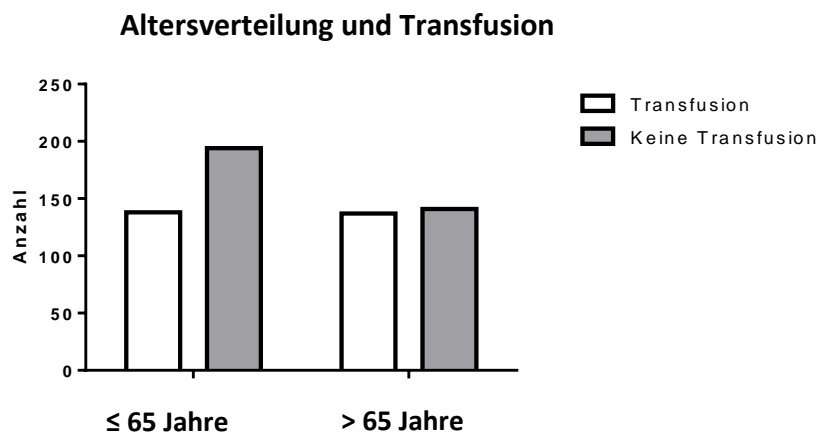


Abbildung 9: Altersverteilung der Patienten mit bzw. ohne Transfusion

In unserem Kollektiv hatten 332 Probanden ein Alter unter oder gleich 65 Jahren, die restlichen 278 waren älter. Bei den jüngeren Patienten erhielten 138 bzw. 41,6% mindestens eine Transfusion, bei den älteren waren es dagegen 137 bzw. 49,3%. Letztendlich war dieses Ergebnis ebenfalls nicht signifikant ($p = 0,068$).

3.3.3 Neoadjuvante Chemotherapie

Gemäß der S-3 Leitlinie erhielten alle Patienten mit lokal fortgeschrittenem und primär inoperablem Befund eine neoadjuvante Chemotherapie zur Reduktion der Tumorgröße (Moehler et al., 2011). Dabei kamen verschiedene Regime zum Einsatz. 47% aller Patienten wurden vorbehandelt, die meisten (31%) nach dem PLF – Schema. Dieses umfasst sechs Zyklen, wobei nach dem zweiten Zyklus in der Regel ein Zwischenstaging mit der Frage nach dem Ansprechen der Therapie durchgeführt wird. Als Substanzen fanden dabei 5 – FU, Cisplatin und Calciumfolinat Anwendung. In jüngster Zeit wurde die Therapie gemäß dem FLOT - Schema mit einem Taxan, meist Docetaxel ergänzt. Bei Unverträglichkeit oder Kontraindikationen gegen einzelne Bestandteile oder bereits auswärts gemäß der MAGIC Studie vorbehandelten Patienten wurde stattdessen Epirubicin (ECF/ECX Schema) eingesetzt oder das Standardschema modifiziert (Cunningham et al., 2006). So wurde in diesen Fällen Oxaliplatin anstelle von Cisplatin verwendet und auf den Einsatz von Calciumfolinat wurde verzichtet.

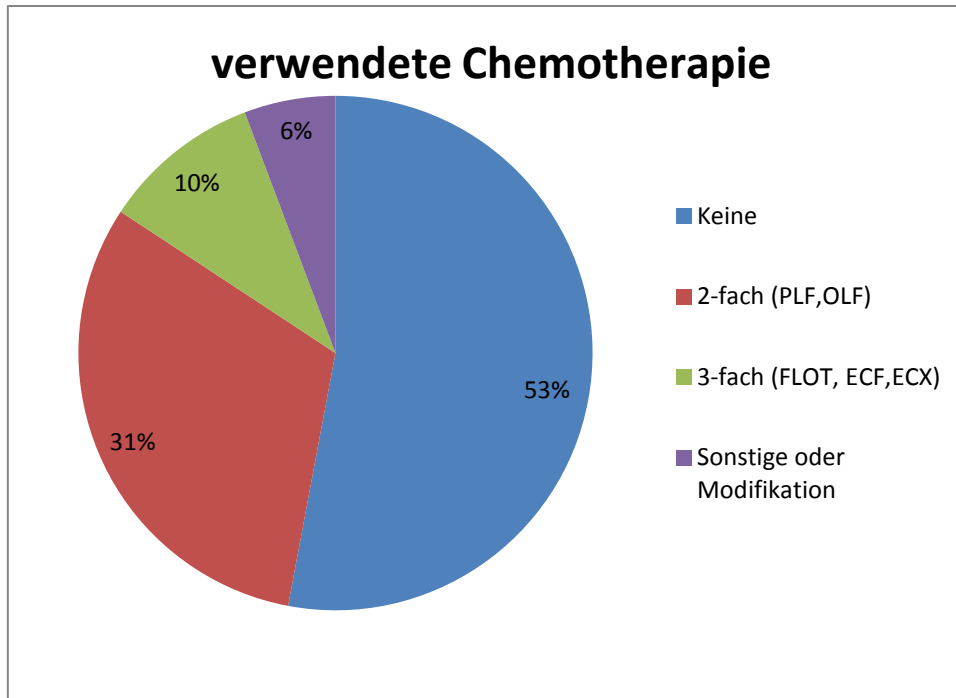


Abbildung 10: Tortendiagramm neoadjuvante CTx Gesamtkollektiv

Im Bezug auf die Transfusionsrate ließ sich innerhalb der Gruppen kein wesentlicher Unterschied feststellen ($p = 0,664$). Betrachtet man die Patienten, die keine Chemotherapie bekamen, so wurden 142 der 322 Personen transfundiert, was einem Prozentsatz von 44% entspricht. Analog erhielten diejenigen mit Chemotherapie in 46% der Fälle mindestens ein Erythrozytenkonzentrat.

Neoadjuvante Chemotherapie und Transfusion

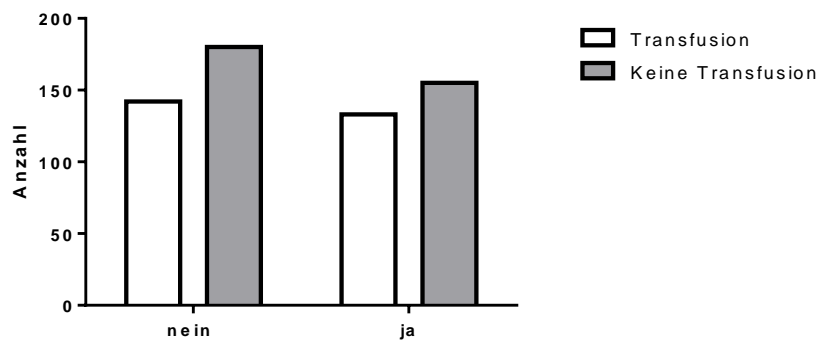


Abbildung 11: neoadjuvante Chemotherapie der Patienten mit bzw. ohne Transfusion

3.3.4 Tumorlokalisation

Bei allen Patienten wurde auch die Lokalisation des Tumors bei Diagnosestellung erfasst. Diese wurde dabei zur besseren Handhabung in drei Gruppen eingeteilt:

- Proximales Drittel: Cardiakarzinome (AEG II), subcardiale Karzinome mit Infiltration der Cardia (AEG III), Funduskarzinome und Magenstumpfkarcinom z.B. nach Billroth II Operation, welche eine nahezu identische Prognose aufweisen wie primäre Magenkarzinome in proximaler Lokalisation (Thorban et al., 2000)
- Mittleres Drittel: Magenkörper
- Distales Drittel: Antrum, Pylorus

Diese wurden von Tumoren unterschieden, die im Sinne einer Linitis Plastica den gesamten Magen betreffen.

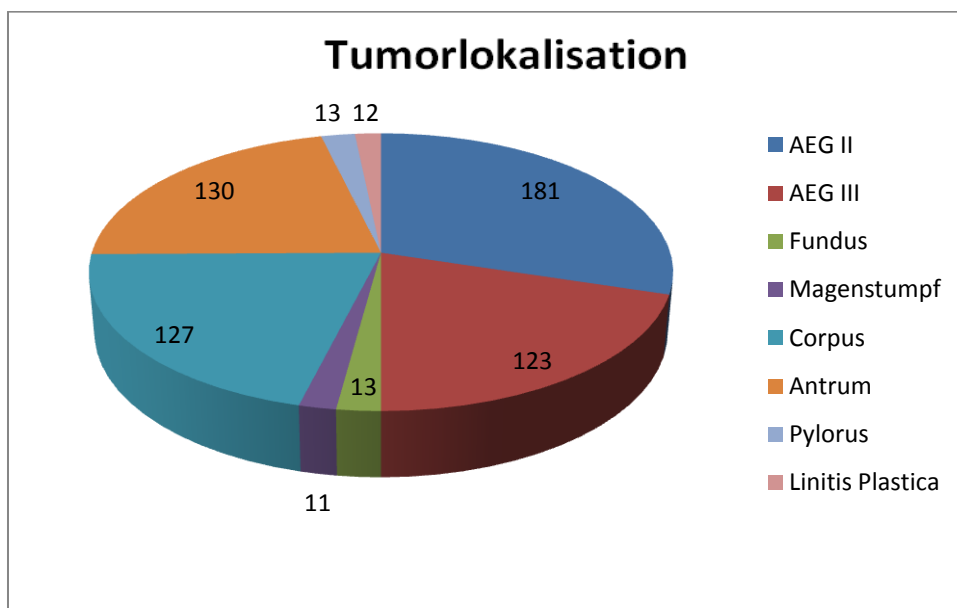


Abbildung 12: Tumorlokalisation des Magenkarzinoms

Daraus ergibt sich, dass Karzinome des proximalen Drittels mit 328 Patienten (54%) den Großteil des Kollektivs stellen, gefolgt von denen des distalen Drittels mit 143 (23%) und denen des mittleren Teils mit 127 (21%). Im gesamten Magen fanden sich lediglich bei 12 (2%) der Untersuchten bösartige Neubildungen.

Es beim Vergleich der beiden Untergruppen transfundierte vs. nicht-transfundierte Patienten zeigte sich praktisch kein Unterschied in den absoluten Zahlen für das proximale

Drittel (168 vs. 160). Es konnte jedoch festgestellt werden, dass die Gruppe der Transfundierte relativ gesehen häufiger Tumoren des proximalen Drittel aufwies (61 % vs. 48%) und seltener in den anderen Lokalisationen. Dieses Ergebnis war statistisch signifikant mit einem p-Wert von 0,012.

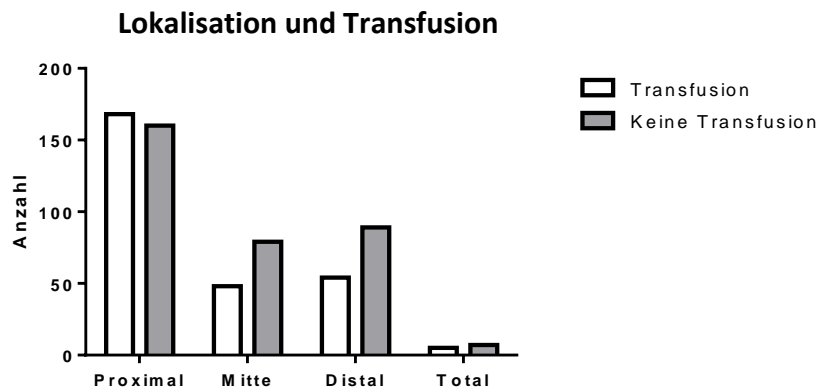


Abbildung 13: Tumorlokalisierung der Patienten mit bzw. ohne Transfusion

3.3.5 Operationsverfahren

Insgesamt wurde in 409 Fällen eine totale Gastrektomie durchgeführt, das entspricht 68% aller Operationen. Dabei erhielten 222 Probanden keine Blutprodukte, 187 mindestens ein Erythrozytenkonzentrat. Damit wurde in 45% der Fälle mit totalen Gastrektomien transfundiert.

Die subtotale (4/5) Gastrektomie wurde im Beobachtungszeitraum 105 mal (15%) als therapeutische Option gewählt. Hier war es in 39% der Ereignisse bzw. bei 41 Patienten nötig zu transfundieren, bei den restlichen 61% bzw. 64 dagegen nicht.

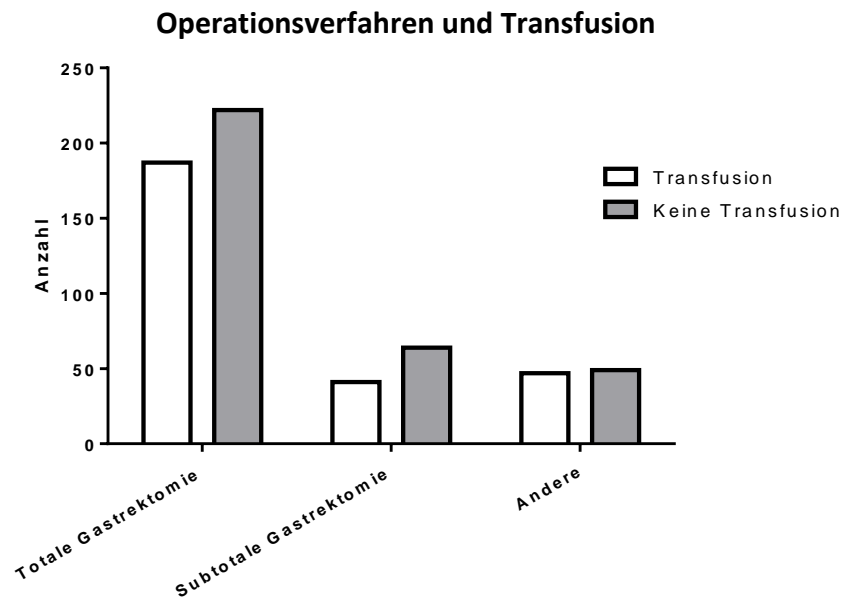


Abbildung 14: Operationsverfahren der Patienten mit bzw. ohne Transfusion

Die restlichen OP-Verfahren wie z.B. abdominothorakale Ösophagektomie, die sog. Operation nach Merendino mit gefäßgestieltem Dünndarminterponat (Stein, Feith, Mueller, Werner, & Siewert, 2000) und die Restgastrektomie wurden wegen der geringen Einzelfallzahl zu einer Gruppe mit 96 Patienten zusammengefasst (siehe Abbildung 15).

In der statistischen Analyse ergab sich ein p-Wert von 0,334. Somit sind die Unterschiede in den drei Gruppen nicht statistisch signifikant.

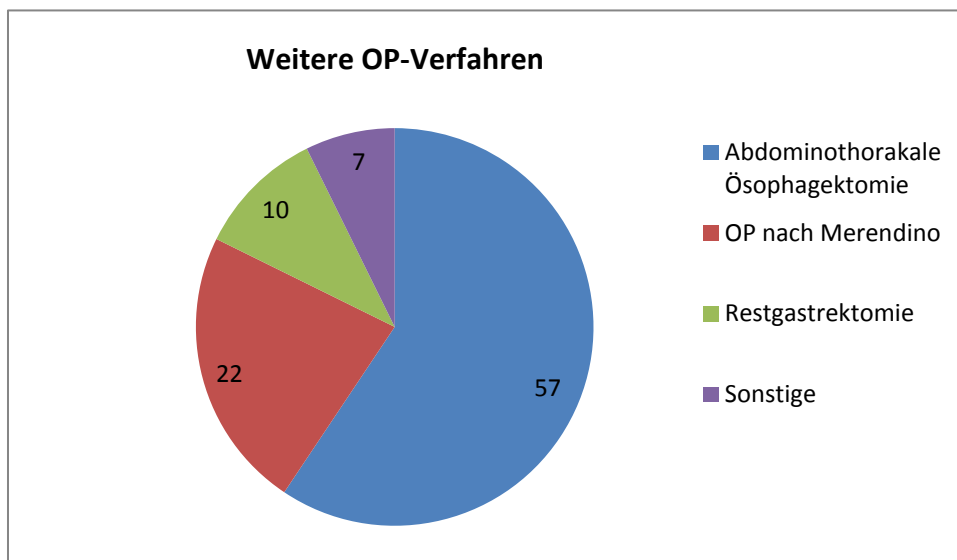


Abbildung 15: Tortendiagramm zu weiteren angewendeten Operationsverfahren

3.3.6 Operationserweiterung

In einigen Fällen war es nötig, das ursprünglich geplante Operationskonzept zu überdenken und neu zu evaluieren. So zeigten sich intraoperativ beispielsweise unerwartete chirurgische Situationen, die auf ein nicht korrektes Staging zurückzuführen waren oder durch das präoperative Staging per se nicht zu erfassen waren. In der Regel war es aber möglich, schon im Rahmen der Operationsplanung den Entschluss zur Erweiterung des Eingriffs z.B. bei einer transhiatal erweiterten Gastrektomie zu fassen, um Tumorfreiheit zu erreichen.

Bei 306 (50%) aller Untersuchten musste keine Operationserweiterung durchgeführt werden. Bei 185 (30%) Fällen wurde luminal/transhiatal, bei 119 (20)% extraluminal erweitert vorgegangen. Im Vergleich der beiden Gruppen transfundiert vs. nicht-transfundiert fällt auf, dass mit Erythrozytenkonzentraten versorgte Patienten häufiger auch eine ausgedehntere Operation hatten. So konnte nur bei 122 von 275 Probanden in dieser Untergruppe auf eine Operationserweiterung verzichtet werden. Dies entspricht einem Anteil von 44 %. Dem gegenüber konnten 184 von 335 Patienten sowohl ohne chirurgische Erweiterung als auch ohne Blutkonserven therapiert werden. Dies kommt einer Quote von 55% gleich. Diese Imbalance in der Verteilung ist statistisch höchst signifikant (p-Wert: <0,001).

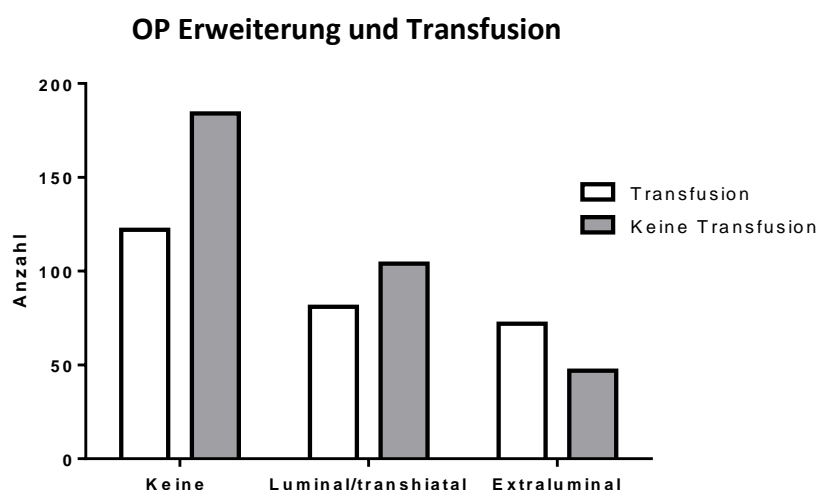


Abbildung 16: Operationserweiterung der Patienten mit bzw. ohne Transfusion

3.3.7 Splenektomie

Im Allgemeinen wurde die Gastrektomie mit D2-Lymphadenektomie milzerhaltend durchgeführt. Es konnte jedoch in einzelnen Fällen indiziert sein, diese mit zu resezieren, wie beispielsweise bei ausgedehnten Befunden mit Befall des gesamten Magens, einer Tumorlokalisierung an der großen Krümmung im Fundusbereich, Tumordinfiltration der Milz oder iatrogenen Milzverletzung. So wurden in den Jahren 2001 bis 2013 31 Patienten unserer Klinik (5%) zusätzlich splenektomiert. Dabei wurden mehr als der Hälfte (n = 18 bzw. 58%) rote Blutkonserven verabreicht. Der Unterschied erreichte jedoch nicht Signifikanzniveau ($p = 0,192$).

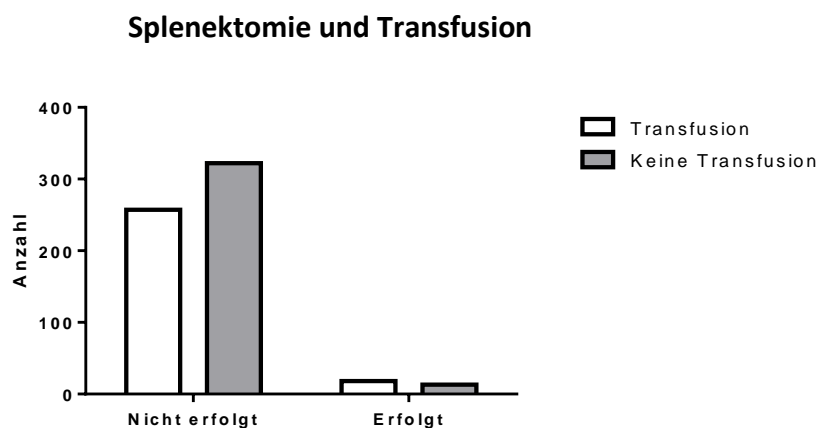


Abbildung 17: Entfernung der Milz bei Patienten mit bzw. ohne Transfusion

3.3.8 Entfernte Lymphknoten

Die Anzahl der entfernten Lymphknoten ist entscheidend für ein korrektes Staging. So empfiehlt die UICC mindestens 16 Lymphknoten bei einer D2-Lymphadenektomie zu entfernen. Darüber hinaus wurde berichtet, dass dies daher auch einen positiven Einfluss auf das Gesamtüberleben hat (Biondi et al., 2015). In unserem Patientengut konnte das im überwiegenden Teil realisiert werden (87%).

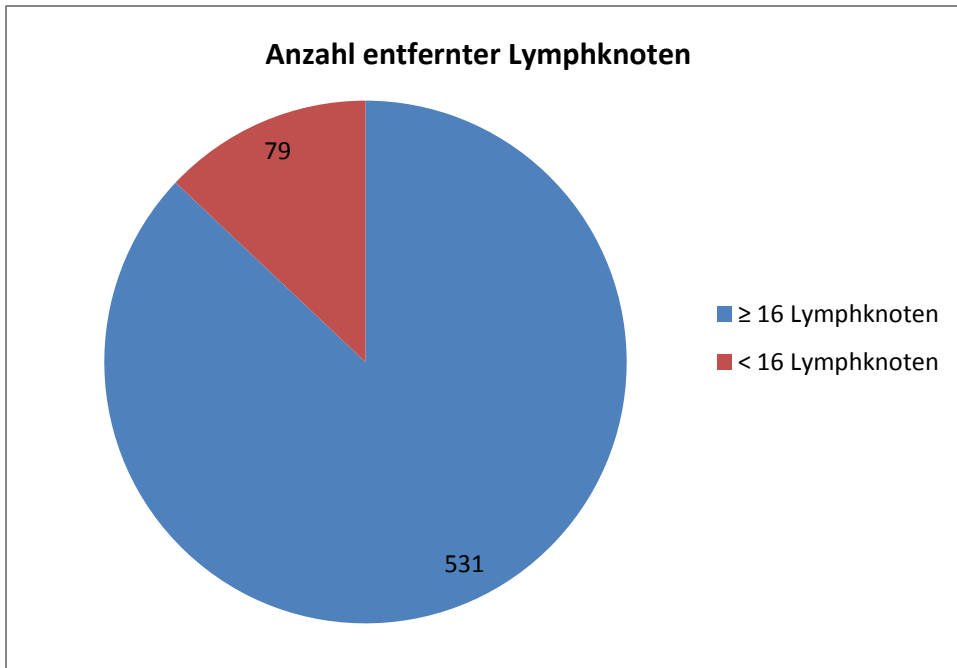


Abbildung 18: Entfernte Lymphknoten

Betrachtet man die Anzahl der resezierten Lymphknoten und Transfusionsrate, so ließ sich auch hier kein signifikanter Zusammenhang feststellen ($p = 0,639$). Bei ungefähr einem Drittel der Patienten ($n = 220$ bzw. 36%) wurden weniger als 21 Lymphknoten entfernt, bei in etwa einem weiteren Drittel zwischen 21 und 29 ($n = 190$ bzw. 31%) und bei 200 Patienten (33%) mehr als 29. Die Transfusionsraten für diese Gruppen belaufen sich damit auf 44%, 47% und 43% und entsprechen damit in etwa der Transfusionsrate von 45% im Gesamtkollektiv.

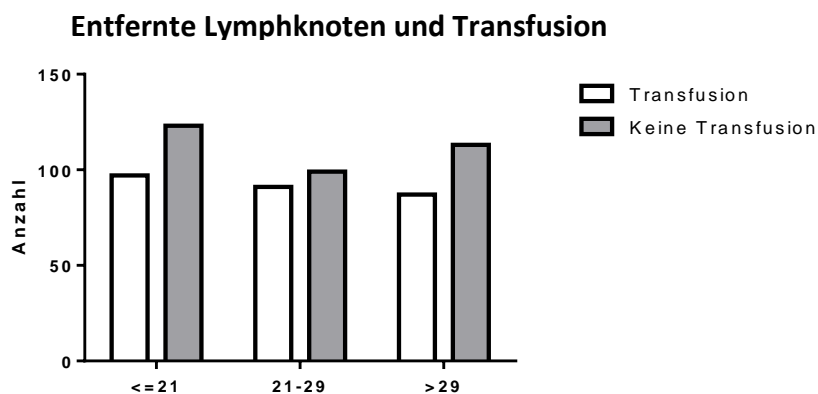


Abbildung 19: Entfernte Lymphknoten bei Patienten mit bzw. ohne Transfusion

3.3.9 Komplikationen

Zur Erfassung und Graduierung der Komplikationen wurde die Klassifikation nach Clavien-Dindo verwendet (siehe 2. Methoden und Materialien).

Insgesamt konnte bei 219 Probanden ein Abweichen vom normalen postoperativen Verlauf beobachtet werden, dies entspricht 36% des Gesamtkollektivs. Teilt man die Komplikationen nach allgemeinen und chirurgischen auf, so lässt sich festhalten, dass diese bei 127 Untersuchten (21%) chirurgischer Art, bei 106 (17%) allgemeiner Natur waren. Bei 9 Patienten (1%) wurde beides beobachtet.

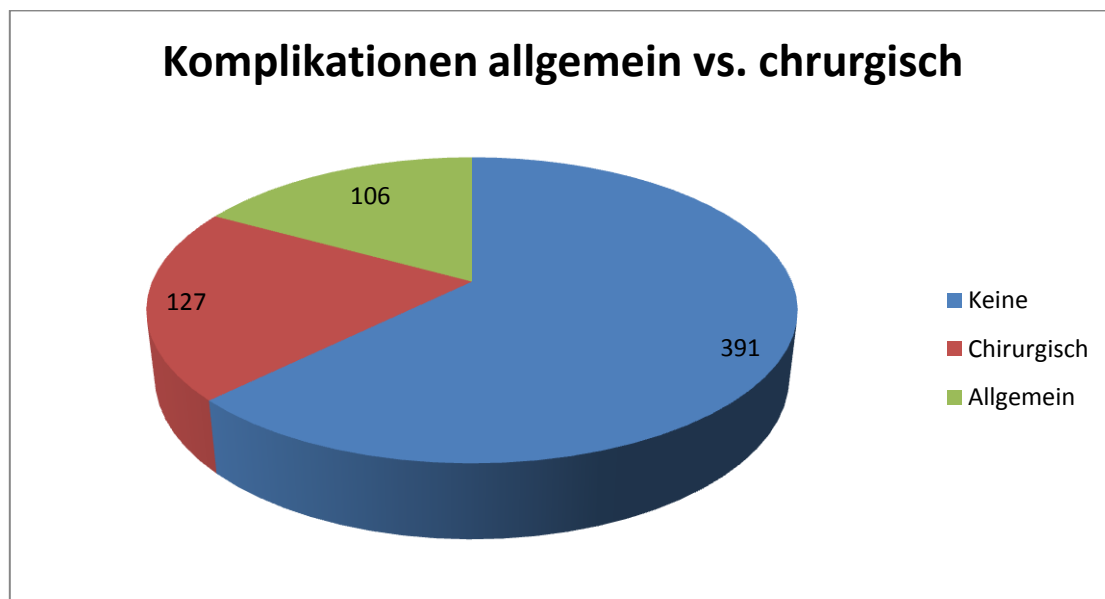


Abbildung 20: Aufteilung der aufgetretenen Komplikationen nach allgemeinen und chirurgischen

Unter den chirurgischen Komplikationen waren Nahtinsuffizienzen mit 6,5% und Wundheilungsstörungen mit 6,2% am häufigsten vertreten. Zu einem Intraabdominalen Abszess kam es bei 4,4%, zu einem Platzbauch bei 1,5%. Postoperative Nachblutungen (1,0%), Auftreten eines Ileus (0,7%) und einer Peritonitis ohne Nahtinsuffizienz (0,5%) waren dagegen insgesamt selten.

Den Großteil der allgemeinen Komplikationen stellten Herzrhythmusstörungen verschiedener Art mit 2,1%, sowie Infektionen mit 2,1%, wobei sich dabei in den meisten Fällen Harnwegsinfekte (1,3%) zeigten. Pneumonien traten bei 1,1% aller Patienten auf und sind unter Kardiopulmonal/Renale Ereignisse erfasst. Bei 1,8% aller Untersuchten konnte klinisch und laborchemisch eine Infektkonstellation nachgewiesen werden, der

Fokusnachweis gelang allerdings nicht. Ein Pleuraerguss war in 1,8% der Fälle zu diagnostizieren, ein Pneumothorax in 0,9%. Bei zwei Patienten (0,3%) kam es zu einer Lungenembolie.

Komplikation Chirurgisch	Absolut	Relativ
Keine	391	64,1%
Nahtinsuffizienz	40	6,5%
Wundheilungsstörung	38	6,2%
Intraabdominaler Abszess	27	4,4%
Wundruptur (Platzbauch)	9	1,5%
Nachblutung	6	1,0%
Ileus	4	0,7%
Peritonitis	3	0,5%
Komplikation Allgemein	Absolut	Relativ
Kardiopulmonal/Renal	47	7,7%
Infekt ohne Fokus	11	1,8%
Sonstige	48	7,8%

Tabelle 8: Verteilung der Komplikationen im Detail

Bei genauerer Betrachtung der Kategorie „Sonstige“ ließen sich folgende Komplikationen diagnostizieren: Am häufigsten Infektionen (13), davon Harnwegsinfekt (8), ZVK Infekt (1), Dauerkatheterinfekt (1), Pharyngitis (1), Clostridieninfektion (1), Parotitis (1). An zweiter Stelle stehen postrenale Harnverhalte mit neun Beobachtungen. Psychiatrische Probleme wie ausgeprägte Desorientiertheit, Depression oder Durchgangssyndrom konnten insgesamt sieben Mal gefunden werden. Zu den im gesamten Kollektiv nur einmalig aufgetretenen sonstigen Komplikationen gehören Verschluss der Arteria iliaca interna, Reizhusten, Synkope, Pylorusstenose, Magenatonie, Heiserkeit bei inkompletter Stimmlippenlähmung, ausgeprägte Schmerzen, die eine PDK Anlage nötig machten, Enterothorax, Aszites, Hodenschwellung, Hypokaliämie, makulopapulöses Exanthem, Gallenfistel, Pankreasfistel, Harnröhrenverengung, Mundsoor, Candidasepsis, totale Darmischämie und Leberversagen.

Betrachtet man nun die Variablen „Komplikation“ und „Transfusion“ lassen sich folgende Aussagen treffen: 169 von 275 Patienten ohne Komplikation benötigten perioperativ mindestens ein Blutprodukt. Dies entspricht einer Quote von 61%. Während ein größerer Teil der Patienten mit schwerwiegenden Komplikationen eine Transfusion benötigte (23%), war dies bei einem kleinen Anteil der Patientin mit Komplikationen geringerem Schweregrades der Fall (15%). Im Vergleichskollektiv traten bei 219 der 335 Patienten

keinerlei Komplikationen auf (65%). Von den übrigen 116 Untersuchten dieser Gruppe wiesen 57 Low-Grade (17%) und 59 High-Grade Ereignisse (17%) auf. Somit scheint es eine Tendenz zu geben, dass Komplikationen und Transfusionen nicht unabhängig sind. Letztendlich war dies jedoch statistisch nicht nachweisbar. Der zugehörige p-Wert beträgt 0,176 und dokumentiert somit die statistische Unabhängigkeit beider Variablen. Damit kann von in Anzahl und Schwere ähnlichen Komplikationen in beiden Gruppen ausgegangen werden.

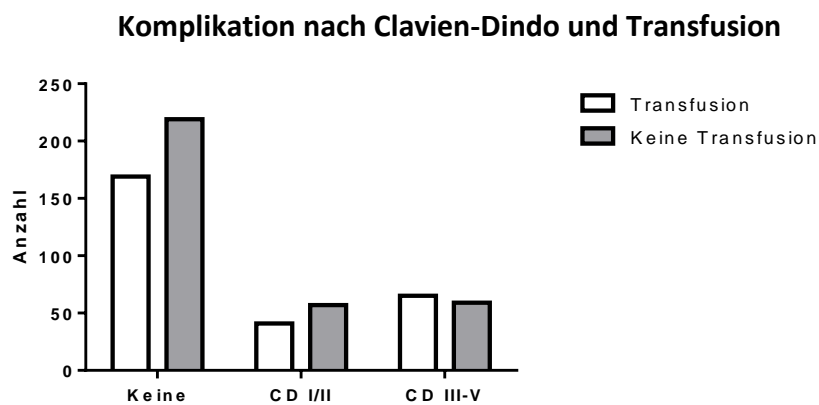


Abbildung 21: Komplikationen der Patienten mit bzw. ohne Transfusion

3.3.10 T-Stadium

Von den 24 Personen im Stadium pT0/IS erfolgte bei 10 (41,7%) eine Transfusion, im Stadium pT1 waren es 67 (39,0%) der 172, im Stadium pT2 46 (44,7%) der 103, Stadium pT3 105 (48,4%) der 217 und im Stadium pT4 47 (50,0%) der 94 Untersuchten. Der p-Wert betrug 0,330.

T Stadien-Verteilung und Transfusion

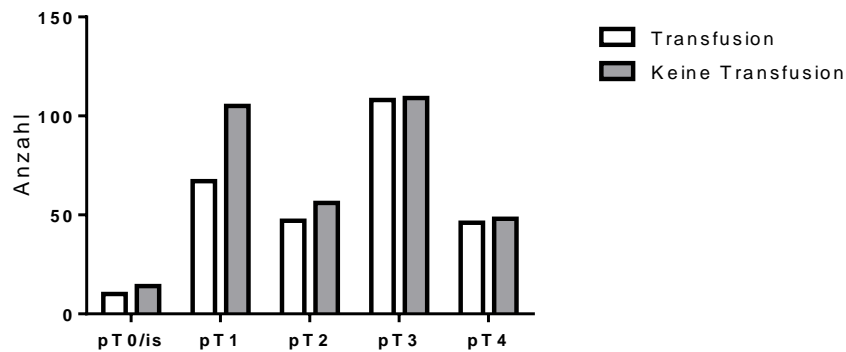


Abbildung 22: T-Stadien Verteilung der Patienten mit bzw. ohne Transfusion

3.3.11 N-Stadium

Es gilt als gesichert, dass das Vorhandensein und die Anzahl von regionalen Lymphknotenmetastasen das Überleben negativ beeinflusst. Vergleich man die Kontrollgruppe mit der Interventionsgruppe, so ließ sich feststellen, dass bei ersterer häufiger die Stadien pN0 (57,6% vs. 49,8%) und pN2 (14,0% vs. 9,09%) zu finden waren, Stadien pN1 (14,0% vs. 23,3%) und pN3 (14,3% vs. 17,8%) waren seltener nachweisbar. Somit ließ sich zeigen, dass in der Transfusionsgruppe häufiger regionäre Lymphknotenmetastasen vorhanden und zahlreicher waren ($p=0,005$). Die Unabhängigkeit zwischen beiden Parameter ist somit nicht gegeben.

N Stadien Verteilung und Transfusion

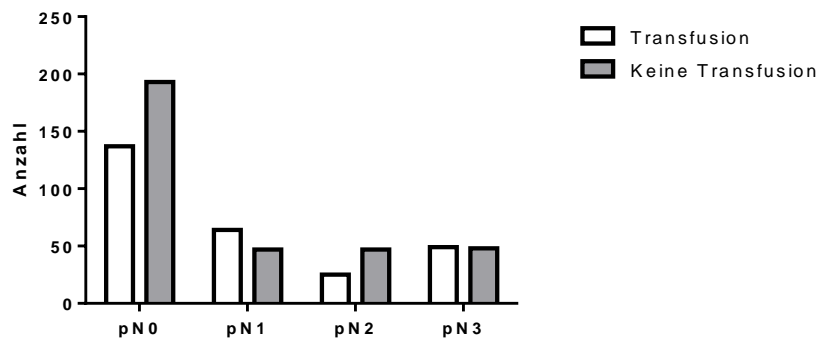


Abbildung 23: N-Stadien Verteilung der Patienten mit bzw. ohne Transfusion

3.3.12 UICC-Stadium

Die Zuordnung der Tumorsituation bei Diagnose zum entsprechenden UICC Stadium stellt einen entscheidenden Schritt im Behandlungskonzept dar. Auch der Einfluss des Tumorstadiums auf das Überleben gilt als gesichert (Moehler et al., 2011). In unserem Kollektiv befanden sich in der Kontrollgruppe (Keine Transfusion) 13 Personen im Stadium 0 nach UICC (2,1% der Gesamtpopulation), 134 im Stadium I (22%), 101 im Stadium II (17%) und 87 im Stadium III (14%). Die Interventionsgruppe (mind. eine Transfusion) bestand aus 10 Patienten im Stadium 0 (1,6%), jeweils 90 im Stadium I und II (15%), und 85 im Stadium III (14%). Fortgeschrittenere Tumorstadien nach UICC waren nicht mit einer erhöhten Frequenz an Transfusionen assoziiert ($p = 0,281$).

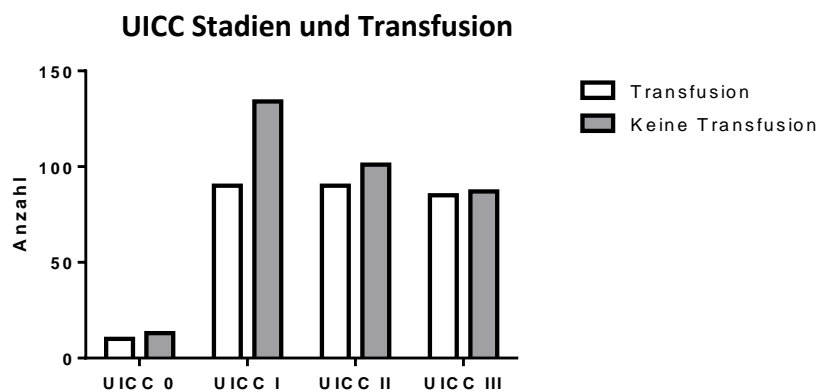


Abbildung 24: UICC-Stadien Verteilung der Patienten mit bzw. ohne Transfusion

3.3.13 Differenzierungsgrad (Grading)

In unserem Patientengut konnte in der überwiegenden Anzahl der Beobachtungen ein G3 Tumor diagnostiziert werden. So wiesen 233 Patienten ohne Transfusion und 184 mit Transfusion dieses Merkmal auf. Addiert man dazu die G4-Malignome fand sich bei 434 bzw. 71% der Testpersonen schlecht- bzw. undifferenziertes Gewebe. Dabei zeigte sich keine wesentliche Diskrepanz innerhalb der beiden verglichenen Kollektive (p -Wert = 0,420). 15, 81, 233 bzw. 6 Patienten ohne Transfusion konnten dem Differenzierungsgrad G1, G2, G3 bzw. G4 zugeordnet werden. Die entsprechenden Prozentwerte ergaben 4,5%, 24%, 70% und 1,8% innerhalb der Kontrollgruppe. Mit den Zahlen in der Interventionsgruppe verhielt es sich ähnlich.

Hier hatten 12 bzw. 68 bzw. 184 bzw. 11 Testpersonen ein Grading von G1 bis 4 oder relativ ausgedrückt 4,4% bzw. 25% bzw. 67% bzw. 4,0%.

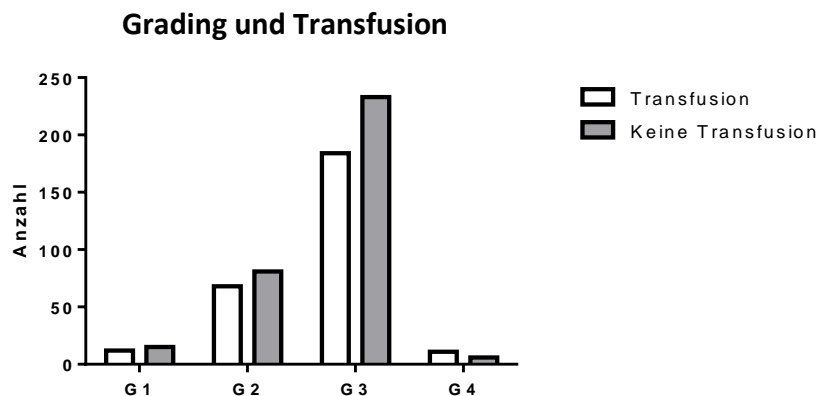


Abbildung 25: Tumordifferenzierungsgrad der Patienten mit bzw. ohne Transfusion

3.3.14 Laurén Klassifikation

Gemäß der Einteilung nach Laurén wurde bei der pathologischen Begutachtung des Operationspräparats die Einteilung in intestinale, diffuse oder gemischte Malignome vorgenommen. Waren die Neoplasien weder ein Adeno- noch Siegelringkarzinom oder lag ein undifferenziertes Karzinom vor, so wurden sie unter „Andere“ ein kategorisiert. Auch nicht klassifizierbare Tumoren fielen in diese Gruppe. Bei annähernd der Hälfte (50,2%) der Patienten wurde ein Intestinaler Typ festgestellt. 22,5% wiesen ein diffuses Karzinom, 12,3% einen Mischtyp auf. In 15,1% konnte keine eindeutige Zuordnung zu den drei vorherigen Gruppen getroffen werden. Somit wurden sie in die Unterklasse „Andere“ aufgenommen. Die absolute Häufigkeitsverteilung wird in Abbildung 26 veranschaulicht.

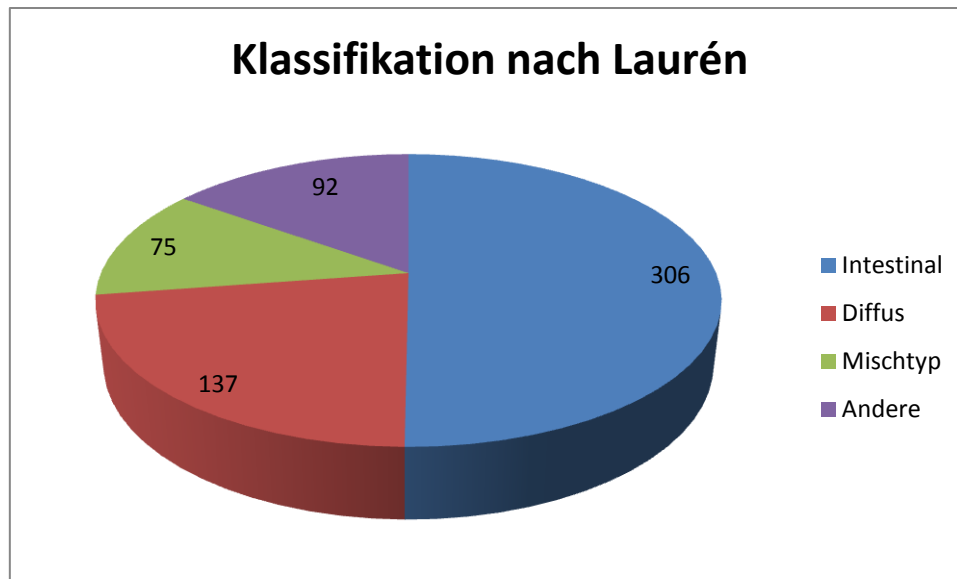


Abbildung 26: Histopathologische Einteilung der Karzinome nach Laurén

Es zeigte sich diesbezüglich kein signifikanter Unterschied zwischen Kontrollgruppe und Patienten, die eine Transfusion erhielten (Chi-Quadratstest mit p-Wert von 0,111). Eine gegenseitige Beeinflussung ist damit mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen. Lediglich eine geringfügige, nicht signifikante Tendenz kann vermutet werden, nämlich dass Patienten mit Karzinomen der Kategorie „Andere“ häufiger transfundiert wurden und jene mit diffusem Typ seltener. So wurde bei 50 der 275 Patienten mit Blutgabe die Zuordnung zur Kategorie „Andere“ getroffen, was 18,2% entspricht. Demgegenüber stehen 42 von 335 Testpersonen ohne Transfusion. Dies ergibt einen niedrigeren relativen Anteil von 12,5%. Beim diffusen Typ verhielt es ein umgekehrt: Hier waren 25,4% der Teilnehmer in der Kontrollgruppe bzw. 18,9% in der Interventionsgruppe diesem zu zuordnen.

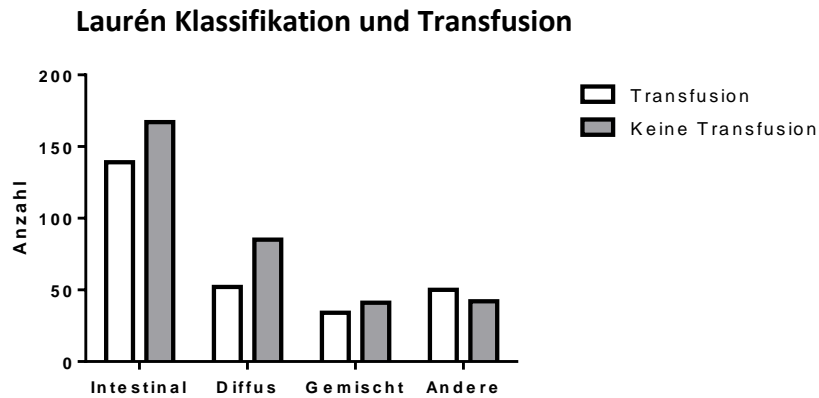


Abbildung 27: Laurén Klassifikation der Patienten mit bzw. ohne Transfusion

3.3.15 Invasion von Lymphgefäßen

Auch hier wurde wie schon beim Differenzierungsgrad und dem T-, N- und M-Stadium die Zuteilung zu dem entsprechenden Stadium gemäß der TNM Klassifikation am postoperativen Resektat getroffen. Eine Lymphangiosis carcinomatosa, also der Einbruch von Tumorzelle in die Lymphbahnen, fand sich Alles in Allem selten, bei nur 18 Patienten, wobei zehn davon der Kontroll- und acht der Interventionsgruppe zugerechnet werden konnten. Der Blick auf die relative Verteilung innerhalb der Gruppen mit 3,0% bzw. 2,9% macht klar, dass in unserem Kollektiv praktisch keine Assoziationen zwischen den Variablen Transfusion und Lymphangiosis bestehen (p-Wert = 0,999).

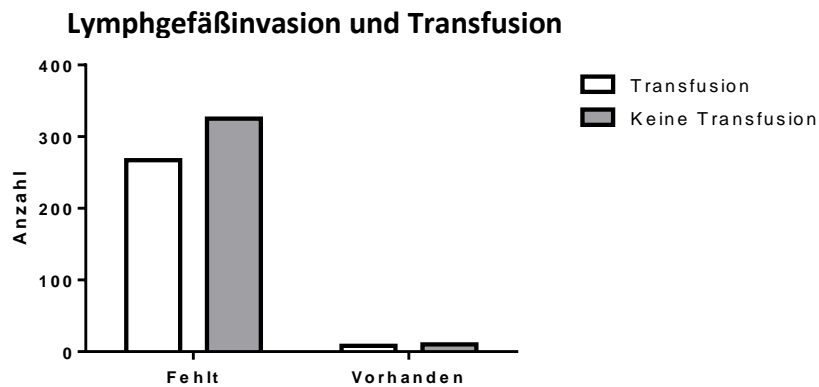


Abbildung 28: Befall von Lymphgefäßen bei Patienten mit bzw. ohne Transfusion

3.3.16 Pathologisches Therapieansprechen nach Becker

Als Messinstrument für das Ansprechen auf eine neoadjuvante Therapie wurde die Einteilung nach Becker verwendet. Dabei wurden 322 Patienten bzw. 52,8% des Gesamtkollektivs nicht vorbehandelt. Von den übrigen 288 Probanden wurden 155 nicht transfundiert, 133 erhielten mindestens ein EK. Innerhalb der 155 Testpersonen ohne Blutproduktgabe, jedoch mit neoadjuvanter Therapie, wurde bei 47 (30%) ein Response gemäß Becker Ia/b festgestellt, bei 37 (24%) ein Ansprechen gemäß Becker II und bei 71 (46%) waren mehr als 50% vitale Tumorzellen nachzuweisen, was Grad III entspricht. Die 133 Untersuchten mit Transfusion und chemotherapeutischer Vorbehandlung hatten in 41 Fällen (30%) einen Befund, der mit einer Becker I Response vereinbar war. Analog wurde 33-mal (25%) Grad II und 59-mal Grad III (44%) diagnostiziert. Bei Betrachtung der beiden Größen Transfusion und Grad des Ansprechens nach Becker konnte damit im Chi-Quadratstest die Unabhängigkeit nachgewiesen werden. Der zugehörige p-Wert beträgt 0,954.

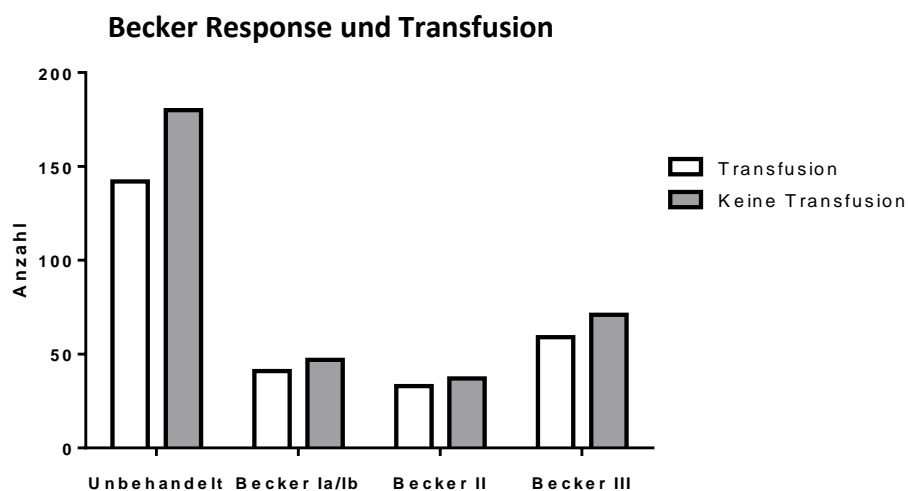


Abbildung 29: Ansprechen auf die Chemotherapie bei Patienten mit bzw. ohne Transfusion

3.4 Gesamt- und Rezidiv-freies-Überleben

Im folgenden Teil sollen nun die relevanten und die nicht relevanten Einflussfaktoren auf das Gesamt- und auf das Rezidiv-freie-Überleben in unserem gesamten kurativ behandelten Patientenkollektiv vorgestellt werden.

Das mediane Gesamtüberleben der Patienten, also der Zeitpunkt an dem 50% bereits verstorben und 50% noch am Leben waren, belief sich auf 88 Monate (siehe Abb. 30). Es lässt sich erkennen, dass die Kurve in den ersten Jahren zunächst steiler verläuft und in der Folge zunehmend abflacht. Die Ein-Jahres-Überlebensrate war bei rund 87%, die Fünf-Jahres-Überlebensrate betrug in etwa 58%. Danach verstarb nur noch ein kleiner Teil der Patienten.

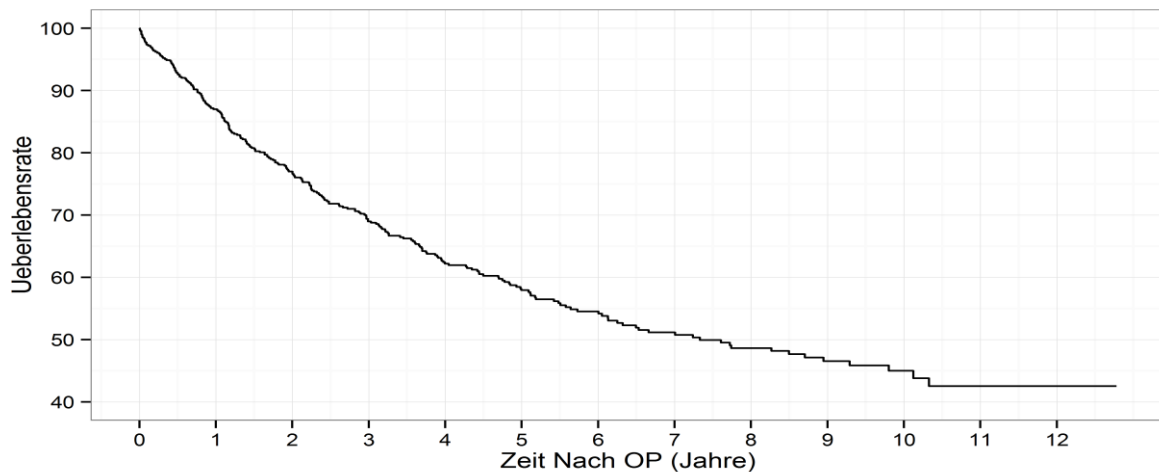


Abbildung 30: Gesamtüberlebensrate im Patientenkollektiv

Bei Betrachtung der Zeit von Operation bis zur Diagnose eines Rezidivs waren im Mittel $19,5 \pm 19,3$ Monate vergangen. Nach einem Jahr war das Malignom bei ca. 84% noch nicht wieder aufgetreten, nach fünf Jahren waren noch 65% tumorfrei. Mehr als die Hälfte aller Rezidive, nämlich 96, ereignete sich innerhalb der ersten zwölf Monate. Der Kurvenverlauf verhält sich damit zu dem für das Gesamtüberleben ähnlich. Die zunächst relativ große negative Steigung flacht im Verlauf immer mehr ab und bildet nach ungefähr sechs Jahren annähernd eine Waagrechte.

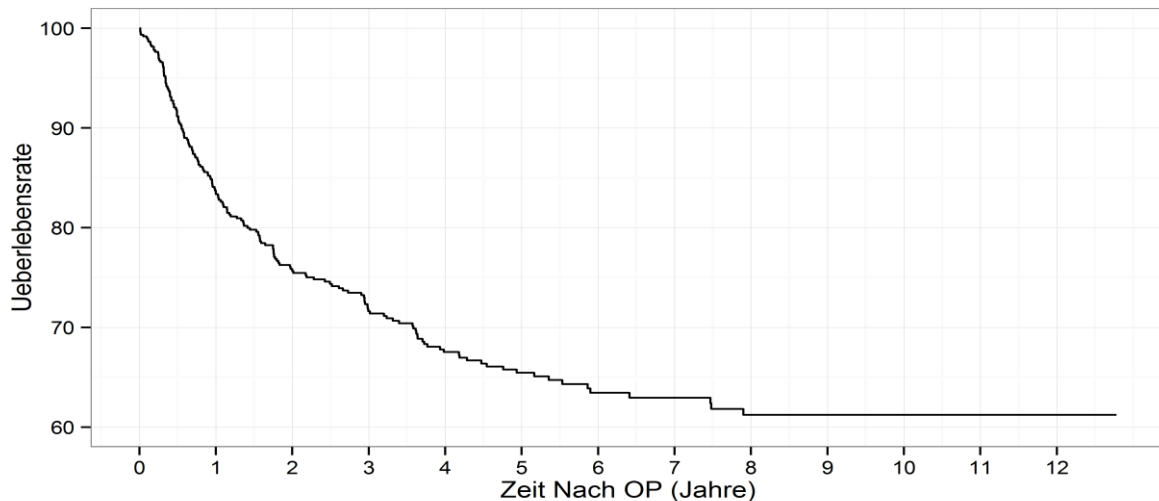


Abbildung 31: Rezidiv-freie-Überlebensrate im gesamten Patientenkollektiv

Insgesamt wurden bei 187 Patienten Rezidive registriert. Damit war bei rund 30% des Kollektivs ein Wiederauftreten des Tumors zu verzeichnen. Am Häufigsten wurde ein Lokalrezidiv in 65 Fällen (35%) beobachtet. An zweiter Stelle war das Peritoneum mit 32% (n = 59) betroffen. Lymphknotenfernmetastasen und Leberfiliae kamen bei 41 bzw. 42 Patienten vor (22%). Knochen-, Lungen- und Weichteilmetastasen zusammen betrafen im Verlauf rund 19%. Unter der Kategorie „sonstige“ wurden Rektum- (2), Nebennieren- (2), Großhirn- (1), Kleinhirn- (1), Milz- (1), und Pankreasmetastasen (1) subsumiert. Es gilt zu beachten, dass Mehrfachnennungen möglich waren. Bei einem Teil der Testpersonen (n = 46) ist mehr als ein Ereignis aufgetreten und registriert. Dementsprechend ist die Zahl der Rezidive größer als die Menge der Patienten.

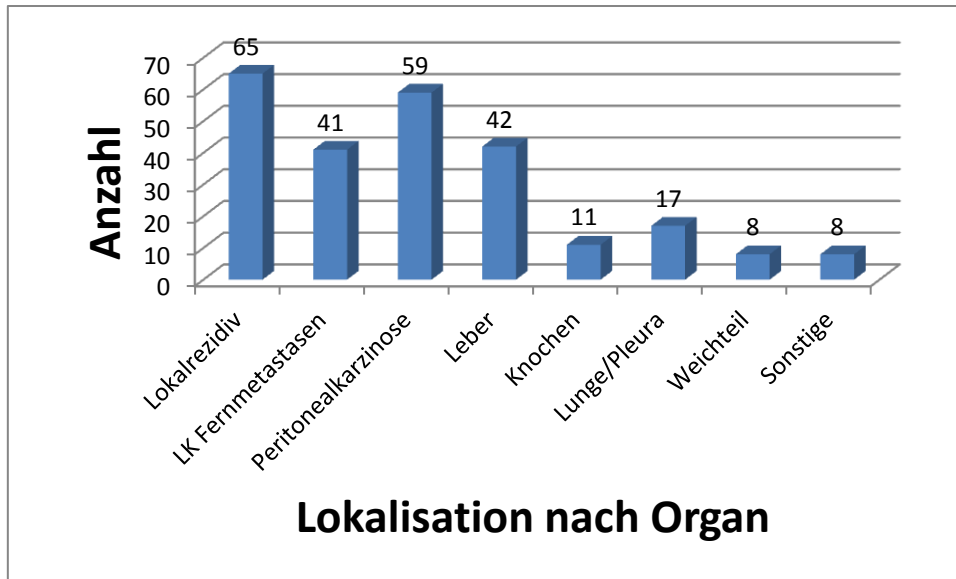


Abbildung 32: Anzahl der Rezidive nach Organmanifestation

3.4.1 Geschlecht

Abb. 33 verdeutlicht die Divergenz im Gesamtsurvival nach Geschlecht. Während im ersten Jahr nach Therapie die Kurven annähernd gleich verlaufen und eine Ein-Jahres-Überlebensrate von ca. 87% erkennen lassen, verstarb im Anschluss ein größerer Anteil an Männern. Die Fünf-Jahres-Überlebensquote betrug für 55% das männliche Geschlecht und 65% für das weibliche. Dennoch konnte allenfalls eine Tendenz gezeigt werden und keine Signifikanz, da der p-Wert im Log-Rank Test bei 0,115 liegt.

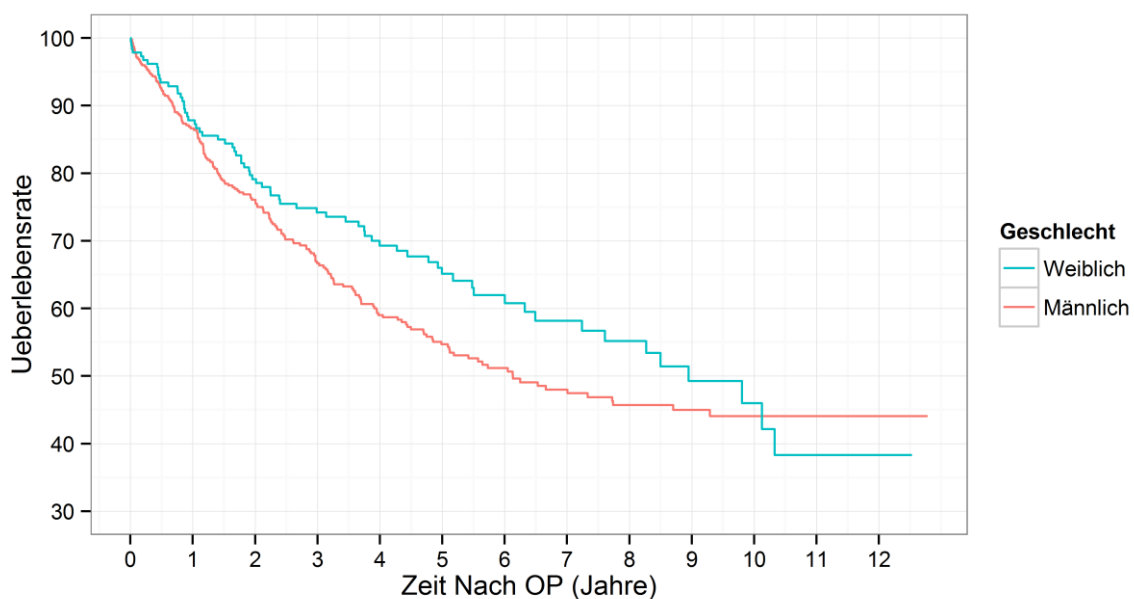


Abbildung 33: Gesamtüberleben nach Geschlecht

Beim RFS verhält es sich in etwa wie beim OS. Auch hier nimmt der Graph einen steileren Verlauf für die männlichen Probanden. Allerdings ist diese Diskrepanz hier bereits ab 6 Monaten deutlich erkennbar. Nach Fünf Jahren verlaufen die beiden Kurven annähernd horizontal. Die Fünf-Jahres-Quote für das tumorfreie Überleben belief sich zugunsten der Frauen auf 74%. Bei den Männern war ein Wert von 62% zu errechnen. Wendet man nun den Log-Rank Test an, ergibt sich ein p von 0,013. In der univariaten Schätzung ließ sich ein 95% Konfidenzintervall von 1,1-2,1 finden. Damit ist Signifikanz in der univariaten Analyse gegeben. Bei einer multivariaten Berechnung mittels Cox-Regression lässt sich jedoch zeigen, dass andere Einflussfaktoren für den tatsächlichen Effekt verantwortlich gemacht werden müssen (p-Wert = 0,234, 95% CI: 0,9-1,8).

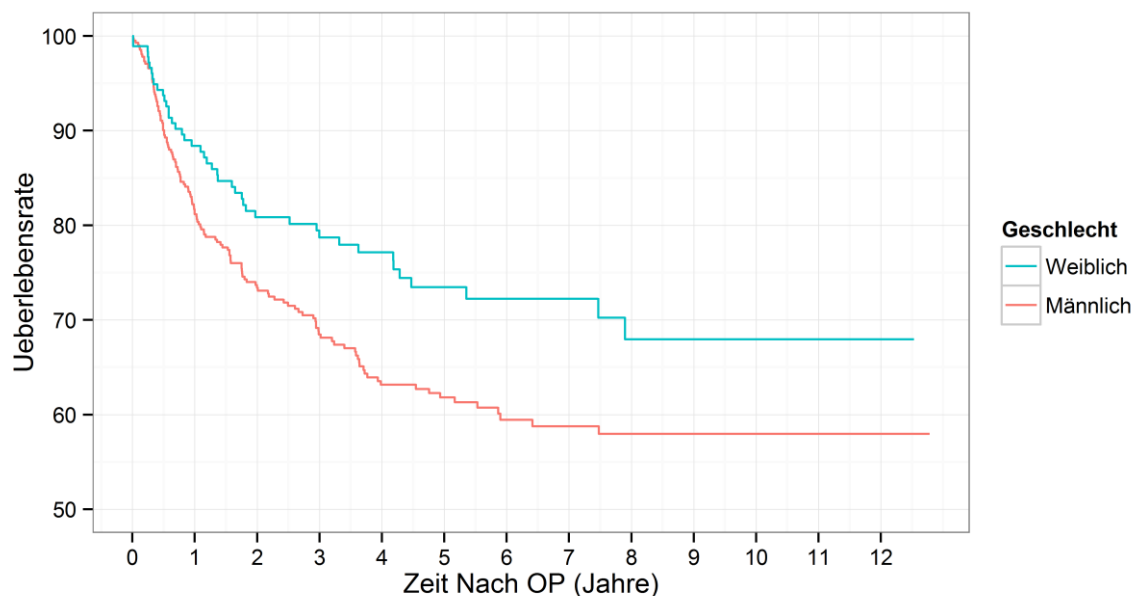


Abbildung 34: Rezidiv-freies-Überleben nach Geschlecht

3.4.2 Alter

Bei Personen, die zum Operationszeitpunkt älter als 65 Jahren waren, kann ein negativer Einfluss auf das Gesamtüberleben graphisch dargestellt werden (siehe Abb. 35). Im Fünf-Jahres-Survival wurde ein Wert von 54% ermittelt. Patienten, die jünger als oder genau 65 waren, wiesen eine bessere Prognose mit einem 5-JÜL von 61% auf. In der multivariaten Analyse zeigte sich, dass ein fortgeschritteneres Lebensalter hoch signifikant und unabhängig von anderen Faktoren ein größeres Sterberisiko mit sich bringt ($p < 0,001$, HR: 1,03).

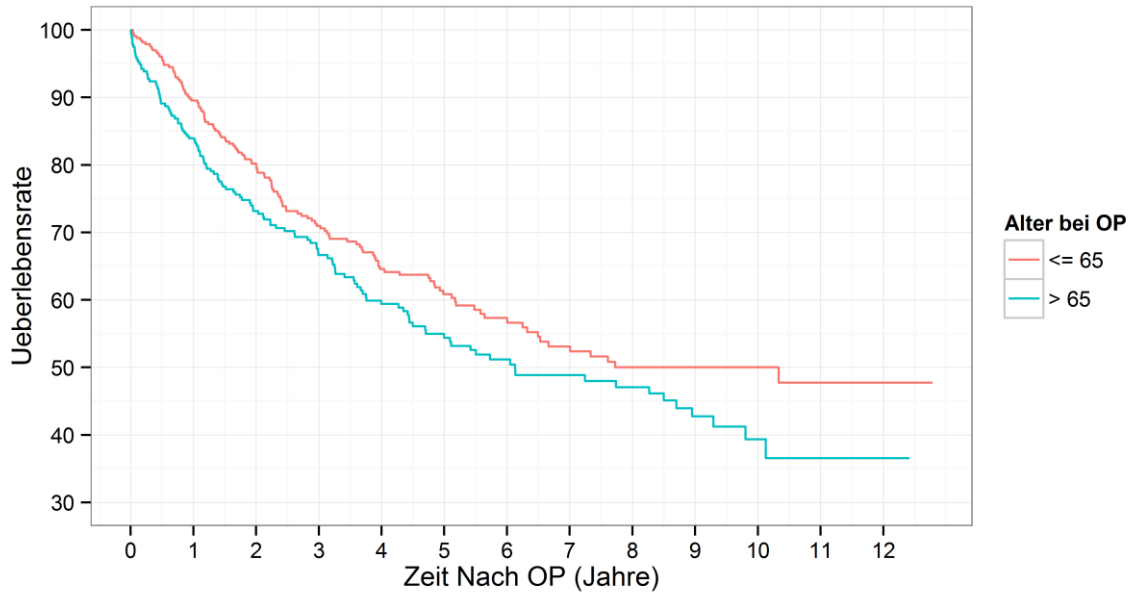


Abbildung 35: Gesamtüberleben nach Alter

Im Gegensatz dazu konnte in Bezug auf das Rezidiv-freie-Überleben kein statistischer Unterschied nachgewiesen werden. Zwar hat hier die Personengruppe der über 65-Jährigen tendenziell ein besseres Survival mit einer mittleren krankheitsfreien Periode von $20,7 \pm 19,6$ Monaten im Unterschied zu den jüngeren Patienten mit $18,4 \pm 19,0$ Monaten, der zugehörige p-Wert ergibt aber mit 0,16 univariat bzw. 0,75 multivariat keine Signifikanz.

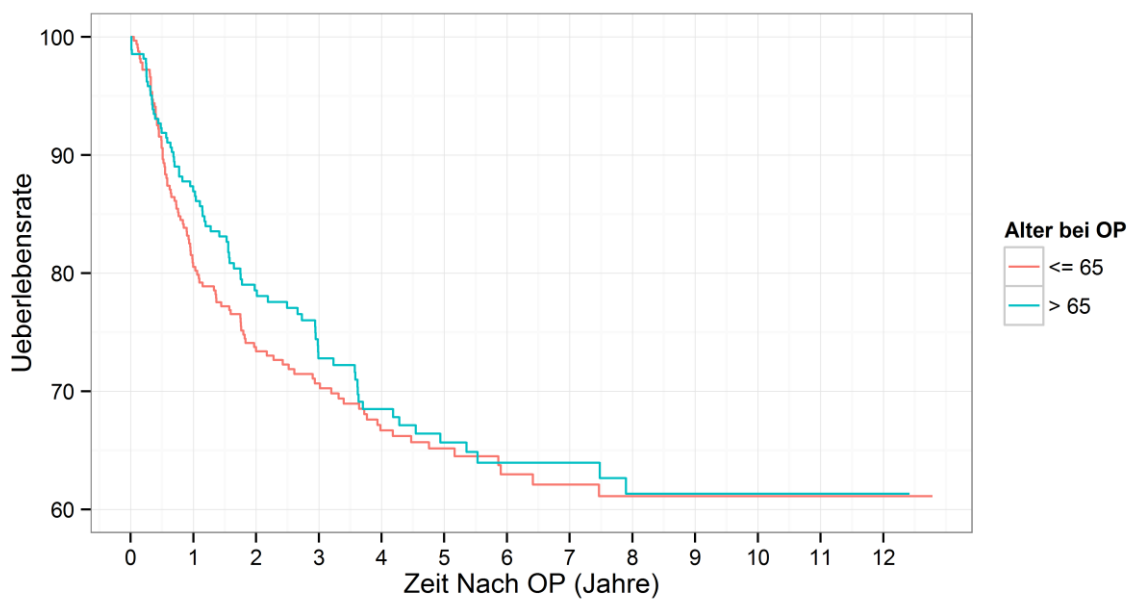


Abbildung 36: Rezidiv-freies-Überleben nach Alter

3.4.3 UICC-Stadium

Die Resultate der Cox-Regressionsanalyse und des Log-Rank Tests sind in Tabelle 9 aufgeführt. Als Referenz wurde das Stadium 0 nach UICC verwendet. Es lässt sich festhalten, dass eine progrediente Tumorsituation eine kürzere Überlebenszeit bedeutet. Dies spiegelt sich vor allem in der konsequenten Abnahme der Fünf-Jahres-Überlebenszeit wider. Beträgt diese im günstigsten Fall 93,3%, lässt sich im Stadium II mit 55,4% bzw. im Stadium III mit 27,4% ein statistisch relevanter Unterschied erkennen. Zur Veranschaulichung dienen die zugehörigen Kurven nach Kaplan-Meier (siehe Abb. 37).

	Univariat			Multivariat			Log-Rank	
	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P	5YOS	P
UICC 0	1			1			93,3%	<0,001
UICC I	2,73	0,67-11,2	0,163	2,97	0,71-12,5	0,136	80,1%	
UICC II	6,30	1,55-25,6	0,010	6,40	1,56-26,3	0,010	55,4%	
UICC III	14,6	3,59-58,9	<0,001	17,6	4,29-72,3	<0,001	27,4%	

Tab. 9: OS: Ergebnisse der Cox-Regression und des Log-Rank Tests nach UICC-Stadium

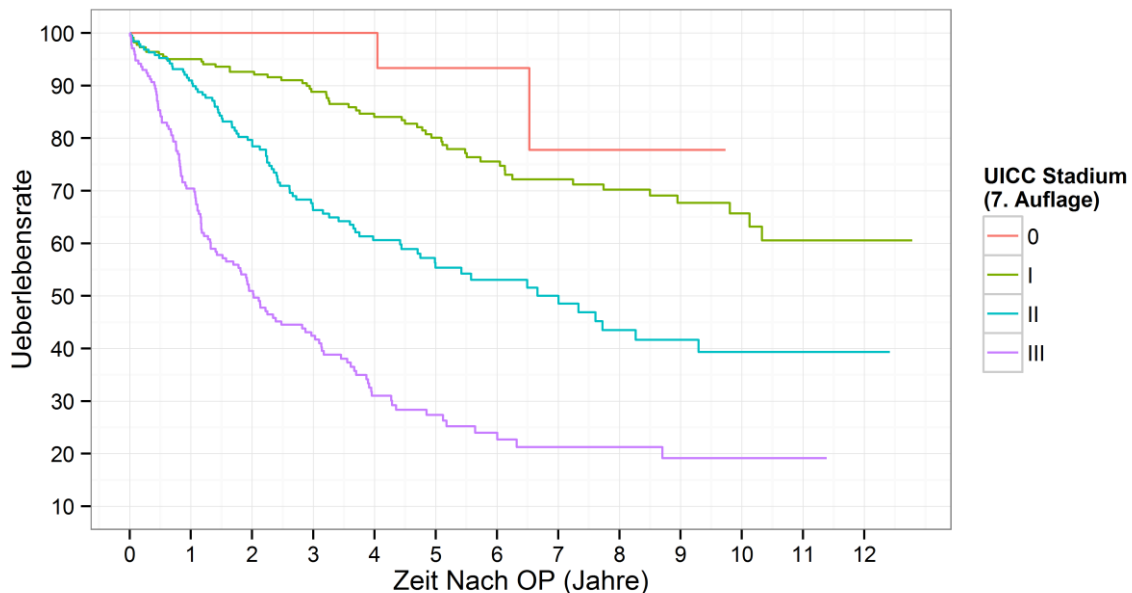


Abbildung 37: Gesamtüberleben nach UICC-Stadium

Bezüglich des Rezidiv-freien Überlebens zeigt sich eine ähnliche Situation. Auch hier beeinflusst ein fortgeschrittenes Tumorleiden die Prognose negativ und bedingt eine kürzere zeitliche Latenz bis zum Wiederauftreten des Karzinoms. Sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Cox-Regression war ein signifikantes Ergebnis ab Stadium II nachweisbar, die Fünf-Jahres-Rate sank kontinuierlich von 95% im Stadium 0 auf 36% im Stadium III (Vgl. Tab. 10 und Abb. 38).

	Univariat			Multivariat			Log-Rank	
	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P	5YOS	P
UICC 0	1			1			95,0%	<0,001
UICC I	1,50	0,36-6,33	0,577	2,45	0,57-10,5	0,228	86,4%	
UICC II	5,05	1,23-20,7	0,024	6,60	1,59-27,3	0,009	61,9%	
UICC III	12,0	2,96-48,8	<0001	18,1	4,37-74,8	<0,001	35,6%	

Tabelle 10: RFS: Ergebnisse der Cox-Regression und des Log-Rank Tests nach UICC-Stadium

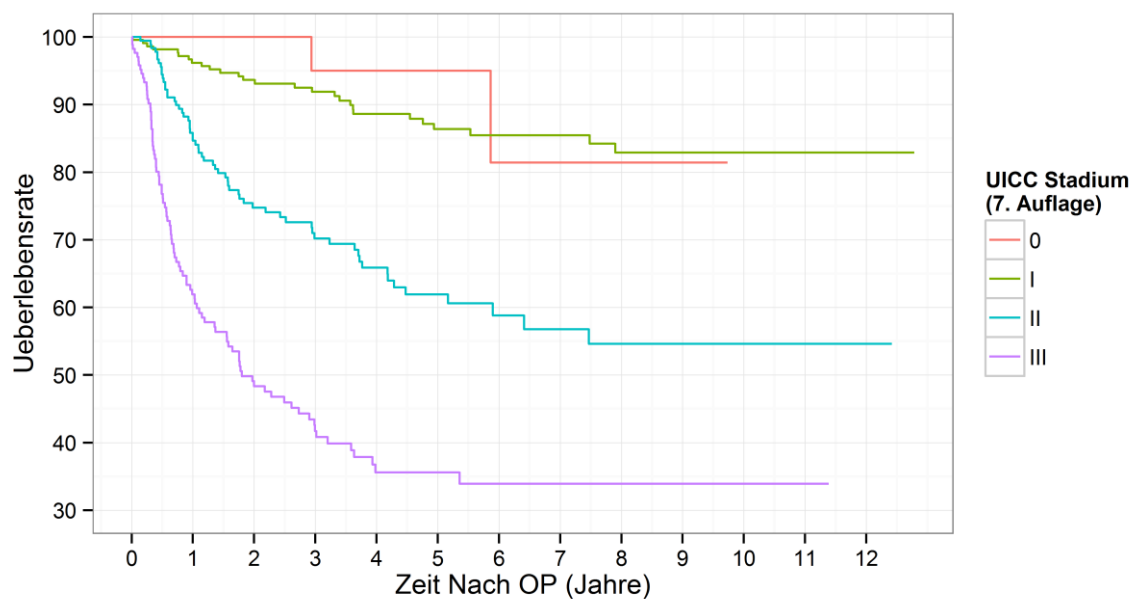


Abbildung 38: Rezidiv-freies-Überleben nach UICC-Stadium

3.4.4 Differenzierungsgrad (Grading)

In den ersten Jahren nach Operation lässt sich ein Auseinanderweichen der Kurven erkennen (siehe Abb. 39). Je besser ein Karzinom differenziert ist (G1), desto niedriger ist die Sterberate, je schlechter (G4), desto höher wird die Mortalität. Nach ungefähr 6 Jahren aber

nähern sich die Graphen für G2 bis G4 Tumore dem Wert 57% an. Die Berechnungen mittels Regressionsanalyse blieben ohne signifikantes Ergebnis (siehe Tab. 11). Die vorliegende Arbeit kann insgesamt keinen eindeutigen Einfluss des Tumordifferenzierungsgrades auf das Gesamtüberleben nachweisen ($p = 0,278$ Log-Rank-Test).

	Univariat			Multivariat			Log-Rank	
	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P	5YOS	P
G1	1			1			80,2%	0,278
G2	1,86	0,85-4,06	0,118	1,07	0,48-2,40	0,866	60,2%	
G3	1,95	0,92-4,16	0,083	0,87	0,39-1,95	0,729	55,7%	
G4	2,48	0,94-6,51	0,066	0,80	0,28-2,25	0,667	57,8%	

Tabelle 11: OS: Ergebnisse der Cox-Regression und des Log-Rank Tests nach Differenzierungsgrad

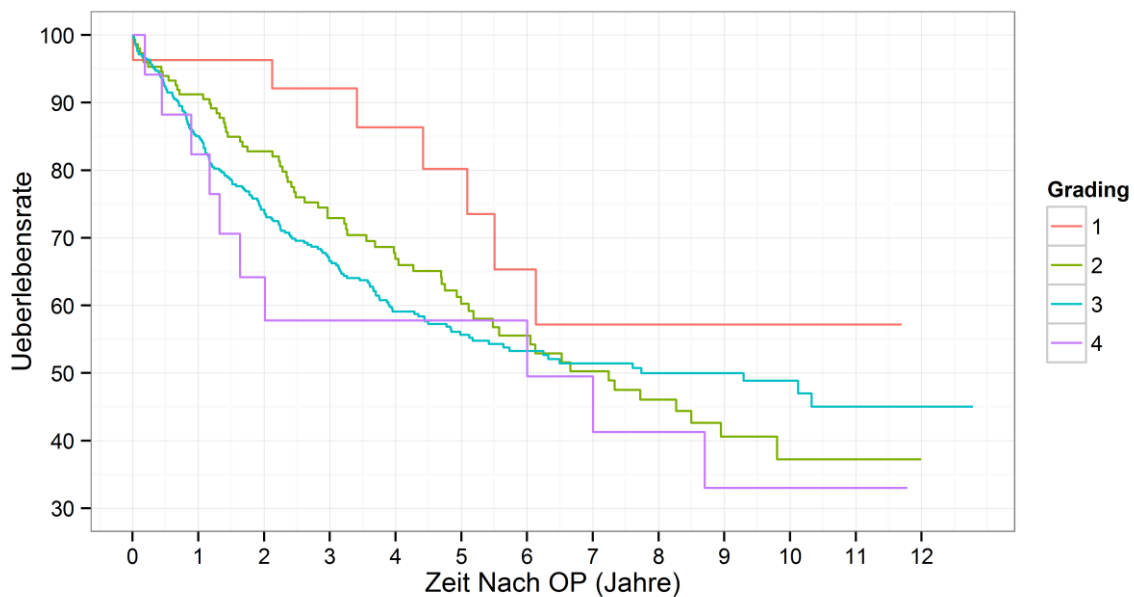


Abbildung 39: Gesamtüberleben nach Differenzierungsgrad

Analog zeigt sich beim Rezidiv-freien-Überleben allenfalls ein statistisch nicht signifikanter Trend (p -Wert = 0,117): G1 Tumore – im Gegensatz zu G2-4 – haben tendenziell ein geringeres Risiko eines Wiederauftretens im Verlauf. So hatten lediglich 14% der Patienten mit einem gut differenzierten Malignom ein Rezidiv nach fünf Jahren, wogegen bei schlechter differenzierten Karzinomen durchschnittlich 35% betroffen waren. Univariat

konnte für die G3 und G4 Stadien im Vergleich zu G1 Tumoren eine signifikant schlechtere Prognose nachgewiesen werden ($p = 0,035$ bzw. $0,032$). Nach multivariater Berücksichtigung weiterer Parameter war dieses Ergebnis jedoch nicht mehr darstellbar.

	Univariat			Multivariat			Log-Rank	
	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P	5YOS	P
G1	1			1			85,5%	0,117
G2	3,06	0,95-9,86	0,060	1,23	0,37-4,04	0,737	66,7%	
G3	3,43	1,09-10,8	0,035	1,04	0,32-3,44	0,946	63,8%	
G4	4,41	1,14-17,1	0,032	1,20	0,29-5,01	0,801	64,2%	

Tabelle 12: RFS: Ergebnisse der Cox-Regression und des Log-Rank Tests nach Differenzierungsgrad

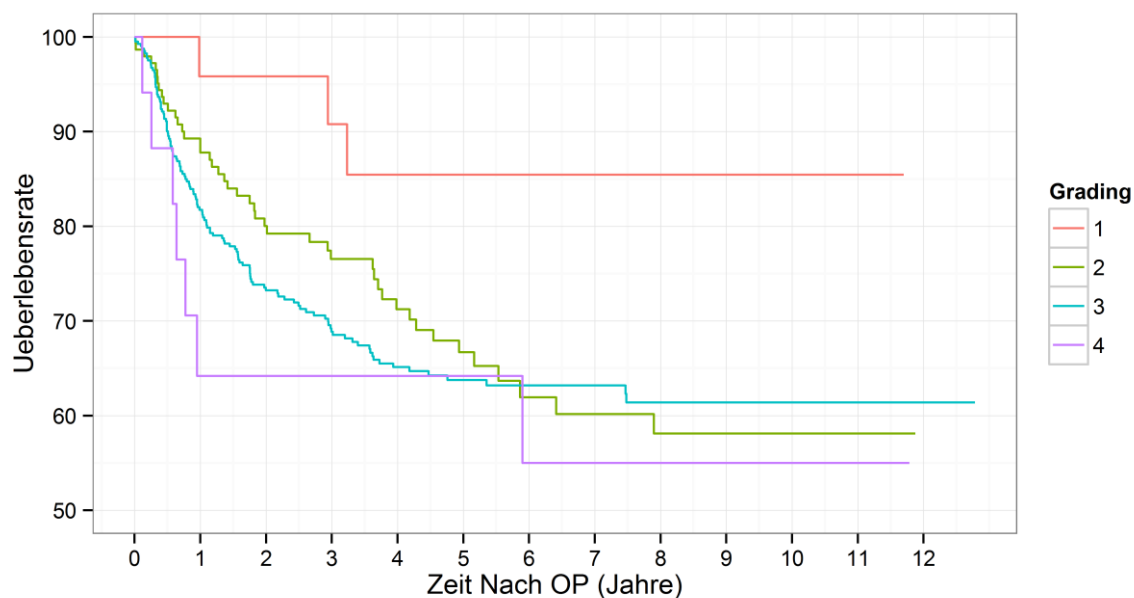


Abbildung 40: Rezidiv-freies-Überleben nach Differenzierungsgrad

3.4.5 Tumorlokalisation

Auf die Einteilung des Magens nach Dritteln und die Verteilung unseres Patientenguts wurde bereits eingegangen (siehe 3.3.4). Ein Befall des gesamten Magens im Sinne einer Linitis Plastica war mit einem sehr schlechten Gesamtüberleben assoziiert (5-JÜL: 17%), bereits im ersten Jahr verstarben etwa 25% der Patienten. Demgegenüber verliefen die Kurven für das proximale, mittlere und distale Drittel während dieser Zeitperiode annähernd parallel. Das Ein-Jahres-Überleben belief sich hier auf rund 88%. Erst ab dem zweiten Jahr war die Prognose bei Patienten mit einem Karzinom im proximalen Abschnitt gegenüber denen im

mittleren bzw. distalen Segment reduziert. Besonders deutlich wird diese Tatsache bei Berechnung der Fünf-Jahres-Überlebensraten. So sind nur 53% aller Patienten, die einen Tumor im proximalen Anteil hatten, nach dieser Zeit noch am Leben, wogegen 64 bzw. 68% Probanden mit einem Malignom im mittleren bzw. distalen Drittel noch nicht verstorben sind.

Der Einfluss der Tumorlokalisierung auf das Überleben konnte mit statistischen Mitteln nachgewiesen werden (Log-Rank-Test, $p < 0,001$). Als Referenz wurde das proximale Segment gewählt. Es konnte gezeigt werden, dass ein Befall des gesamten Magens im Vergleich zum Befall nur des proximalen Anteils signifikant mit einer kürzeren Überlebensdauer vergesellschaftet war. Patienten mit Tumoren im mittleren und distalen Drittel dagegen überlebten verglichen mit Patienten, die eine proximale Lokalisation des Malignoms aufwiesen, länger. Lediglich die univariate Cox-Regression konnte eine günstigere Prognose für das distale ($p = 0,006$, HR: 0,63, 95% CI: 0,46-0,87) und für das mittlere Drittel ($p = 0,035$, 95% CI: 0,50-0,98, HR: 0,70) und tendenziell eine schlechtere Prognose bei Befall des gesamten Magens ($p = 0,068$, HR: 1,94, 95% CI: 0,95 – 3,96) aufzeigen. In der multivariaten Analyse zeigte sich kein Unterschied (siehe Tab. 13).

	Univariat			Multivariat			Log-Rank	
	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P	5YOS	P
Proximal	1			1			52,8%	<0,001
Mitte	0,70	0,50-0,98	0,035	0,77	0,49-1,20	0,253	64,1%	
Distal	0,63	0,46-0,87	0,006	0,80	0,49-1,31	0,372	67,7%	
Total	1,94	0,95-3,96	0,068	1,32	0,60-2,88	0,491	16,7%	

Tabelle 13: OS: Ergebnisse der Cox-Regression und des Log-Rank Tests nach Tumorlokalisierung

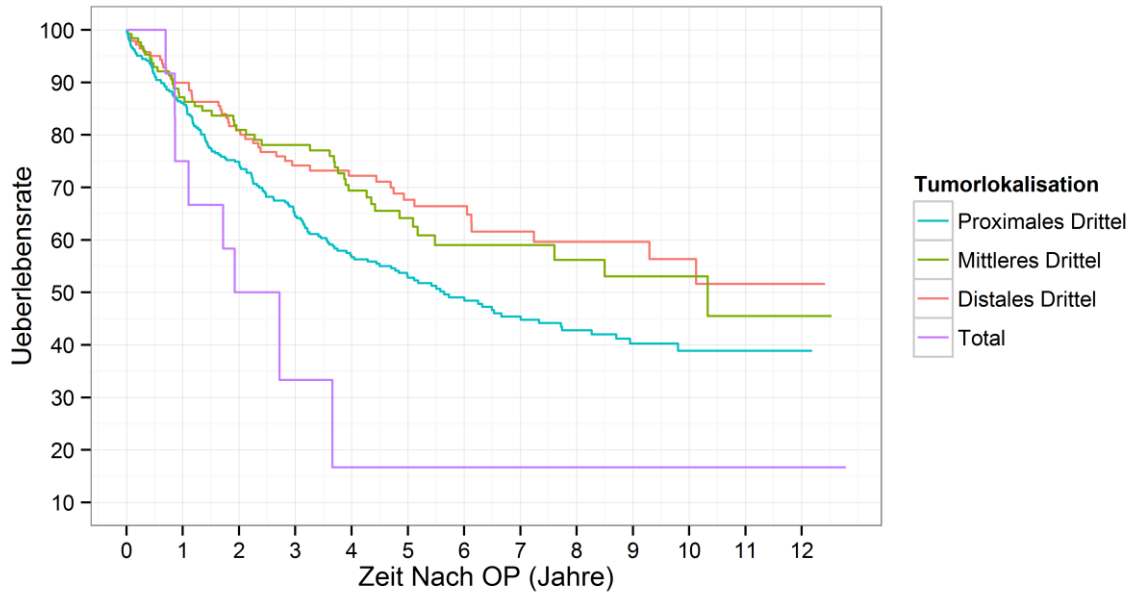


Abbildung 41: Gesamtüberleben nach Ort der Tumormasse

Die Aussagen über das Gesamtüberleben lassen sich analog auch für das Rezidiv-freie-Überleben treffen. So besteht eine Assoziation zwischen Lokalisation und Tumorrezidiv ($p < 0,001$ Log-Rank-Test). Ein Befall des gesamten Magens führt zu dem höchsten Risiko für ein Wiederauftreten des Karzinoms, v.a. in den ersten beiden Jahren nach Operation. In dieser Periode ereigneten sich mehr als die Hälfte der Rezidive. Im Unterschied zum OS wird die Diskrepanz im Kurvenverlauf zwischen derjenigen für das proximale Drittel und denen im mittleren bzw. distalen Abschnitt bereits nach ca. 6 Monaten graphisch sichtbar. Die günstigste Prognose hatten Patienten mit Malignomen im mittleren und distalen Abschnitt. Das krankheitsfreie Fünf-Jahres-Überleben ist in Tabelle 14 dargestellt. Bei Befall des proximalen Magens lässt sich das 5-JÜL mit 58,3% als intermediär bezeichnen. Analog zum Gesamtsurvival waren lediglich der Log-Rank-Test und die univariaten Analysen signifikant, jedoch nicht die multivariaten.

	Univariat			Multivariat			Log-Rank	
	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P	5YOS	P
Proximal	1			1			58,3%	<0,001
Mitte	0,53	0,35-0,81	0,003	0,77	0,45-1,31	0,335	75,2%	
Distal	0,51	0,34-0,76	<0,001	1,10	0,62-1,95	0,747	76,1%	
Total	2,06	0,96-4,43	0,063	1,61	0,6-3,80	0,279	35,7%	

Tabelle 14: RFS: Ergebnisse der Cox-Regression und des Log-Rank Tests nach Tumorlokalisation

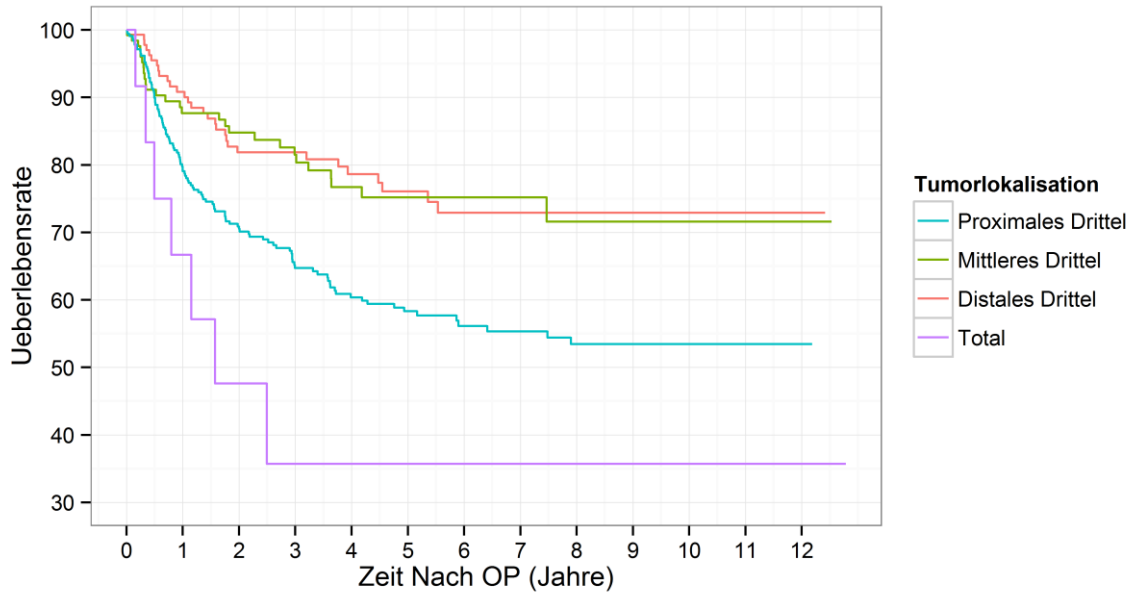


Abbildung 42: Rezidiv-freies-Überleben nach Ort der Tumormasse

3.4.6 Operationsverfahren und – erweiterung

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass verschiedene Operationstechniken mit unterschiedlichen langfristigen Prognosen assoziiert waren ($p = 0,021$). Im ersten Jahr war zwischen den drei eingesetzten Verfahren kaum ein Unterschied feststellbar und die entsprechende Überlebensrate lag bei rund 87% für alle Patienten. In der Folge jedoch verstarben Patienten, bei denen eine Teilentfernung des Magens (subtotale Gastrektomie) durchgeführt wurde in der Regel später und seltener. Auch das relativ lange Fünf-Jahres-Überleben von 70% vs. 63% (andere Operationsverfahren) bzw. 54% (totale Gastrektomie) unterstreicht diese These. Die Korrelation der OP-Art und des Survivals war im univariaten Vergleich der subtotalen zur totalen Gastrektomie beweisbar ($p: 0,006$, HR: 0,58, 95%CI: 0,40-0,86).

	Univariat			Multivariat			Log-Rank	
	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P	5YOS	P
Totale Gastrektomie	1			1			53,9%	0,021
Subtotale Gastrektomie	0,58	0,40-0,86	0,006	1,04	0,63-1,71	0,889	70,4%	
Andere	0,89	0,63-1,26	0,517	0,91	0,62-1,32	0,607	62,9%	

Tabelle 15: OS: Ergebnisse der Cox-Regression und des Log-Rank Tests nach Operationsverfahren

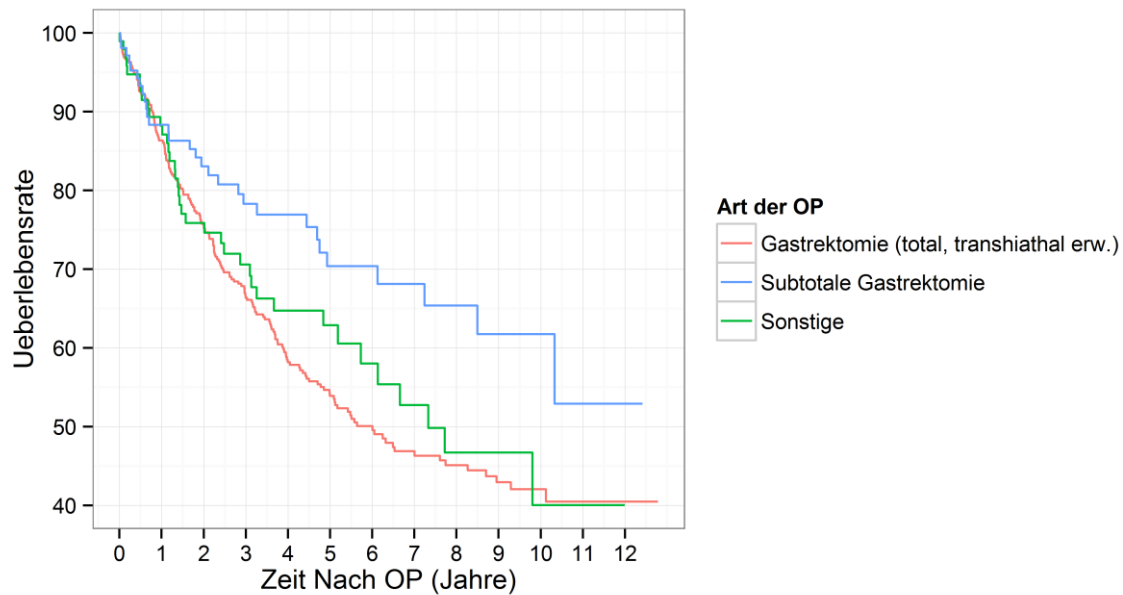


Abbildung 43: Gesamtüberleben nach Operationsverfahren

Mit der Diagnose des Tumorsitzes und der Wahl des operativen Vorgehens, geht auch die Entscheidung zur Operationserweiterung einher. Hier erbrachte die Auswertung unserer Daten, dass diese negative Auswirkungen auf das Überleben mit sich bringt ($p < 0,001$). Den ungünstigsten Verlauf zeigen dabei Patienten, bei denen eine extraluminale Erweiterung nötig war mit einem 5-JÜL von nur 47%. Minimal günstiger war die Prognose bei Notwendigkeit einer luminalen oder transhiatalen Erweiterung (5-JÜL: 51%). Im Mittel lebten jedoch die Patienten ohne erweiterte Resektionen am längsten. Hier wurde eine Fünf-Jahres-Überlebensrate von 67% erreicht.

	Univariat			Multivariat			Log-Rank	
	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P	5YOS	P
Keine	1			1			66,6%	<0,001
Luminal/ transhiatal	1,69	1,27-2,26	<0,001	1,17	0,79-1,74	0,442	50,6%	
Extra- luminal	1,93	1,42-2,62	<0,001	1,14	0,77-1,70	0,516	46,8%	

Tabelle 16: OS: Ergebnisse der Cox-Regression und des Log-Rank Tests nach OP-Erweiterung

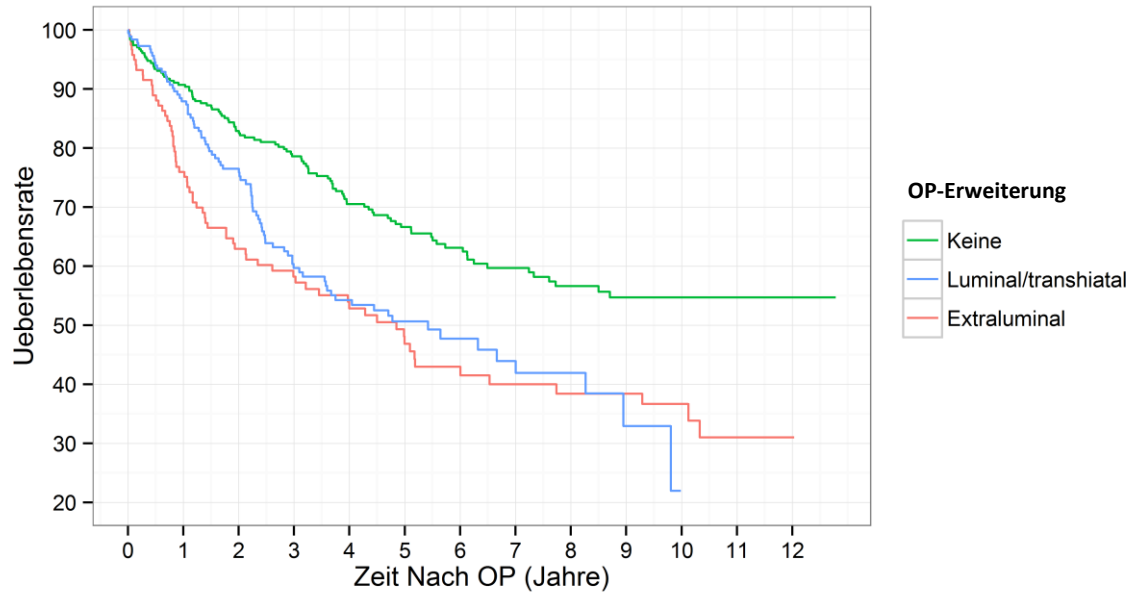


Abbildung 44: Gesamtüberleben nach Operationserweiterung

Weiterhin konnte für unser Kollektiv gezeigt werden, dass das OP-Verfahren höchst signifikant mit dem Rezidiv-freien-Überleben assoziiert ist ($p < 0,001$ Log-Rank-Test). Patienten nach subtotaler Gastrektomie waren in 84% der Fälle nach 60 Monaten krankheitsfrei und konnten somit per Definition als geheilt angesehen werden. Demgegenüber war die Fünf-Jahres-Rate des RFS nur bei 62% bei Patienten nach totaler Gastrektomie und bei 59% der Untersuchten mit anderen operativen Verfahren. In der univariaten Cox-Regression zeigte sich der Vergleich der totalen mit der subtotalen Gastrektomie höchst signifikant, multivariat war das OP-Verfahren jedoch kein unabhängiger Prognosefaktor.

	Univariat			Multivariat			Log-Rank	
	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P	5YOS	P
Totale Gastrektomie	1			1			62,3%	<0,001
Subtotale Gastrektomie	0,33	0,19-0,59	<0,001	0,58	0,30-1,13	0,111	83,8%	
Andere	1,15	0,79-1,67	0,457	1,16	0,77-1,74	0,486	59,4%	

Tabelle 17: RFS: Ergebnisse der Cox-Regression und des Log-Rank Tests nach Operationsverfahren

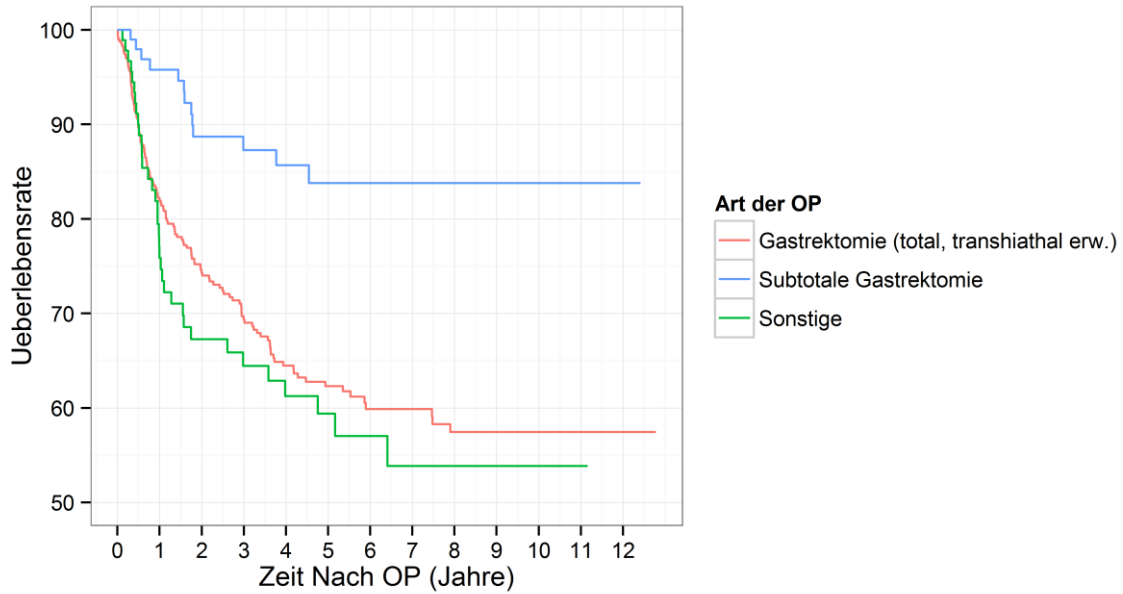


Abbildung 45: Rezidiv-freies-Überleben nach Art der Operationsverfahren

Darüber hinaus war ein negativer Einfluss auf den krankheitsfreien Verlauf bei Notwendigkeit einer Operationserweiterung nachweisbar. Das Fünf-Jahres-Überleben betrug 75% ohne bzw. rund 55% mit Erweiterung. Die dazugehörigen Überlebenskurven nach Kaplan-Meier divergieren deutlich (Log-Rank Test: $p < 0,001$). Bei univariater – jedoch nicht multivariater – Berechnung erwiesen sich ausgedehntere Operationen als Risikofaktor für eine kürzere krankheitsfreie Periode.

	Univariat			Multivariat			Log-Rank	
	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P	5YOS	P
Keine	1			1			75,1%	<0,001
Luminal/ Transhiatal	2,19	1,57-3,05	<0,001	1,21	0,76-1,91	0,419	53,9%	
Extra- luminal	2,09	1,43-3,06	<0,001	1,06	0,65-1,72	0,818	57,8%	

Tabelle 18: RFS: Ergebnisse der Cox-Regression und des Log-Rank Tests nach OP-Erweiterung

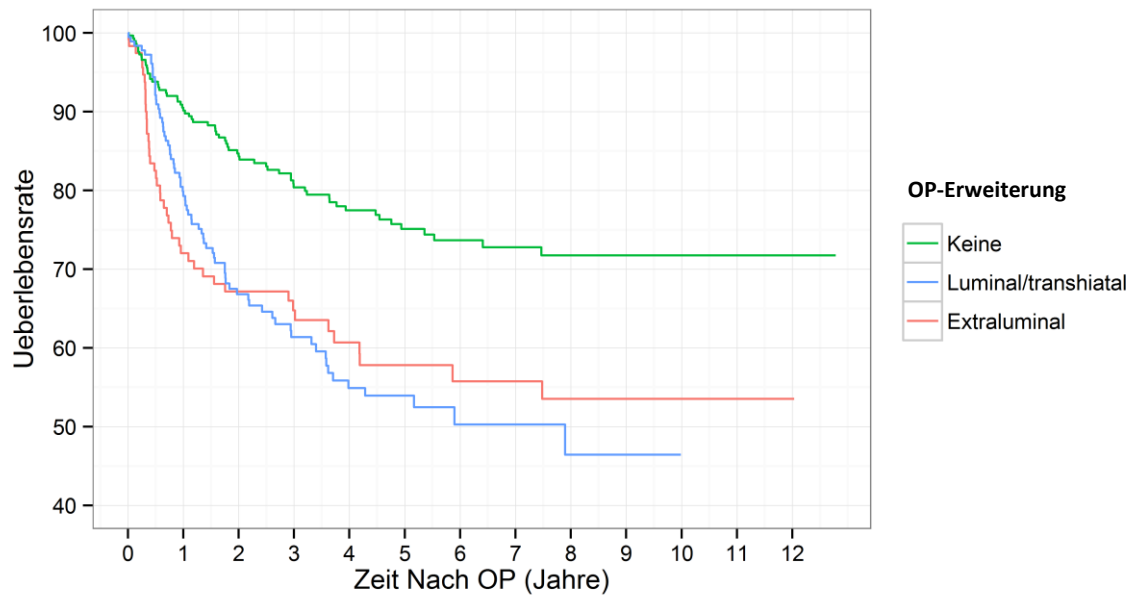


Abbildung 46: Rezidiv-freies-Überleben nach OP Erweiterung

3.4.7 Komplikationen

Abbildung 47 illustriert die Überlebenskurven unter Berücksichtigung der Komplikationen. Anders als in der Klassifikation nach Clavien Dindo vorgeschlagen, wurden in der vorliegenden Arbeit Transfusionen nicht als Komplikationen gewertet und separat erfasst. Dabei lässt sich deutlich erkennen, dass höhergradige Komplikationen (CD III-V) ein früheres und häufigeres Versterben der Patienten mit sich brachten ($p < 0,001$, Log-Rank-Test, HR: 1,96, 95% CI: 1,47-2,60). Der Mittelwert in dieser Gruppe belief sich auf 38,2 Monate. Die Standardabweichung betrug 38,4 Monate. Interessanterweise überlebten 39 der 124 Patienten (31%) nicht das erste Jahr, 23 Personen (19%) nicht das zweite. Damit zeigt sich, dass schwerwiegende Komplikationen (CD III/IV) vor allem Einfluss auf die kurzfristige Mortalität nehmen. Die Assoziation zwischen Komplikationen und Überleben war auch multivariant höchst signifikant. Komplikationen ohne chirurgischen, endoskopischen oder radiologischen Interventionsbedarf bzw. ohne Notwendigkeit einer Intensivtherapie weisen im Gegensatz dazu praktisch keine Assoziation mit der Überlebensrate auf ($p: 0,866$, HR: 1,03, 95% CI: 0,72-1,47). Im Mittel belief sich diese auf $55,7 \pm 39,8$ Monate und ist damit praktisch identisch mit derjenigen von Patienten ohne Komplikationen im Verlauf ($51,1 \pm 37,3$ Monate).

	Univariat			Multivariat			Log-Rank	
	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P	5YOS	P
Keine	1			1			61,7%	<0,001
CD I/II	1,03	0,72-1,47	0,866	0,98	0,68-1,41	0,903	58,6%	
CD III-V	1,96	1,47-2,60	<0,001	2,11	1,56-2,84	<0,001	45,9%	

Tabelle 19: OS: Ergebnisse der Cox-Regression und des Log-Rank Tests nach Komplikationen

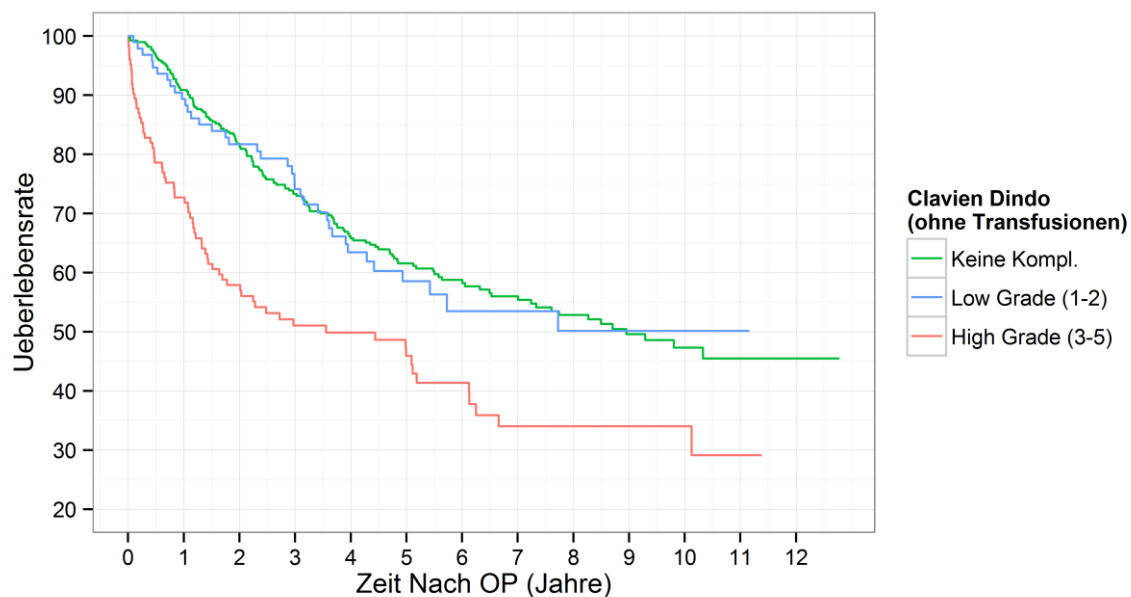


Abbildung 47: Gesamtüberleben nach Komplikationen

Die Untersuchung der Komplikationen bezüglich des Rezidiv-freien-Überlebens ergab folgendes: In der multivariablen Analyse zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit schwerwiegenden Komplikationen (CD \geq III) und Patienten mit komplikationslosem postoperativen Verlauf in Bezug auf das Rezidiv-freie Überleben.

	Univariat			Multivariat			Log-Rank	
	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P	5YOS	P
Keine	1			1			66,4	0,694
CD I/II	1,12	0,76-1,65	0,568	1,07	0,71-1,59	0,758	63,3%	
CD III-V	1,16	0,79-1,70	0,456	1,08	0,72-1,61	0,707	64,6%	

Tabelle 20: RFS: Ergebnisse der Cox-Regression und des Log-Rank Tests nach Komplikationen

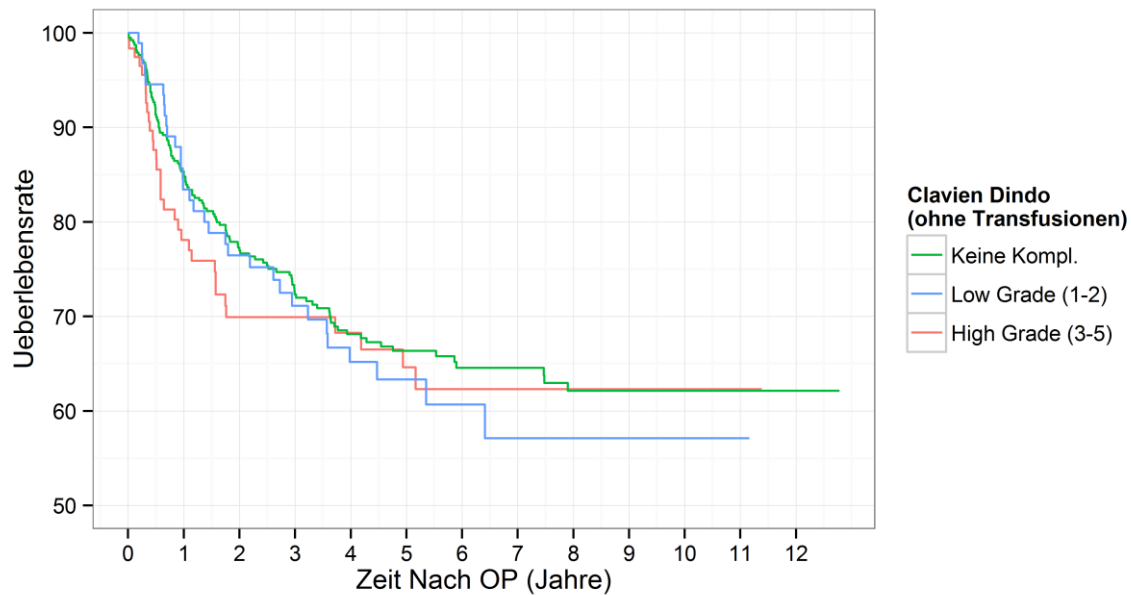


Abbildung 48: Rezidiv-freies-Überleben nach Komplikationen

3.4.8 Transfusion

Die Ergebnisse des Propensity Score Weighting sind in Tab 21 dargestellt. Es gilt zu berücksichtigen, dass die Einzelbeobachtungen nach ihrer reziproken Wahrscheinlichkeit gewichtet wurden und die erhaltenen Werte für den Propensity Score im Anschluss normalisiert wurden, um dem Ausgangskollektiv ähnliche Fallzahlen zu erhalten. Ziel war es, eine möglichst homogene und von der Zuteilung zur Kontroll- bzw. Interventionsgruppe unabhängige Distribution der erfassten Patientencharakteristika wie z.B. Alter, Geschlecht usw. zu erreichen. Dabei lässt sich festhalten, dass die relative Verteilung und die Standardabweichung für jedes einzelne Patientenmerkmal innerhalb der beiden Gruppen nahezu identisch waren. Dies spiegelt sich auch in den p-Werten der Chi-Quadrat bzw. Fisher-Tests für kategoriale Variablen und der gewichteten logistischen Regression für kontinuierliche Variablen wider, die in allen Berechnungen Ergebnisse von knapp unter $p=1,0$ lieferten. Es kann also nach Anwendung des Propensity Scores von einem homogenen Patientengut und gleich verteilten Merkmalen im Studienarm der Transfundierten und der nicht-Transfundierten ausgegangen werden (siehe auch Abb. 49 zur graphischen Darstellung).

	Keine Transfusion (N=335)			Mind. eine Transfusion n=(275)			
	PS	%	SD	PS	%	SD	P
Geschlecht							1,0
Frau	100,39	30,0	8,40	81,99	29,8	7,60	
Mann	234,61	70,0	8,40	193,01	70,2	7,60	
Alter	62,9		11,5	62,8		11,9	0,92
Neoadjuvante Chemotherapie							0,96
Nein	178,74	53,4	9,14	145,25	52,8	8,29	
Ja	156,26	46,6	9,14	129,75	47,2	8,29	
Adjuvante Chemotherapie							1,0
Nein	329,02	98,2	2,43	270,06	98,2	2,21	
Ja	5,98	1,8	2,43	4,94	1,8	2,21	
Lokalisation							1,0
Proximal	179,18	53,5	9,14	147,41	53,6	8,29	
Mitte	70,23	21,0	7,46	57,85	21,0	6,77	
Distal	78,94	23,6	7,78	63,76	23,2	7,01	
Total	6,65	2,0	2,56	5,99	2,2	2,42	
Operationsverfahren							1,0
Totale Gastrektomie	225,47	67,3	8,60	185,59	67,5	7,78	
Subtotale Gastrektomie	59,48	17,8	7,00	48,14	17,5	6,31	
Andere	50,05	14,9	6,53	41,28	15,0	5,93	

	Keine Transfusion (N=335)			Mind. eine Transfusion n=(275)			
	PS	%	SD	PS	%	SD	P
Operations- erweiterung							0,99
Keine	168,07	50,2	9,17	137,01	49,8	8,31	
Luminal/transhiatal	100,55	30,0	8,40	83,95	30,5	7,65	
Extraluminal	66,38	19,8	7,31	54,04	19,7	6,60	
Splenektomie							0,99
Nicht erfolgt	316,89	94,6	4,15	260,56	94,8	3,71	
Erfolgt	18,11	5,4	4,15	14,55	5,2	3,71	
Entfernte LK	26,40		11,1	26,30		10,1	0,93
Komplikationen							1,0
Keine	213,99	63,9	8,81	175,92	64,0	7,98	
CD I/II	54,38	16,2	6,76	44,07	16,0	6,09	
CD III-V	66,63	19,9	7,32	55,01	20,0	6,65	
UICC							1,0
UICC 0	11,72	3,5	3,37	9,30	3,4	3,00	
UICC I	121,49	36,3	8,81	100,33	36,5	8,00	
UICC II	105,07	31,4	8,50	87,49	31,8	7,74	
UICC III	96,72	28,9	8,31	77,89	28,3	7,49	
Grading							1,0
G1	15,22	4,5	3,82	12,85	4,7	3,51	
G2	80,06	23,9	7,82	64,84	23,6	7,05	
G3	229,51	68,5	8,51	189,49	68,9	7,69	
G4	10,21	3,0	3,15	7,81	2,8	2,76	
Typ nach Laurén							1,0
Intestinal	168,63	50,3	9,16	137,37	50,0	8,31	
Diffus	75,28	22,5	7,65	63,47	23,1	7,00	
Gemischt	40,41	12,1	5,97	33,21	12,1	5,41	

	Keine Transfusion (N=335)			Mind. eine Transfusion n=(275)			P
	PS	%	SD	PS	%	SD	
Andere	50,68	15,1	6,57	40,95	14,9	5,91	
Invasion von Lymphgefäßen							1,0
Nein	326,09	97,3	2,95	267,78	97,4	2,66	
Ja	8,91	2,7	2,95	7,22	2,6	2,66	

Tabelle 21: Patientencharakteristika nach Propensity Score Gewichtung und Normalisierung der Probengröße

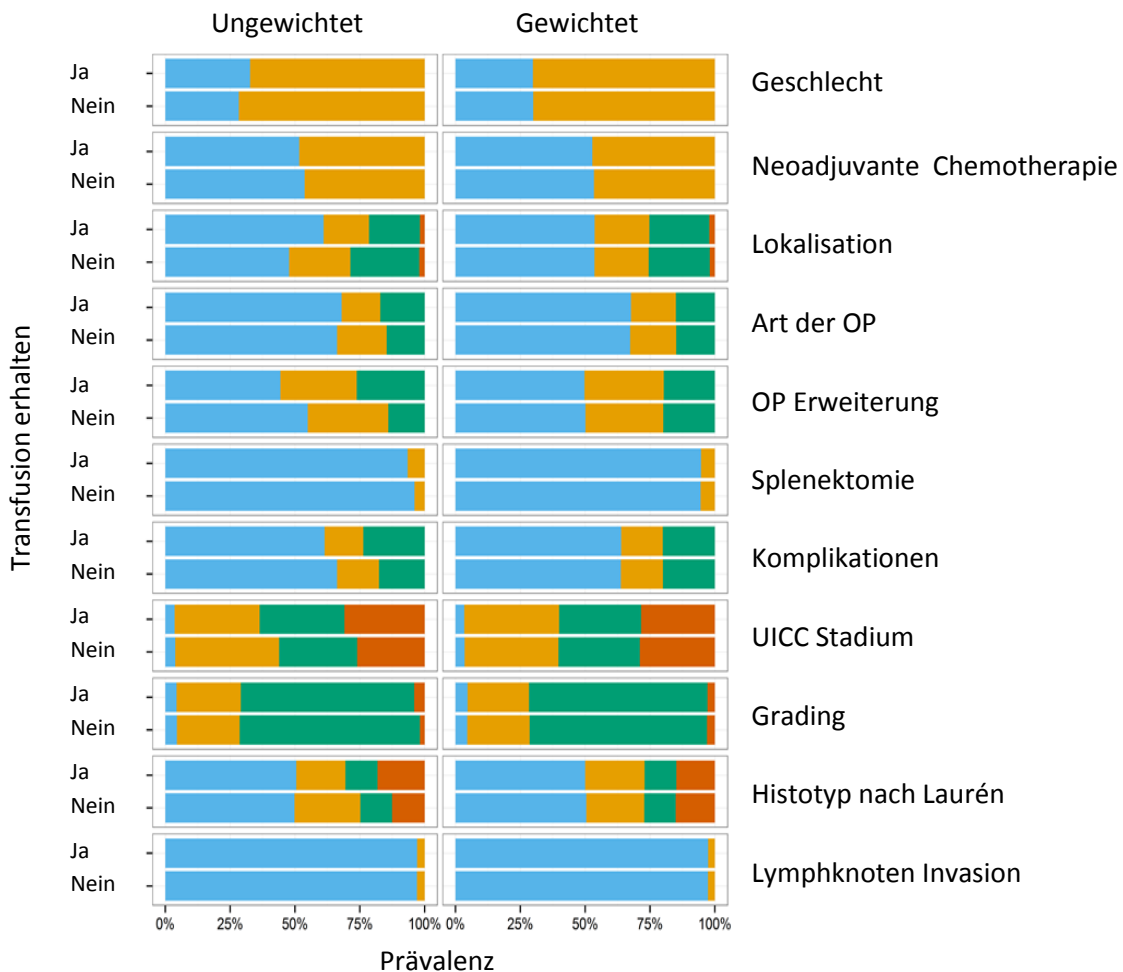


Abbildung 49: Vergleich der Patientenmerkmale in der gewichteten und nicht gewichteten Probe

Hauptaugenmerk dieser Arbeit war es, den Zusammenhang zwischen erhöhter Mortalität bzw. krankheitsfreiem Überleben und dem Einsatz von Blutprodukten zu untersuchen. Ohne

Einsatz des Propensity-Scores ergab sich ein höchst signifikant schlechteres Gesamtüberleben, sobald perioperativ mindestens ein EK transfundiert wurde (HR: 1,53, 95%CI: 1,20-1,96). In der Kaplan-Meier Schätzung zeigte sich, dass die Differenz im Gesamtüberleben umso größer wurde, je länger die Patienten lebten. Betrug das Ein-Jahres-Überleben immerhin noch 82% mit Transfusion versus 92% ohne, so lagen die entsprechenden Werte nach 60 Monaten bei 53% versus 63% und nach 120 Monaten bei 38% versus 54%. Nach Durchführung einer Propensity-Score-Gewichtung unter Berücksichtigung der Drittvariablen war immer noch ein signifikanter Unterschied festzustellen: Probanden, die mindestens ein EK erhielten, wiesen ein höheres Risiko auf zu versterben (HR:1,30, 95%CI: 1,01-1,68). Die Kaplan-Meier Analyse erbrachte eine um 9,3% geringere Fünf-Jahres-Überlebensrate (60% vs. 55%, $p = 0,07$) und eine um 19,6% geringere Zehn-Jahres-Überlebensrate (50% vs. 40%, $p = 0,01$).

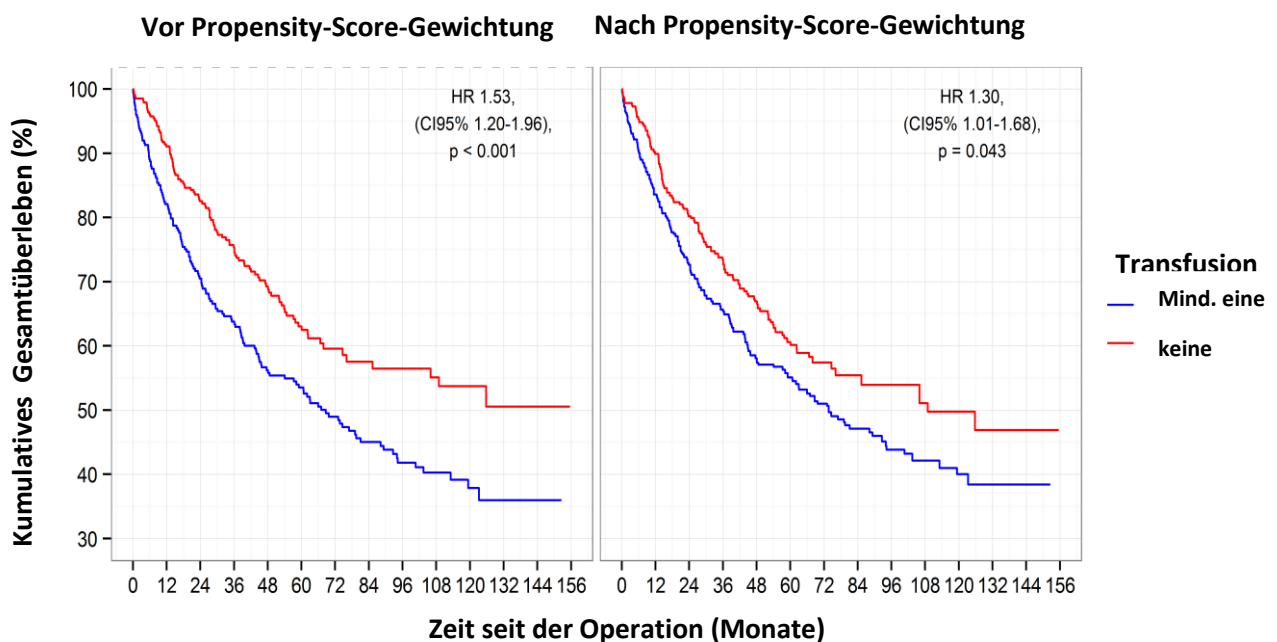


Abbildung 50: Kaplan Meier Kurven für Gesamtüberleben vor und nach Propensity-Score-Gewichtung

Diese Resultate beziehen sich auf die Berücksichtigung von UICC-Stadium, Differenzierungsgrad, eingesetzte Operationsverfahren und -Erweiterung, histologischer Typ nach Laurén, Komplikationen gemäß CD-Klassifikation, Geschlecht, Alter, neoadjuvante Therapie, Invasion von Lymphgefäßen, Splenektomie, Anzahl der entfernten Lymphknoten und Tumorlage als Störfaktoren (Confounder). Variiert man diese, so zeigte sich im

überwiegenden Teil der alternativen Analysen ebenfalls ein signifikantes Resultat (siehe Tab. 22). Rezidivprädiktoren waren diejenigen Parameter, die in der multivariaten Cox-Regression Signifikanz zeigten. Diese waren in unserem Kollektiv Stadium nach UICC, Art der Operation und neoadjuvante Chemotherapie. Die entscheidenden Faktoren für das Gesamtüberleben waren: UICC Stadium, Komplikationen, perioperative Transfusion, neoadjuvante Chemotherapie und Alter. Die Transfusionsprädiktoren nach multivariater Analyse umfassten Geschlecht, Alter, Operationserweiterung und Tumorlokalisierung.

	HR	95% CI	P
Rezidivprädiktoren	1,38	1,08 – 1,77	0,01
Rezidivprädiktoren und Tumorlokalisierung	1,29	1,01 – 1,65	0,04
Überlebensprädiktoren	1,26	0,98 – 1,62	0,07
Überlebens- und Rezidivprädiktoren	1,28	1,00 – 1,64	0,05
Transfusionsprädiktoren	1,41	1,09 – 1,82	0,008
Alle Merkmale	1,31	1,01 – 1,69	0,04

Tabelle 22: Effekt der Transfusionen auf das Gesamtüberleben für Gewichtungen unterschiedlicher Propensity Score Modelle

Das eben Gesagte lässt sich jedoch nicht uneingeschränkt auf das Rezidiv-freie-Überleben übertragen. Hier erwies sich die Berechnung der Überlebensraten in Bezug auf Transfusionen weder vor Propensity-Score-Gewichtung (HR: 1,30, 95%CI: 0,98-1,74), noch nach deren Einsatz als signifikant (HR: 1,18, 95%CI: 0,87-1,60). Es konnte lediglich eine Tendenz für eine ungünstige Beeinflussung des krankheitsfreien Überlebens und ein höheres Risiko für Rezidive durch Transfusionen dargestellt werden (siehe Abb. 51).

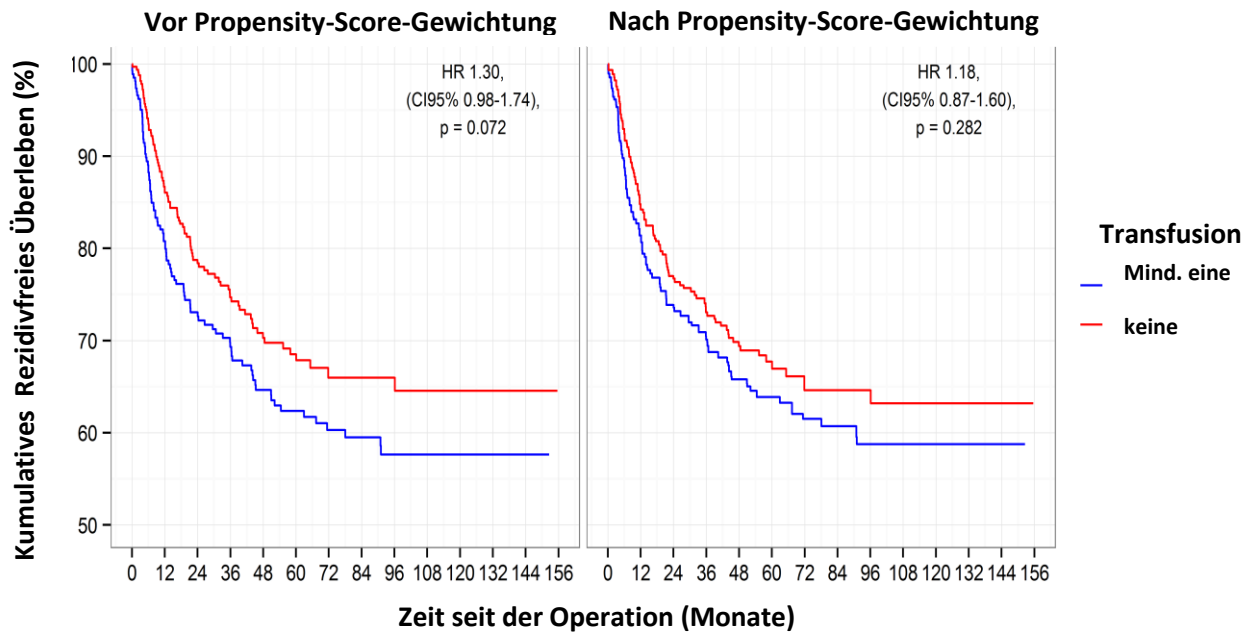


Abbildung 51: Kaplan Meier Kurven für rezidivfreies Überleben vor und nach Propensity-Score-Gewichtung

Auch nach Variation der Prädiktoren (analog zum Gesamtüberleben) ließ sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen Rezidiv-freies Überleben und Transfusion aufzeigen.

	HR	95% CI	P
Rezidivprädiktoren	1,13	0,84 – 1,51	0,41
Rezidivprädiktoren und Tumorlokalisation	1,11	0,83 – 1,49	0,49
Überlebensprädiktoren	1,16	0,86 – 1,55	0,33
Überlebens- und Rezidivprädiktoren	1,14	0,85 – 1,52	0,39
Transfusionsprädiktoren	1,26	0,94 – 1,71	0,12
Alle Merkmale	1,19	0,88 – 1,61	0,27

Tabelle 23: Effekt der Transfusionen auf das Rezidiv-freie Überleben für Gewichtungen unterschiedlicher Propensity Score Modelle

Die Anzahl der transfundierten EKs hatte in unserem Kollektiv dagegen keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben, so lange mindestens ein EK verabreicht wurde (Cox Regression: $p = 0,20$). Das bedeutet, dass der negative Effekt bereits nach der Gabe eines einzigen EKs zu erkennen war. Wurden darüber hinaus noch weitere EKs verabreicht, so änderte dies die Prognose nicht signifikant. Abbildung 52 illustriert die Transfusionsmenge

graphisch. Im Median wurde zwei EKs transfundiert (Spannweite: 0-11). In der Interventionsgruppe hatten somit ca. 60% genau zwei Transfusionen von roten Blutkörperchen, und 76% ein oder zwei EKs erhalten.

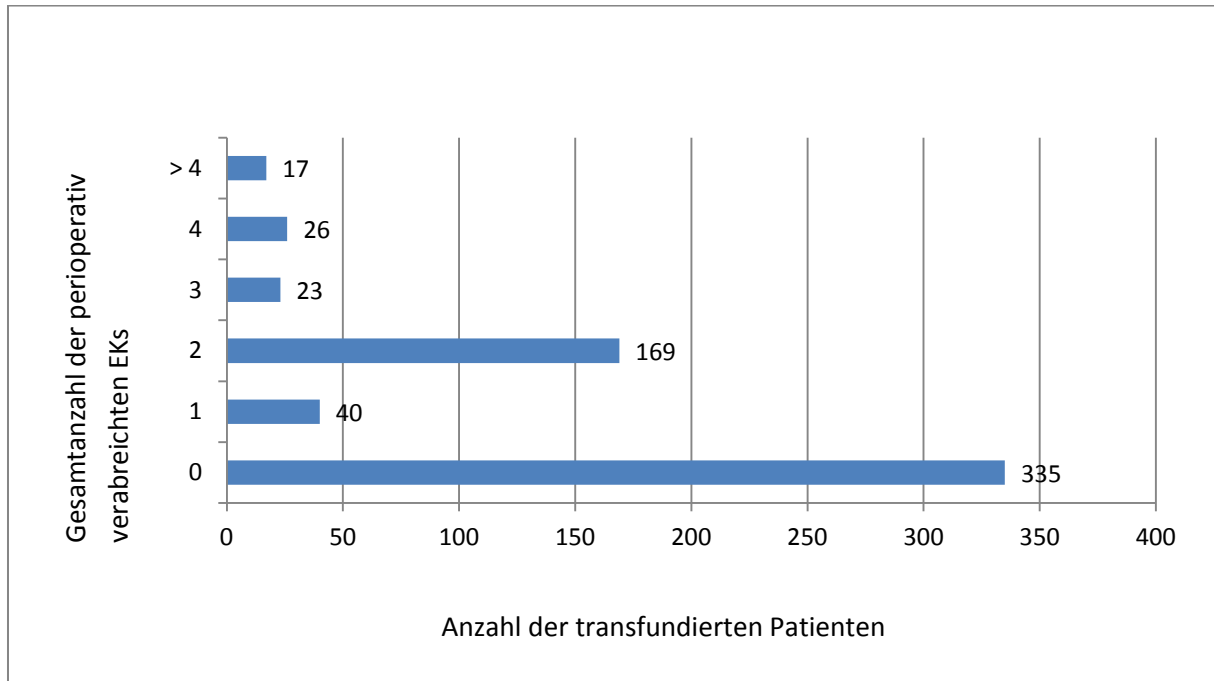


Abbildung 52: Anzahl der verabreichten EKs pro Patient

Damit bleibt festzuhalten, dass die Gabe von ≥ 1 EK signifikant mit einem schlechteren Gesamt-Survival assoziiert war. Die Rezidivrate zeigte sich erhöht, was jedoch nicht statistisch signifikant war.

3.4.9 Neoadjuvante Therapie

Auffällig ist der Verlauf Kaplan-Meier Kurven. Zeigte sich im ersten Jahr ein Überlebensvorteil für neoadjuvant behandelte Patienten gegenüber Patienten ohne präoperative Chemotherapie, so verhält es sich in der Folgezeit genau invers. Global gesehen weisen vorbehandelte Patienten eine höhere Mortalitätsrate auf ($p < 0,001$). Sie haben außerdem ein schlechteres Fünf-Jahres-Überleben (50%) gegenüber Patienten ohne präoperative Vorbehandlung (65%). Sowohl die univariate Analyse ($p: <0,001$, HR: 1,49,

95%CI: 1,17-1,91), als auch die multivariate Berechnung, jeweils mit dem Referenzparameter „keine neoadjuvante Therapie“ (p: 0,015, HR: 1,45, 95% CI: 1,07-1,96), fielen signifikant aus.

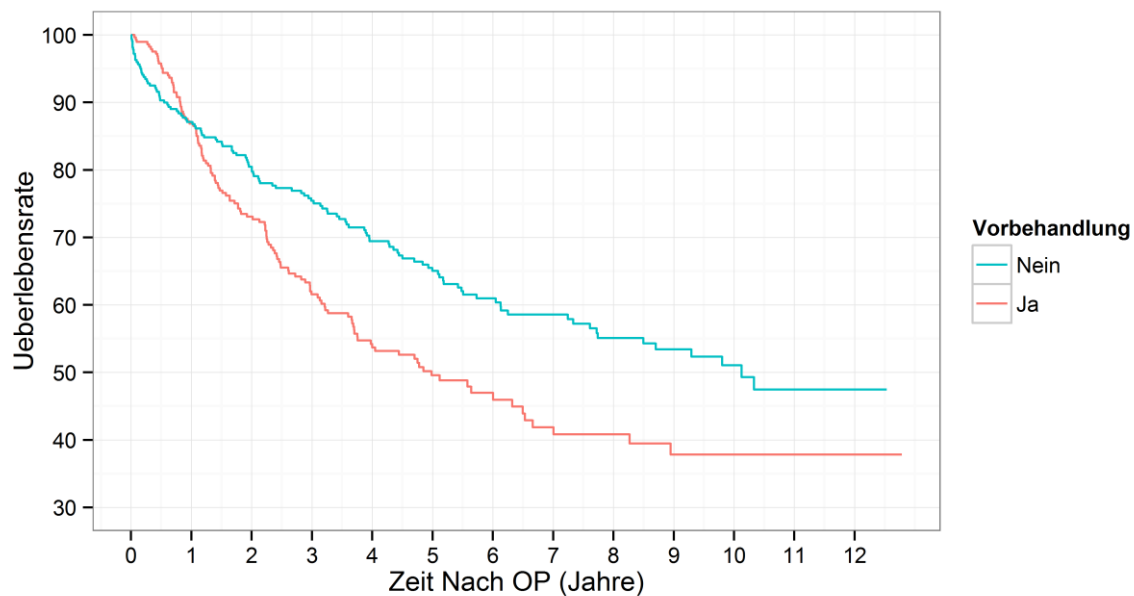


Abbildung 53: Gesamtüberleben nach neoadjuvanter Therapie

Schon ab dem Operationstag hatten die Patienten mit neoadjuvanter Behandlung ein schlechteres Ergebnis in Bezug auf das Rezidiv-freie-Überleben (Log-Rank Test: p: <0,001). Hier zeigt sich innerhalb der ersten zwölf Monate sogar die größte Differenz (siehe Abb. 54), trotz nachgewiesener kurativen Resektion (R0). Es lässt sich rechnerisch darstellen, dass die Vorbehandlung negativen Einfluss auf den krankheitsfreien Verlauf nimmt (p: <0,001, HR: 2,61, 95% CI: 1,92-3,54).

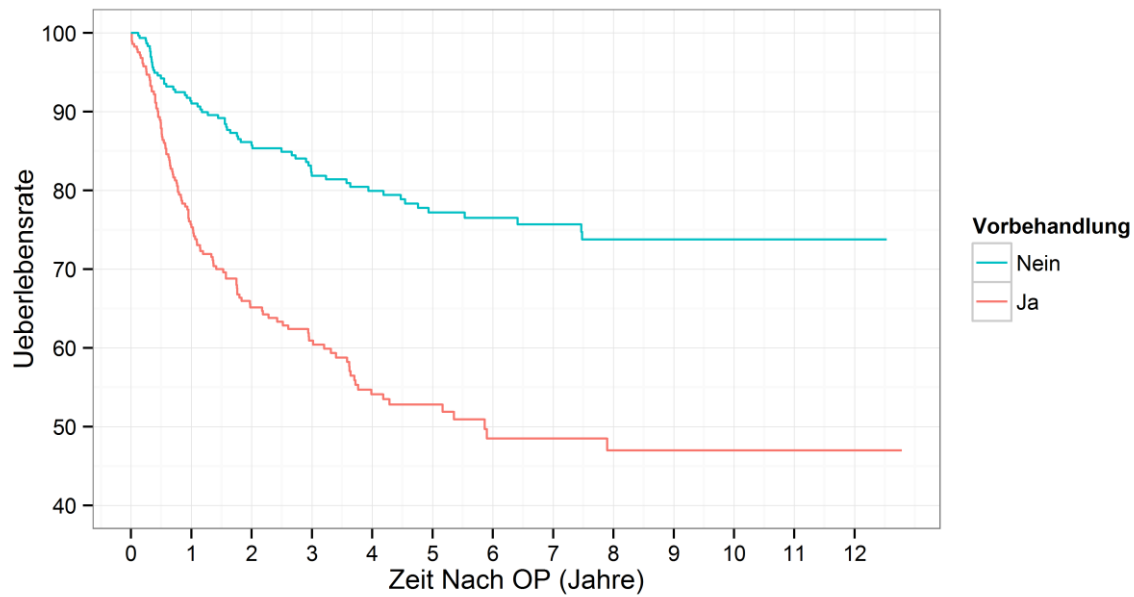


Abbildung 54: Rezidiv-freies-Überleben nach neoadjuvanter Therapie

3.5 Risikofaktoren für eine Transfusion

Nachdem ein negativer Einfluss durch Transfusionen auf das Survival in der Arbeit dargestellt wurde, bleibt die Frage zu klären, welche Prädiktoren für eine Bluttransfusion existieren. Unter allen erfassten Patientenmerkmalen (siehe 3.3) blieben nach schrittweiser Regression lediglich folgende Parameter relevant:

- Alter
- Geschlecht
- Operationserweiterung
- Tumorlokalisation

Tabelle 24 gibt die Resultate der Regression wieder.

	OR	95% CI	P
Geschlecht			
Weiblich	1		
Männlich	0,65	0,45-0,95	0,026
Alter			
	1,01	1,00-1,03	0,050
Lokalisation			
Proximal	1		
Mitte	0,44	0,26-0,73	0,002
Distal	0,43	0,26-0,72	0,001
Total	0,57	0,17-1,94	0,369
OP Erweiterung			
Keine	1		
Luminal/transhiatal	0,71	0,44-1,14	0,155
Extraluminal	1,71	1,08-2,73	0,023

Tabelle 24: Schrittweise logistische Regressionsanalyse mit dem Endpunkt Transfusion

Daraus folgt, dass Zugehörigkeit zum weiblichen Geschlecht, höheres Lebensalter (> 65 Jahre), Tumorbefall im proximalen Teil des Magens und Notwendigkeit zur Operationserweiterung auf angrenzende Organe oder Strukturen die ausschlaggebenden Risikofaktoren sind, die allesamt die Wahrscheinlichkeit für eine Blutübertragung erhöhen.

4. Diskussion

Die vorliegende retrospektive Arbeit über 610 Patienten, die im Zeitraum von 2001 bis 2013 am Klinikum Rechts der Isar kurativ (R0, M0) behandelt wurden, hatte zum Ziel, wesentliche Prognosefaktoren auf das Gesamt- und das Rezidiv-freie Überleben zu eruieren. Ein besonderer Fokus lag dabei auf dem Stellenwert von perioperativen Transfusionen, da dies in der Literatur nach wie vor ein viel diskutiertes Thema ohne eindeutige Resultate darstellt. Um Störfaktoren so gut wie möglich zu begrenzen, wurde eine Propensity-Score-Gewichtung angewendet. Es konnten folgende Parameter, die ungünstig auf das Gesamtüberleben wirken, bestimmt werden:

- Gabe von mindestens einem Erythrozyenkonzentrat drei Tage vor bzw. nach OP
- Fortgeschrittenes Tumorstadium nach UICC (ab Stadium II)
- Auftreten von höhergradigen Komplikationen (CD III-V)
- Behandlung mittels bzw. Notwendigkeit einer neoadjuvanter Chemotherapie
- Höheres Lebensalter (> 65 Jahre)

Das Rezidiv-freie-Überleben wurde negativ beeinflusst durch:

- Fortgeschritteneres Tumorstadium nach UICC (ab Stadium II)
- Behandlung mittels bzw. Notwendigkeit einer neoadjuvanter Chemotherapie
- Anwendung bzw. Notwendigkeit eines anderen anderen Operationsverfahrens als die subtotale (4/5) Gastrektomie

Als Risikofaktoren, die die Chance einer perioperativen Transfusion erhöhen, wurden ermittelt:

- Weibliches Geschlecht
- Alter (> 65 Jahre)
- Operationserweiterung auf Nachbarorgane oder angrenzende Strukturen
- Tumorlokalisation

4.1 Transfusionen

Der Großteil der bisher veröffentlichten Arbeiten zu diesem Thema stammt aus dem asiatischen Raum. Es ist fraglich, ob sich deren Ergebnisse ohne Weiteres auf die europäische Bevölkerung übertragen lassen, denn kürzlich wurde über eine unterschiedliche genetische Expression von immunologischen Faktoren bei Asiaten und Nicht-Asiaten berichtet, die einen wesentlichen Einfluss auf die Prognose zu nehmen scheinen (Lin et al., 2015). Eine aktuelle Arbeit, die koreanische mit deutschen Patienten nach Anwendung von Propensity Score Matching verglichen hat, konnte sogar den Nachweis erbringen, dass bei der koreanische Bevölkerung in niedrigen Tumorstadien mit einem besseren Outcome zu rechnen ist (Kim et al., 2016). Die wenigen existenten Untersuchungen am westlichen Patienten bzgl. Transfusionen konnten keine eindeutigen Schlussfolgerungen ziehen (Heiss et al., 1997; Pacelli et al., 2011; Rausei et al., 2013; Sánchez-Bueno et al., 1997). Weiterhin wird bisweilen berichtet, dass Transfusionen lediglich eine Störgröße darstellen und die tatsächlichen negativen Effekte auf die Mortalität und krankheitsfreie Prognose durch Maßnahmen, die eine Transfusion nötig machen wie z.B. ausgedehntere Operationen oder durch Patientenmerkmale wie höheres Alter oder schlechter Allgemeinzustand verursacht werden (Kamei, Kitayama, Yamashita, & Nagawa, 2009; Liang et al., 2013; Rausei et al., 2013). Es gibt auch Hinweise anderer Autoren, dass die Menge des intraoperativen Blutverlusts den entscheidenden Faktor darstellt (Dhar et al., 2000; Morner, Gunnarsson, Jestin, & Svanfeldt, 2012). Eine aktuelle Meta-Analyse konnte dagegen einen Zusammenhang zwischen einer schlechteren Prognose bei Transfundierte(n) bezüglich Gesamt- und Rezidiv-freiem-Überleben aufzeigen, wobei die Autoren selbst einräumten, dass es fraglich sei, ob sie Drittfaktoren in ausreichender Weise berücksichtigt haben (Sun, Wang, Yao, & Hu, 2015). Uneinigkeit herrscht derzeit auch in der Frage, welche genauen Mechanismen für die kürzere Überlebenszeit verantwortlich sind. Die bekannten Nebenwirkungen wie allergische Reaktionen, transfusionsassoziiertes akutes Lungenversagen, hämolytische Transfusionsreaktion oder Infektionsgefahr können als Begründung für eine höhere Kurzzeitmortalität angeführt werden. Als Erklärungsmodell für einen Einfluss auf das langfristige Überleben sind sie jedoch nicht ausreichend. In Diskussion sind daher aktuell verschiedene immunologische Mechanismen, um die transfusionsvermittelte Immunsuppression zu erklären. Bereits 1993 wurde eine Arbeit

veröffentlicht, die eine gewisse Anergie der CD4-positiven Killerzellen der EKs nachweisen konnte, wofür ein Verlust des akzessorischen Stimulus bei Lagerung verantwortlich gemacht wurde (Mincheff, Meryman, Kapoor, Alsop, & Wotzel, 1993). Interessanterweise konnte gezeigt werden, dass bei größeren operativen Eingriffen die Anwendung leukozytendepletierter EKs die Dauer von Krankenhausaufenthalten im Mittel um 2,4 Tage senkt und das Auftreten von Multiorganversagen (nicht nur septischer Genese, sondern jeglicher Art) um 30% reduziert, ohne jedoch Einfluss auf die Mortalität zu nehmen (van Hilten et al., 2004). Bereits 1998 veröffentlichten Tartter et. al Daten, die die Überlegenheit von leukozytendepletierten Blutkonserven deutlich machen: Patienten, die elektiv am Gastrointestinaltrakt operiert wurden, hatten ein 2,75-fach höheres Risiko für postoperative Infektionen, wenn sie nicht leukozytendepletierte Konserven erhielten. Außerdem hatten sie eine 50% längere Krankenhausverweildauer und verursachten 20% mehr Behandlungskosten (Tartter et al., 1998). Ähnliche Ergebnisse brachte die Studie von Jensen et al., die nachweisen konnte, dass bei Operationen am Kolon oder Rektum eine erhöhte Rate an Infektionen besteht, falls eine Transfusion nötig war. Dabei war dies nur für Konserven signifikant, die zuvor nicht adäquat von weißen Blutzellen gereinigt wurden (Jensen, Kissmeyer-Nielsen, Wolff, & Qvist, 1996). Für herzchirurgische Patienten gelang 2016 der Nachweis, dass die Gabe von leukozytendepletierten EKs im Vergleich zu nativen EKs die Mortalität senkt (Bjursten et al., 2016). Baumgartner et. al fanden heraus, dass durch Erythrozytenübertragung eine Zytokin-unabhängige Induktion von CD8-positiven T-Suppressorzellen stattfindet und dass dies teilweise die Immunsuppression erklären könnte (Baumgartner, Silliman, Moore, Banerjee, & McCarter, 2009). Als ursächlich wurde dabei der Überstand der Erythrozytenkonzentrate angesehen. Dies würde begründen, weshalb die Verwendung von leukozytendepletierten Blutprodukten ebenfalls einen hemmenden Effekt auf das Immunsystem ausüben könnte. Es gibt auch Daten, dass eine Transfusion die Hämatopoese behindert, die Funktionsweise von T-Killer-Zellen und Phagozyten inhibiert, die Aktivität von T-Helfer-Zellen reduziert bzw. die Aktivität der T-Suppressor-Zellen steigert und die Interleukin-2 Produktion verringert (Kim et al., 2010). Verschiedene Autoren publizierten unterschiedliche Ergebnisse in Anhängigkeit einer synchron durchgeführten Splenektomie. Einerseits wurde über eine Prognoseverbesserung berichtet, wenn bei Personen mit autologen Transfusionen zusätzlich zur Gastrektomie eine Splenektomie

erfolgte (Pacelli et al., 2011; Weitz et al., 2003), andererseits trat bei allogenen Transfusionen auch der gegenteilige Effekt auf (Shen et al., 2006).

Da in unserem Patientengut nur in 31 Fällen (5,1%) die Milz mit entfernt wurde und ausschließlich allogene Blutprodukte verwendet wurden, ließen sich abschließende statistische Nachweise nicht erbringen. Dennoch hatte die Gruppe der Splenektomierten tendenziell ein schlechteres Gesamtüberleben.

Neben den immunologischen Mechanismen scheint jedoch auch die Angiogenese eine Rolle zu spielen. Die Idee ist, dass eine bessere Blut- und Nährstoffversorgung optimale Wachstumsbedingungen für den Tumor schafft. Es konnte nachgewiesen werden, dass die Menge des löslichen Wachstumsfaktors VEGF, dem eine zentrale Relevanz für die Neuausbildung von Blutgefäßen zugerechnet wird, bei längerer Lagerungsdauer der EKs ansteigt (Nielsen, Werther, Mynster, & Brunner, 1999). Andere Arbeiten zeigten, dass der Abfall des Endostatinspiegels, ein Protein aus 183 Aminosäuren mit hemmender Wirkung auf die Gefäßneubildung, mit einer erhöhten Proliferationsrate von Endothelzellen und einer verstärkten Angiogenese vergesellschaftet war (Patel, Nasir, Nash, Scully, & Kakkar, 2004). Weiterhin wurde berichtet, dass bei Intensivpatienten damit das Risiko für nosokomiale Infektionen bis auf das sechsfache ansteigt (Taylor et al., 2002).

Im Einklang mit früheren Publikationen weisen die Patientenmerkmale dieser Arbeit innerhalb der beiden Gruppen transfundierter Patient versus nicht-transfundierter Patient einige Abweichungen auf. So fanden sich in ersterem Kollektiv häufiger Tumore des proximalen Drittels, Operationserweiterungen auf angrenzende Strukturen und ein extensiverer lokaler Lymphknotenbefall. Gegenüber anderen Arbeiten waren dagegen Tumorstadien nach UICC, Komplikationsraten, Altersverteilung, Geschlecht, neoadjuvante Vorbehandlung und andere histopathologische Faktoren wie T-Stadien, Differenzierungsgrad und Typ nach Laurén homogen verteilt (Kim, Lee, & Noh, 2010; Liang et al., 2013; Zhou et al., 2014).

Der Anteil der Patienten, die mindestens ein EK erhalten haben, beträgt über den gesamten Zeitraum (2001 bis 2013) 45% und kann damit als relativ hoch angesehen werden. Zhou et al. kamen in ihrer Analyse im Zeitraum von 2005 bis 2009 auf lediglich auf einen Wert von 26% (Zhou et al., 2014), bei Nakanishi et al. waren es zwischen 1999 und 2011 sogar nur

4,4% (Nakanishi et al., 2013). Betrachtet man nun jedoch in unserem Kollektiv die Menge der Transfusionen im zeitlichen Verlauf, so lassen sich zwei unterschiedliche Perioden herausarbeiten. In den Jahren von 2001 bis 2006 belief sich die Rate auf 62%, wogegen zwischen den Jahren 2007 bis 2013 lediglich 27% zu verzeichnen war. Dies ist auf die Einführung von strengeren Transfusionsrichtlinien im Jahre 2007 am Klinikum Rechts der Isar zurückzuführen. Zuvor existierten diesbezüglich kaum Bestimmungen und so wurde intra- und postoperativ individuell entschieden. Auf Intensivstation wurde dabei in der Regel bei einem Hämoglobin-Wert $\leq 10\text{g/dl}$ die Indikation zur Verabreichung von Blut gestellt. Seit Ende 2007 wurde dies deutlich restriktiver gehandhabt und es wurden klare Parameter für den minimal tolerierten Hb in der Normovolämie definiert:

- < 40 Jahre, keine Risikofaktoren, keine Organfunktionsstörung → **Hb < 5,5**
- > 40 Jahre, keine Risikofaktoren, keine Organfunktionsstörung → **Hb < 6**
- Intensivpatient mit Organfunktionsstörung, auch schwere Sepsis → **Hb < 7**
- KHK ohne Ischämie, Carotisstenose ohne Ischämie, TIA-Anamnese, SAB/SHT → **Hb < 8 -9**
- KHK mit Ischämie z.B. TNT Elevation, ST-Elevation, Apoplex, Schock mit Gewebehypoxie z.B. ScVO₂<70%, Azidose, exzessive Tachykardie, akute Blutungen → **Hb < 10**

Intraoperativ wurde die Transfusionsindikation weiter individuell anhand laborchemischer und physiologischer Parameter durch den betreuenden Anästhesisten gestellt. Jedoch wurden auch hier im Laufe der Zeit zunehmend niedrigere Hb-Werte toleriert, die Anämietoleranz maximal ausgeschöpft und somit restriktiver transfundiert.

Der Einfluss der transfundierten Blutmenge auf das Überleben konnte dagegen nicht ausreichend geklärt werden. Andere Autoren publizierten Daten, dass in einem kurativ resezierten Patientengut und fortgeschrittenem Tumorstadium (UICC II und III)

Transfusionen die Überlebenszeit reduzieren, die Menge der verabreichten EKs war dabei jedoch sekundär (Kanda et al., 2016). Demgegenüber konnten Hyung et al. eine Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen Transfusionsmenge und Prognose nachweisen (Hyung et al., 2002). Möglicherweise war jedoch auch der intraoperative Blutverlust der entscheidende Einflussfaktor auf die Prognose, wie 2013 publizierte Daten nahelegen (Liang et al., 2013). Zwar zeigte sich in unserem Kollektiv auch tendenziell eine negative Korrelation zwischen Transfusionsmenge und Überleben, diese blieb jedoch ohne Signifikanz. Es bleibt jedoch anzumerken, dass am ehesten die Zusammensetzung des Patientenkollektivs der Detektion eines signifikanten Unterschieds entgegenstand, da mehr als die Hälfte der Patienten (60% der Interventionsgruppe) genau zwei EKs oder mehr als drei Viertel (76% der Interventionsgruppe) ein oder zwei Transfusionen erhielten. Anders formuliert hat nur ein Viertel mehr als zwei Transfusionen erhalten. Diese Patientengruppe (n = 66) ist für statistisch signifikante Schlussfolgerung unter Umständen zu klein. Alternativ könnte dies jedoch auch bedeuten, dass der negative Effekt auf das Gesamtüberleben komplett oder zu einem großen Teil bereits ab der ersten Transfusion verursacht wird. Möglicherweise reicht eine einzige Fremdblutübertragung bereits aus, um nachhaltige Immunreaktionen in Gang zu setzen oder die Immunabwehr zu schädigen.

4.2 Alters- und Geschlechtsverteilung

Gemäß dem Robert-Koch-Institut beträgt das mittlere Erkrankungsalter bei Erstdiagnose eines Magenkarzinoms in Deutschland 72 Jahre für Männer und 75 Jahre für Frauen und liegt damit leicht über dem Durchschnitt von 70 Jahren für alle malignen Neoplasien zusammen (Robert-Koch-Institut & Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland, 2015). In unserem Patientengut lag das mittlere Erkrankungsalter bei rund 63 Jahren für beide Geschlechter, wobei der jüngste Proband 30 Jahre und der älteste 92 Jahre alt war.

Weiterhin liegt diese Studie bezüglich des Mittelwerts mit neuen Jahren bei Männern und zwölf Jahren bei Frauen deutlich unter dem deutschen Durchschnitt. Dies lässt sich zum Teil dadurch erklären, dass Patienten mit palliativen Operationen und metastasierten Tumorstadien nicht in die Arbeit mit aufgenommen wurden. Es kann angenommen werden, dass diese in der Regel ein höheres Lebensalter aufweisen. Eine weitere mögliche Erklärung

ist, dass sich an unserem spezialisierten Zentrum häufiger auch jüngere Patienten vorstellen. Betrachtet man lediglich kurativ resezierte Patienten, dann decken sich unsere Daten mit denen anderer Autoren. So berichten Liang et. al ebenfalls über ein medianes Alter von 62 Jahren (Liang et al., 2013). Eine andere Studie fand mit durchschnittlich 58 Jahren ein deutlich niedrigeres Erkrankungsalter (Zhou et al., 2014).

Betrachtet man die Geschlechterverteilung, zeigt sich ein Überwiegen der Männer, die rund 70% aller Patienten ausmachten. Das Verhältnis Männer zu Frauen beträgt damit 2,30: 1. Dies entspricht in etwa den Beobachtungen ähnlicher Untersuchungen (Kim, Lee, & Noh, 2010; Liang et al., 2013).

4.3 Tumorlokalisation

Wie bereits dargestellt, hat die Tumorlokalisation einen wesentlichen Einfluss auf die Wahl des operativen Verfahrens und die Notwendigkeit einer Operationserweiterung. Sie beeinflusst damit die Prognose und das intraoperative Trauma. Im untersuchten Kollektiv lässt sich eine Abweichung von der in Deutschland vorherrschenden Verteilung feststellen. So sind etwa 35% aller im Bundesgebiet erfassten Magenkarzinome Tumore des Antrum-Pylorusbereichs (distales Drittel). 30% sind im Korpus lokalisiert (mittleres Drittel), 25 % an der Kardia (proximales Drittel) und 10% betreffen den gesamten Magen (Herold, 2015). In unserem Patientengut zeigte sich dagegen ein deutlich höherer Anteil an Malignomen des proximalen Drittels (53,8%). Diejenigen des mittleren Drittels kamen nur in 20,8% und die des distalen in 23,4% der Fälle vor. Damit besteht also ein nicht unerheblicher Unterschied zwischen Studienkollektiv und landläufiger Verteilung der Tumorlokalisation. Ursächlich ist am ehesten ein Zentrumseffekt. Operationen am proximalen Magen sind erheblich komplexer, aufwändiger, langwieriger und technisch anspruchsvoller als die an den anderen Lokalisationen, so dass sie überproportional häufig an einem spezialisierten Zentrum mit entsprechender Ausstattung, Erfahrung und Expertise durchgeführt werden. Dies hat auch zur Folge, dass häufiger Operationserweiterungen transhiatal oder abdominothorakal nötig waren, welche mit einem höheren intraoperativen Blutverlust, längeren Operationsdauern und höheren Komplikationsraten einhergehen können. Die gewonnenen Ergebnisse können daher nicht uneingeschränkt auf das Patientenkollektiv anderer Kliniken übertragen werden.

4.4 Prognose

Die Fünf-Jahres-Überlebensrate für alle Patienten mit Magenkarzinom lag 2012 im Bundesgebiet bei ca. 30%. Dem gegenüber waren von unseren Patienten 58% nach 60 Monaten noch am Leben. In diesem Fall spielt wohl die Selektion des Patientenguts unter Ausschluss metastasierter Stadien die entscheidende Rolle. Denn der Vergleich mit Daten zu kurativ Behandelten ergibt diesbezüglich keine wesentlichen Abweichungen (Choi et al., 1995; Pacelli et al., 2011). Hai-Yang Zhou et. al haben sogar eine Studie für die asiatische Population mit einem Fünf-Jahres-Überleben über alle Gruppen hinweg von 65,0% veröffentlicht (Zhou et al., 2014). Weiterhin ist bekannt, dass die Eingriffszahlen des jeweiligen Zentrums/Operators die Prognose wesentlich beeinflussen. Insgesamt wurden 652 Patienten im untersuchten Zeitraum kurativ reseziert. Das ergibt im Mittel 47 kurative Operationen pro Jahr. Bezieht man alle im Untersuchungszeitraum durchgeführten Magenoperationen mit ein, so ließen sich insgesamt 1124 Operationen bzw. 86 Operationen pro Jahr registrieren. Dies ist im Vergleich zu asiatischen Arbeiten ein relativ geringer Wert, die ca. 121 bzw. 169 Fälle pro Jahr therapieren (Liang et al., 2013; Zhou et al., 2014). Dabei gilt es allerdings die bis zu sechsfach höhere Inzidenz des Magenkarzinoms im asiatischen Raum zu berücksichtigen. Eine vergleichbare Studie aus dem europäischen Raum konnte nur ca. 13 Patienten pro Jahr rekrutieren (Rausei et al., 2013). Unter Berücksichtigung dieser Tatsachen kann die Zahl der Operationen der vorliegenden Arbeit durchaus als hoch bewertet werden.

Die Tumorausbreitung gilt als einer der wichtigsten Parameter für die Prognose und die Festlegung der Therapie (van Cutsem et al., 2011). Dies konnte in der vorliegenden Auswertung bestätigt werden. Bei Patienten ab Tumorstadium II nach UICC ergab sich für die postoperative Überlebensdauer eine signifikante Prognoseverschlechterung. Dabei nahmen die kurzzeitige (bis zwölf Monate) und die langzeitige (bis 60 Monate) Mortalität mit höherem Stadium zu. Die Zuteilung zu UICC III führte zu einer Verdoppelung der Sterblichkeitsrate im Vergleich mit UICC II. Diese Ergebnisse entsprechen dabei denen anderer Arbeitsgruppen (Kim, M.-C. et al., 2015; Kim, Lee, & Noh, 2010; Zhou et al., 2014). Dabei kann die Quantität der einzelnen Gruppen mit 224 (UICC I), 191 (UICC II), 172 (UICC III) Patienten als ausreichend betrachtet werden. Die relative Verteilung mit 37% (UICC I), 31% (UICC II) und 28% (UICC III) liefert abweichende Ergebnisse zu anderen Studien. Bei Liang et.

al befanden sich 11% des Gesamtkollektivs im UICC Stadium I, 32% im Stadium II und 57% im Stadium III (Liang et al., 2013). Insgesamt lagen dort also fortgeschrittenere Tumorsituationen vor. Dem gegenüber hatten jedoch andere Arbeiten mit 64% (UICC I) einen größeren Anteil an niedrigeren Stadien (Kim et al., 2010). Überraschenderweise ergab sich bei Stratifizieren des Überlebens nach Differenzierungsgrad des Tumors kein signifikantes Ergebnis. Dabei gilt jedoch zu berücksichtigen, dass lediglich bei einer geringen Anzahl an Probanden der Differenzierungsgrad G1 (n = 27, 4,4% des Gesamtkollektivs) bzw. der Differenzierungsgrad G4 (n = 17, 2,8%) diagnostiziert wurde. Es ist davon auszugehen, dass die ungleichmäßige Verteilung dieses Merkmals keine statistischen Schlussfolgerungen zulässt.

Interessanterweise stellen UICC Stadium, Art der Operation und neoadjuvante Therapie die entscheidenden Parameter für das krankheitsfreie Überleben dar. Transfusionen zeigten diesbezüglich keinen statistisch nachweisbaren Effekt. Damit scheint die negative Gesamtprognose durch Erythrozytengabe nicht durch ein höheres Rezidivrisiko bedingt zu sein.

Das Auftreten von Komplikationen kann den Heilungsverlauf der Patienten deutlich negativ beeinflussen. Dies traf auch für die Patienten im vorliegenden Kollektiv zu, da sich bei ersthaften Komplikationen ein Absinken der Überlebensrate nachweisen ließ. In unserem Patientengut kam es in 36% der Fälle zu einer Abweichung des normalen postoperativen Verlaufs, wobei grob jeweils die Hälfte davon chirurgischer bzw. allgemeiner Art war. Höhergradige Komplikationen (Clavien-Dindo III-V) ließen sich bei 20% nachweisen. Eine aktuelle Meta-Analyse für den asiatischen Raum ergab eine durchschnittliche Rate von 31% und deckt sich somit annähernd mit den Daten dieser Arbeit (Wang et al., 2016). Kwon et. al, welche ebenfalls die Clavien-Dindo Klassifikation für ihre Veröffentlichung verwendeten, berichteten über eine Rate von 46%, wobei schwerwiegende Komplikationen in 14% der Fälle auftraten (Kwon et al., 2015). Am häufigsten waren dabei in unserem Kollektiv chirurgische Probleme wie Nahtinsuffizienzen oder Wundheilungsstörungen, gefolgt von Infektionen/Abszessen verschiedener Organe/Kompartimente, was sich mit den Ergebnissen anderer Autoren deckt (Li & Zheng, 2016). Der Vergleich der Komplikationsraten mit anderen Studien erwies sich insgesamt als schwierig. Oftmals gibt es innerhalb verschiedener Kliniken kein standardisiertes Vorgehen zur Dokumentation und zum Umgang

mit Komplikationen. Außerdem existieren derzeit mehrere Klassifikationssysteme, was die Vergleichbarkeit einschränkt. In diesem Punkt kann der unizentrische Ansatz dieser Arbeit als Stärke gewertet werden. Weiterhin gibt es Berichte, die schlussfolgern, dass Transfusionen die Chance auf Auftreten einer Komplikation erhöhen. Xiao et al. veröffentlichten eine Arbeit, die ihre Probanden in drei Gruppen aufteilte. Die erste erhielt weniger als 3,0 U an Erythrozytenkonzentraten, die zweite zwischen 3,0 bis 7,5U und die dritte mehr als 7,5 U. Es konnte eine direkte positive Korrelation zwischen verabreichter Blutmenge und Infektionsrisiko gezeigt werden, der Zeitpunkt der Blutgabe spielte dagegen keine Rolle (Xiao et al., 2014). Ähnliche Ergebnisse veröffentlichten 1992 bereits Braga et. al, die ein Blutvolumen von mehr als 1000 ml als kritisch einstufen (Braga et al., 1992). Kwon et. al, die in ihrer Studie die CD Klassifikation verwendeten, kamen zu dem Schluss, dass neben einem BMI ≥ 25 Bluttransfusionen den Hauptrisikofaktor für schwerwiegende Komplikationen darstellen (Kwon et al., 2015). Dagegen sahen Lee et. al höheres Patientenalter und radikalere Operationsverfahren als die wesentlichen Parameter an (Lee et al., 2014). Die Analyse der vorliegenden Daten ergab, dass sowohl Komplikationen ab CD III, als auch perioperative Transfusionen ein unabhängiger Einflussfaktor auf die Gesamtprognose sind. Damit wäre der Rückschluss, dass Transfusionen einen Zwischenfaktor darstellen und lediglich die Rate an Komplikationen erhöhen, was wiederum sekundär mit einer ungünstigen Prognose einhergeht nicht zulässig. Umgekehrt war eine Komplikation kein Prädiktor für eine Transfusion im Verlauf.

4.5 Neoadjuvante Chemotherapie

Bei unseren Patienten wurde bei lokal fortgeschrittenen Tumoren gemäß den Empfehlungen der S3-Leitlinie „Magenkarzinom“ regelhaft ein neoadjuvantes/perioperatives Behandlungskonzept verfolgt (Moehler et al., 2011).

Zwischen den beiden Gruppen zeigten sich keine relevanten Unterschiede in Bezug auf die Verteilung der Transfusionen. Jedoch war eine neoadjuvante Vorbehandlung im vorliegenden Kollektiv mit einer höheren Mortalität und einer kürzeren krankheitsfreien Überlebenszeit assoziiert. Dies erklärt sich durch den Einbezug von (primär resezierten) Magenfrühkarzinomen in die vorliegende Studie. Das steht im Gegensatz zur MAGIC-Studie, die einen 13% Fünf-Jahres-Überlebensvorteil bei drei Zyklen Epirubicin, Cisplatin und 5-

Fluorouracil (ECF-Schema) bei gleichen Komplikationsraten, gleicher Krankenhausliegedauer und perioperativer Morbidität nachweisen konnte (Cunningham et al., 2006). Der Anteil an Patienten mit Magenkarzinom betrug dabei 74%, der mit Karzinomen des gastroösophagealen Übergangs 26%. Eine französische Studie konnte die Ergebnisse von Cunningham et. al reproduzieren und einen Fünf-Jahres-Überlebensvorteil von 14% im Chemotherapiearm aufzeigen, einschränkend muss allerdings gesagt werden, dass hier der Anteil an Karzinomen des gastroösophagealen Übergangs mit 75% sehr hoch war (Ychou et al., 2011). Es muss angemerkt werden, dass ein direkter Vergleich unserer Patienten mit denen aus beiden Studien nicht zulässig ist, da bei beiden Studien im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit keine Magenfrühkarzinome eingeschlossen waren. Diese werden nicht vorbehandelt, sondern primär reseziert. Es ist bekannt, dass Magenfrühkarzinome eine außerordentlich günstige Prognose aufweisen, verschiedene Arbeiten berichten über Fünf-Jahres-Überlebensraten zwischen 88-98% nach Operation (Ikoma et al., 2016; Wang, Zhang, Hu, Zeng, & Zhou, 2015; Xu et al., 2016). Dies relativiert die eher günstigen Überlebensraten in unserem Patientenkollektiv im Vergleich mit anderen Arbeiten ohne Magenfrühkarzinome. Eine Schlussfolgerung bezüglich neoadjuvanter Therapie und Überleben ist an dem vorliegenden Patientengut nicht zulässig.

4.6 Propensity Score

Der Propensity Score bezeichnet die Modell-basierte Wahrscheinlichkeit, eine Behandlung unter Einbezug der Kovariablen zu erhalten bzw. nicht zu erhalten. Im vorliegenden Fall war dies die Verabreichung von bzw. der Verzicht auf Bluttransfusionen bei der Operation des Magenkarzinoms. Als Modell zur Schätzung der Wahrscheinlichkeit kam eine logistische Regression zum Einsatz. Das Verfahren wurde erstmals 1983 von Rosenbaum und Rubin vorgestellt (Rosenbaum & Rubin, 1983). Am häufigsten Anwendung finden die Scores beim sogenannten Propensity Score Matching und bei der hier durchgeführten umgekehrten Gewichtung (Weighting). Daneben existieren noch weitere Ansätze wie Stratifizierung nach Propensity Score oder Anpassung der Kovariablen (covariate adjustment using the propensity score) (Austin, 2014). Ziel eines jeden Verfahrens ist es eine Quasi-Randomisierung zu generieren bzw. im Falle des Weightings den in retrospektiven Analysen vorhandenen Selektionsbias zu minimieren, indem eine neue Kontrollgruppe gebildet wird. Dafür ist die Verwendung des Propensity Scores nach letztem Stand der Forschung die

derzeit beste und genaueste Methode (Kuss, Legler, & Borgermann, 2011). Es gibt neue Publikationen, dass seine statistische Aussagekraft bei sorgfältiger und korrekter Anwendung sogar derer von randomisierten Untersuchungen gleichkommt (Lonjon et al., 2014). Die Anzahl der auf Pubmed veröffentlichten Arbeiten im medizinischen Bereich, die Propensity Score nutzten, stieg von acht Stück im Jahr 1998 auf 71 im Jahre 2003 (Sturmer et al., 2006). Eine Suchabfrage für das Jahr 2015 ergab 387 Ergebnisse. Dies zeigt, dass Propensity Score Methoden sich steigender Beliebtheit erfreuen. Jedes der verschiedenen Verfahren besitzt dabei Vor- und Nachteile. Gemeinsamer Vorteil ist, dass Aussagen über Sachverhalte getroffen werden können, bei denen eine randomisierte Studie nicht erfolgsversprechend ist oder aus ethischen Gründen nicht zum Einsatz kommen kann. Ein Weighting mittels Propensity Score hat darüber hinaus den Vorzug, dass es alle Untersuchten, insbesondere alle Probanden in der Vergleichsgruppe, in der Auswertung berücksichtigt. Daher ist es den anderen Methoden überlegen, wenn es darum geht, den Effekt einer Behandlung aufzudecken. Es ist dadurch allerdings auch anfälliger für Extremwerte und Ausreißer (Freedman & Berk, 2008). Behandelte Patienten mit einem sehr niedrigen oder unbehandelte Personen mit einem sehr hohem Score fallen stark ins Gewicht (Austin, 2014). Da die Patientengruppen in dieser Arbeit in etwa gleich groß waren, wurde der inverse Propensity Score verwendet, um die Gewichtungen zu erzeugen (Lonjon et al., 2014). Darüber hinaus ist diese Methode besonders für zeitabhängige Störgrößen und zeitabhängige Behandlungen geeignet (Austin, 2014). Der Nachteil eines jeden Verfahren ist, dass nur Störgrößen berücksichtigt werden können, die auch tatsächlich gemessen werden können. Außerdem stellt die Messung ein Abstraktionsverfahren dar, das in der Regel mit einem gewissen Informationsverlust vergesellschaftet ist. Nicht registrierte Variablen oder solche, die man fälschlicherweise von der Analyse unter der Annahme ausschließt, dass sie keinen Effekt auf die beobachtete Größe haben, können zu inkorrekten Resultaten führen. Es gibt unterschiedliche Empfehlungen, welche Parameter in die Berechnung mit einfließen sollten. Die angewendete Vorgehensweise war es, alle verfügbaren und beschriebenen Variablen mit aufzunehmen. Austin et. al schlagen vor, lediglich diejenigen in die Auswertung einzubeziehen, die nach Expertenmeinung und Literaturrecherche als relevant angesehen werden (Austin, 2014).

5. Zusammenfassung

Das Magenkarzinom stellt nach wie vor eine interdisziplinäre Herausforderung dar. Obwohl die Inzidenz in Deutschland in den letzten Jahren rückläufig ist und eine ständige Optimierung von Diagnostik und Therapie stattfindet, weist ein Großteil der Betroffenen bei Diagnosestellung bereits fortgeschrittene Tumorstadien auf. Ein frühzeitiges Erkennen ist jedoch Voraussetzung für eine operative Behandlung, die bis heute fester Bestandteil einer kurativen Zielsetzung bleibt. Die meisten bisherigen Arbeiten über Prognosefaktoren und dem Stellenwert einer Bluttransfusion beziehen sich auf den asiatischen Raum und nicht auf die westliche Population. Weiterhin existieren aktuell relativ wenige Studien, die ausschließlich leukozytendepletierte Erythrozytenkonzentrate verwendeten, die möglicherweise ein geringeres Potential einer Immunsuppression aufweisen. Darüber hinaus stammt die Mehrheit aller Daten aus dem Zeitraum von 1980 bis 2000. Damals waren in den meisten Kliniken noch keine wirklichen Transfusionsrichtlinien etabliert und ein deutlich liberalerer Umgang mit Blutkonserven als heute war die Regel. Zudem entsprachen die verwendeten therapeutischen Maßnahmen nicht mehr dem aktuellen Standard, da multimodale Therapiekonzepte beim Magenkarzinom zu dieser Zeit noch nicht etabliert waren.

Daher wurden bei 610 Patienten, die zwischen Oktober 2001 und März 2013 am Klinikum Rechts der Isar in München in kurativer Absicht operiert wurden, retrospektiv aus einer prospektiv angelegten Datenbank die Parameter für die Prognose untersucht, wobei der besondere Fokus auf der Bedeutung von perioperativen Transfusionen in Bezug auf Gesamt- und Rezidiv-freies Überleben lag. Dabei konnte gezeigt werden, dass die Gabe von perioperativen Erythrozytenkonzentraten, fortgeschrittene Tumorstadien nach UICC, Auftreten von Komplikationen, Notwendigkeit einer neoadjuvanten Chemotherapie und höheres Lebensalter die entscheidenden Faktoren für das Gesamtüberleben darstellen. Das Rezidiv-freie-Überleben wurde durch höhere UICC Stadien, Operationsverfahren und Notwendigkeit einer neoadjuvanten Chemotherapie, jedoch nicht durch Blutprodukte negativ beeinflusst. Als relevante Prädiktoren für eine Transfusion konnten weibliches Geschlecht, höheres Patientenalter, Operationserweiterung und Tumorlokalisation ermittelt werden.

Abschließend lässt sich sagen, dass weitere Forschung auf diesem Gebiet notwendig ist. Der diskrepante Einfluss der Transfusionen auf das Gesamtüberleben und Rezidiv-freie Überleben ist hierbei ein Ansatzpunkt von klinischem und wissenschaftlichem Interesse, ebenso wie die Erforschung der Mechanismen der Immunsuppression. Solange die Resultate jedoch kontrovers bleiben, sollten gemäß den Empfehlung des Patient-Blood-Management möglichst blutarme Operationstechniken favorisiert, die Anämietoleranz vollständig ausgeschöpft und das zirkulierende Erythrozytenvolumen optimiert werden.

6. Literaturverzeichnis

- 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., & 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. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30531-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30531-9)
- Austin, P. C. (2014). The use of propensity score methods with survival or time-to-event outcomes: reporting measures of effect similar to those used in randomized experiments. *Statistics in Medicine*, *33*(7), 1242–1258. <https://doi.org/10.1002/sim.5984>
- Baumgartner, J. M., Silliman, C. C., Moore, E. E., Banerjee, A., & McCarter, M. D. (2009). Stored red blood cell transfusion induces regulatory T cells. *Journal of the American College of Surgeons*, *208*(1), 110–119. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2008.08.012>
- Becker, K., Mueller, J., Fink, U., Busch, R., Siewert, J. R., & Hofler, H. (2000). Morphologic response evaluation of neoadjuvant chemotherapy of gastric carcinoma [Morphologische Responseevaluierung beim neoadjuvant chemotherapierten Magenkarzinom]. *Verhandlungen Der Deutschen Gesellschaft Fur Pathologie*, *84*, 164–174.
- Becker, K., Mueller, J. D., Schulmacher, C., Ott, K., Fink, U., Busch, R., Bottcher, K., Siewert, J. R., & Hofler, H. (2003). Histomorphology and grading of regression in gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer*, *98*(7), 1521–1530. <https://doi.org/10.1002/cncr.11660>
- Bernard, A. C., Davenport, D. L., Chang, P. K., Vaughan, T. B., & Zwischenberger, J. B. (2009). Intraoperative Transfusion of 1 U to 2 U Packed Red Blood Cells Is Associated with Increased 30-Day Mortality, Surgical-Site Infection, Pneumonia, and Sepsis in General Surgery Patients. *Journal of the American College of Surgeons*, *208*(5), 931-937.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2008.11.019>
- Biondi, A., D'Ugo, D., Cananzi, F. C. M., Papa, V., Borasi, A., Sicoli, F., Degiuli, M., Doglietto, G., & Persiani, R. (2015). Does a minimum number of 16 retrieved nodes affect survival in curatively resected gastric cancer? *European Journal of Surgical Oncology : the Journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*, *41*(6), 779–786. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2015.03.227>
- Bjursten, H., Dardashti, A., Bjork, J., Wierup, P., Algotsson, L., & Ederoth, P. (2016). Transfusion of sex-mismatched and non-leukocyte-depleted red blood cells in cardiac surgery increases mortality. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, *152*(1), 223-232.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2015.12.022>
- Bozzetti, F., Marubini, E., Bonfanti, G., Miceli, R., Piano, C., Crose, N., & Gennari, L. (1997). Total versus subtotal gastrectomy: surgical morbidity and mortality rates in a multicenter Italian

- randomized trial. The Italian Gastrointestinal Tumor Study Group. *Annals of Surgery*, 226(5), 613–620.
- Braga, M., Vignali, A., Radaelli, G., Gianotti, L., & Di Carlo, V. (1992). Association between perioperative blood transfusion and postoperative infection in patients having elective operations for gastrointestinal cancer. *The European Journal of Surgery = Acta Chirurgica*, 158(10), 531–536.
- Choi, J. H., Chung, H. C., Yoo, N. C., Lee, H. R., Lee, K. H., Kim, J. H., Roh, J. K., Min, J. S., Lee, K. S., & Kim, B. S. (1995). Perioperative blood transfusions and prognosis in patients with curatively resected locally advanced gastric cancer. *Oncology*, 52(2), 170–175.
- Clavien, P. A., Barkun, J., Oliveira, M. L. de, Vauthey, J. N., Dindo, D., Schulick, R. D., Santibañes, E. de, Pekolj, J., Slankamenac, K., Bassi, C., Graf, R., Vonlanthen, R., Padbury, R., Cameron, J. L., & Makuuchi, M. (2009). The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Annals of Surgery*, 250(2), 187–196. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181b13ca2>
- Cunningham, D., Allum, W. H., Stenning, S. P., Thompson, J. N., Van de Velde, Cornelis 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., & MAGIC, T. P. (2006). Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *The New England Journal of Medicine*, 355(1), 11–20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa055531>
- Cuschieri, A., Weeden, S., Fielding, J., Bancewicz, J., Craven, J., Joypaul, V., Sydes, M., & Fayers, P. (1999). Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial. Surgical Co-operative Group. *British Journal of Cancer*, 79(9-10), 1522–1530. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6690243>
- Dhar, D. K., Kubota, H., Tachibana, M., Kotoh, T., Tabara, H., Watanabe, R., Kohno, H., & Nagasue, N. (2000). Long-term survival of transmural advanced gastric carcinoma following curative resection: multivariate analysis of prognostic factors. *World Journal of Surgery*, 24(5), 588-93; discussion 593-4.
- Ferlay, J., Shin, H.-R., Bray, F., Forman, D., Mathers, C., & Parkin, D. M. (2010). Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *International Journal of Cancer. Journal International Du Cancer*, 127(12), 2893–2917. <https://doi.org/10.1002/ijc.25516>
- Freedman, D. A., & Berk, R. A. (2008). Weighting regressions by propensity scores. *Evaluation Review*, 32(4), 392–409. <https://doi.org/10.1177/0193841X08317586>
- Gombotz, H., Zacharowski, K., & Spahn, D. R. (2013). *Patient Blood Management: Individuelles Behandlungskonzept zur Reduktion und Vermeidung von Anämie* (1. Aufl.). s.l.: Georg Thieme Verlag KG. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.1055/b-002-59191>
- Hartgrink, H. H., van de Velde, C J H, Putter, H., Bonenkamp, J. J., Klein Kranenbarg, E., Songun, I., Welvaart, K., van Krieken, J H J M, Meijer, S., Plukker, J. T. M., van Elk, P. J., Obertop, H., Gouma, D. J., van Lanschot, J J B, Taat, C. W., Graaf, P. W. de, Meyenfeldt, M. F. von, Tilanus, H., & Sasako, M. (2004). Extended lymph node dissection for gastric cancer: who may benefit? Final results of the randomized Dutch gastric cancer group trial. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 22(11), 2069–2077. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.08.026>
- Heiss, M. M., Allgayer, H., Gruetzner, K. U., Tarabichi, A., Babic, R., Mempel, W., Jauch, K. W., & Schildberg, F. W. (1997). Prognostic influence of blood transfusion on minimal residual disease in resected gastric cancer patients. *Anticancer Research*, 17(4A), 2657–2661.

- Herold, G. (2015). *Innere Medizin 2015: Eine vorlesungsorientierte Darstellung ; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung ; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis*. Köln: Selbstverl.
- Hyung, W. J., Noh, S. H., Shin, D. W., Huh, J., Huh, B. J., Choi, S. H., & Min, J. S. (2002). Adverse effects of perioperative transfusion on patients with stage III and IV gastric cancer. *Annals of Surgical Oncology*, *9*(1), 5–12.
- Ikoma, N., Blum, M., Chiang, Y.-J., Estrella, J. S., Roy-Chowdhuri, S., Fournier, K., Mansfield, P., Ajani, J. A., & Badgwell, B. D. (2016). Survival rates in T1 and T2 gastric cancer: A Western report. *Journal of Surgical Oncology*, *114*(5), 602–606. <https://doi.org/10.1002/jso.24382>
- Jemal, A., Center, M. M., DeSantis, C., & Ward, E. M. (2010). Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention : a Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, *19*(8), 1893–1907. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-10-0437>
- Jensen, L. S., Kissmeyer-Nielsen, P., Wolff, B., & Qvist, N. (1996). Randomised comparison of leucocyte-depleted versus buffy-coat-poor blood transfusion and complications after colorectal surgery. *The Lancet*, *348*(9031), 841–845. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)06168-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)06168-5)
- Jung, D.-H., Lee, H.-J., Han, D.-S., Suh, Y.-S., Kong, S.-H., Lee, K.-U., & Yang, H.-K. (2013). Impact of perioperative hemoglobin levels on postoperative outcomes in gastric cancer surgery. *Gastric Cancer : Official Journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*, *16*(3), 377–382. <https://doi.org/10.1007/s10120-012-0196-8>
- Kamei, T., Kitayama, J., Yamashita, H., & Nagawa, H. (2009). Intraoperative blood loss is a critical risk factor for peritoneal recurrence after curative resection of advanced gastric cancer. *World Journal of Surgery*, *33*(6), 1240–1246. <https://doi.org/10.1007/s00268-009-9979-4>
- Kanda, M., Kobayashi, D., Tanaka, C., Iwata, N., Yamada, S., Fujii, T., Nakayama, G., Sugimoto, H., Koike, M., Nomoto, S., Murotani, K., Fujiwara, M., & Kodera, Y. (2016). Adverse prognostic impact of perioperative allogeneic transfusion on patients with stage II/III gastric cancer. *Gastric Cancer : Official Journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*, *19*(1), 255–263. <https://doi.org/10.1007/s10120-014-0456-x>
- Karimi, P., Islami, F., Anandasabapathy, S., Freedman, N. D., & Kamangar, F. (2014). Gastric cancer: descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention : a Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, *23*(5), 700–713. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-13-1057>
- Kim, D. H., Yun, H. Y., Ryu, D. H., Han, H.-S., Han, J.-H., Yoon, S. M., & Youn, S. J. (2015). Preoperative CA 125 is significant indicator of curative resection in gastric cancer patients. *World Journal of Gastroenterology : WJG*, *21*(4), 1216–1221. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i4.1216>
- Kim, M.-C., Yook, J.-H., Yang, H.-K., Lee, H.-J., Sohn, T.-S., Hyung, W.-J., Ryu, S.-W., Kurokawa, Y., Kim, Y.-W., Han, S.-U., Kim, H.-H., Park, D.-J., Kim, W., Lee, S.-I., Cho, H., Cho, G.-S., Kim, J.-J., Kim, K.-H., & Yoo, M.-W. (2015). Long-Term Surgical Outcome of 1057 Gastric GISTs According to 7th UICC/AJCC TNM System: Multicenter Observational Study From Korea and Japan. *Medicine*, *94*(41), e1526. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001526>

- Kim, S. H., Lee, S.-I., & Noh, S.-M. (2010). Prognostic significance of preoperative blood transfusion in stomach cancer. *Journal of Gastric Cancer*, *10*(4), 196–205.
<https://doi.org/10.5230/jgc.2010.10.4.196>
- 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., & 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.
<https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004261>
- Kinkel, K., Lu, Y., Both, M., Warren, R. S., & Thoeni, R. F. (2002). Detection of hepatic metastases from cancers of the gastrointestinal tract by using noninvasive imaging methods (US, CT, MR imaging, PET): a meta-analysis. *Radiology*, *224*(3), 748–756. <https://doi.org/10.1148/radiol.2243011362>
- Kotzé, A., Carter, L. A., & Scally, A. J. (2012). Effect of a patient blood management programme on preoperative anaemia, transfusion rate, and outcome after primary hip or knee arthroplasty: a quality improvement cycle. *British Journal of Anaesthesia*, *108*(6), 943–952.
<https://doi.org/10.1093/bja/aes135>
- Kuss, O., Legler, T., & Borgermann, J. (2011). Treatments effects from randomized trials and propensity score analyses were similar in similar populations in an example from cardiac surgery. *Journal of Clinical Epidemiology*, *64*(10), 1076–1084.
<https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.01.005>
- Kwee, R. M., & Kwee, T. C. (2007). Imaging in local staging of gastric cancer: a systematic review. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, *25*(15), 2107–2116. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.09.5224>
- Kwon, I. G., Cho, I., Choi, Y. Y., Hyung, W. J., Kim, C. B., & Noh, S. H. (2015). Risk factors for complications during surgical treatment of remnant gastric cancer. *Gastric Cancer : Official Journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*, *18*(2), 390–396. <https://doi.org/10.1007/s10120-014-0369-8>
- Lee, K.-G., Lee, H.-J., Yang, J.-Y., Oh, S.-Y., Bard, S., Suh, Y.-S., Kong, S.-H., & Yang, H.-K. (2014). Risk factors associated with complication following gastrectomy for gastric cancer: retrospective analysis of prospectively collected data based on the Clavien-Dindo system. *Journal of Gastrointestinal Surgery : Official Journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*, *18*(7), 1269–1277. <https://doi.org/10.1007/s11605-014-2525-1>
- Li, Y., & Zheng, J. (2016). Therapy of both surgical and non-surgical related complication of gastric cancer for the elderly. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi = Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery*, *19*(5), 502–506.
- Li, Z., & Ji, J. (2015). Application of laparoscopy in the diagnosis and treatment of gastric cancer. *Annals of Translational Medicine*, *3*(9), 126. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2305-5839.2015.03.29>
- Liang, Y.-X., Guo, H.-H., Deng, J.-Y., Wang, B.-G., Ding, X.-W., Wang, X.-N., Zhang, L., & Liang, H. (2013). Impact of intraoperative blood loss on survival after curative resection for gastric cancer. *World Journal of Gastroenterology : WJG*, *19*(33), 5542–5550.
<https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i33.5542>
- Lin, S. J., Gagnon-Bartsch, J. A., Tan, I. B., Earle, S., Ruff, L., Pettinger, K., Ylstra, B., van Grieken, N., Rha, S. Y., Chung, H. C., Lee, J.-S., Cheong, J. H., Noh, S. H., Aoyama, T., Miyagi, Y., Tsuburaya, A., Yoshikawa, T., Ajani, J. A., Boussioutas, A., Yeoh, K. G., Yong, W. P., So, J., Lee, J., Kang, W. K., Kim,

- S., Kameda, Y., Arai, T., Zur Hausen, A., Speed, T. P., Grabsch, H. I., & Tan, P. (2015). Signatures of tumour immunity distinguish Asian and non-Asian gastric adenocarcinomas. *Gut*, *64*(11), 1721–1731. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-308252>
- Linder, B. J., Frank, I., Chevillat, J. C., Tollefson, M. K., Thompson, R. H., Tarrell, R. F., Thapa, P., & Boorjian, S. A. (2013). The impact of perioperative blood transfusion on cancer recurrence and survival following radical cystectomy. *European Urology*, *63*(5), 839–845. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.01.004>
- Lonjon, G., Boutron, I., Trinquart, L., Ahmad, N., Aim, F., Nizard, R., & Ravaud, P. (2014). Comparison of treatment effect estimates from prospective nonrandomized studies with propensity score analysis and randomized controlled trials of surgical procedures. *Annals of Surgery*, *259*(1), 18–25. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000000256>
- Maruyama, K., Sasako, M., Kinoshita, T., Sano, T., Katai, H., Hada, M., Schmidt-Matthiesen, A., & Dahl, O. (1998). Should systematic lymph node dissection be recommended for gastric cancer? *European Journal of Cancer (Oxford, England : 1990)*, *34*(10), 1480–1489.
- Meyer, H.-J., & Wilke, H. (2011). Treatment strategies in gastric cancer. *Deutsches Arzteblatt International*, *108*(41), 698-705; quiz 706. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2011.0698>
- Mincheff, M. S., Meryman, H. T., Kapoor, V., Alsop, P., & Wotzel, M. (1993). Blood transfusion and immunomodulation: a possible mechanism. *Vox Sanguinis*, *65*(1), 18–24.
- Moehler, 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., Schmiegel, 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., Treml, K., Vanhoefer, U., Vieth, M., Vogelsang, H., Wagner, D., Wedding, U., Weimann, A., Wilke, H., & Wittekind, C. (2011). S3-Leitlinie "Magenkarzinom" - Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs (AWMF-Regist.-Nr. 032-009-OL) [German S3-guideline "Diagnosis and treatment of esophagogastric cancer"]. *Zeitschrift Für Gastroenterologie*, *49*(4), 461–531. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1273201>
- Monteiro, E., Sklar, M. C., Eskander, A., Almeida, J. R. de, Shrimel, M., Gullane, P., Irish, J., Gilbert, R., Brown, D., Higgins, K., Enepekides, D., & Goldstein, D. P. (2014). Assessment of the Clavien-Dindo classification system for complications in head and neck surgery. *The Laryngoscope*, *124*(12), 2726–2731. <https://doi.org/10.1002/lary.24817>
- Morner, M. E. M., Gunnarsson, U., Jestin, P., & Svanfeldt, M. (2012). The importance of blood loss during colon cancer surgery for long-term survival: an epidemiological study based on a population based register. *Annals of Surgery*, *255*(6), 1126–1128. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3182512df0>

- Moskowitz, D. M., McCullough, J. N., Shander, A., Klein, J. J., Bodian, C. A., Goldweit, R. S., & Ergin, M. A. (2010). The impact of blood conservation on outcomes in cardiac surgery: is it safe and effective? *The Annals of Thoracic Surgery*, *90*(2), 451–458. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2010.04.089>
- Nakanishi, Y., Ohara, M., Domen, H., Shichinohe, T., Hirano, S., & Ishizaka, M. (2013). Differences in risk factors between patterns of recurrence in patients after curative resection for advanced gastric carcinoma. *World Journal of Surgical Oncology*, *11*, 98. <https://doi.org/10.1186/1477-7819-11-98>
- Nielsen, H. J., Werther, K., Mynster, T., & Brunner, N. (1999). Soluble vascular endothelial growth factor in various blood transfusion components. *Transfusion*, *39*(10), 1078–1083.
- Oh, S. Y., Kim, S.-H., Kwon, H.-C., Lee, S., Kim, K. H., Kwon, K. A., Lee, J.-H., Lee, K.-Y., & Kim, H.-J. (2010). Bloodless cancer treatment results of patients who do not want blood transfusion: single center experience of 77 cases. *Supportive Care in Cancer : Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, *18*(10), 1341–1346. <https://doi.org/10.1007/s00520-009-0759-3>
- O'Keeffe, S. D., Davenport, D. L., Minion, D. J., Sorial, E. E., Endean, E. D., & Xenos, E. S. (2010). Blood transfusion is associated with increased morbidity and mortality after lower extremity revascularization. *Journal of Vascular Surgery*, *51*(3), 616-621.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2009.10.045>
- Pacelli, F., Rosa, F., Marrelli, D., Pedrazzani, C., Bossola, M., Zoccali, M., Marchet, A., Di Cosmo, M., Roata, C., Graziosi, L., Cavazzoni, E., Covino, M., D'Ugo, D., Roviello, F., Nitti, D., & Doglietto, G. B. (2011). Do perioperative blood transfusions influence prognosis of gastric cancer patients? Analysis of 927 patients and interactions with splenectomy. *Annals of Surgical Oncology*, *18*(6), 1615–1623. <https://doi.org/10.1245/s10434-010-1543-9>
- Patel, H. B., Nasir, F. A., Nash, G. F., Scully, M. F., & Kakkar, A. K. (2004). Enhanced angiogenesis following allogeneic blood transfusion. *Clinical and Laboratory Haematology*, *26*(2), 129–135. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2257.2004.00589.x>
- Pattakos, G., Koch, C. G., Brizzio, M. E., Batizy, L. H., Sabik, J. F., Blackstone, E. H., & Lauer, M. S. (2012). Outcome of patients who refuse transfusion after cardiac surgery: a natural experiment with severe blood conservation. *Archives of Internal Medicine*, *172*(15), 1154–1160. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2012.2449>
- Pedersen, A. B., Mehnert, F., Overgaard, S., & Johnsen, S. P. (2009). Allogeneic blood transfusion and prognosis following total hip replacement: a population-based follow up study. *BMC Musculoskeletal Disorders*, *10*, 167. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-10-167>
- Prof. Dr. K. Cichutek. (2000). Bekanntmachung über die Zulassung und Registrierung von Arzneimitteln Leukozytendepletion von Blutkomponenten zur Transfusion (Anhörung zur beabsichtigten Anordnung der Leukozytendepletion) Abwehr von Arzneimittelrisiken Stufe 2 (vom 12. Mai 2000). Retrieved from <http://www.pei.de/SharedDocs/bekanntmachungen/2000/banz-114-20-06-2000-s11503.html>
- Rausei, S., Ruspi, L., Galli, F., Tirota, F., Inversini, D., Frattini, F., Chiappa, C., Rovera, F., Boni, L., Dionigi, G., & Dionigi, R. (2013). Peri-operative blood transfusion in gastric cancer surgery: prognostic or confounding factor? *International Journal of Surgery (London, England)*, *11 Suppl 1*, S100-3. [https://doi.org/10.1016/S1743-9191\(13\)60027-8](https://doi.org/10.1016/S1743-9191(13)60027-8)

- Reeves, B. C., & Murphy, G. J. (2008). Increased mortality, morbidity, and cost associated with red blood cell transfusion after cardiac surgery. *Current Opinion in Cardiology*, 23(6), 607–612. <https://doi.org/10.1097/HCO.0b013e328310fc95>
- Riedl, R., Engels, E. A., Warren, J. L., Berghold, A., Ricker, W., & Pfeiffer, R. M. (2013). Blood transfusions and the subsequent risk of cancers in the United States elderly. *Transfusion*, 53(10), 2198–2206. <https://doi.org/10.1111/trf.12071>
- Robert Koch Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (2013). *Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes - Krebs in Deutschland 2009/2010* (9. Aufl., neue Ausg.). *Gesundheitsberichterstattung für Deutschland*. Berlin: Robert Koch-Institut. Retrieved from ISBN: 978-3-89606-221-5
- Robert-Koch-Institut; Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. (2015). *Krebs in Deutschland 2011/2012* (10. Ausg.). *Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes*. Berlin.
- Rosenbaum, P. R., & Rubin, D. B. (1983). The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika*, 70(1), 41–55. <https://doi.org/10.1093/biomet/70.1.41>
- Roukos, D. H. (2000). Current status and future perspectives in gastric cancer management. *Cancer Treatment Reviews*, 26(4), 243–255. <https://doi.org/10.1053/ctrv.2000.0164>
- Sánchez-Bueno, F., García-Marcilla, J. A., Pérez-Abad, J. M., Vicente, R., Aranda, F., Lujan, J. A., & Parrilla, P. (1997). Does perioperative blood transfusion influence long-term prognosis of gastric cancer? *Digestive Diseases and Sciences*, 42(10), 2072–2076.
- Sarela, A. I., Lefkowitz, R., Brennan, M. F., & Karpeh, M. S. (2006). Selection of patients with gastric adenocarcinoma for laparoscopic staging. *American Journal of Surgery*, 191(1), 134–138. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2005.10.015>
- Sedigh, O., Falcone, M., Ceruti, C., Timpano, M., Preto, M., Oderda, M., Kuehhas, F., Sibona, M., Gillo, A., Gontero, P., Rolle, L., & Frea, B. (2015). Sexual function after surgical treatment for penile cancer: Which organ-sparing approach gives the best results? *Canadian Urological Association Journal = Journal De L'Association Des Urologues Du Canada*, 9(7-8), E423-7. <https://doi.org/10.5489/cuaj.2801>
- Shen, J. G., Cheong, J. H., Hyung, W. J., Kim, J., Choi, S. H., & Noh, S. H. (2006). Adverse effect of splenectomy on recurrence in total gastrectomy cancer patients with perioperative transfusion. *American Journal of Surgery*, 192(3), 301–305. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2006.04.014>
- Siegert, S. (2017). achte Auflage der TNM-Klassifikationen maligner Tumoren – was gibt es Neues? *In Trillium Krebsmedizin*. Retrieved from <http://www.trillium.de/heft-12017/dido-achte-auflage-der-tnm-klassifikation-maligner-tumoren-was-gibt-es-neues.html>
- Siewert, J. R., Bottcher, K., Stein, H. J., & 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.
- Siewert, J. R., Allgöwer, M., & Brauer, R. B. (2006). *Chirurgie: Mit integriertem Fallquiz - 40 Fälle nach neuer AO* (8., komplett überarb. Aufl.). *Springer E-book Collection*. Heidelberg: Springer.
- Songun, I., Putter, H., Kranenbarg, E. M.-K., Sasako, M., & van de Velde, Cornelis JH. (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. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70070-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70070-X)

- Stamou, S. C., White, T., Barnett, S., Boyce, S. W., Corso, P. J., & Lefrak, E. A. (2006). Comparisons of Cardiac Surgery Outcomes in Jehovah's Versus Non-Jehovah's Witnesses. *The American Journal of Cardiology*, *98*(9), 1223–1225. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.05.055>
- Stein, H. J., Feith, M., Mueller, J., Werner, M., & Siewert, J. R. (2000). Limited resection for early adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Annals of Surgery*, *232*(6), 733–742.
- Strandby, R. B., Svendsen, L. B., Fallentin, E., Egeland, C., & Achiam, M. P. (2015). The multidisciplinary team conference's decision on M-staging in patients with gastric- and gastroesophageal cancer is not accurate without staging laparoscopy. *Scandinavian Journal of Surgery : SJS : Official Organ for the Finnish Surgical Society and the Scandinavian Surgical Society*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1177/1457496915598760>
- Sturmer, T., Joshi, M., Glynn, R. J., Avorn, J., Rothman, K. J., & Schneeweiss, S. (2006). A review of the application of propensity score methods yielded increasing use, advantages in specific settings, but not substantially different estimates compared with conventional multivariable methods. *Journal of Clinical Epidemiology*, *59*(5), 437–447. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2005.07.004>
- Sun, C., Wang, Y., Yao, H. S., & Hu, Z. Q. (2015). Allogeneic blood transfusion and the prognosis of gastric cancer patients: systematic review and meta-analysis. *International Journal of Surgery (London, England)*, *13*, 102–110. <https://doi.org/10.1016/j.ijso.2014.11.044>
- Tartter, P. I., Mohandas, K., Azar, P., Endres, J., Kaplan, J., & Spivack, M. (1998). Randomized trial comparing packed red cell blood transfusion with and without leukocyte depletion for gastrointestinal surgery. *American Journal of Surgery*, *176*(5), 462–466.
- Taylor, R. W., Manganaro, L., O'Brien, J., Trottier, S. J., Parkar, N., & Veremakis, C. (2002). Impact of allogeneic packed red blood cell transfusion on nosocomial infection rates in the critically ill patient. *Critical Care Medicine*, *30*(10), 2249–2254. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000030457.48434.17>
- Thorban, S., Bottcher, K., Etter, M., Roder, J. D., Busch, R., & Siewert, J. R. (2000). Prognostic factors in gastric stump carcinoma. *Annals of Surgery*, *231*(2), 188–194.
- Van Cutsem, E., Dico, M., Geva, R., Arber, N., Bang, Y., Benson, A., Cervantes, A., Diaz-Rubio, E., Ducreux, M., Glynne-Jones, R., Grothey, A., Haller, D., Haustermans, K., Kerr, D., Nordlinger, B., Marshall, J., Minsky, B. D., Kang, Y. K., Labianca, R., Lordick, F., Ohtsu, A., Pavlidis, N., Roth, A., Rougier, P., Schmoll, H. J., Sobrero, A., Tabernero, J., van de Velde, C., & Zalberg, J. (2011). The diagnosis and management of gastric cancer: expert discussion and recommendations from the 12th ESMO/World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, 2010. *Annals of Oncology : Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*, *22* Suppl 5, v1-9. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr284>
- Van Hilten, J. A., van de Watering, Leo M G, van Bockel, J. H., Van de Velde, Cornelis J H, Kievit, J., Brand, R., van den Hout, Wilbert B, Geelkerken, R. H., Roumen, R. M. H., Wesselink, R. M. J., Koopman-van Gemert, Ankie W M M, Koning, J., & Brand, A. (2004). Effects of transfusion with red cells filtered to remove leucocytes: randomised controlled trial in patients undergoing major surgery. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, *328*(7451), 1281. <https://doi.org/10.1136/bmj.38103.735266.55>
- Wang, J.-f., Zhang, S.-z., Zhang, N.-y., Wu, Z.-y., Feng, J.-y., Ying, L.-p., & Zhang, J.-j. (2016). Laparoscopic gastrectomy versus open gastrectomy for elderly patients with gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *World Journal of Surgical Oncology*, *14*, 90. <https://doi.org/10.1186/s12957-016-0859-8>

- Wang, Z., Zhang, X., Hu, J., Zeng, W., & Zhou, Z. (2015). Clinicopathological features and outcomes in patients undergoing radical resection for early gastric cancer with signet ring cell histology. *Journal of Visceral Surgery*, *152*(6), 357–361. <https://doi.org/10.1016/j.jviscsurg.2015.09.021>
- Wechter, M. E., Mohd, J., Magrina, J. F., Cornella, J. L., Magtibay, P. M., Wilson, J. R., & Kho, R. M. (2014). Complications in robotic-assisted gynecologic surgery according to case type: a 6-year retrospective cohort study using Clavien-Dindo classification. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, *21*(5), 844–850. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2014.03.016>
- Weitz, J., D'Angelica, M., Gonen, M., Klimstra, D., Coit, D. G., Brennan, M. F., & Karpeh, M. S. (2003). Interaction of splenectomy and perioperative blood transfusions on prognosis of patients with proximal gastric and gastroesophageal junction cancer. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, *21*(24), 4597–4603. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.12.136>
- Xenos, E. S., Vargas, H. D., & Davenport, D. L. (2012). Association of blood transfusion and venous thromboembolism after colorectal cancer resection. *Thrombosis Research*, *129*(5), 568–572. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2011.07.047>
- Xiao, H., Ouyang, Y., Tang, M., Tang, W., Pan, S., Yin, B., Luo, W., Quan, H., Qiu, X., & Zuo, C. (2014). [Association of perioperative transfusion and postoperative complications after radical gastrectomy for gastric cancer]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, *94*(10), 751–754.
- Xiao, H., Pan, S.-g., Yin, B., Luo, W., Quan, H., Qiu, X.-x., Hong, Y., & Zuo, C.-h. (2013). [Clavien-Dindo classification and risk factors for complications after radical gastrectomy for gastric cancer]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, *93*(46), 3667–3670.
- Xu, J., Cao, H., Yang, J.-Y., Suh, Y.-S., Kong, S.-H., Kim, S.-H., Kim, S.-G., Lee, H.-J., Kim, W.-H., & Yang, H.-K. (2016). Is preoperative staging enough to guide lymph node dissection in clinically early gastric cancer? *Gastric Cancer : Official Journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*, *19*(2), 568–578. <https://doi.org/10.1007/s10120-015-0512-1>
- Ychou, M., Boige, V., Pignon, J.-P., Conroy, T., Bouche, O., Lebreton, G., Ducourtieux, M., Bedenne, L., Fabre, J.-M., Saint-Aubert, B., Geneve, J., Lasser, P., & 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. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.33.0597>
- Yoon, P. D., Chalasani, V., & Woo, H. H. (2013). Use of Clavien-Dindo classification in reporting and grading complications after urological surgical procedures: analysis of 2010 to 2012. *The Journal of Urology*, *190*(4), 1271–1274. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2013.04.025>
- Zare, A., Mahmoodi, M., Mohammad, K., Zeraati, H., Hosseini, M., & Holakouie Naieni, K. (2014). Factors Affecting the Survival of Patients with Gastric Cancer Undergone Surgery at Iran Cancer Institute: Univariate and Multivariate Analyses. *Iranian Journal of Public Health*, *43*(6), 800–808.
- Zhao, B.-W., Chen, Y.-M., Jiang, S.-S., Chen, Y.-B., Zhou, Z.-W., & Li, Y.-F. (2015). Lymph Node Metastasis, a Unique Independent Prognostic Factor in Early Gastric Cancer. *PloS One*, *10*(7), e0129531. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0129531>
- Zhou, H.-Y., Yi, W., Wang, J., Zhang, J., Wang, W.-J., & Hu, Z.-Q. (2014). Association of perioperative allogeneic blood transfusions and prognosis of patients with gastric cancer after curative

gastrectomy. *American Journal of Surgery*, 208(1), 80–87.

<https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2013.08.029>

Zhou, Y.-C., Zhao, H.-J., & Shen, L.-Z. (2015). Preoperative serum CEA and CA19-9 in gastric cancer--a single tertiary hospital study of 1,075 cases. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention : APJCP*, 16(7), 2685–2691.

7. Erklärung zur Selbstständigkeit

Ich, Christian Buchner, erkläre an Eides statt, dass ich die bei der promotionsführenden Einrichtung bzw. medizinischen Fakultät der TUM zur Promotionsprüfung vorgelegte Arbeit mit dem Titel:

„Stellenwert perioperativer Bluttransfusionen auf Gesamt- und Rezidiv-freies Überleben beim Magenkarzinom“

unter der Anleitung und Betreuung durch Herrn Prof. Dr. med. Alexander Novotny ohne sonstige Hilfe erstellt und bei der Abfassung nur die gemäß § 6 Abs. 6 und 7 und Satz 2 angegebenen Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe die vorliegende Arbeit ohne die unzulässige Hilfe Dritter selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen als Hilfsmittel benutzt und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt.

Ich habe keine Organisation eingeschaltet, die gegen Entgelt Betreuerinnen und Betreuer für die Anfertigung von Dissertationen sucht, oder die mir obliegenden Pflichten hinsichtlich der Prüfungsleistungen für mich ganz oder teilweise erledigt.

Ich habe die Dissertation in dieser oder ähnlicher Form in keinem anderen Prüfungsverfahren als Prüfleistung vorgelegt.

Ich habe den angestrebten Doktorgrad **noch nicht** erworben und bin **nicht** in einem früheren Promotionsverfahren für den angestrebten Doktorgrad endgültig gescheitert.

Unterschrift

Datum

8. Danksagung

An erster Stelle gilt mein Dank natürlich meinen Eltern und meinem Bruder für deren immerwährende Unterstützung, die ständige Motivation und den guten Zuspruch. Vielen Dank auch an meine Frau Simone, du bist mir eine Stütze in allen Lebenslagen.

Weiterhin bedanke ich mich ganz herzlich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Alexander Novotny und seiner Arbeitsgruppe für die Überlassung dieses sehr interessanten Themas, für die stets konstruktiven und hilfreichen Ratschläge während der gesamten Zeit, die fachlichen Hinweise und das immer unkomplizierte Zusammenarbeiten.

Ein Dank geht auch an Herrn Alexander Strobl für die kompetente Beratung in statistischen Angelegenheiten.

Ein weiteres Dankeschön möchte ich an Herrn Werner, dem Datenschutzbeauftragten und Verantwortlichen für Patientendokumentation am Klinikum Rechts der Isar, und an Herrn Dr. Frick von der Abteilung für Klinische Chemie aussprechen, die mir den Zugang zu den nötigen Patientendaten ermöglichten.

9. Lebenslauf

Persönliche Angaben:

Christian Josef Buchner, geboren am 12.11.1988 in Bogen

Konfession: römisch-katholisch

Ein Bruder

Schulische Ausbildung:

1995 – 1999

Grundschule Straßkirchen

1999 – 2008

Anton-Bruckner-Gymnasium in Straubing, Musischer Zweig,
Schwerpunktfächer: Biologie und Latein, Abiturnote: 1,2

Zivildienst:

Juli 2008 – März 2009

Pflegehelfer im Klinikum St. Elisabeth, Straubing

Hochschulausbildung:

Oktober 2009 – Oktober 2011

Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilian-Universität München

Oktober 2011 – Juli 2016

Studium der Humanmedizin an der Technischen Universität München

August 2011

Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung,

April 2015

Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung,

Juni 2016

Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung,

Seit April 2013

Dissertation in der Viszeralchirurgie am Klinikum Rechts der Isar bei Herrn Prof. Dr. med. Alexander Novotny

Praktisches Jahr:

Mai 2015 – September 2015

Innere Medizin, Krankenhaus Barmherzige Brüder, München

September 2015 – Dezember 2015

Chirurgie, Klinikum Rechts der Isar, München

Dezember 2015 – April 2016

Neurologie, Klinikum Rechts der Isar, München

Approbation:

25.08.2016

Seit 01.10.2016:

Assistenzarzt in Weiterbildung am Klinikum St. Elisabeth in Straubing

Ehrenamtliche Tätigkeit:

Musikalische Gottesdienstgestaltung (Orgel, Trompete, Chor), Oberministrant