

Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der  
Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

Vergleich des klinischen Outcomes verschiedener  
Anastomosentechniken bei der Ivor-Lewis  
Ösophagektomie

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der  
Medizin  
der Universitätsmedizin  
der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

Eren Uzun  
aus Hilden

Mainz, 2021

Wissenschaftlicher

Vorstand: Univ.-Prof. Dr. med. U. Förstermann

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Peter P. Grimminger

2. Gutachter: Prof. Dr. med. Jörn Schattenberg

Tag der Promotion: 07.12.2021

# 1 Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b><u>INHALTSVERZEICHNIS</u></b>	<b>III</b>
<b>2</b>	<b><u>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</u></b>	<b>V</b>
<b>3</b>	<b><u>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</u></b>	<b>VI</b>
<b>4</b>	<b><u>EINLEITUNG</u></b>	<b>1</b>
<b>4.1</b>	<b>HINTERGRUND UND ZIELSETZUNG</b>	<b>1</b>
<b>5</b>	<b><u>LITERATURDISKUSSION</u></b>	<b>3</b>
<b>5.1</b>	<b>ANATOMIE UND FUNKTION DES ÖSOPHAGUS</b>	<b>3</b>
<b>5.2</b>	<b>ÖSOPHAGUSKARZINOM</b>	<b>4</b>
5.2.1	EPIDEMIOLOGIE	4
5.2.2	ÄTIOLOGIE & KLASSIFIKATION	5
5.2.3	RISIKOFAKTOREN	7
5.2.4	SYMPTOMATIK & DIAGNOSTIK	9
5.2.5	THERAPIE	12
<b>5.3</b>	<b>ÖSOPHAGEKTOMIE</b>	<b>14</b>
5.3.1	OPERATIVE VERFAHREN	14
5.3.2	OFFENES VERFAHREN	17
5.3.3	HYBRID-TECHNIK (HMIE)	18
5.3.4	MINIMALINVASIVE ÖSOPHAGEKTOMIE (MIE)	19
5.3.5	ROBOTERASSISTIERTER MINIMAL-INVASIVER ÖSOPHAGEKTOMIE (RAMIE)	20
5.3.6	REKONSTRUKTION UND ANASTOMOSE	23
<b>6</b>	<b><u>METHODIK UND PATIENTENKOLLEKTIV</u></b>	<b>25</b>
<b>6.1</b>	<b>METHODIK</b>	<b>25</b>
6.1.1	DATENERHEBUNG	25
6.1.2	LITERATURRECHERCHE	28
6.1.3	STATISTISCHE AUSWERTUNG	29
<b>6.2</b>	<b>PATIENTENKOLLEKTIV</b>	<b>30</b>
<b>6.3</b>	<b>PERIOPERATIVES MANAGEMENT</b>	<b>31</b>

<b>7</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>32</b>
<b>7.1</b>	<b>BASISDATEN DES PATIENTENKOLLEKTIVES</b>	<b>32</b>
<b>7.2</b>	<b>TUMORCHARAKTERISTIKA UND HISTOPATHOLOGIE</b>	<b>37</b>
7.2.1	KLINISCHES TUMORSTADIUM	37
7.2.2	TUMORLOKALISATION	38
7.2.3	HISTOLOGISCHER SUBTYP	38
7.2.4	NEOADJUVANTE THERAPIE	39
7.2.5	PATHOLOGISCHES STADIUM UND RADIKALITÄT	41
<b>7.3</b>	<b>OPERATIVE DETAILS</b>	<b>42</b>
7.3.1	OPERATIVES VERFAHREN	42
7.3.2	OPERATIONSZEIT	44
<b>7.4</b>	<b>POSTOPERATIVE ANALYSE</b>	<b>45</b>
7.4.1	ALLGEMEINE POSTOPERATIVE KOMPLIKATIONEN	45
7.4.2	ANASTOMOSENINSUFFIZIENZ UND ANASTOMOSENSTENOSE	46
<b>8</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>49</b>
<b>8.1</b>	<b>BASISDATEN DES PATIENTENKOLLEKTIVS</b>	<b>49</b>
<b>8.2</b>	<b>TUMORCHARAKTERISTIKA</b>	<b>51</b>
<b>8.3</b>	<b>OPERATIVE DETAILS</b>	<b>52</b>
<b>8.4</b>	<b>ANASTOMOSENSTENOSE UND ANASTOMOSENINSUFFIZIENZ</b>	<b>54</b>
<b>8.5</b>	<b>KRITISCHE WERTUNG</b>	<b>56</b>
<b>9</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>57</b>
<b>10</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>59</b>
<b>11</b>	<b>ANHANG</b>	<b>65</b>
<b>11.1</b>	<b>ÖSOPHAGUS</b>	<b>65</b>
11.1.1	ANATOMIE DES ÖSOPHAGUS	65
11.1.2	MIKROSKOPIE DES ÖSOPHAGUS	66
<b>11.2</b>	<b>CLAVIEN-DINDO KLASSIFIKATION</b>	<b>67</b>
<b>11.3</b>	<b>DETAILLIERTE ERGEBNISÜBERSICHT</b>	<b>68</b>
<b>11.4</b>	<b>STADIENEINTEILUNG NACH UICC</b>	<b>71</b>
<b>13</b>	<b>DANKSAGUNG</b>	<b>72</b>
<b>14</b>	<b>TABELLARISCHER LEBENS LAUF</b>	<b>73</b>

## 2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebstodesfällen in Deutschland 2016.....	5
Abbildung 2: Tumoreindringtiefe .....	7
Abbildung 3: Risikofaktoren des Ösophaguskarzinoms .....	8
Abbildung 4: Algorithmus zum Staging des Ösophaguskarzinoms.....	11
Abbildung 5: Lymphknoten des Ösophagus und Magen.....	15
Abbildung 6: Moderner Operationsroboter mit Steuerungskonsole .....	21
Abbildung 7: Trokarplatzierung im Abdomen .....	22
Abbildung 8: Trokarplatzierung im Thorax .....	22
Abbildung 9: Gruppeneinteilung des Patientenkollektivs nach verwendeter Staplergröße (25mm: n=222, 28mm: n=127).....	32
Abbildung 10: Das mediane Alter der operierten Patienten in Bezug zur verwendeten Staplergröße in mm (25mm: n=222, 28mm: n=127).....	33
Abbildung 11: ASA Klassifikation in Bezug zur verwendeten Staplergröße (25mm: n=222, 28mm: n=127).....	35
Abbildung 12: Staplergrößen bei den verschiedenen Operationsmethoden (25mm: n=222, 28mm: n=127).....	43
Abbildung 13: OP-Dauer in Bezug auf die verwendeten Staplergrößen (25mm: n=222, 28mm: n=127).....	44
Abbildung 14: Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz in Bezug auf die verwendeten Staplergrößen, (25mm: n=222, 28mm: n=127).....	46
Abbildung 15: Das Gesamt Auftreten einer Anastomosenstenose im Bezug zur verwendeten Staplergröße (25mm: n=222, 28mm: n=127) .....	48

### 3 Abkürzungsverzeichnis

3-D.....	<i>dreidimensional</i>
AJCC.....	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
ARDS.....	<i>acute respiratory distress syndrome</i>
ASA.....	<i>American Society of Anaesthesiology</i>
BMI.....	<i>Body Mass Index</i>
CROSS.....	<i>chemoradiotherapy for oesophageal cancer followed by Surgery Study Group</i>
CT.....	<i>Computertomographie</i>
EAC.....	<i>Esophageal adenocarcinoma</i>
EUS.....	<i>endoskopischer Ultraschall</i>
FNCLCC.....	<i>Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer</i>
Gy.....	<i>Grey</i>
HER.....	<i>human epidermal growth factor receptor</i>
HMIE.....	<i>Hybrid minimally invasive esophagectomy</i>
IARC.....	<i>International Agency for Research on Cancer</i>
LAD.....	<i>Lymphadenektomie</i>
MAGIC.....	<i>Medical Research Council adjuvant gastric infusional Chemotherapy</i>
MeSH Terms.....	<i>Medical Subject Heading</i>
MIE.....	<i>Minimal invasive Esophagectomie, minimally invasive Esophagectomy</i>
ÖGD.....	<i>Ösophagogastroduodenoskopie</i>
OP.....	<i>Operation</i>
RAMIE.....	<i>Robot assisted Minimal invasive Esophagectomie, robot-assisted minimally invasive esophagectomy</i>
SCC.....	<i>squamous cell carcinoma</i>
UICC.....	<i>Union Internationale contre le cancer</i>
USA.....	<i>United States of America</i>
WHO.....	<i>World Health Organisation, World Health Organisation</i>

## 4 Einleitung

### 4.1 Hintergrund und Zielsetzung

Das Ösophaguskarzinom gehört weltweit zu den häufigsten malignen Tumoren. Die weltweite Inzidenz lag im Jahre 2012 bei 5,2 pro 100000 für Plattenepithelkarzinome und 0,7 pro 100000 für Adenokarzinome (1). Jedoch finden sich kontinentale Unterschiede in der Verteilung der Karzinomarten. 79% aller Plattenepithelkarzinome weltweit treten in Asien auf, während 46% aller Adenokarzinome in Europa und Nord Amerika auftreten (1). Die Prognose des Ösophaguskarzinomes ist ungünstig. Im Jahre 2002 lag die 5-Jahres Überlebensrate bei 14% (2). Dies resultiert nicht nur aus der Diagnose, zumeist erst in einem fortgeschrittenen Stadium, einer hohen Rezidivrate, sondern auch aus dem häufig komplikativen Verlauf der Therapie (3). Aus diesem Grund und nicht zuletzt auch aufgrund der hohen Sterblichkeit dieser Erkrankung, ist es wichtig, optimale Therapieprinzipien zu finden. Das Langzeitergebnis wird unter anderem entscheidend beeinflusst durch die präoperative Risikoanalyse, der Wahl des operativen Vorgehens, der prä- und postoperativen Behandlungen, als auch der Erfahrung des behandelnden Zentrums (3).

Die Ösophagusresektion stellt einen wichtigen Teil der Therapiestrategie bei Ösophaguskarzinomen dar (4). Je nach Tumorstadium ist sie wesentlicher Bestandteil der Therapie. 1877 konnte die erste erfolgreiche Ösophagusresektion vom Chirurgen Vincenz Czerny in Heidelberg durchgeführt werden (5). Seitdem hat sich die Technik immer weiterentwickelt. Dennoch zählt diese Operation zu den schwierigsten und komplikationsreichsten Eingriffen der Abdominal- und Thoraxchirurgie. Diesbezüglich sollte besonders die Operationstechnik weiterentwickelt werden. Die Kontinuität der Magen-Darm Passage wird über einen Schlauchmagen wiederhergestellt (6). Die Ösophagogastrische Anastomose stellt einen sehr kritischen Schritt dieser Operation dar. Studien konnten noch nicht zeigen, ob eine Anastomose intrathorakal nach Ivor-Lewis einen Vorteil gegenüber der Zervikalen Anastomose nach Mc-Keown zeigt (7). Zur Herstellung dieser Anastomose gibt es verschiedene technische Verfahren, hierunter zählt neben der handgenähten Anastomose auch die Anastomose mit einem Zirkularstapler. Weitere Studien zeigten bereits einen klaren Vorteil der Stapleanastomose im Vergleich zur Handgenähten (6, 8). Jedoch gibt es keine eindeutige Studienlage bezüglich der Größe des Zirkularstaplers.

Ziel dieser Studie war es, eine Antwort auf die Frage zu finden, ob die Größe des Staplers einen Einfluss auf das Auftreten von postoperativen Komplikationen hat. Hierbei insbesondere das Auftreten einer Anastomosenstenose oder einer Anastomoseninsuffizienz. Schließlich beeinflussen diese Komplikationen maßgeblich den Erfolg der Therapie und das Langfristige Überleben der Patienten. Eine Studie aus dem Jahr 2012 zeigte, dass das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz die 90-Tage Mortalität von 6,2% auf 18,2% erhöht (9). Auch das Langzeitüberleben wird beeinflusst durch das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz. So konnte gezeigt werden, dass sich die 5-Jahres Überlebensrate nach einer komplikativen Ösophagusresektion mit einer Anastomoseninsuffizienz von 64% auf 44% sank (10). Diese Arbeit gliedert sich in der Darstellung des aktuellen Literaturstandes, der in dieser Studie verwendeten Materialien und Methoden, einer Darstellung der Ergebnisse dieser Studie und anschließend einer vergleichenden Diskussion der Ergebnisse mit denen der gegenwärtigen Studienlage.



## 5 Literaturdiskussion

### 5.1 Anatomie und Funktion des Ösophagus

Der Ösophagus ist ein ca. 25 cm langes, leicht gekrümmtes, schlauchförmiges Hohlorgan, bestehend aus Muskelgewebe. Seine Hauptaufgabe ist die Passage der Nahrung über peristaltische Kontraktionen der Muskulatur von oral nach aboral. Er wird lageabhängig in 3 Abschnitte unterteilt: Dem Pars cervicalis (Hals Teil), dieser Anfangsabschnitt ist kurz (ca. 8 cm lang) und endet am Eintritt in die Brusthöhle. Der Pars thoracica ist der längste Abschnitt mit ca. 16 cm und reicht bis zum Zwerchfellübertritt. Der letzte sehr kurze Abschnitt (ca. 4 cm) ist der Pars abdominalis, hier geht der Ösophagus in den Magen.

Sowohl die Blutversorgung über das Gefäßsystem als auch der lymphatische Abfluss ist in jedem oben erwähnten Teil des Ösophagus unterschiedlich. Zudem obliegt die Innervation der Speiseröhre, wie im gesamten Magen-Darm-Trakt, dem autonomen enterischen Nervensystem, welches für den Schluckakt verantwortlich ist. Zudem versorgen auch parasymphatische, sympathische und sensible Fasern den Ösophagus. Des Weiteren werden beim Ösophagus drei physiologische Engstellen beschrieben. Die obere Engstelle, die sogenannte Constrictio pharyngoösophagealis liegt auf Höhe des Ringknorpels und wird durch einen zirkulären Sphinktermuskel gebildet, dem oberen Ösophagussphinkter. Dies ist somit auch die engste Stelle des Ösophagus mit 14-15 mm. Im thorakalen Teil bildet die lageabhängige Nähe des Ösophagus zur Aorta und der Trachea die mittlere Ösophagusenge (Constrictio partis thoracicae oder Constrictio bronchoaorticae). Die letzte Engstelle ist die untere Ösophagusenge (Constrictio diaphragmatica), hier wird der Ösophagus schlaufenförmig am Durchtrittspunkt vom Diaphragma umschlungen.

Der mikroskopische Wandaufbau des Ösophagus ähnelt zum großen Teil dem des restlichen Gastrointestinal-Traktes, mit einigen wenigen Unterschieden. Die Tunica mucosa besteht aus mehrschichtig unverhorntem Plattenepithel, dies erhöht den Schutz gegen Verletzungen durch Speisereste. In der Tela submucosa findet man die Glandulae oesophagae, die ein schleimiges Sekret produzieren, welches für einen besseren Transport der Speisereste durch den Ösophagus dient. Zuletzt hat die Tunica muscularis neben der glatten Muskulatur auch teilweise quergestreifte Muskulatur. Das Verhältnis verändert sich in jedem der oben erwähnten Abschnitte der Speiseröhre (11).

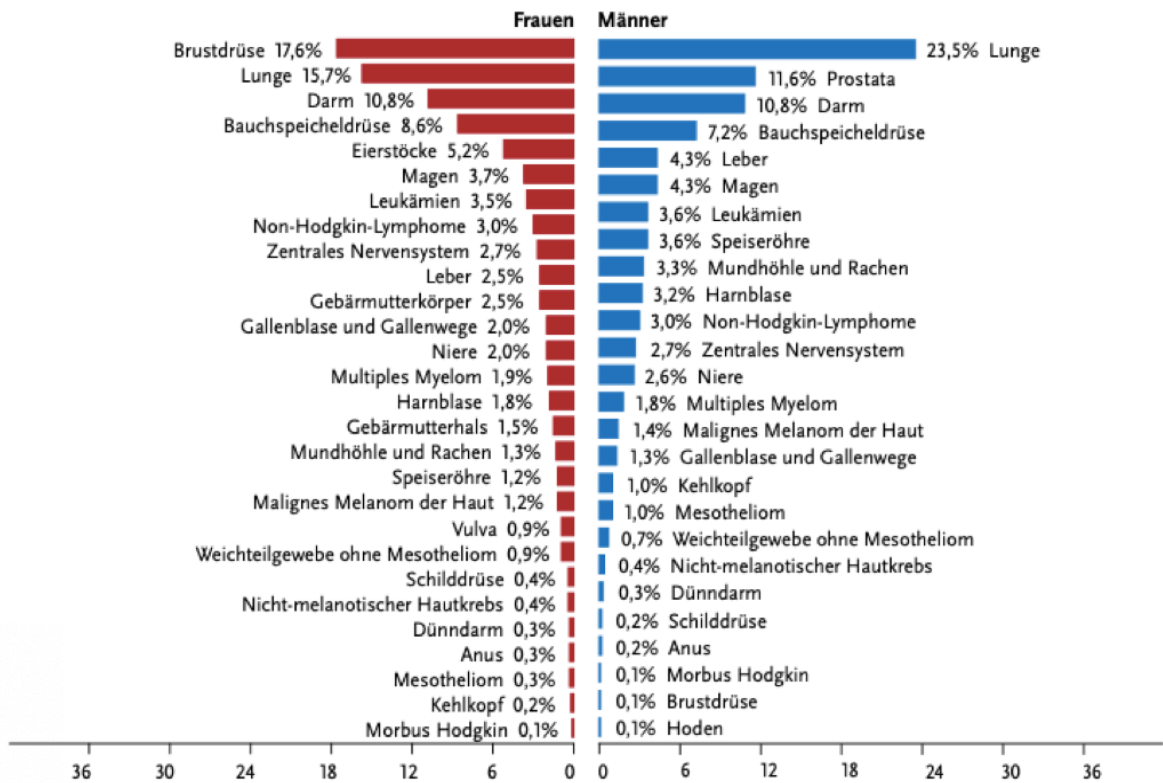
## 5.2 Ösophaguskarzinom

### 5.2.1 Epidemiologie

Weltweit ist sowohl die IARC (International Agency for Research on Cancer) als auch die WHO (World Health Organisation) für die epidemiologische Erfassung von Krebserkrankungen zuständig. In Deutschland übernimmt dies das Robert Koch Institut mit dem dortigen nationalen Krebsregister.

Die Inzidenz einer Erkrankung beschreibt die Summe aller Neuerkrankungen in einem bestimmten Zeitraum in einer festgelegten Population. Weltweit lag die Inzidenz des Ösophaguskarzinomes bei 572 000 Neuerkrankten im Jahre 2018. Von diesen waren lediglich 15% Adenokarzinome und 85% Plattenepithelkarzinome. Circa 70% aller Neuerkrankten waren Männer (12). Auch die Mortalität des Ösophaguskarzinomes ist hoch. Im Jahre 2017 zählt dieser Krebs zur sechst-häufigsten tumorbedingten Todesursache weltweit. Die Mortalität liegt 2017 bei circa 5,48 Tote bei 100 000 Menschen weltweit. Die 5-Jahres Überlebensrate hat sich zwar deutlich verbessert, jedoch liegt sie immer noch bei unter 20% (13). Die Inzidenz des Ösophaguskarzinomes mit den zwei häufigsten Entitäten zeigt regional eine große Variabilität. Das Gebiet mit der höchsten Inzidenz erstreckt sich vom Norden Irans über Zentralasien bis nach Nord-zentral China. Dieses Gebiet wird oft auch der Gürtel des Ösophaguskarzinomes genannt („belt of oesophageal cancer“). Auffällig hierbei ist, dass in dieser Region vor allem das Plattenepithelkarzinom vorkommt, während in industrialisierten Länder wie im Westen Europas oder der USA die Adenokarzinome stark zunehmen (14).

Die Inzidenz der Neuerkrankungen an Speiseröhrenkrebs in Deutschland lag 2016 bei circa 7200. Auch hier erkrankten Männer etwa drei-bis viermal häufiger an Ösophaguskarzinomen als Frauen. In Deutschland macht das Plattenepithelkarzinom circa 50% aller Speiseröhrentumore aus. Die Häufigkeit des Adenokarzinomes ist in den letzten Jahren deutlich gestiegen und macht jetzt über 40% aller Ösophagustumore aus. Die 5-Jahres-Überlebensrate beläuft sich bei Frauen und Männern bei circa 22% bis 24% (15). Im Jahr 2016 macht das Ösophaguskarzinom 3,6% aller Krebstodesfälle bei Männern aus und belegt somit den neunten Rang der häufigsten tumorbedingten Todesursachen. Bei Frauen lag der prozentuale Anteil bei 1,2% (16).



**Abbildung 1: Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebstodesfällen in Deutschland 2016**

(nach Statistischen Bundesamt (6))

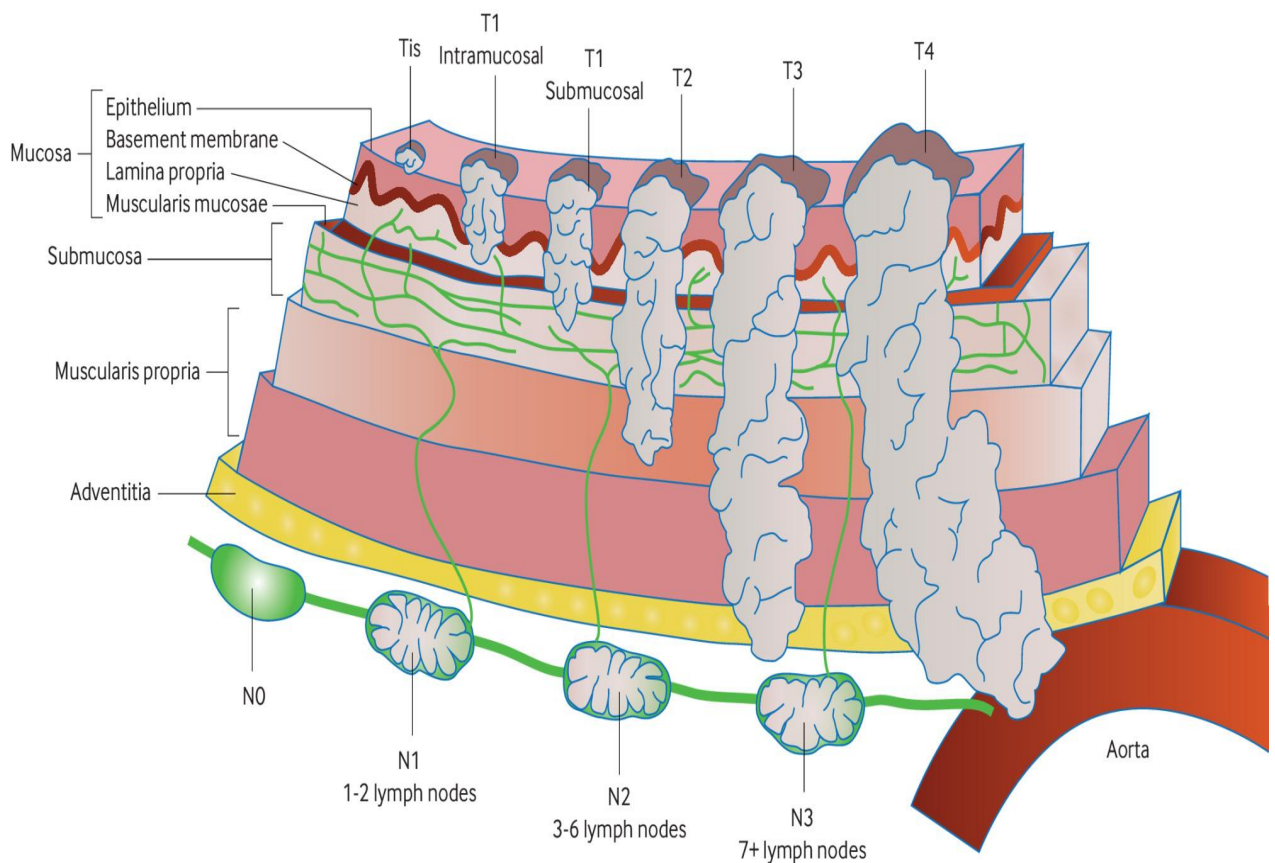
### 5.2.2 Ätiologie & Klassifikation

Speiseröhrentumore manifestieren sich in über 90% der Fälle hauptsächlich in zwei histologischen Typen: Plattenepithelkarzinome (SCC) und Adenokarzinome (EAC) (17). In seltenen Fällen können sich im Ösophagus auch Melanome, neuroendokrine Tumore, Leiomyosarkome oder Lymphome entwickeln (17). Das häufig exophytisch wachsende Adenokarzinom entsteht aufgrund eines neoplastischen, unkontrollierten Wachstums des Drüsengewebes. Aus diesem Grund bilden sich nahezu alle Adenokarzinome im Bereich des unteren Ösophagus, nahe dem Pylorus aus (18). Die Inzidenz des Adenokarzinoms ist in den letzten Jahrzehnten stark gestiegen. Während 1975 nur circa ein Viertel aller Speiseröhrentumore Adenokarzinome waren, sind es heutzutage in den industrialisierten Ländern fast 50% (19, 20). Die genaue Ursache hierfür ist noch nicht gänzlich geklärt.

Der andere wichtige histologische Haupt Typ ist hier das Plattenepithelkarzinom. Diese entstehen aufgrund einer malignen Entartung der Epithelzellen. Lokalisiert ist das Plattenepithelkarzinom hauptsächlich im mittleren bis unteren Drittel des Ösophagus, nur selten bildet sich ein Ösophaguskarzinom im oberen Drittel. Im Gegensatz zum Adenokarzinom, welches exophytisch wächst, breitet sich das Plattenepithelkarzinom vorrangig exulzierend und submukös infiltrativ aus (21).

Neben der Klassifikation nach dem histologischen Haupt Typ, ist die Einteilung des Tumorstadiums nach der TNM Klassifikation entscheidend für das therapeutische Vorgehen. Das Akronym beschreibt unter dem Buchstaben T die Ausdehnung des Tumors im Gewebe, das N steht für Nodus und beschreibt den Befall der Lymphknoten und das M steht für das Vorkommen von Fernmetastasen. Die Stadien Einteilung des Ösophaguskarzinoms nach der UICC (Union Internationale contre le cancer) und der AJCC (American Joint Committee on Cancer) kann im Anhang unter 10.4 eingesehen werden (22).

Abbildung 2 stellt bildlich die Tumoreindringtiefe bei Ösophaguskarzinomen dar. Das Tis Stadium beschränkt sich auf die oberste mukosale Schicht und überschreitet nicht die Basalmembran. Das T1 Stadium ist gekennzeichnet durch ein intramukosales oder submukosales Wachstum, während das T2 bis in die Muskularis propria wächst. Tumore des T3 Stadiums überschreiten die Adventitia, während T4 Tumore in andere benachbarte Organe infiltrieren (22). Der Lymphknotenstatus richtet sich an der Anzahl der befallenen Lymphknoten. Wird das Gewebe weiter histologisch differenziert, spricht man von einer Tumorgraduierung oder auch Grading. Hierbei ist das Stadium G1 ein gut, G2 ein mäßig, G3 ein schlecht und G4 ein undifferenziertes Karzinom. Diese Einteilung ermöglicht eine Einschätzung über das Ausmaß der Tumorerkrankung und dient als Leitfaden für die verschiedenen Therapieverfahren.



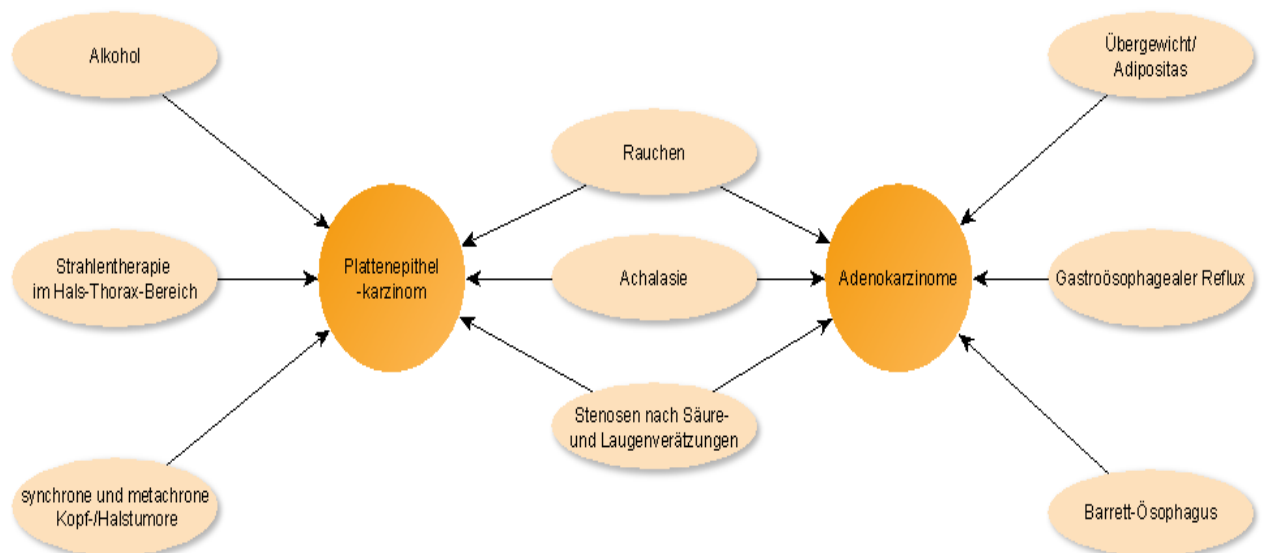
**Abbildung 2: Tumoreindringtiefe**  
(nach Thrumurthy Sri G, et.al (23))

### 5.2.3 Risikofaktoren

Der größte Risikofaktor zur Entwicklung des Adenokarzinomes ist der Barrett's Ösophagus. Von einem Barrett Ösophagus spricht man, wenn nach langjähriger Refluxösophagitis die Epithelzellen, aufgrund der Magensäure, sich metaplastisch verändern (24). Das Risiko einer malignen Entartung eines Barrett's Epithel liegt bei circa 0,5% pro Jahr, während allerdings die High-grade Dysplasie sogar bei 16-59% Entartungsrisiko liegt (19, 20). Die High-grade Dysplasie ist definiert als intraepitheliale Neoplasie, die noch nicht die Basalmembran penetriert hat und somit der letzte Schritt vor der malignen Entartung zum Adenokarzinom darstellt(25). Des Weiteren gibt es einen klaren kausalen Zusammenhang zwischen einer Barrett Metaplasie und Patienten mit gastroösophagealem Reflux, welcher wiederum hauptsächlich durch die Zivilisationskrankheit Adipositas bedingt ist (26, 27). Somit lässt sich der Faktor Adipositas und Übergewicht klar zu den Risikofaktoren des Adenokarzinoms des Ösophagus zuordnen.

Die Entstehung des Plattenepithelkarzinoms beruht auf einer Entartung der Epithelzellen (21). Hieraus ergeben sich teilweise andere Risikofaktoren verglichen mit dem Adenokarzinom. Zu diesen zählt zum einen die Strahlentherapie im Hals-Thorax-Bereich mit einer Strahlendosis von über 35 Grey (Gy) (28). Der bedeutsamste Risikofaktor bei der Entstehung des Plattenepithelkarzinoms ist der Konsum von, vor allem hochprozentigem, Alkohol. Dieser reizt die Schleimhäute und erhöht signifikant das Risiko für ein Plattenepithelkarzinom. Jedoch zeigte sich keine direkte Korrelation zwischen Alkohol und der Entstehung des Adenokarzinoms (29). Jedoch zeigte die FIN-BAR-Studie von Andersen et al., dass Alkoholkonsum zur Ausbildung einer Refluxösophagitis führen kann. Diese wiederum ist eine der wichtigsten Risikofaktoren des Adenokarzinoms (30).

Rauchen zählt, neben der Achalasie und den Verletzungen durch Säuren oder Laugen, zu den Risikofaktoren, die sowohl ein Plattenepithelkarzinom als auch ein Adenokarzinom bedingen können. Die beiden Genussmittel Rauchen und Alkohol haben einen synergistischen Effekt und steigern somit deutlich das Risiko an einem Ösophaguskarzinom zu erkranken (31).



**Abbildung 3: Risikofaktoren des Ösophaguskarzinoms**  
(Darstellung nach aktueller Leitlinienversion (28))

#### 5.2.4 Symptomatik & Diagnostik

Das Ösophaguskarzinom bleibt in den Anfangsstadien der Erkrankung lange asymptomatisch. Im frühen Krankheitsverlauf zeigt das Ösophaguskarzinom meistens nur sehr unspezifische Symptome, welche von den Betroffenen meist nicht ernst genommen wird. Dies führt dann häufig zu einer Diagnose der Erkrankung in sehr fortgeschrittenen Stadien. Ein Leitsymptom des Ösophaguskarzinoms ist die Dysphagie, diese tritt allerdings erst in einem relativ späten Krankheitsstadium auf. Die Schluckbeschwerden werden zu Beginn erst bei Aufnahme von fester Nahrung wahrgenommen, später dann auch bei flüssiger Kost. Hierfür muss der Tumor das Ösophaguslumen jedoch bereits zu 60% eingeengt haben (32). Diese tumorbedingte Obstruktion führt dann im Verlauf auch oft zu Inappetenz, Regurgitation, Erbrechen und Aspiration. Weiterhin klagen viele Patienten noch über epigastrische Schmerzen und retrosternales Druckgefühl mit vermehrtem Sodbrennen. Diese dysphagischen Beschwerden resultieren dann meist in starkem Gewichtsverlust, Mangelernährungen und einer Leistungsminderung (33). Dysphagische Beschwerden treten im Alter gehäuft auf und haben oftmals andere nicht tumorbedingte Ursachen. Differentialdiagnostisch kommen hier neurogene, psychogene, degenerative, pharyngeale oder medikamentös getriggerte Schluckbeschwerden in Frage (34). Karzinome im oberen Drittel des Ösophagus mit großer Tumorausdehnung können außerdem noch den Nervus laryngeus recurrens infiltrieren, was wiederum zu einer anhaltenden Heiserkeit führen kann.

Chronische gastrointestinale Blutungen mit einhergehender Anämie treten jedoch vorwiegend bei Tumoren im unteren Drittel des Ösophagus auf (35). Neben der Tumorlokalisation korreliert auch der histologische Typ des Tumors mit entsprechenden Begleiterkrankungen. So präsentieren sich Patienten mit einem Adenokarzinom des Ösophagus häufig mit einer jahrelang bestehenden Refluxerkrankung, Adipositas und einer koronaren Herzerkrankung (36). Der chronische Nikotin- und Alkoholabusus ist eng mit respiratorischen und hepatischen Erkrankungen vergesellschaftet und prädisponiert ebenfalls für Entwicklung eines Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus (31).

Die Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des Ösophaguskarzinoms sieht mit starkem Konsens vor, dass als konsekutive Diagnostik eine frühzeitige Video-Endoskopie mittels Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) durchgeführt werden sollte. Indiziert ist dies bei allen Patienten, die sich mit neu aufgetretenen dysphagischen Beschwerden, gastrointestinalen Blutungen, rezidivierenden Aspirationen und Erbrechen vorstellen. In einer multizentrischen, prospektiven Studie von Behrens A et al. konnte nachgewiesen werden, dass die ÖGD bei relativ geringem Komplikationsrisiko die höchste Spezifität und Sensitivität aufwies (37). Aus allen suspekten Arealen sollen Biopsien entnommen und histopathologisch ausgewertet werden. Zusätzlich sollten laut Leitlinie bei einem Barrett Ösophagus noch 4-Quadranten-Biopsien entnommen werden (28).

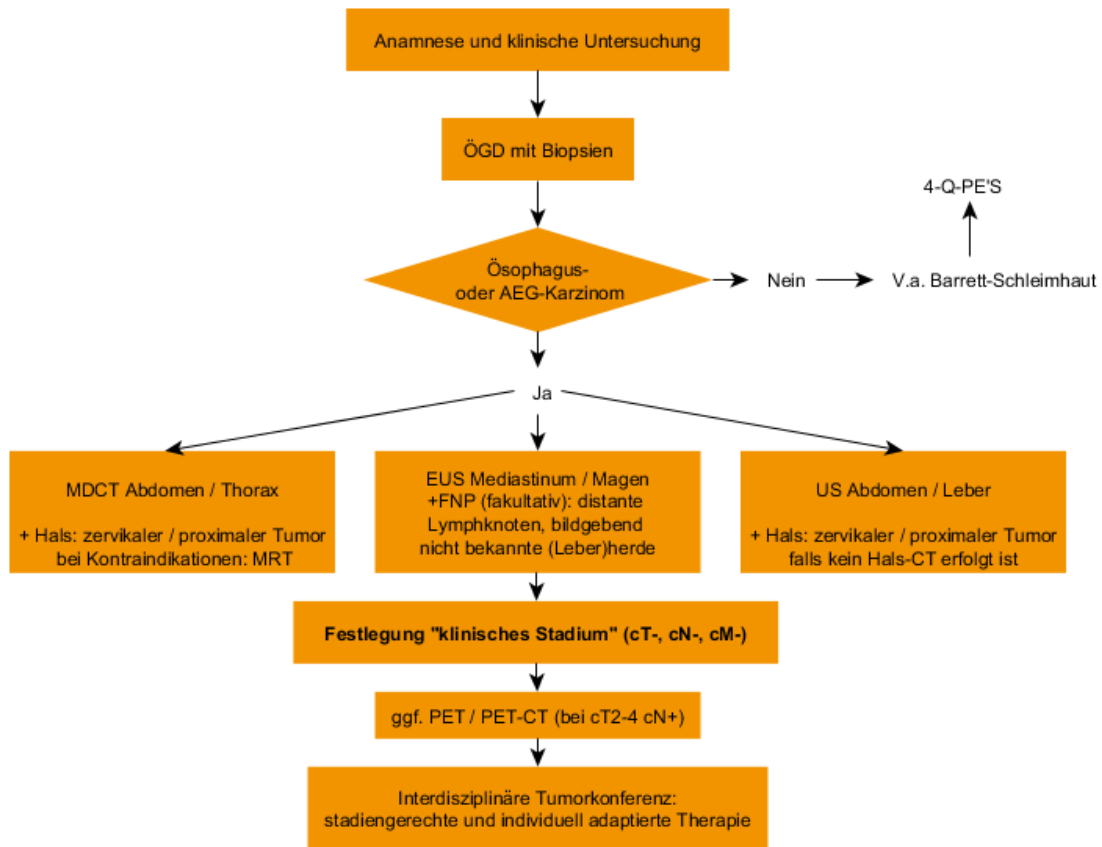
Eine weitere wichtige Untersuchung stellt die endoskopische Sonographie dar (EUS, endoskopischer Ultraschall). Hierbei kann vor allem eine Aussage über die prognostisch wichtige Tumoreindringtiefe gestellt werden. Dies ist auch essentiell für das Staging der Tumorerkrankung. Dieses präoperative Staging mittels EUS und er damit verbundenen Therapieentscheidung führten zu einer Reduktion der Mortalität um 42,1%. Auch das rezidivfreie Überleben konnte hierdurch deutlich verbessert werden (38). Eine weitere Studie von Puli et al. konnten jedoch in einer Meta-Analyse zeigen, dass die EUS bei den Tumorstadien T1 und T2 ungenauer ist als bei den fortgeschrittenen Tumorstadien T3 und T4 (39). Die EUS kann jedoch nicht nur eine Aussage über die Tumoreindringtiefe treffen, sondern auch regionäre Lymphknoten Metastasen aufdecken (40). Die Verwendung von EUS- gesteuerter Feinnadelbiopsie kann die Staging Genauigkeit des nodalen Status erhöhen. Dies zeigt sich vor allem bei kleinkurvaturseitigen, abdominalen Lymphknoten (39).

Zur Komplettierung der Diagnostik und des Stagings, vor allem zur Detektion von Fernmetastasen sollten noch weitere radiologische Untersuchungen durchgeführt werden. Hierzu zählen vor allem die Computertomographie (CT) sowie die abdominelle Ultraschall Untersuchung. Bei letzterem können vor allem hepatische Filiae diagnostiziert werden. Auch eine diagnostische Laparoskopie kann durchgeführt werden um kleinere peritoneale Metastasenherde zu detektieren.

Die Leitliniengruppe ist der Meinung, dass die Limitation der einzelnen Untersuchungen durch eine sinnvolle Kombination mehrerer diagnostischer Möglichkeiten zu einer guten präoperativen, klinischen Diagnostik führt (28).



Die folgende Abbildung zeigt das schematische Vorgehen zum Staging eines Ösophaguskarzinoms.



Abkürzungen:

AEG = Karzinome des gastro-ösophagealen Übergangs (adenocarcinoma of esophagogastric junction);

CT = Computertomographie; EUS = endoskopischer Ultraschall; FNP = Feinnadel Biopsie; MDCT = Multi-detector Computed Tomography;

MRT = Magnetresonanztomographie; ÖGD = Ösophagogastrroduodenoskopie; PET = Positronen-Emissions-Tomographie;

US = Ultraschall; 4-Q-PE'S = 4- Quadranten Probeexzisionen

**Abbildung 4: Algorithmus zum Staging des Ösophaguskarzinoms**

(Darstellung nach aktueller Leitlinienversion (28))

### 5.2.5 Therapie

Nach der Diagnostik und dem klinischen Staging des Ösophaguskarzinomes, erfolgt ein stadiengerechtes Therapieschema. Dieses sollte in einer interdisziplinären Tumorkonferenz gemeinsam als Einzelfallentscheidung getroffen werden. Die Therapie eines Ösophaguskarzinoms stellt sich immer als multimodale Therapie dar. Bei der Entscheidung sollte vor allem auch der Allgemeinzustand, die Begleiterkrankungen, die Compliance und der individuelle Patientenwunsch berücksichtigt werden. Ein allgemeines Therapieziel sollte neben der vollständigen Tumorentfernung auch ein hohes Maß an Lebensqualität, ein möglichst hohes Langzeitüberleben, sowie eine lange Rezidiv Freiheit sein (41).

Das therapeutische Ziel der radikalen (R0; R=Residualtumor) Resektion kann operativ durch eine Ösophagektomie erreicht werden. Neben dieser operativen Therapie kann bei Tumoren mit einer niedrigen Eindringtiefe (maximal T1, N0, M0) alternativ auch eine endoskopische En-bloc Resektion erfolgen. Die Voraussetzungen einer solchen endoskopischen Resektion ist ein Tumor im Stadium T1a, eine maximale Größe von unter 20mm, keine Gefäßinvasion, keine Ulzerationen und keine Invasion von Lymphgefäßen und Venen, und ein Grading bis maximal G2(25, 42). Stellt sich hierbei jedoch heraus, dass keine R0-Resektion erfolgt ist, soll anschließend dann eine radikale Ösophagektomie erfolgen. War die endoskopische Therapie erfolgreich, so ist es ratsam eine festgelegtes Schema der Nachsorgeuntersuchungen zu verfolgen: Anfangs alle 3 Monate, dann halbjährlich und im Anschluss jährliche Untersuchungen(28).

Ab einem klinischen Stadium von T2 und ohne Nachweis von Fernmetastasen spricht man von einem lokal fortgeschrittenen Tumor, hierbei sollte eine Indikation zur operativen Therapie gestellt werden. Aktuelle Studien zeigten, dass eine Vorbehandlung des lokal fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinoms mit einer neoadjuvanten Chemoradiotherapie einen Überlebensvorteil bietet. Eine Studie aus dem Jahr 2009 von Allum, W.H. et al. zeigte, dass bei Vorbehandlung mit einer präoperativen Chemoradiotherapie die 5-Jahres Überlebensrate 6% höher war, als bei den Patienten, die nur eine operative Resektion erhalten haben (43). In einer weiteren Studie von Metzger et al. zeigte sich, dass Patienten mit einem Tumor im Stadium cT2 N0 und einer alleinigen Operation eine 5-Jahres Überlebensrate von 62% haben.

Im Stadium T2 mit positivem Lymphknotenstatus N1 sogar nur noch eine Überlebensrate von 24% aufwiesen (44). In einer randomisierten, kontrollierten Studie aus den Niederlanden von Shapiro, J et al. stellte sich heraus, dass Patienten mit lokal fortgeschrittenen Tumoren, also cT3-cT4 ohne Fernmetastasen mit einer neoadjuvanten Chemoradiotherapie und anschließender Operation ein ca. 16 Monate längeres Überleben aufwies als die Patienten, die nur eine Operation erhalten haben. Es zeigte sich, dass bei einem resektablen Plattenepithelkarzinom eine neoadjuvante kombinierte Radiochemotherapie anzuraten ist (45).

Neben der neoadjuvanten kombinierten Chemoradiotherapie, kann auch eine perioperative Chemotherapie angewandt werden. Es zeigte sich, dass insbesondere bei lokal fortgeschrittenen, jedoch resektablen Adenokarzinomen die perioperative Chemotherapie nach dem FLOT Protokoll eine gute Prognose liefert (46, 47). Eine Studie von Sjöquist et. al zeigte hier keinen signifikanten Unterschied, während Burmeister et al. eine Überlegenheit der kombinierten Chemoradiotherapie aufzeigte (48, 49). Das gängige Therapiekonzept bei Adenokarzinomen ist eine perioperative Chemotherapie, also sowohl präoperativ als auch postoperativ, hat sich bewährt. Sowohl in der FNCLCC-Studie (Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer) von Ychou M et al., als auch in der MAGIC-Studie (Medical Research Council adjuvant gastric infusional Chemotherapy) von Cunningham D et al., zeigte sich für dieses Vorgehen ein signifikanter Überlebensvorteil (4, 50). Aktuell läuft eine multizentrische, randomisiert kontrollierte Studie, welche die Prozeduren nach FLOT mit dem CROSS Protokoll vergleicht. Die sogenannte ESOPEC Studie, eingeschlossen wurden hier Patienten mit lokal fortgeschrittenen, resektablen Adenokarzinomen des Ösophagus und des ösophagogastralen Übergangs (51).

Bei Plattenepithelkarzinomen hingegen zeigte sich ein alleiniger positiver Vorteil bei einer kombinierten Chemoradiotherapie. Einige Chemotherapeutika unter anderem Paclitaxel, Cisplatin, Fluorouracil, Carboplatin und Cetuximab zeigten in mehreren Studien einen sensiblen Effekt auf eine zusätzliche Bestrahlung (52, 53). Auch in der niederländischen CROSS-Studie (chemoradiotherapy for oesophageal cancer followed by Surgery Study Group) konnte diese Vorgehensweise eine Steigerung des Gesamtüberlebens aufzeigen (54).

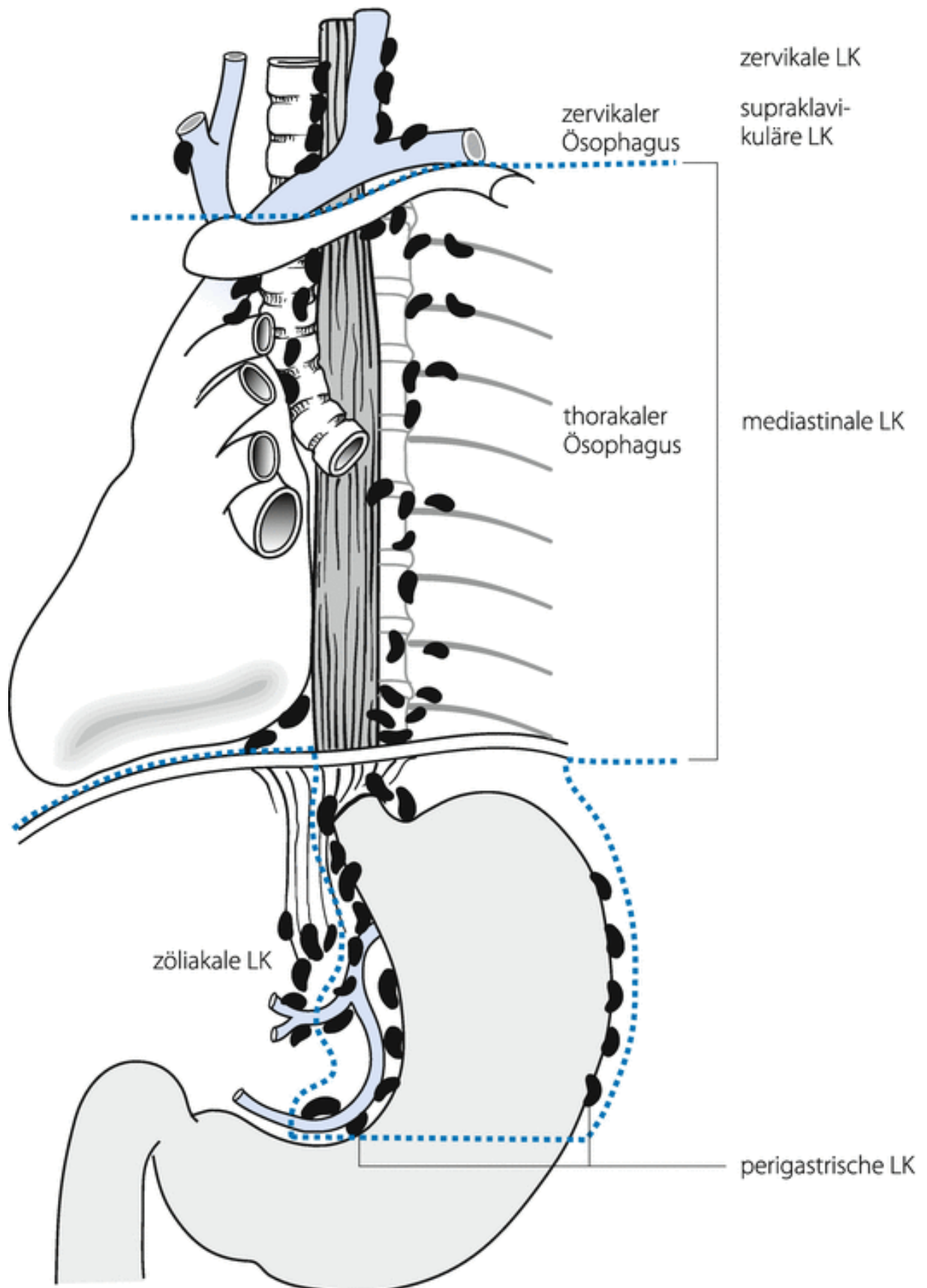
Zusätzlich kann man bei Tumoren die eine Überexpression des HER 2-Gens aufweisen die Wirksamkeit der Chemotherapie durch eine antikörperbasierte Zusatztherapie mit Trastuzumab erhöhen (55)

Eine inoperable Situation kann sich bei Patienten ergeben mit weit fortgeschrittenen Tumoren im Stadium T4b, einer Fernmetastasierung, einer negativen Risikoanalyse in Bezug auf eine Operation, oder dem Befall des Tracheobronchialsystems. In solchen Situationen kommt ein palliativer Therapieansatz in Frage. Das Ösophaguskarzinom metastasiert primär lymphogen, in einem fortgeschrittenen Stadium kommen jedoch auch hämatogene Streuung der Tumorzellen vor. Hierbei sind vorwiegend Leber und Lunge betroffen, in weiter fortgeschrittenen Tumoren kommt es dann zu einem ösären Befall.

## 5.3 Ösophagektomie

### 5.3.1 Operative Verfahren

Bei einem kurativen Ansatz des Ösophaguskarzinoms ist die operative Entfernung eines Teiles (Ösophagusresektion) oder des gesamten Ösophagus (Ösophagektomie) die Therapie der Wahl. Gängiges Ziel hierbei ist die R0-Resektion mit einer Zweifeld-Lymphadenektomie (LAD). Die zwei Felder beschreiben hierbei die abdominalen und thorakalen Lymphknotenregionen. Weiterhin kann bei höher lokalisierten Tumoren noch eine Dreifeld-Lymphadenektomie (3-Feld-LAD) durchgeführt werden, hierbei werden noch zusätzlich die Lymphknoten des Halses mitentfernt (56). In der nachfolgenden Abbildung sind diese 3 Lymphknotenfelder dargestellt.



**Abbildung 5: Lymphknoten des Ösophagus und Magen**

(nach Stöver I., Feyer P. (2018) Ösophaguskarzinom. In: Praxismaterial Strahlentherapie.(57))

Derartige Operationen zählen zu den aufwendigsten und komplexesten Operationen der Viszeralchirurgie und bedürfen einer guten Vorbereitung und Erfahrung des behandelnden Teams. Eine Studie von Begg C.B. et al. zeigte, dass gerade bei großen onkologischen Operation die postoperative Mortalität in großen Zentren signifikant niedriger ist, als in kleineren Zentren. Bei Ösophagektomien ist die Mortalität in kleinen Zentren bei 17,3%, im Vergleich dazu liegt die Mortalität in großen Zentren bei 3,4% (58). Neben der Erfahrung der Operateure in großen Zentren, spielt auch das Komplikationsmanagement eine Rolle im Hinblick auf die niedrigere Mortalität in großen Zentren. Patienten ist deswegen anzuraten diese Operation in Zentren durchführen zu lassen, welche eine hohe Fallzahl diesbezüglich aufweist (59).

Die präoperativen Vorbereitungen basieren auf einer Risikoanalyse des Patienten für eine solche komplexe Operation. Wichtige Einflussfaktoren sind hier neben dem Alter und dem Allgemeinzustand auch der Ernährungszustand und relevante kardiologische und pulmonologische Vorerkrankungen. Das Risikoprofil des Patienten korreliert hier mit den verschiedenen Entitäten des Ösophaguskarzinoms. Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom weisen durch ihren Alkohol- und Nikotinabusus zumeist respiratorische und hepatische Dysfunktionen auf; in der Folge dann einen durch Malnutrition bedingten reduzierten Allgemein- und Ernährungszustand. Während Patienten mit einem Adenokarzinom, zumeist durch ihren adipösen Habitus, tendenziell mehr kardiovaskuläre und renale Dysfunktionen aufweisen (60).

Wurde der Patient präoperativ neoadjuvant oder im Rahmen eines perioperativen Protokolls therapiert, so sollte eine mehrwöchige Behandlungspause eingelegt werden, bevor man operiert. Etwaige Inflammationen und Ödeme durch die Vorbehandlung können sich so zurückentwickeln. Hierdurch minimiert man das Risiko einer Wundheilungsstörung und Anastomoseninsuffizienzen (61).

Die Ösophagusresektion ist zumeist ein Eingriff, bei dem zwei Körperhöhlen eröffnet werden. Bei dem abdominalen Zugang unterscheidet man entweder eine offene Laparotomie oder eine minimalinvasive Laparoskopie. Der Eingriff im Abdomen dient der Vorbereitung des verwendeten Interponats und einer Entfernung der abdominalen Lymphknoten. Im thorakalen Teil wiederum erfolgt die eigentliche Entfernung des malignen Gewebes, die Wiederherstellung der Passage durch das Interponat und eine weitere Lymphknotenentfernung.

Der Zugang in den Thorax kann ebenfalls entweder offen über eine Thorakotomie oder minimalinvasiv durch eine Thorakoskopie erreicht werden. Neuerdings stehen robotische Verfahren als Alternative zur klassischen minimalinvasiven Methode zur Verfügung.

Die verschiedenen Operationsverfahren unterscheiden sich hauptsächlich anhand des Zugangswegs: Man kann hierbei vier unterschiedliche Methoden hervorheben.

Zum einen das rein offene Verfahren, bei dem sowohl im Abdomen als auch im Thorax offen operiert wird. Weiterhin gibt es die Hybrid Variante, hierbei wird im Abdomen minimalinvasiv durch eine Laparoskopie operiert, während der Zugang im Thorax durch eine Thorakotomie erfolgt. Die MIE (minimally invasive Esophagectomy) stellt hier die rein minimalinvasive Variante dar. Hierbei wird sowohl laparoskopisch als auch thorakoskopisch operiert. In den letzten Jahren hat sich dann als vierte Variante noch die RAMIE (robot-assisted minimally invasive Esophagectomy) etabliert. Dies ist ebenfalls eine rein minimalinvasive Methode. Hierbei wird der Operateur jedoch durch einen Operationsroboter unterstützt. In der Literatur werden die Vor- und Nachteile dieser vier Methoden kontrovers diskutiert (62).

### *5.3.2 Offenes Verfahren*

Das konventionelle offene Verfahren für die Ösophagusresektion wird üblicherweise durch drei verschiedene Methoden durchgeführt. Allen gemein ist ein abdomineller Zugang zur Vorbereitung des Interponats und der abdominalen Lymphknotenresektion, sowie die en-bloc Resektion. Zum einen wird darüber hinaus ein thorakaler Zugang über eine rechtsseitige Thorakotomie durchgeführt. Hierbei wird die Anastomose hochintrathorakal angelegt. Dieses Verfahren nach Ivor-Lewis sorgt für eine ausreichende thorakale Lymphknoten Ausräumung (56). Bei proximal gelegenen Tumoren empfiehlt sich die Methode nach Mc-Keown, hierbei erfolgt ein triinzisionaler Zugang. Neben dem abdominalen, sowie thorakalen Inzisionen, erfolgt eine weitere Inzision am Hals linksseitig entlang des Musculus sternocleidomastoideus. Hierbei wird die Anastomose cervical angelegt und darüber hinaus noch die zervikalen Lymphknoten entfernt werden (Drei-Feld Lymphadenektomie) (63). Eine Studie belegte dem Mc Keown eine geringere Anzahl an lokoregionären Rezidiven (64). Bei der dritten Methode wird auf einen thorakalen Zugang verzichtet.

Die thorakale Präparation erfolgt stumpf über einen transhiatalen Zugang. Somit ist eine 3-Feld Lymphadenektomie nicht möglich, da es lediglich einen abdominalen und

zervikalen Zugang gibt. Dieses Verfahren wird kontrovers diskutiert, da eine vollständige thorakale Lymphknotenausräumung nicht gewährleistet werden kann (65). Anzuwenden ist diese Methode jedoch nur bei sehr distal gelegenen Tumoren. Bei pulmonal vorbelasteten Patienten bietet diese Methode jedoch durchaus Vorteile, da hierbei auf eine einseitige Lungenventilation während der Operation verzichtet werden kann, jedoch ist hier mit einer geringeren onkologischen Radikalität zu rechnen.

Zur Reduktion des möglichen Operationsrisikos können diese Verfahren auch minimalinvasiv durchgeführt werden. Mehrere Studien belegen hier einen Vorteil bei gleichbleibendem therapeutischem Erfolg (66-68).

### *5.3.3 Hybrid-Technik (HMIE)*

Das Hybrid Verfahren beschreibt eine Kombination aus konservativ offenem Vorgehen und minimalinvasiver Methode. Hierbei sind verschiedene Kombinationen möglich, jedoch ist die gängigste eine minimalinvasive Operation des abdominalen Teiles, kombiniert mit einem offenen Verfahren im Thorax. Mit dieser Methode versucht man die Vorteile beider Methoden zu kombinieren. Durch ein laparoskopisches Vorgehen im Abdomen wird das Operationsrisiko hinsichtlich postoperativer Infektionen und Schmerzen reduziert (69). Kombiniert mit dem offenen Verfahren im Thorax wird dennoch eine ausreichend sichere Anastomosenanlage gewährt. Ein thorakoskopisches Verfahren ist technisch anspruchsvoll und birgt das Risiko einer Anastomoseninsuffizienz. Die Rigidität im Thorax erschwert die Operationsbedingungen (70).

Studien konnten dieser Methode belegen, dass sie zu einer Reduktion respiratorischer Komplikation bei gleichbleibendem therapeutischem Erfolg, sowie einer sicheren Anastomosenanlage bietet. Briez et al. verglichen in ihrer Studie das Hybrid Verfahren mit dem rein offenen Vorgehen im Hinblick auf das 30-Tage Überleben und pulmonalen Komplikationen. Hierbei speziell das ARDS, die Pneumonie und postoperative Atelektasen. Bezogen auf diese Komplikationen konnte ein signifikanter Vorteil beim Hybrid Verfahren gezeigt werden.

Bezüglich der Gesamtmortalität stellte man deutliche Unterschiede fest. Das HMIE zeigte hier eine Mortalität von 7,2%, verglichen mit 47,5% bei den offenen Verfahren. Jedoch kein Unterschied wurde bei der Rate der R0-Resektionen, sowie der Anzahl der resezierten Lymphknoten aufgezeigt(71).



Zusammenfassend zeigten mehrere Studien, dass das Hybrid Verfahren deutliche Vorteile in Bezug auf schwere postoperative Komplikationen bietet(71). Hierbei vor allem eine kürzeren Krankenhaus-/Intensivstation Aufenthalt, weniger schwere pulmonale Komplikationen, sowie deutlich geringere Sterblichkeit. Nachteile des Hybrid-Verfahren zeigte Glatz et al. auf. Hierbei kam es bei 23% der Patienten mit einer HMIE zu einer Magentleerungsstörung. Bei den offenen Verfahren kam es lediglich bei 10% zu solchen Gastroparesen (72).

#### *5.3.4 Minimalinvasive Ösophagektomie (MIE)*

Als Weiterentwicklung der Hybrid Verfahren etablierte sich in den letzten Jahren die total Minimalinvasive Ösophagektomie. Hierbei werden sowohl der abdominelle teil als auch der thorakale Teil über eine endoskopische Übertragung auf einen OP-Monitor durchgeführt. Diese Technik soll die Nachteile eines offenen Verfahrens verbessern. Jedoch verlangt diese Methode eine ausreichende Erfahrung und Kenntnis des Operateurs, da dieses technisch anspruchsvoller ist als ein konservatives Vorgehen (73). Der Operateur hat hierbei lediglich eine limitierte Sicht auf den Operationssitus, sowie fehlendes haptisches Feedback. Auch die Freiheitsgrade der Beweglichkeit der Instrumente ist hier deutlich eingeschränkt (68, 74).

Über kleine, wenige Millimeter große Inzisionen werden Trokare in den Patienten platziert. Über diese werden sowohl die Kamera als auch die Arbeitstrokare eingeführt. Zum Platzgewinn im Abdomen wird dieser mit Kohlendioxid insuffliert und somit aufgebläht. Die Ösophagusresektion, mit nachfolgender Rekonstruktion der Passage, kann sowohl nach Ivor-Lewis als auch nach Mc-Keown durchgeführt werden.

Dieses minimalinvasive Verfahren sorgt für eine Minimierung des Operationstraumas. Auch die kleinen Inzisionen sorgen für eine deutliche Reduktion des Risikos einer postoperativen Infektion. Die Eintrittspforte für pathogene Keime wird so minimiert. In mehreren Studien konnte so nachgewiesen werden, dass der totale minimalinvasive Ansatz für eine Ösophagusresektion viele Vorteile bietet. Die Rate an pulmonalen Komplikationen verringerte sich, folglich verkürzte sich auch die Rekonvaleszenz der Patienten (75, 76).

Die ausreichende Erfahrung des Operateurs wird letztlich nur an spezialisierten Zentren gewährleistet. Eine große Studie aus den USA von Fuchs et al. mit einem Patientenkollektiv von über 23.000 Patienten verglich die Mortalitätsrate ösophagusresezierter Patienten in Zentren verschiedener Größe. Dies bezog sich hauptsächlich auf die jährliche Fallzahl an operierten Ösophaguskarzinom Patienten. Das Ergebnis zeigte eine deutliche Mortalitätsreduktion an großen Zentren (4,01%) im Vergleich zu kleineren Zentren (11,4%) (75).

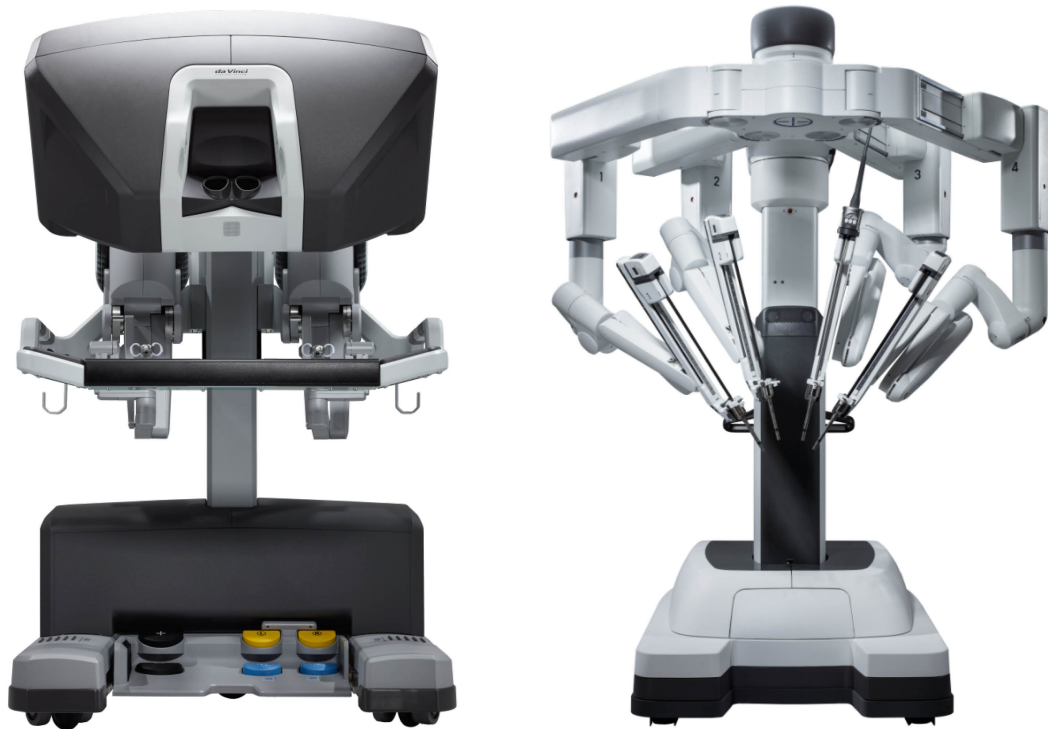
#### *5.3.5 Roboterassistierte minimal-invasive Ösophagektomie (RAMIE)*

Die roboterassistierte Ösophagektomie wurde erstmals 2003 angewandt. Sie stellt eine Weiterentwicklung der bisherigen Minimalinvasiven Methode dar. Bisherige Limitierungen der MIE sollen hierdurch kompensiert werden.

Es etablierte sich das da Vinci© System vom kalifornischen Unternehmen Intuitive Surgical©. Dieses Unternehmen liefert das einzige zugelassene Robotersystem für chirurgische Therapien und nimmt somit eine Monopolstellung ein (77).

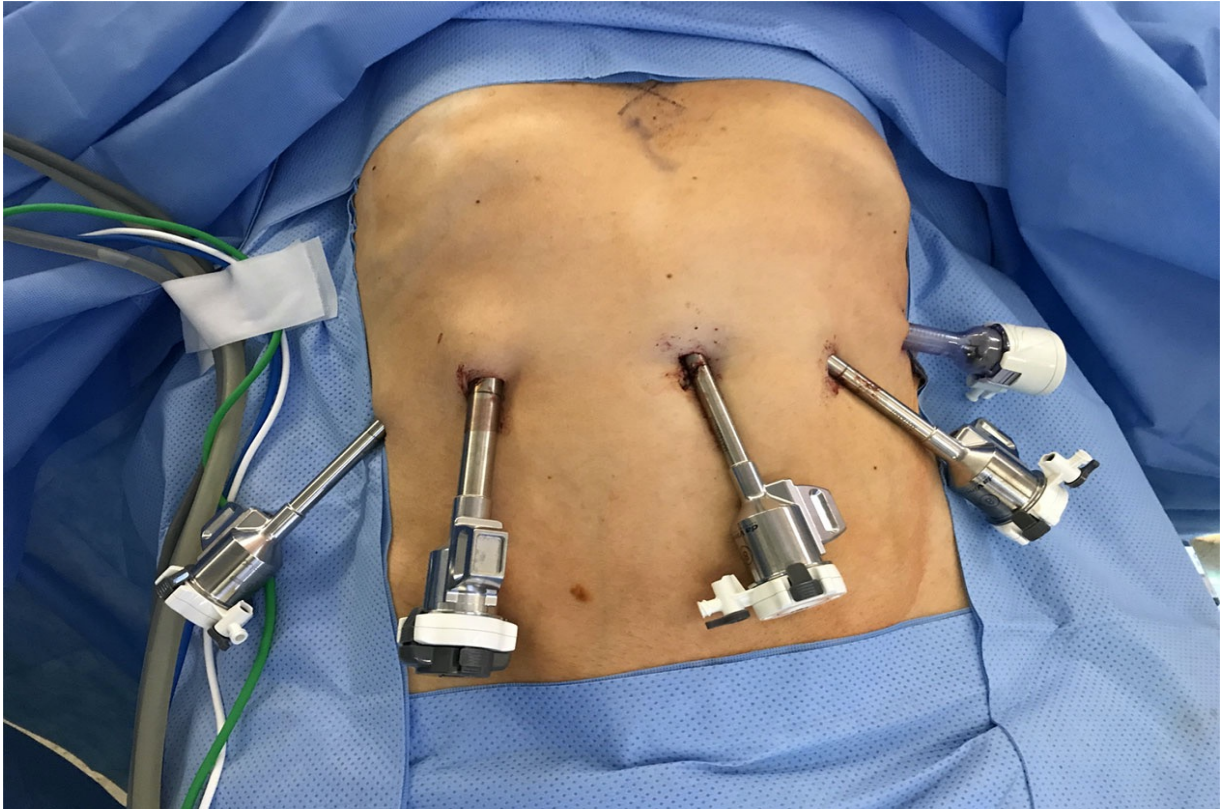
Der Operateur steuert den Roboter über eine Steuerungskonsole. Hierbei können drei der vier Arme mit verschiedenen Instrumenten bestückt werden und getrennt voneinander vom Operateur gesteuert werden. Der vierte Arm des Roboters steuert die hochauflösende 3-D Kamera, die der Chirurg mit einem Fußschalter bedienen kann. Die Kamera bietet eine dreidimensionale Optik mit bis zu 10-facher Vergrößerung. Bei der herkömmlichen MIE Technik wird die Kamera vom Assistenten per Hand gesteuert, dies führt vielfach zu Verzerrungen im OP-Bild.

Die Arme mit den Arbeitsinstrumenten verfügen über sieben Freiheitsgrade und einer 360 Grad Drehung. Zudem eliminiert der Roboter den physiologischen Tremor des Chirurgen. Dies verstärkt sich vor allem in der MIE durch eine Ermüdung der Arme bei langandauernden Operationen. All dies ermöglicht ein sehr präzises Arbeiten.



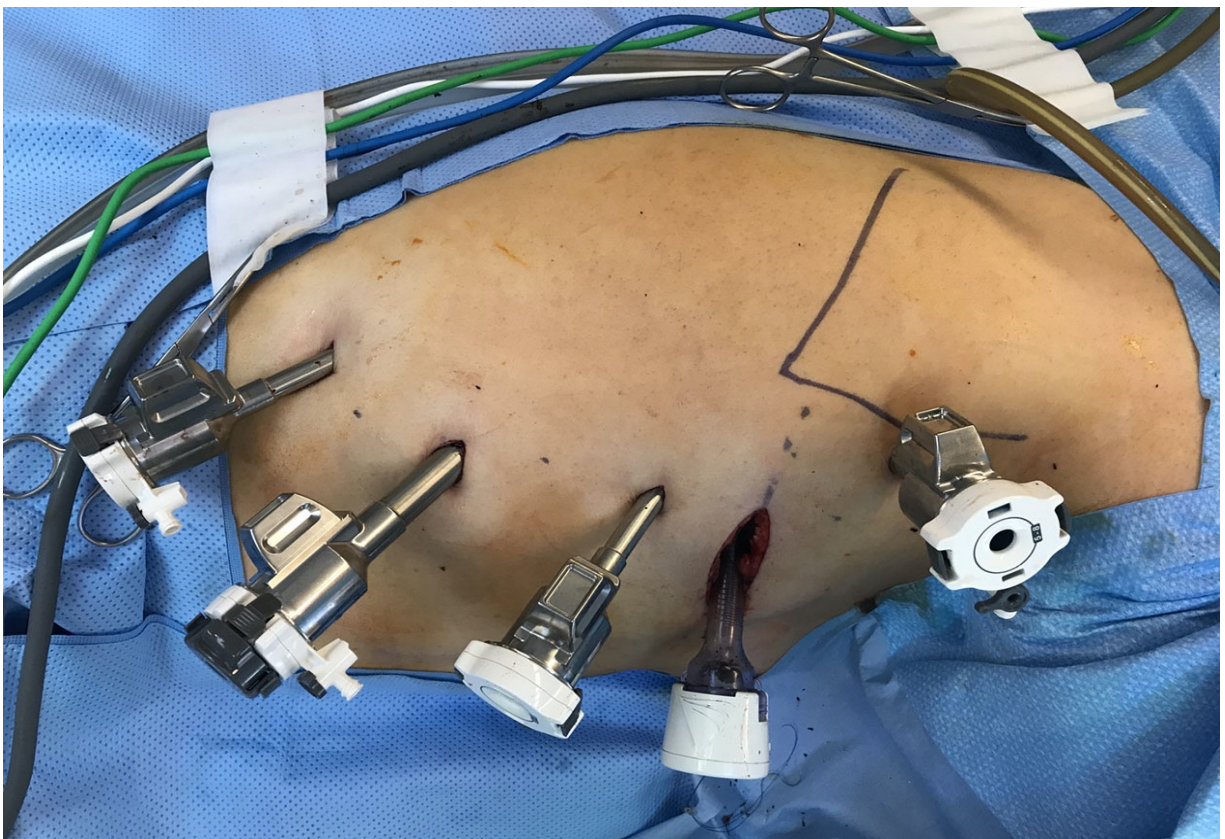
**Abbildung 6: Moderner Operationsroboter mit Steuerungskonsole**  
(Abbildung nach Intuitive Surgical© (2017))

Die Roboterarme werden ähnlich wie bei dem MIE Verfahren über Trokare in den Patienten platziert. Im abdominalen Teil erfolgt die Platzierung entlang einer horizontalen Linie auf Höhe des Nabels oder darüber. Zusätzlich zu den 4 Trokaren des Roboters wird noch ein zusätzlicher Hilfs Trokar für den Assistenten linkslateral platziert. Im thorakalen Teil wird der Patient in Linksseitenlage gedreht, hierbei erfolgt die Trokarplatzierung entlang der vorderen und der hinteren Axillarlinie auf Höhe des 4. Interkostalraumes bis zum 10. Interkostalraum (6). Die genaue Anordnung der Trokare wird in nachfolgender Abbildung gezeigt.



**Abbildung 7: Trokarplatzierung im Abdomen**

(Abbildung nach Grimminger PP et al. (6))



**Abbildung 8: Trokarplatzierung im Thorax**

(Abbildung nach Grimminger PP et al. (6))

Der robotische Ansatz verbindet die Vorteile eines minimalinvasiven Verfahrens mit der Verbesserung der Angulation der Geräte, was eher dem offenen Verfahren entspricht. Der Nutzen der robotisch assistierten minimalinvasiven Ösophagektomie wird kontrovers diskutiert. Negative Aspekte hierfür sind die hohen Anschaffungskosten sowie Unterhaltungskosten eines solchen Robotersystems. Zudem bedarf es einer langen Lernkurve des Operateurs, um diese Technik risikofrei auf hohem Niveau anbieten zu können. Studien zufolge gibt es noch keinen klaren Vorteil der Robotik in Bezug auf das postoperative Ergebnis sowie des Operationsrisikos im Vergleich zur MIE Technik. Jedoch bietet die Robotik hier auch keine Nachteile (78). In einer monozentrischen, randomisiert, kontrollierten Studie aus den Niederlanden, wurde die robotisch assistierte Ösophagektomie mit der offenen transthorakalen Ösophagektomie verglichen. Postoperative Komplikationen, Mortalität, Blutverlust, kardiale und respiratorische Komplikationen zeigten sich signifikant niedriger in der robotischen Gruppe als in dem offen transthorakalen Verfahren. Das Auftreten von postoperativen Komplikationen war bei der offenen Gruppe bei 80%, hingegen bei den robotisch assistierten nur bei 59% (79).

#### *5.3.6 Rekonstruktion und Anastomose*

In diesem Abschnitt wird das gängige operative Verfahren der Ösophagusresektion mit einem Schlauchmagenhochzug und einer hoch-intrathorakalen Anastomose nach Ivor-Lewis beschrieben. Der abdominelle Teil beginnt mit einer Präparation des rechten Zwerchfellschenkels. Im Anschluss erfolgt die Präparation des Magens, zur Längengewinnung wird hier das Kocher-Manöver angewandt. Hierbei wird das Duodenum rechtsseitig mobilisiert und von fetalen Verwachsungen gelöst. Dadurch kann ein Streckengewinn von ca. 6-7cm erreicht werden. Nun wird weiter entlang der großen Krümmung der Magen gelöst, bis linksseitig der linke Zwerchfellschenkel präpariert wird. Hierbei muss vor allem auf die Schonung der Arteria Gastroepiploica geachtet werden. Dieses Gefäß sichert die gute Vaskularisierung des Interponats. Der Magen wird im Anschluss entlang der kleinen Krümmung mit einem linearen Stapler zu einem Schlauch geformt. Zuletzt werden alle abdominellen Lymphknotenstationen des Ösophagus und Magens entfernt.

In einem zweiten Teil der Operation wird der Patient auf die linke Seite gedreht und ein Zugang in den Thorax geschaffen.

Im Thorax folgt eine Präparation des Ösophagus und eine Lymphknotenentfernung entlang des Ösophagus, der Trachea und der Aorta. Hierbei muss vor allem auf die Schonung der großen Gefäße, sowie der umliegenden Organe geachtet werden. Auch eine Verletzung des Ductus thoracicus würde zu einer schwerwiegenden postoperativen Komplikation, dem Chylothorax führen, jedoch wird der Ductus thoracicus standardmäßig, kontrolliert abgesetzt. Nachfolgend wird der Ösophagus reseziert und das vorbereitete Interponat aus dem Abdomen oralwärts verlagert. Die Anastomose des Interponats mit dem Ösophagusstumpf erfolgt mit einer End-zu-Seit Anastomose, indem das Hohlorgan seitlich eröffnet und hier ein Circular Stapler eingeführt wird (6). Der Circular Stapler ist ein rundliches Klammernahtgerät, welches nach auslösen durch eine zweireihige Klammernahtreihe die Anastomose herstellt. Intraoperativ kann die Anastomose noch durch einige Entlastungsnähte von Spannung befreit werden (74).

Eine schwerwiegende Komplikation stellt bei dieser Operation die Anastomoseninsuffizienz dar. Eine Leckage der Anastomose kann zu gravierenden Folgen wie einer Mediastinitis oder Sepsis mit nachfolgendem Multiorganversagen führen. Diese Komplikation erhöht drastisch die Letalität des Patienten (80).

Die einzigen vom Chirurgen beeinflussbaren Faktoren zur Eindämmung des Risikos einer Anastomoseninsuffizienz sind die folgenden; Zum einen sollte eine gute Vaskularisierung des Interponats geschaffen werden, zum anderen sollte die Anastomose spannungsfrei zum Liegen kommen (81).

Ist aufgrund von Vorerkrankung oder Voroperation das Mageninterponat nicht zu verwenden, muss der Chirurg auf ein alternatives Rekonstruktionsorgan zurückgreifen. Hierbei kann alternativ ein Koloninterponat verwendet werden. Eine erhöhte Rate an intraoperativen Komplikationen hinsichtlich einer perioperativen Entscheidungsänderung des zu verwendeten Interponats ist laut einer Kölner Studie eher selten (82). Jedoch sollte vor einer geplanten Koloninterposition eine Koloskopie zum Ausschluss von Zweitmalignomen erfolgen. Ein Nachteil des Kolons als Interponat stellt die schlechtere Vaskularisierung dar. Die anatomischen Gegebenheiten des Gefäßstiels und der Randarkade führen oftmals zu einem Abknicken dieser und somit einer Verschlechterung der Gefäßversorgung. Diese Minderperfusion kann zu Heilungsstörungen bis hin zur Transplantatsnekrose im Bereich der Anastomose und somit zu einer Anastomoseninsuffizienz führen (83).

## 6 Methodik und Patientenkollektiv

### 6.1 Methodik

#### 6.1.1 Datenerhebung

Die vorliegenden Daten wurden retrospektiv erhoben. Diese wurden mithilfe des klinischen Informationssystems SAP/730 (©SAP 1993-2013) erfasst und im Patientenorganizer IS-H\*MED aufgeführt. Alle behandlungsrelevanten Dokumente wurden gesichtet und in einer allgemeinen Datenbank zusammengetragen. Hierbei wurden sowohl alle internen als auch externen Dokumente berücksichtigt. Bei den meisten Fällen in den Jahren von 2008 bis 2010 ist der Großteil wichtiger Dokumente nicht digitalisiert und somit nicht im klinischen Informationssystem zu finden. Diese Dokumente wurden aus dem Archiv als Papierakten angefordert und gesichtet. Die erforderlichen Daten wurden extrahiert und in die Datenbank nachgetragen.

Die Datenbank wurde mithilfe des Statistik- und Analyseprogramms SPSS Version 24 (©IBM SPSS Statistics) erstellt und wie folgt kategorisiert.

- Stammdaten:  
Es wurden Stammdaten wie Klinikinterne Patienten-ID, Name, Vorname, Geburtsdatum, Geschlecht, Alter zum Zeitpunkt der OP, Größe, Gewicht, sowie der BMI erfasst und teilweise berechnet.
- Zustand des Patienten:  
Hier wurden Daten zum Zustand des Patienten unmittelbar vor der Operation erhoben. Diesbezüglich wurde die international verbreitete ASA-Klassifikation nach Saklad, Taylor und Rovenstein verwendet, sowie die relevantesten Vorerkrankungen des Patienten in Gruppen kategorisiert und erfasst. Folgende Gruppen wurden hierbei erstellt: Vorerkrankungen der Lunge, des Herzen oder des Gefäßsystems, Neurologische Vorerkrankungen, andere Tumorerkrankungen, sowie vorherige Bauchoperationen.

- Operation:

Hier wurden Art und Typ der durchgeführten Operation, die Dauer der OP, die Lagerung des Patienten und der chirurgische Zugangsweg sowohl im abdominalen Teil, als auch im thorakalen Teil der OP erfasst. Des Weiteren wurde das verwendete Interponat zur Rekonstruktion des Ösophagus erfasst, sowie Art und Typ der dabei eingesetzten Anastomose Technik zwischen Interponat und Ösophagusstumpf. Die Anastomose wurde wie folgt kategorisiert: Lokalisation der Anastomose, verwendeter Circular Stapler mit entsprechendem Durchmesser, sowie alternativ die handgenähte Anastomose. Zur Erhebung dieser Daten wurde hauptsächlich der Operationsbericht des verantwortlichen Operateurs gesichtet, sowie teilweise das von den Operationstechnischen Assistenten ausgefüllte Protokoll über die verwendeten Operationsmaterialien.

- Tumor

In dieser Gruppe wurde die Tumorerkrankung klassifiziert und erfasst. Kategorisiert wurde der Tumor in den histologischen Typ und der Lokalisation des Tumors. Aus verschiedenen radiologischen Berichten, sowie Protokollen aus den interdisziplinären Tumorbesprechungen wurde das präoperative Staging des Tumors zusammengetragen und nach der TNM Klassifikation kategorisiert. Anhand des Berichtes der pathologischen Untersuchung des operativ entfernten Ösophaguspräparates konnte dann noch das postoperative Staging des Tumors erfasst werden.

Des Weiteren wurde aus dem Protokoll der interdisziplinären Tumorbesprechung eine gegebenenfalls durchgeführte Vorbehandlung des Tumors erfasst. Die Neoadjuvante Therapie wurde in drei Gruppen klassifiziert: Alleinige Radiotherapie, Chemotherapie sowie die Kombination aus Chemo und Radiotherapie. Zudem wurde erfasst welche Chemotherapeutika verwendet wurden und wie hoch die gegebenenfalls eingesetzte Strahlendosis war. Diese Informationen sind jedoch teilweise nicht vollständig dokumentiert.

- Komplikationen

In dieser Gruppe wurden sowohl die intraoperativen Komplikationen als auch die postoperativen Komplikationen erfasst. Zusätzlich wurde die Dauer des stationären Aufenthaltes, sowie die Dauer der intensivmedizinischen Therapie ermittelt.



Bei den intraoperativen Komplikationen wurde das Auftreten und eine eventuelle Konversion des Operationszugangs erhoben.

Zu den postoperativen Komplikationen wurden nur alle Komplikationen erfasst, die im Rahmen des unmittelbaren postoperativen Krankenhausaufenthaltes auftraten. Diese wurden wie folgt in Gruppen eingeteilt: Postoperative Blutungen, Anastomoseninsuffizienzen, Pneumonien und andere pulmonologische Komplikationen, eine Nervus laryngeus recurrens Parese, das Auftreten eines Chylothorax, Herzrhythmusstörungen und andere kardiologische Komplikationen, Wundinfekte, ein Empyem, sowie eine verzögerte Magenentleerung, Harnwegsinfekte, Spondylodiszitis und Rippenfrakturen.

Alle postoperativen Komplikationen wurden zudem in den Schweregrad nach Clavien-Dindo eingeteilt. Hauptmerkmal dieser Klassifikation ist die Art und Weise des therapeutischen Managements der schwerstwiegenden Komplikation. Eine detaillierte Ansicht der Clavien-Dindo Klassifikation ist im Anhang unter 11.2 zu finden.

- Follow up

Hier wurden alle relevanten Komplikationen, die zum Zeitpunkt ab der Krankenhausentlassung bis zum letzten Kontakt des Patienten auftraten, gesammelt und gruppiert.

Sämtliche Komplikationen, die bis dreißig Tage nach der Entlassung auftraten und zu einer stationären Wiederaufnahme führte wurden erfasst.

Im Rahmen der onkologischen Nachsorge wurde das Auftreten, der Zeitpunkt und die Lokalisation einer Metastase oder eines Rezidivs erhoben.

- Anastomosenstenose

Für die vorliegende Studie ist die Anastomosenstenose die relevanteste Komplikation. Aus diesem Grund wurde diese gesondert kategorisiert und erfasst.

Hierbei wurde nicht nur das Auftreten, sondern auch eine eventuelle Behandlung miterfasst. Zudem wurde auch Daten über die Anzahl der einzelnen Dilatationen der Stenose erhoben.

### 6.1.2 Literaturrecherche

Die Literaturrecherche erfolgte systematisch. Hierzu wurde die Datenbank PubMed des Institutes NCBI (National Center for Biotechnology Information) verwendet. Die Literaturrecherche erfolgte am 29.08.2019, somit basiert das Ergebnis auf dem Stand der Datenbank zu diesem Zeitpunkt. Es wurden verschiedene MeSH Terms (Medical Subject Headings) für die Charakterisierung des Circular Staplers verwendet. Diese Suche ergab dann 8873 Treffer. Des Weiteren wurden MeSH Terms für die Anastomose, der Anastomosenstenose und der Anastomoseninsuffizienz verwendet. Diese Suche ergab 113107 Treffer. Und als letzte Suche wurden MeSH Terms zur Charakterisierung der Ösophagektomie und der verschiedenen Operationsarten verwendet. Diese Suche ergab 114162 Treffer. Diese drei Suchergebnisse wurden dann mit einem AND Befehl in der PubMed Datenbank zusammengeführt. Dies ergab dann das endgültige Ergebnis von 245 Literaturtreffern.

Nach der Sichtung der Kurzzusammenfassungen konnten 41 Literaturen aufgrund fremder Sprache ausgeschlossen werden. Des Weiteren wurden 72 Studien ausgeschlossen, da diese kein Ösophagus Karzinom behandelten. Weiterhin wurden 29 eliminiert aufgrund einer nicht passenden Operationstechnik, 38 wurden wegen nichtzutreffender Stapler Größen ausgeschlossen und 8 weitere aus diversen anderen Gründen.

Daraufhin wurden die Volltexte der übrigen 57 Literaturen gesichtet. Hierbei wurden 14 ausgeschlossen, da kein Zugang zum Volltext möglich war. Bei 16 Studien stellte sich heraus, dass auch hier die Stapler Größen nicht vergleichbar waren. Und bei 9 weiteren Literaturen gab es keine Angaben zu postoperativen Komplikationen. Somit blieben 21 Literaturen übrig, die genauer gesichtet wurden für die Literaturdiskussion.

### *6.1.3 Statistische Auswertung*

Die statistische Auswertung mittels SPSS (IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.). Alle Variablen der Datenbank wurden kodiert. Eine deskriptive Analyse wurde mittels SPSS durchgeführt. Alle kontinuierlichen, nicht normalverteilten, Daten wurden als Mediane mit der entsprechenden Reichweite (Minimum und Maximum) dargestellt. Die Variable der Operationszeiten wurde, welche ebenfalls kontinuierlich ist und nicht normalverteilt wurde jedoch als Mittelwert mit einer Standarddeviation angegeben.

Alle kategorischen Variablen, die normalverteilt sind, wurden als absolute Zahlen mit der jeweiligen Prozentangabe dargestellt.

Zudem wurden die Vergleichsgruppen auf signifikante Unterschiede in Bezug auf die verschiedenen Variablen geprüft. Diese wurden mit einem Konfidenzintervall von 5% angegeben. Ein p-Wert unter 0.05 ergibt somit einen Unterschied der mit 95 prozentiger Wahrscheinlichkeit nicht auf ein zufälliges Ereignis basieren kann und somit als signifikant annehmbar ist. Alle kontinuierlichen, nicht normalverteilten Variablen ergeben somit bei der Analyse zwei unabhängige Stichproben, die dementsprechend mit dem Mann Whitney U-Test untersucht wurden. Die kategorischen, normalverteilten Variablen wurden in Kreuztabellen verglichen und mit dem Chi-Quadrat Test auf Signifikanz analysiert.

## 6.2 Patientenkollektiv

In die Studie wurden alle Patienten der letzten 11 Jahre aufgenommen, die mit der Diagnose Ösophaguskarzinom in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie (AVTC) der Universitätsmedizin Mainz operiert wurden. In dem Zeitraum vom 01.01.2008 bis zum 30.04.2019 wurden anfänglich in einer großen Datenbank insgesamt 411 Patienten aufgenommen. Für die Festlegung des Zeitpunktes war das Datum der Operation relevant.

Einschlusskriterien der vorliegenden Studie sind neben der Diagnose Ösophaguskarzinom auch die Ösophagektomie nach Ivor-Lewis und eine Anastomose mit Hilfe des Zirkular Staplers. Hierbei wurden nur Patienten aufgenommen, die mit den Stapler Größen 25mm oder 28mm operiert wurden.

Entsprechend dieser Kriterien wurden n=54 Patienten, bei denen eine Ösophagektomie nach Mc-Keown durchgeführt wurde, ausgeschlossen. Zudem wurden n=2 Fälle ausgeschlossen, da bei diesen Patienten ein transhiatales Vorgehen durchgeführt wurde. Bei n=4 Patienten wurde die Anastomose handgenäht, auch diese Fälle mussten aus der Studie entfernt werden. Zudem wurden noch zwei Fälle (n=2) eliminiert, da bei diesen andere Stapler Größen verwendet wurde.

Zusammenfassend wurden insgesamt n=349 Fälle in diese Studie aufgenommen.

### 6.3 Perioperatives Management

In diesem Abschnitt soll erläutert werden, wie die Patienten dieser Studie sowohl vor als auch nach der Operation therapiert wurden. Alle Patienten bekamen am Tag vor der Operation eine endoskopische Ballondilatation des Pylorus, um das Risiko einer postoperativen Magenentleerungsstörung zu minimieren. Am Tag der Operation wurde ein Periduralkatheter seitens der Anästhesie angelegt, um eine suffiziente Schmerztherapie sowohl intra- als auch postoperativ sicherzustellen. Die Patienten wurden mit einem linksseitigen Doppellumentubus intubiert, dieser kann bei Bedarf, im thorakalen Teil der Operation, den rechten Lungenflügel kollabieren lassen. Vor dem ersten Schnitt erhält der Patient eine intravenöse perioperative Antibiotikaprophylaxe (Ampicillin 2000mg und Sulbactam 1000mg). Postoperativ wird keine Nasogastrale Ernährungssonde angelegt, der Patient wird noch im Operationssaal extubiert und zur weiteren Beobachtung auf die Intensivstation verlegt. Bei hämodynamischer und respiratorischer Stabilität des Patienten wird dieser am ersten postoperativen Tag für die weitere Nachsorge auf die chirurgische Normalstation verlegt. Die ersten 3 postoperativen bekommen die Patienten keinerlei Nahrung und Flüssigkeit peroral. Ab dem vierten postoperativen Tag kann, sofern keine klinischen Zeichen einer Anastomoseninsuffizienz vorliegen, mit kleinen Schlücken Wasser begonnen werden. Wird dies weiterhin gut vertragen, kann der orale Kostaufbau zügig begonnen werden. Ösophageale Breischluck-Untersuchungen zur Diagnose oder dem Ausschluss einer Anastomoseninsuffizienz werden nicht routinemäßig angewandt.

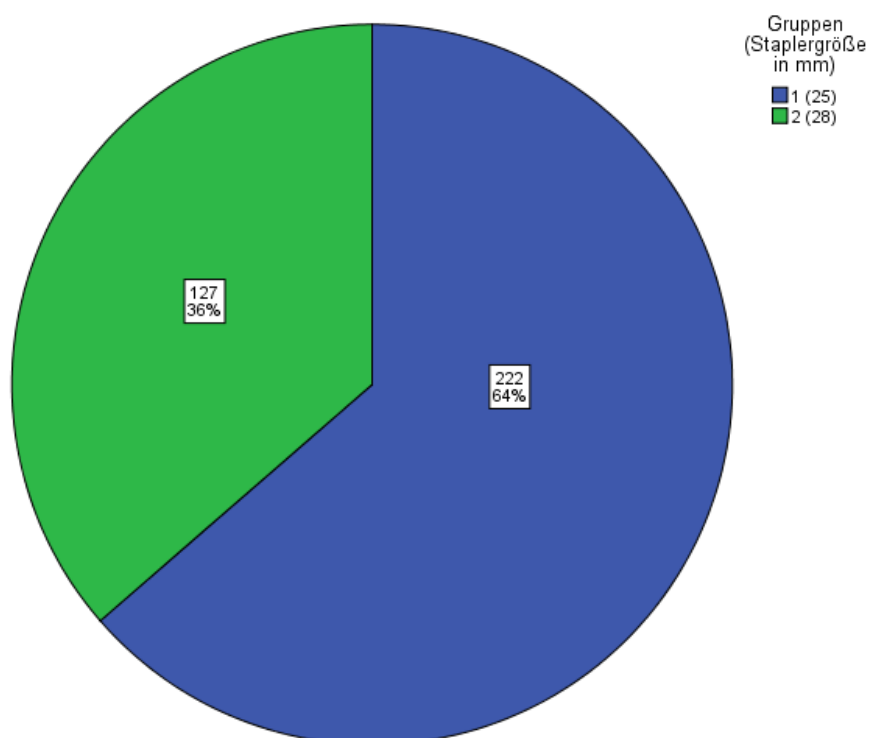
## 7 Ergebnisse

Eine vollständige Auflistung aller Ergebnisse dieser Studie befindet sich im Anhang unter 11.3. Die Ergebnisse werden in den folgenden Abschnitten genauer beschrieben.

### 7.1 Basisdaten des Patientenkollektives

In die Studie eingeschlossen wurden insgesamt 349 Patienten. In einem Zeitraum zwischen Januar 2008 und April 2019 wurde bei diesen Patienten eine onkologische Ivor-Lewis Ösophagektomie in der Universitätsmedizin Mainz durchgeführt.

Bei 222 Patienten (64%) wurde zur Ösophagogastrischen Anastomose ein 25mm großer Zirkularstaplerkopf verwendet, in 127 (36%) Fällen ein 28mm großer Staplerkopf. Die Studienpopulation wurde somit in diese 2 Gruppen unterteilt und alle folgenden Ergebnisse basieren auf dem Vergleich dieser beiden Zirkularstaplerkopf Größen. Zur besseren Veranschaulichung wird in den folgenden Abschnitten, Patienten, die mit dem 25 mm großen Staplerkopf versorgt wurden, als Gruppe 1 definiert und diejenigen, die mit dem 28 mmm großen Staplerkopf behandelt wurden, definieren wir als Gruppe 2.



**Abbildung 9: Gruppeneinteilung des Patientenkollektivs nach verwendeter Staplergröße (25mm: n=222, 28mm: n=127)**

Das mediane Alter aller Patienten in der Gruppe1 liegt bei 63 Jahren, der jüngste Patient unterzog sich mit 25 Jahren einer Ösophagusresektion, der älteste Patient war zum Zeitpunkt der OP, 85. In der Gruppe 2 liegt das mediane Alter bei 64 Jahren, hier war der jüngste Patient 30 Jahre, während der älteste im Alter von 84 Jahren operiert wurde.

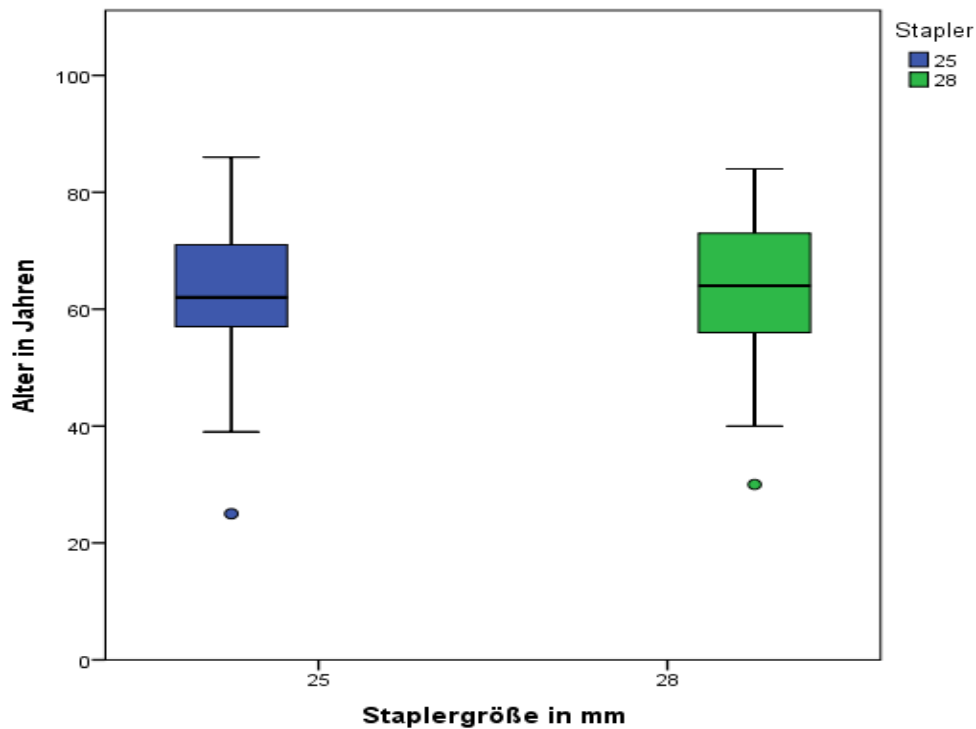


Abbildung 10: Das mediane Alter der operierten Patienten in Bezug zur verwendeten Staplergröße in mm (25mm: n=222, 28mm: n=127)

Bezüglich des Geschlechtes, zeigt sich, dass 83% der Patienten in der Gruppe 1 und 85% aller in der Gruppe 2, Männer waren. Der Anteil der Frauen bei allen operierten in Gruppe 1 betrug 17%, in der Gruppe 2 bei 16%.

Zudem wurde für das gesamte Patientenkollektiv der Body Mass Index (BMI) berechnet. Hier zeigten sich statistisch ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen der Gruppe 1 und 2. In der Gruppe 1 liegt er mediane BMI bei 26 (kg/m<sup>2</sup>), mit einem Minimum von 16 (kg/m<sup>2</sup>) und einem Maximum von 51(kg/m<sup>2</sup>). Der mediane BMI in der Gruppe 2 liegt bei 25 (kg/m<sup>2</sup>) mit Werten zwischen 15 (kg/m<sup>2</sup>) und 46 (kg/m<sup>2</sup>).

Nach statischer Analyse dieser drei Parameter (Alter/Geschlecht/BMI) ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen gibt es in Bezug auf relevante Vorerkrankungen der Patienten und der damit verbundenen ASA Klassifikation (American Society of Anaesthesiology) (84). In der Gruppe 1 zeigte sich, dass 21% der Patienten keine relevanten Vorerkrankungen aufweisen, in Gruppe 2 haben 29% keine Nebendiagnosen. Die restlichen Patienten haben, ausgenommen der Hauptdiagnose eines Ösophagustumores, verschiedenste Vorerkrankungen.

Bezüglich des medizinischen Zustandes wurden alle Patienten präoperativ anästhesiologisch in die ASA Klassifikation eingeteilt. In der Gruppe 1 sind 48% ASA 2, 50% ASA 3 und 2% ASA 4 klassifiziert. Hingegen in der Gruppe 2 sind 44% ASA 2, 52% ASA 3 und 4% ASA 4 gruppiert.



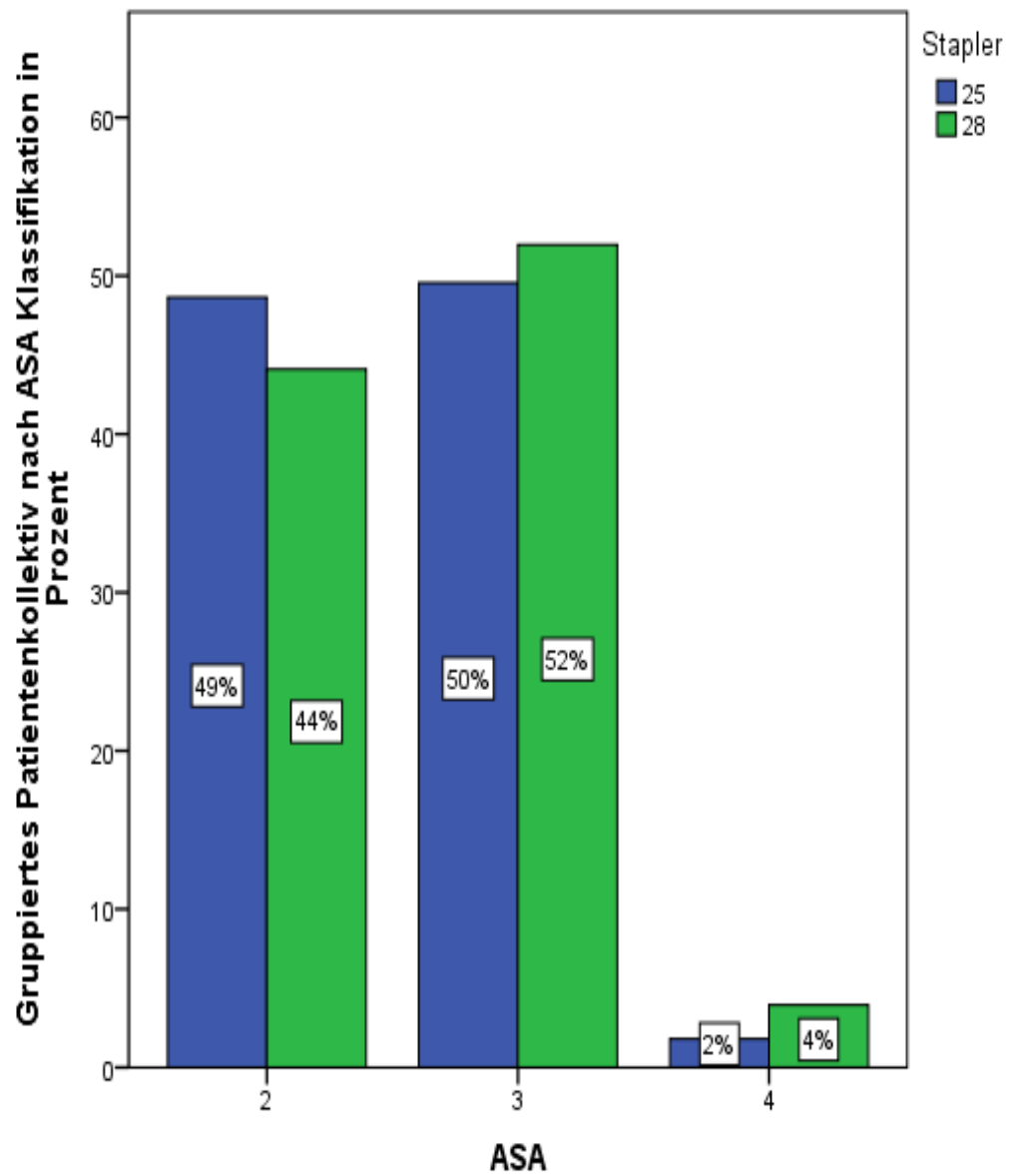


Abbildung 11: ASA Klassifikation in Bezug zur verwendeten Staplergröße (25mm: n=222, 28mm: n=127)

**Tabelle 1: Patientenkollektiv (n=349)**

	25mm Zirkular stapler (n=222)	28mm Zirkular stapler (n=127)	P-Wert
<b>Alter (y) (median) (minimum - maximum)</b>	63 (25 – 85)	64 (30 – 84)	0.328
<b>Geschlecht (n (%))</b>			
Männlich	184 (83)	107 (85)	0.741
Weiblich	38 (17)	20 (16)	
<b>BMI (kg / m<sup>2</sup>) (median) (minimum - maximum)</b>	26 (16 – 51)	25 (15 – 46)	0.210
<b>Nebendiagnosen (n (%))</b>			
Keine Vorerkrankungen	47 (21)	37 (29)	0.094
Vaskulär	113 (51)	61 (48)	0.606
Kardiologisch	54 (24)	24 (18,9)	0.242
Diabetes	28 (13)	25 (20)	0.077
Pulmonal	50 (23)	20 (16)	0.128
Onkologisch	21 (10)	10 (8)	0.616
Voroperationen	71 (32)	33 (26)	0.239
Neurologisch	15 (7)	10 (8)	0.570
<b>ASA Klassifikation (n (%))</b>			
2	107 (48)	56 (44)	0.410
3	111 (50)	66 (52)	
4	4 (2)	5 (4)	

## 7.2 Tumorcharakteristika und Histopathologie

### 7.2.1 *Klinisches Tumorstadium*

Das präoperative Staging wird standardmäßig mittels Computertomographie und endosonographischen Untersuchungen ermittelt. Nicht alle präoperativen Untersuchungen fanden an der Universitätsmedizin Mainz statt.

Zur besseren Anschaulichkeit wird in diesem Abschnitt das T-Stadium, sowie der N-Status separat dargestellt. In der großen Übersichtstabelle im Anhang unter 11.3 ist ein detailliertes und kombiniertes TN-Stadium der jeweiligen Gruppen aufgeführt.

Von allen Patienten, die in der Gruppe 1 mit dem kleineren Stapler behandelt wurden, zeigten 59% in der Voruntersuchung ausgedehntere Tumorstadien von cT3 und cT4. Hingegen in der Gruppe 2 lag der Anteil an Patienten in einem höheren Tumorstadium bei 79%. Weniger ausgedehnte Tumorbefunde in der Voruntersuchung von cT1a bis cT2 hatten 31% der Patienten in der Gruppe 1 und 20% der Patienten in der Gruppe 2. Bei 10% derer in der 1. Gruppe befindlichen Patienten, konnte in den Voruntersuchungen keine genaue Angabe über die Tumorausdehnung getroffen werden (cTx). In der Gruppe 2 lag der Anteil der Patienten mit einer im Voraus unbekanntem Tumorausdehnung bei 1 %.

Beim präoperativen Lymphknotenbefall konnten keine auffälligen Unterschiede zwischen den beiden Gruppen entdeckt werden. 36% der Patienten in der Gruppe 1 und 30 % derer in Gruppe 2 wiesen einen, vor der Operation unauffälligen Lymphknotenstatus auf (cN0). Von den übrigen Patienten mit auffälligen Lymphknoten waren lediglich bei jeweils 12% der Patienten in beiden Gruppen ein N2 oder N3 Status nachgewiesen werden.

### *7.2.2 Tumorlokalisation*

Bei der Bestimmung der Lokalisation des Tumors im Ösophagus, wird dieser in drei Teile eingeteilt. Man spricht dann von oberem, mittlerem und unterem Drittel des Ösophagus. Alle Tumore des gastroösophagealen Überganges werden dem unteren Drittel zugerechnet. Viele Ösophagustumore dehnen sich langstreckig aus und nehmen mehrere Bereiche des Ösophagus ein. Als Hauptkriterium zur genauen Lokalisationsbestimmung haben wir die Lage der Haupttumormasse gewählt.

Lediglich ein Patient aus der 25 mm Gruppe hatte einen Tumor im oberen Drittel der Speiseröhre. Elf Prozent der Patienten aus der Gruppe 1 und Zwölf Patienten aus der Gruppe 2 hatten Tumore im Bereich des mittleren Drittels. Die häufigste Manifestation eines Ösophagustumores liegt im Bereich des unteren Drittels bzw. des gastroösophagealen Überganges. Hier befanden sich 88% der Tumore aus der Gruppe 1 und 87% der Tumore aus der Gruppe 2.

### *7.2.3 Histologischer Subtyp*

Man unterscheidet verschiedene histologische Typen beim Ösophagusmalignom. Die beiden mit Abstand am Häufigsten vorkommenden Typen sind zum einen die Adenokarzinome und zum anderen die Plattenepithelkarzinome. Mehr als zwei Drittel aller Patienten kamen mit der Diagnose eines Adenokarzinomes und knapp ein Drittel aller mit einem Plattenepithelkarzinom. Zudem gab es noch 3 Patienten mit seltenen Formen eines Speiseröhrentumors. Hier hatte ein Patient aus der Gruppe 1 ein Melanom und 2 Patienten aus der Gruppe 2 einen neuroendokrinen Tumor. Die Klassifikation des histologischen Typs entstammt der aktuellen Tumorklassifikation nach der WHO (85).

#### *7.2.4 Neoadjuvante Therapie*

Patienten mit lokal fortgeschrittenen, jedoch potenziell resektablen Tumoren erhalten im Vorfeld der Operation standardmäßig eine neoadjuvante Therapie. Diese kann entweder eine Kombination aus Bestrahlung und Chemotherapie sein oder eine perioperative Chemotherapie. Die Entscheidung über eine primäre Resektion oder eine vorherige neoadjuvante Therapie wird in einer sogenannten Tumorboardkonferenz gefällt. Die Tumorboardkonferenz ist ein gemeinsames Treffen von Fachärzten aus verschiedenen Spezialisierungen zur gemeinschaftlichen Entscheidungsfindung über weitere Therapiemaßnahmen.

Ungefähr ein Drittel aller Patienten wurden primär reseziert, ein Drittel wurde chemoradiotherapiert und ein Drittel erhielt eine Chemotherapie. Ein Patient aus der Gruppe 1 erhielt eine alleinige Radiotherapie.

Es gab keine signifikanten Unterschiede des Patientengutes der beiden Gruppen in Bezug auf eine neoadjuvante Therapie.

**Tabelle 2: Tumorcharakteristika und Histopathologie  
(n=349)**

	25mm Zirkular stapler (n=222)	28mm Zirkular stapler (n=127)	P-value
<b>Tumorlokalisation (n (%))</b>			0.704
Oberes Drittel	1 (1)	0 (0)	
Mittleres Drittel	25 (11)	16 (12)	
UnteresDrittel/gastroösophagealer Übergang	196 (88)	111 (87)	
<b>Tumor typ (n (%))</b>			0.217
Adenokarzinom	165 (74)	97 (77)	
Plattenepithelkarzinom	56 (25)	28 (22)	
Melanom	1 (0)	0 (0)	
Neuroendokrin	0 (0)	2 (2)	
<b>Neoadjuvante Therapie (n (%))</b>			0.154
Keine neoadjuvante Therapie	66 (30)	25 (20)	
Chemotherapie	73 (33)	43 (34)	
Chemoradiotherapie	82 (37)	58 (46)	
Radiotherapie	1 (1)	0 (0)	

### *7.2.5 Pathologisches Stadium und Radikalität*

Bei allen Patienten wurde, nach Entfernung des Ösophagus, das Präparat in das hiesige Institut für Pathologie der Universitätsmedizin Mainz geschickt. Dort wurde es histologisch aufgearbeitet und es erfolgte eine Einteilung in den TN-Status per Stadien Einteilung nach UICC. Zusätzlich wurden noch die Präparats Ränder nach der Radikalität beurteilt. Zur besseren Verständlichkeit wird hier eine zusammengefasste Darstellung der Ergebnisse beschrieben. Einen statistischen Unterschied bezüglich der verschiedenen Tumorstadien zwischen den beiden Gruppen konnte nicht festgestellt werden. Ein p-Wert von 0,110 bestätigt dies. Sehr invasive Tumore ab einem T-Stadium von pT4 wurden nur ganz vereinzelt operiert. Alle anderen Tumorstadien verteilen sich nahezu gleichmäßig auf die Häufigkeiten. Eine detaillierte Ansicht der Ergebnisse ist im Anhang unter der Tabelle 11.3 zu finden.

Die Radikalität bezeichnet die Entfernung des Tumors im Ganzen. Sind die Präparats Ränder tumorfrei bezeichnet man dies als R0, ist das nicht der Fall, dann wird dies als R1 bezeichnet. In unserer Studienpopulation kamen wir zu dem Ergebnis, dass 94% der Patienten in der Gruppe 1 und 96% der Patienten in der Gruppe 2 eine R0 Situation aufwiesen. Nach statistischer Analyse ergab dies einen nicht signifikanten Unterschied.

## 7.3 Operative Details

### 7.3.1 Operatives Verfahren

In dem untersuchten Zeitraum wurden die Patienten auf vier verschiedene Arten operiert. Hier unterscheidet man folgende Verfahren: Die konservativ offene, die Hybrid, die total Minimalinvasive (MIE) und die robotische Methode (RAMIE).

Beim Vergleich der beiden Gruppen ergab sich hier ein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Verwendung eines 28mm großen Staplers bei Patienten, die robotisch operiert wurden. 68% der RAMIE Patienten erhielten den 28mm großen Stapler und 13% den kleineren 25mm Stapler. Ein signifikanter Unterschied ergab sich auch bei den Patienten die konservativ offen operiert wurden. Hier stellte sich heraus, dass lediglich 2% aller operierten Patienten der Gruppe 2 zuzuordnen sind und dagegen 25 % aller Patienten offen mit einem 25 mm großen Stapler anastomosiert wurden.



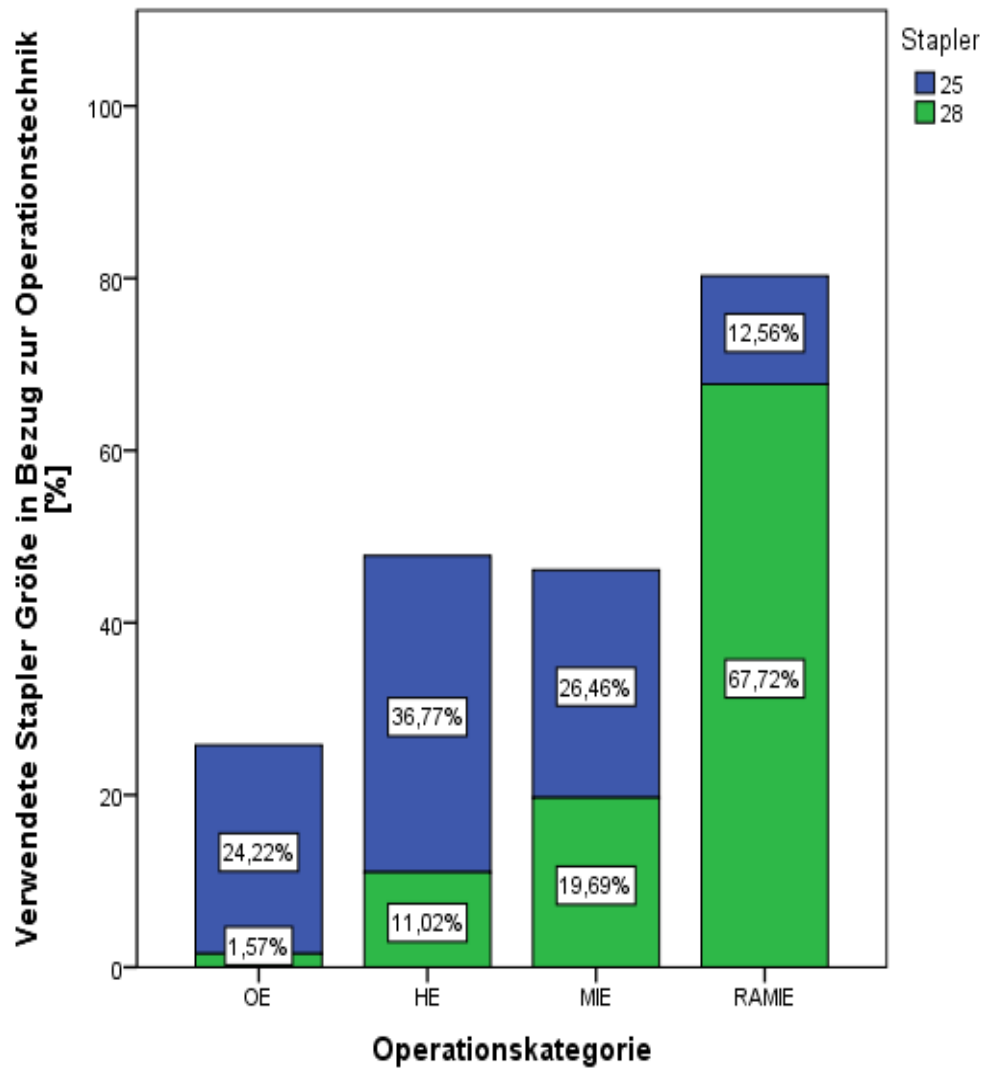


Abbildung 12: Staplergrößen bei den verschiedenen Operationsmethoden (25mm: n=222, 28mm: n=127)

### 7.3.2 Operationszeit

Die Operationszeit beträgt bei allen Patienten in der Gruppe 1 im Mittelwert 397 min. mit einer Standarddeviation von 79 min. Bei den Patienten, die mit einem 28mm großen Stapler behandelt wurden, betrug die mittlere Operationszeit 384 min. mit einer Standarddeviation von 82 min.

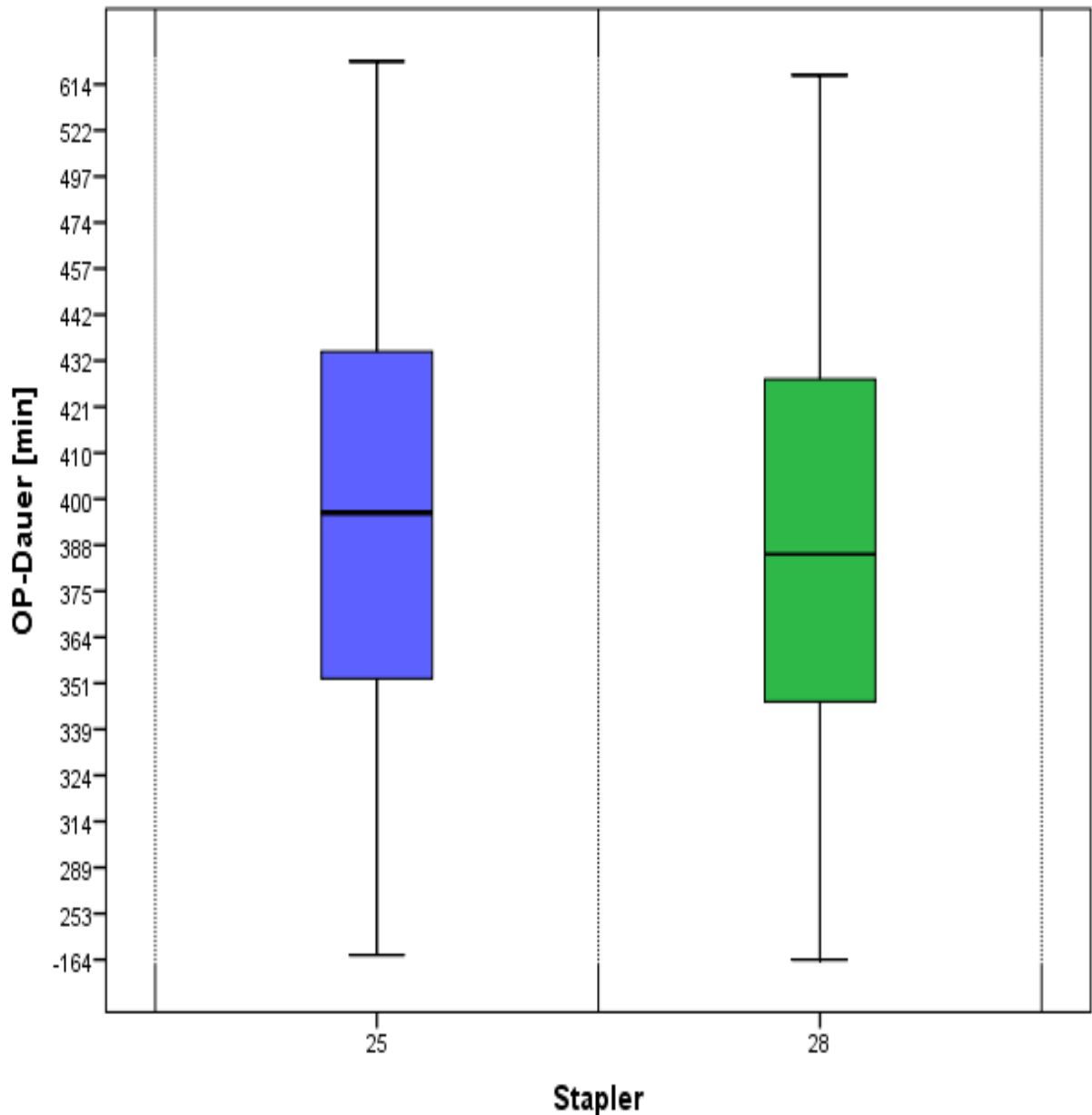


Abbildung 13: OP-Dauer in Bezug auf die verwendeten Staplergrößen (25mm: n=222, 28mm: n=127)

## 7.4 Postoperative Analyse

### 7.4.1 Allgemeine Postoperative Komplikationen

Unter den allgemeinen postoperativen Komplikationen beobachteten und analysierten wir zum einen verschiedene pulmonale Komplikationen. 27% der Patienten aus der 25mm Gruppe und 23% derer aus der 28mm Gruppe wiesen eine Pneumonie auf. Des Weiteren traten noch kardiale Komplikationen, hier vor allem das Vorhofflimmern, dieses wurde bei jeweils 14 % der Patienten aus beiden Gruppen entdeckt und postoperativ behandelt. Weitere postoperative Komplikationen waren der Chylothorax, die Nervus recurrens Läsion mit konsekutiver Stimmbandparese und die Wundinfektion. Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen, im Auftreten der letztgenannten postoperativen Komplikationen, wiesen keine statistische Signifikanz auf. Eine detaillierte Auflistung und ein Vergleich der postoperativen Komplikationen ist der Tabelle 11.3 zu entnehmen.

#### 7.4.2 Anastomoseninsuffizienz und Anastomosenstenose

Bei allen Patienten, die mit dem kleineren, 25mm Stapler anastomosiert worden sind, hatten 12% eine Anastomoseninsuffizienz. Dementsprechend bekamen in der 28mm Gruppe 11% aller Patienten eine Anastomoseninsuffizienz.

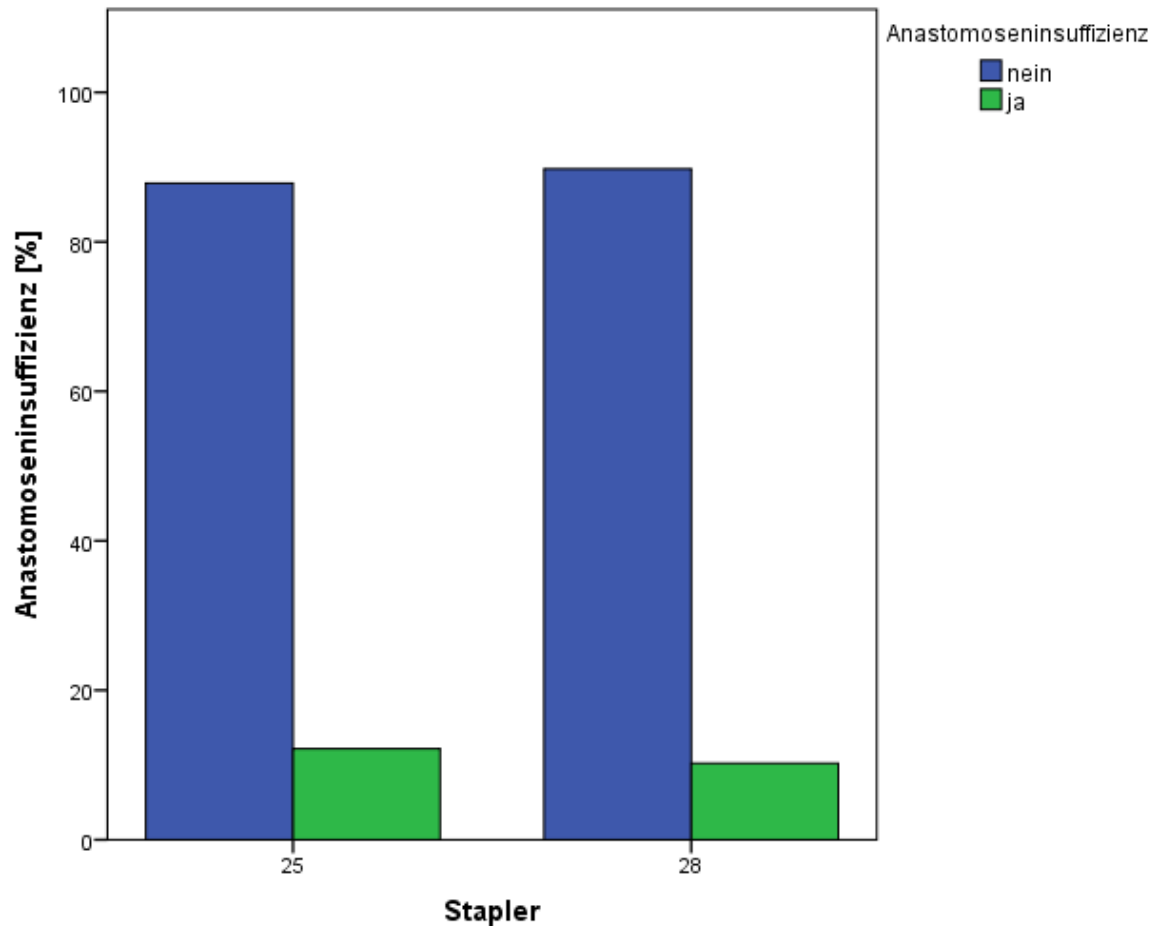


Abbildung 14: Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz in Bezug auf die verwendeten Staplergrößen, (25mm: n=222, 28mm: n=127)

Zusätzlich wurde eine binäre univariable und multivariable logistische Regressionsanalyse durchgeführt, um die Risikofaktoren für das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz zu identifizieren. Die verwendete Stapler Größe hatte hierbei keinen statistisch signifikanten Einfluss für das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz (HR 0,802 (95%CI, 0,345-1,862),  $p=0,607$ ). Lediglich eine Vorerkrankung mit Diabetes mellitus zeigte in der Univariaten und Multivariaten Analyse einen Zusammenhang mit dem Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz (HR 2,762 (95%CI 1,304-5,849),  $p=0,008$ )

Bei der Anastomosenstenose untersuchten wir sowohl das Auftreten einer solchen, als auch die Anzahl der danach notwendigen endoskopischen Dilatationen der Engstelle, sowie die Zeit bis zum Auftreten einer Stenose.

Eine Verengung im Bereich der Anastomose trat bei jeweils 14% aller Patienten in den beiden Gruppen auf. Also sowohl bei Patienten mit dem kleineren, als auch bei Patienten mit dem größeren Stapler war der Anteil an Stenosen gleich. Die Anzahl der nötigen endoskopischen Dilatationen, um die Engstelle wieder zu erweitern, betrug bei beiden Gruppen im Median 2. In der ersten Gruppe reichte die Zahl der Dilatationen von 0 bis 19, während in der zweiten Gruppe 0 bis 5 Dilatationen gemacht wurde.

Bei der Anastomosenstenose handelt es sich um eine relativ spät auftretende Komplikation. Der mediane Zeitpunkt für das Auftreten einer Stenose liegt bei den Patienten mit dem 25mm Stapler bei 90 Tagen und bei denen mit dem größeren Stapler bei 78 Tagen. Die Reichweite liegt hier in der Gruppe 1 bei 27 bis 938 Tagen und bei der Gruppe 2 bei 12 bis 243 Tagen.

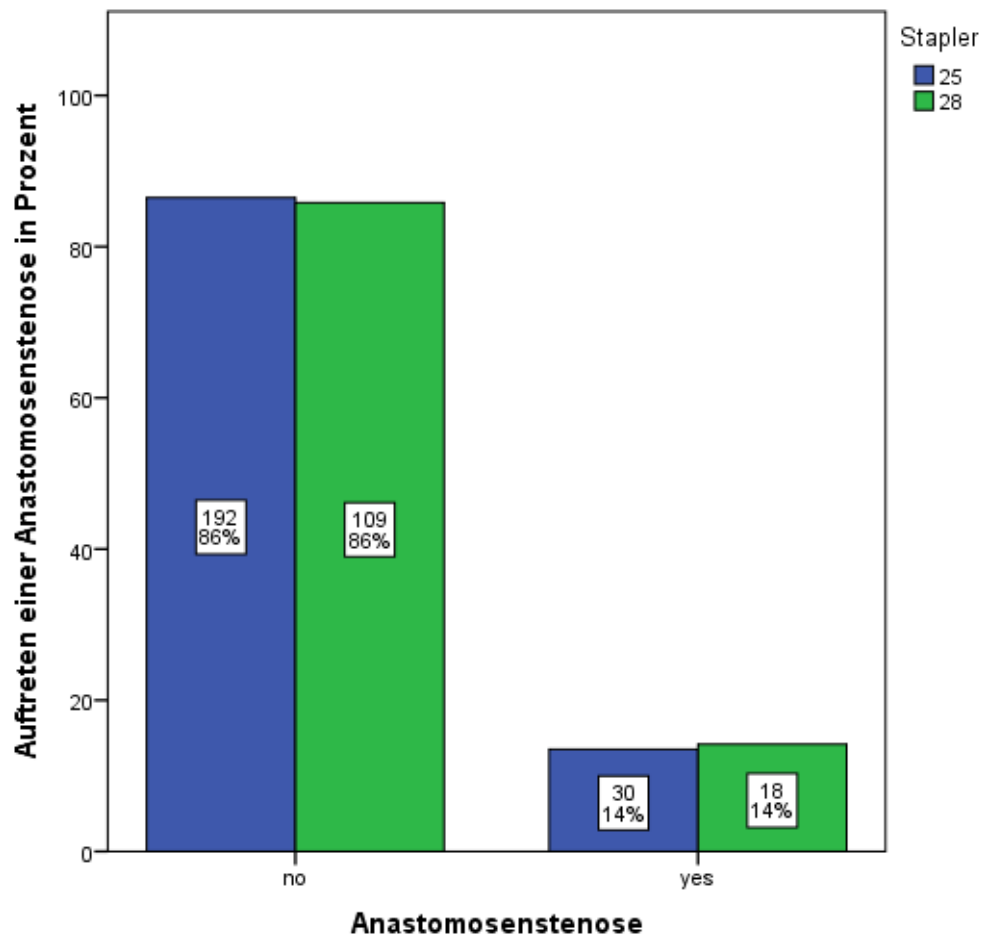


Abbildung 15: Das Gesamt Auftreten einer Anastomosenstenose im Bezug zur verwendeten Staplergröße (25mm: n=222, 28mm: n=127)

## 8 Diskussion

Dieses Kapitel dient der Aufarbeitung der in dieser Arbeit analysierten Studienergebnisse vor dem Hintergrund des aktuellen wissenschaftlichen Standes.

Die operative Therapie des Ösophaguskarzinom bietet zurzeit die einzig kurative Therapie. Diese Operation zählt jedoch zu den aufwendigsten und risikoreichsten Operationen der Viszeralchirurgie. Technisch ist es oftmals gut möglich den Tumor radikal zu entfernen. Jedoch kann das Risiko der Operation, dennoch zu einer deutlich verkürzten Lebenserwartung führen.

Eine der kritischsten Schritte der Operation stellt die Anastomose des Ösophagusstumpfes mit dem Interponat dar. Hierbei können postoperative Komplikationen wie die Anastomosenstenose oder die Anastomoseninsuffizienz entstehen. Letztgenannte geht oftmals mit einer deutlich erhöhten Mortalität einher.

Diese Arbeit soll den Einfluss verschiedener Circular Stapler Größen auf die Anastomose darstellen. Es gibt bereits Studien, die diesen Ansatz ebenfalls verfolgt haben, jedoch ist die allgemeine Studienlage sich uneinig über den Einfluss der Größe. Die hier dargestellte monozentrische Studie bietet das größte Patientenkollektiv diesbezüglich.

### 8.1 Basisdaten des Patientenkollektivs

In dieser Studie wurde der Einfluss der Stapler Größe bei der Anastomose bewertet. Hierzu wurden Patienten in einem Zeitraum zwischen 2008 und 2019, die eine Ösophagusresektion bei maligner Tumorerkrankung erhalten haben eingeschlossen. Die Anastomose erfolgte bei jedem Patienten hochintrathorakal nach Ivor-Lewis. Hierbei wurden die Patienten in zwei Gruppen aufgeteilt. Die eine Gruppe erhielt die Anastomose mit einem 25mm großen Stapler, während die andere Gruppe mit einem 28mm großen Stapler behandelt wurde. Alle Ergebnisse basieren auf dem Vergleich dieser beiden Gruppen.

Zwischen den beiden Gruppen ergab sich nach statistischer Auswertung kein signifikanter Unterschied im Hinblick auf das Alter, Geschlecht und dem BMI (Body-Mass-Index). Neben diesen Basisdaten wurde auch der präoperative Gesundheitszustand der Patienten erhoben. Diesbezüglich ergaben sich keine Unterschiede in Bezug auf relevante Vorerkrankungen.

Nur bei der Vorerkrankung Diabetes mellitus zeigte sich mit einem p-Wert von 0,077 zwar kein signifikanter Unterschied, jedoch eine Tendenz in Richtung der Patientengruppe, die mit den 28mm Staplern behandelt wurden. Ebenfalls kein Unterschied zeigte sich beim ASA-Score (American Society of Anaesthesiology) der Patienten in den beiden Gruppen. Hier lag der p-Wert bei 0,41 (86).

Hierdurch kann bestätigt werden, dass die beiden Gruppen im Hinblick auf diese Basisdaten vergleichbar sind. Ein statistischer Fehler durch einen Selektions-Bias kann hiermit soweit wie möglich ausgeschlossen werden. Dies ist von großer Bedeutung, da im Rahmen dieser Studie die postoperativen Komplikationen der Anastomosenstenose und der Anastomoseninsuffizienz untersucht werden. Konstitutionelle und gesundheitliche Aspekte der Patienten könnten bei der Entstehung dieser Komplikationen eine Rolle spielen. Durch eine annähernde Kohorten Gleichheit wird sichergestellt, dass die beiden Gruppen vergleichbar sind.

Abgesehen von den eigenen Befunden müssen die Vergleichsstudien im Hinblick auf die Patientenkohorten analysiert werden. Die aussagekräftigste Vergleichsstudie ist eine Meta-Analyse von Allen et al. (87). Diese analysierte im Jahre 2018 mehrere Einzelstudien zu diesem Thema. Insgesamt 21 Studien wurden eingeschlossen, jedoch lediglich bei 7 Studien erfolgte eine intrathorakale Anastomose bei Ösophaguskarzinom. Diese sieben Studien werden hier zum Vergleich herangezogen.

In der Studie von Berrisford et al. wurden insgesamt 125 Patienten eingeschleust. Der Altersdurchschnitt lag hier bei 63,7% und die Verteilung der Geschlechter von Männer zu Frauen lag bei 88%:36% (88). Deldycke et al. verglich in der Studie Patienten, die eine Anastomosenstenose bekamen, mit Patienten ohne eine Stenose. Diese Gruppierung macht die Studie nicht optimal vergleichbar mit der hiesigen. Jedoch im gesamten Patientenkollektiv von 291 Patienten, ergaben sich vergleichbare Ergebnisse in den Basisdaten der Pateinten (89). Petrin et al. inkludierten insgesamt 187 Patienten in ihre Studie, in Bezug auf die Basisdaten ergeben sich keine signifikanten Unterschiede. Lediglich bei den Vorerkrankungen der Patienten stellte sich hierbei heraus, dass Pateinten, die eine Anastomosenstenose bekamen, häufiger an Kardiovaskulären Vorerkrankungen litten, hierbei ergab sich ein p-Wert von 0,02. Patienten, die eine neoadjuvante Vorbehandlung erhielten, zeigten eine signifikant höhere Rate an Stenosen, p-Wert von 0,006.



Jedoch wurde in Bezug auf diese Risikofaktoren wieder ein Vergleich von Patientengruppen mit Stenose und Patienten ohne Stenosen durchgeführt (90). Das Studiendesign von Yendamuri et al. ist sehr gut mit der hiesigen Studie zu vergleichen. Jedoch wurden nur 91 Patienten in die Studie aufgenommen. Die Basisdaten sind hier vergleichbar. Jedoch ergab sich bei Yendamuri et al. ein signifikanter Unterschied in Bezug auf eine neoadjuvante Therapie. Ein p-Wert von 0,0379 zeigt, dass mehr Patienten in der großen Staplergruppe eine neoadjuvante Therapie erhalten haben. Dies könnte einen Einfluss auf die Stenoserate haben und ist somit ein Selektions-Bias (91). Johansson et al. untersuchte 107 Patienten, die eine Ösophagusresektion bekamen. Auch in dieser Studie wurde der Einfluss der Stapler Größe im Hinblick auf eine Anastomosenstenose analysiert. Die Basisdaten der Patienten sind vergleichbar mit der unseren (92). Die übrigen Studien, die hier zum Vergleich herangezogen wurden, veröffentlichten keine Informationen bezüglich des Patientenkollektivs.

## 8.2 Tumorcharakteristika

In diese Studie wurden nur Patienten aufgenommen, die an einem malignen Tumor des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs leiden. Zu den Tumorcharakteristika zählen die Lokalisation des Tumors, der histologische Typ, eine eventuelle Vorbehandlung durch eine Neoadjuvante Therapie, sowie das Tumorstadium.

Knapp 90% aller Tumore lokalisieren sich im unteren Drittel des Ösophagus, sowie am gastroösophagealen Übergang. Ein Unterschied zwischen den beiden zu vergleichenden Gruppen ist hier statistisch nicht zu erkennen. Ein p-Wert von 0,704 belegt dies. Der größte Teil aller Patienten stellte sich mit, entweder einem Adenokarzinom oder einem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus vor. Auch bei der histologischen Art des Tumors ergaben sich keine Unterschiede (p-Wert: 0,217). Eine stattgefundene neoadjuvante Therapie verteilte sich statistisch gleichmäßig auf die beiden definierten Gruppen. Hier ergab sich nach statistischer Analyse ein p-Wert von 0,154. Ein weiterer wichtiger Parameter stellt das Tumorstadium dar. Hierbei wurde mit einem p-Wert von 0,313 belegt, dass sich hierbei ebenfalls beide Gruppen nicht voneinander unterscheiden. Diesbezüglich kann man festhalten, dass im Hinblick auf Tumorcharakteristika sich die beiden zu vergleichenden Gruppen nicht unterscheiden. Ein Selektions-Bias ist hiermit ausgeschlossen.

Betrachtet man die zu vergleichenden Studien, so ergibt sich bei nahezu allen Studien ähnliche Ergebnisse bezüglich der Tumorcharakteristika, verglichen mit der hiesigen Studie. Berrisford et al. veröffentlicht keine Zahlen diesbezüglich, jedoch wird die Aussage getroffen, dass sich hierbei keine Unterschiede darstellen (88). Die Studien Johansson et al. und Dresner et al. schließen im Gegensatz zu den anderen Studien auch benigne Erkrankungen des Ösophagus ein (92, 93). Die anderen Studien zeigten ähnliche Zahlen und Verteilungen bezüglich der histologischen Tumor Art. Sowohl Yendamuri et al. als auch Petrin et al. stellten einen starken Zusammenhang zwischen einer neoadjuvante Vorbehandlung und dem Auftreten einer Anastomosenstenose dar. Laut diesen Studien sei eine neoadjuvante Vorbehandlung ein deutlich signifikanter Prädispositionsfaktor für die Entstehung einer Anastomosenstenose (90, 91). Diese Aussage konnte durch unsere Studie nicht bestätigt werden.

### 8.3 Operative Details

Es gibt vier verschiedene Arten von eine Ösophagusresektion durchzuführen. Eine offene, hybride oder minimalinvasive Verfahren. Der minimalinvasive Zugang kann auch robotisch durchgeführt werden. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied bei der Verwendung dieser Methoden in den beiden Gruppen. Patienten in der 25mm Gruppe wurden häufiger mit der offenen oder der hybrid Variante operiert, während diejenigen in der 28mm Gruppe häufiger minimalinvasiv beziehungsweise robotisch operiert wurden. Nun ist es diskutabel ob dies ein Selektions-Bias darstellt. Verschiedene Studien zeigten bereits, dass postoperative Komplikationen durch eine minimalinvasive Variante verringert werden können. Dies schließt jedoch vor allem respiratorische und kardiologische Komplikationen, sowie einer geringeren Mortalität und einer schnelleren Genesung ein (78, 94). Einen Zusammenhang zwischen der operativen Methode und dem Auftreten einer Anastomosenstenose oder Anastomoseninsuffizienz konnte bisweilen noch nicht nachgewiesen werden.

Nach statistischer Analyse zeigte sich kein Unterschied in der Operationszeit zwischen den zwei Gruppen. Obwohl die Gruppe mit den 28mm Staplern einen höheren Anteil an minimalinvasiven Verfahren zeigte, hatte dies keinen Einfluss auf die Operationszeit. Diese Tatsache zeigte auch eine Studie von Grimminger et al. im Jahre 2018 (78). Keine der vergleichbaren Studie gibt Auskunft über den dort verwendeten Operationszugang. Des Weiteren wird die Operationszeit lediglich bei Yendamuri et al. angegeben. Hierbei betrug die Operationszeit im Schnitt 607 Minuten, dies ist eine deutliche Abweichung von den Ergebnissen dieser Studie.

Dies lässt sich zum einen an dem Zeitpunkt der Studie erklären. Hier wurden Patienten von 1998 bis 2008 beobachtet, im Laufe der Jahre haben sich Operationstechniken und Erfahrungen im Gebiet der Ösophaguschirurgie verändert. Zum anderen wurden in dem beobachteten Zeitraum von 10 Jahren lediglich 91 Patienten dieser Art operiert. Dies lässt auf ein Zentrum mit geringen Fallzahlen schließen und sorgt für einen niedrigen Erfahrungsstand (91).

In den verschiedenen Operations Methoden wurde die Anastomose stets nach Ivor-Lewis hochintra-thorakal angelegt. Hierbei wurde ein Circular Stapler (DST Series EEA, Medtronic®, USA) der Größe 25mm oder 28mm verwendet. Die Anastomose wurde gesichert durch eine Tabaksbeutelnaht, zusätzlich übernäht und mit einem Lappen aus Omentum (Omentum flap) umzogen. Die Entscheidung über die verwendete Größe traf der Operateur in Abhängigkeit von dem Lumen des proximalen Ösophagusstumpfes.

Nur drei der zu vergleichenden Studien verwendeten 25mm und 28mm große Stapler, die übrigen verglichen zusätzlich noch Ergebnisse mit einem 21mm großen Stapler. Berrisford et al. untersuchte noch weiterhin einen Einfluss der verschiedenen Hersteller des Zirkularstaplers. In der hiesigen Studie wurden durchweg nur Stapler eines Herstellers verwendet. Folglich beschäftigt sich unsere Studie nur mit dem Einfluss der Größe des Staplers. Die übrigen Studien verwendeten zumeist ebenfalls Staplertypen eines anderen Herstellers. Lediglich Yendamuri et al. verwendete ebenfalls den EEA Stapler (DST Series EEA, Medtronic®, USA) und untersuchte nur die beiden Größen 25mm und 28mm (91). Somit ist dieses Studiendesign am besten vergleichbar mit der hiesigen. Informationen über eine mögliche Sicherung der Anastomose, ähnlich wie im Rahmen dieser Studie durch eine Tabaksbeutelnaht oder einem sogenannten Omentum flap, wurde nicht veröffentlicht. Hier ist zu diskutieren, inwiefern eine Sicherung einen Einfluss auf die Stenoseraten oder der Insuffizienzraten der Anastomose aufweist.

#### 8.4 Anastomosenstenose und Anastomoseninsuffizienz

Der primäre Endpunkt dieser Studie ist das Auftreten einer Anastomosenkomplikation, also sowohl das Auftreten einer benignen Anastomosenstenose, mit dem Intervall bis zum Auftreten selbiger und die notwendige therapeutische Anzahl der Bougierungen. Die Anastomoseninsuffizienz ist die zweite wichtige Anastomosenkomplikation, die unter dem primären Endpunkt subsummiert wird. Diese stellt die weitaus letalere Komplikation dar und soll diesbezüglich im Rahmen dieser Studie im Fokus stehen.

Die Anastomosenstenose trat in der 25mm Gruppe 30-mal auf (n=222), welches einem Anteil von 13,5%, dies ist sehr vergleichbar mit der rate von 14,2% in der 28mm Gruppe, hier trat die Anastomosenstenose 18-mal auf (n=127). Somit konnte in einer Univariaten Analyse mit einem p-Wert von 0,863 kein signifikanter Unterschied in der Größe des Staplers festgestellt werden. Dieses Ergebnis unterscheidet sich teilweise sehr von den hier zu vergleichenden Studienergebnissen, die in der Meta-Analyse von Allen et al. dargestellt werden (87). Vier Studien in dieser Meta-Analyse verglichen zusätzlich zu den beiden Größen 25mm und 28mm noch die Stapler Größe von 21mm. Zur Besserung Veranschaulichung der Ergebnisse wird in einem Schritt dieses Ergebnis vernachlässigt. Bei Petrin et al. zeigt sich mit einer Stenoserate von 17% bei den 25mm großen Staplern im Vergleich zu einer Stenoserate von 4% bei den größeren 28mm Staplern eine deutliche Differenz (90). Ähnlich verhält es sich bei Deldycke et al., hier präsentiere sich eine Rate von 21% in der 25mm Gruppe im Vergleich zu 11% in der 28mm Gruppe (89). Auffällig bei Dresner et al. war die allgemein hohe Rate an Anastomosenstenose. Diese betrug hier 32% in der 25mm Gruppe und 23% in der 28mm Gruppe (93). Allein die Studie von Yendamuri et al., welche ein sehr ähnliches Studiendesign zu der hier vorgestellten Studie aufweist, ähneln sich die Anastomosenstenoseraten. Diese lag bei 13% unter allen Patienten mit dem 25mm großen Stapler und bei 15% bei denjenigen mit dem 28mm großen Stapler. Diese Studie ist innerhalb der Meta-Analyse auch die einzige, die ebenfalls keinen Einfluss der Staplergröße für das Auftreten einer Anastomosenstenose nachweisen konnte. Ein Vorteil der hiesigen Studie im Vergleich zu Yendamuri et al. stellt jedoch das weitaus größere Patientenkollektiv dar (91). Nahezu alle Studie in der Meta-Analyse kommen mit einem deutlich signifikanten p-Wert zu dem Ergebnis, dass eine kleinere Stapler Größe mit einer Anastomosenstenose vergesellschaftet ist. Diese Aussage deckt sich nicht mit den Ergebnissen der hier dargestellten Studie. Ein möglicher Erklärungsansatz stellt die Auswahl der zu vergleichenden Stapler dar.

Viele der Studien verwendeten zusätzlich zu den 25mm und 28mm großen Stapler noch die sehr kleinen 21mm Stapler. Die Ergebnisse der Studien zeigte gerade bei dieser Größe ein prozentual sehr hohes Auftreten einer Anastomosenstenose. Als Beispiel lässt sich hier die Studie von Dresner et al. und Deldycke et al. aufführen. Hier wurden Stenoseraten von 80% und bei Deldycke et al. sogar 100% entdeckt (89, 93). Dies lässt die Schlussfolgerung zu, dass Staplergrößen kleiner als 25mm einen deutlichen Einfluss auf die Anastomosenstenose nehmen. Jedoch kann das Hinzunehmen dieser Größe auch die Gesamtstatistik in Bezug auf den Vergleich zwischen den beiden Staplergrößen 25mm und 28mm beeinflussen. Ein weiterer Faktor ist das gesamte Patientenkollektiv. Die hiesige Studie bietet mit n=349 das größte monozentrische Patientenkollektiv im Rahmen dieses Studiendesigns. Weiterhin konnte diese Studie belegen, dass auch der Zeitpunkt bis zum Auftreten einer Anastomosenstenose unabhängig von der Größe des Staplers ist. Ein p-Wert von 0,412 zeigt hier keinen Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen. Ähnliche Ergebnisse zum Zeitpunkt des Auftretens lieferten auch die zu vergleichenden Studien.

Im Gegensatz zu den Studien der Meta-Analyse von Allen et al. haben wir als weiteren Endpunkt auch die Anastomoseninsuffizienz einbezogen. Als eine der wichtigsten postoperativen Komplikation einer Ösophagusresektion, untersuchten wir hier auch den Einfluss der verwendeten Stapler Größe für das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz, sowie andere hiermit assoziierte Risikofaktoren. Die univariate und multivariate Analyse ergab keinen Hinweis auf einen Einfluss der Stapler Größe für das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz. Bei Betrachtung der weiteren möglichen Risikofaktoren, konnte eine Vorerkrankung mit Diabetes Mellitus als unabhängiger Risikofaktor identifiziert werden. Sowohl in der univariaten, als auch in der multivariaten Analyse entdeckten wir einen statistisch signifikanten Einfluss des Diabetes mellitus mit der Entstehung einer Anastomoseninsuffizienz.

## 8.5 Kritische Wertung

Die Ergebnisse dieser Studie liefern einen klaren Hinweis darauf, dass sowohl die Verwendung des 25mm großen Staplers, als auch der 28mm großer Stapler sicher angewendet werden kann. Es ergeben sich jedoch auch Limitationen dieser Studie, diese müssen kritisch bewertet werden.

Die Ergebnisse dieser Studie stammen lediglich aus einem Zentrum, dies limitiert sowohl die Anzahl des untersuchten Patientenkollektives, als auch die nationale und internationale Vergleichbarkeit. Die Auswahl des zu verwendeten Staplers erfolgte durch die Einschätzung des Operateurs. Hierbei zeigte sich eine Tendenz im Laufe der Jahre vermehrt einen größeren Stapler zu verwenden. Im gleichen Zuge wurden im Laufe der Jahre jedoch Operationstechniken verbessert und die Robotik nahm immer mehr an Bedeutung zu. Ein Selektions-Bias kann hier nicht ausgeschlossen werden. Weiterhin wurden postoperativ keine Lebensqualität- und Ernährungsfragebögen ausgewertet. Diese könnten noch weitere wichtige Ergebnisse, in Bezug auf das funktionelle Resultat der Anastomose liefern. Jedoch müssten Fragebögen mit Vorsicht interpretiert werden. Die Ergebnisse beruhen auf subjektiven Einschätzungen der Patienten. Die Gewichtung dieser Ergebnisse wären nicht vergleichbar mit objektiven Studienergebnissen.

Sowohl bei dieser Studie als auch bei den Vergleichsstudien, handelte es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie. Die Frage, welche Technik sich am besten eignet die ösophagogastrische Anastomose nach Ivor-Lewis durchzuführen, lässt sich nicht abschließend beantworten. Diesbezüglich müsste eine randomisiert, kontrollierte Studie durchgeführt werden.

## 9 Zusammenfassung

Eine komplexe Operation der Viszeralchirurgie stellt die Ösophagusresektion dar. Die operative Therapie bei Ösophaguskarzinomen ist wesentlicher Bestandteil des kurativen Therapieansatzes. Umso wichtiger ist es, die Technik dieser Operation stetig weiterzuentwickeln. Einen kritischen Schritt dieses Eingriffes stellt die ösophagogastrische Anastomose dar. Viele postoperative Komplikationen entstehen aufgrund von Problemen in Bezug zu dieser Anastomose. Aus diesem Grund war das Ziel dieser Arbeit, verschiedene Techniken dieser Anastomose zu analysieren und zu beurteilen, welches die optimalste Vorgehensweise diesbezüglich darstellt.

Hierfür wurden in einem Zeitraum von 11 Jahren 349 Patienten, die eine Ösophagusresektion bei Malignom erhalten haben, analysiert. Es handelt sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie. Eingeschlossen wurden nur Patienten, die aufgrund einer malignen Erkrankung des Ösophagus oder des ösophagogastralen Überganges operiert wurden. Zudem wurden nur Patienten analysiert, die eine hochinthrakale Anastomose nach Ivor-Lewis erhalten haben. Eine zervikale Anastomose nach Mc-Keown wurde als Ausschlusskriterium definiert.

Die Datenerfassung fand in einem Zeitraum von 2008 bis 2019 statt. Ausgewertet wurden unter anderem der präoperative Zustand der Patienten, sowie Tumorcharakteristika, als auch die verwendete Operationsmethode. Wichtige Endpunkte stellen vor allem die postoperativen Komplikationen dar, hier insbesondere das Auftreten einer Anastomosenstenose und einer Anastomoseninsuffizienz.

Ziel dieser Studie war es einen möglichen Unterschied zwischen den verschiedenen zu verwendenden Stapler Größen bei der Anastomose zu identifizieren. Diesbezüglich wurden Patienten in zwei Gruppen aufgeteilt. Unterteilt wurde hier nach der verwendeten Stapler Größe. Eingeschlossen wurden nur die Staplergrößen 25mm und 28mm. In der Literatur gibt es lediglich eine Meta-Analyse, die sich mit dieser Fragestellung beschäftigt hat. Jedoch ist zu erwähnen, dass nicht jede Studie primär den Vergleich zwischen den beiden Größen 25mm und 28mm betreibt. Das Ergebnis dieser Meta-Analyse zeigte einen klaren Vorteil für die Verwendung größerer Stapler Größen. Diese Hypothese konnte durch unsere Studie nicht bestätigt werden. Wir kamen zu dem Ergebnis, dass die verwendete Staplergröße keinen Einfluss auf die Entstehung einer Anastomosenstenose oder einer Anastomoseninsuffizienz hat. Dennoch kann sowohl diese Arbeit als auch die vorliegende Meta-Analyse keine eindeutige Antwort auf diese Frage liefern. Limitationen finden sich vor allem im

Studiendesign. Bei allen vorliegenden Studien handelt es sich um retrospektive Beobachtungsstudien.

Da die ösophagogastrische Anastomose weiterhin einen großen Einfluss auf das Überleben der Patienten nach einer Ösophagusresektion hat, sollte dies weiterhin Bestandteil wissenschaftlicher Diskussionen und Studien sein. Eine randomisiert kontrollierte Studie mit multizentrischem Ausmaß könnte letztendlich die Frage beantworten, welche Technik für die intrathorakale ösophagogastrische Anastomose die optimalste darstellt.



## 10 Literaturverzeichnis

1. Arnold M, Soerjomataram I, Ferlay J, Forman D. Global incidence of oesophageal cancer by histological subtype in 2012. *Gut*. 2015;64(3):381-7.
2. Headrick JR, Nichols FC, 3rd, Miller DL, Allen MS, Trastek VF, Deschamps C, et al. High-grade esophageal dysplasia: long-term survival and quality of life after esophagectomy. *Ann Thorac Surg*. 2002;73(6):1697-702; discussion 702-3.
3. Schuchert MJ, Luketich JD, Landreneau RJ. Management of esophageal cancer. *Curr Probl Surg*. 2010;47(11):845-946.
4. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(1):11-20.
5. Amberger H, Amberger-Lahrman M. *Krebschirurgie in Heidelberg: Eine historische Skizze*: Springer Berlin Heidelberg; 1986.
6. Grimminger PP, Hadzijasufovic E, Babic B, van der Sluis PC, Lang H. Innovative fully robotic 4-arm Ivor Lewis esophagectomy for esophageal cancer (RAMIE4). *Dis Esophagus*. 2019.
7. van Workum F, Slaman AE, van Berge Henegouwen MI, Gisbertz SS, Kouwenhoven EA, van Det MJ, et al. Propensity Score-Matched Analysis Comparing Minimally Invasive Ivor Lewis Versus Minimally Invasive Mckeown Esophagectomy. *Ann Surg*. 2020;271(1):128-33.
8. Trugeda S, Fernández-Díaz MJ, Rodríguez-Sanjuán JC, Palazuelos CM, Fernández-Escalante C, Gómez-Fleitas M. Initial results of robot-assisted Ivor-Lewis oesophagectomy with intrathoracic hand-sewn anastomosis in the prone position. *Int J Med Robot*. 2014;10(4):397-403.
9. Rutegård M, Lagergren P, Rouvelas I, Lagergren J. Intrathoracic anastomotic leakage and mortality after esophageal cancer resection: a population-based study. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(1):99-103.
10. Aoyama T, Kazama K, Atsumi Y, Tamagawa H, Tamagawa A, Komori K, et al. Clinical Influence of Anastomotic Leakage on Esophageal Cancer Survival and Recurrence. *Anticancer Res*. 2020;40(1):443-9.
11. Aumüller G, Aust G, Engele J, Kirsch J. *Anatomie. Duale Reihe. 5., korrigierte Auflage* ed. Stuttgart2020.
12. Arnold M, Ferlay J, van Berge Henegouwen MI, Soerjomataram I. Global burden of oesophageal and gastric cancer by histology and subsite in 2018. *Gut*. 2020;gutjnl-2020-321600.
13. Fan J, Liu Z, Mao X, Tong X, Zhang T, Suo C, et al. Global trends in the incidence and mortality of esophageal cancer from 1990 to 2017. *Cancer Med*. 2020:e03338.
14. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011;61(2):69-90.
15. Robert Koch Institut K. *Krebs in Deutschland 2019* [
16. Statistisches Bundesamt W. *Amtliche Todesursachenstatistik 2019* [
17. Enzinger PC, Mayer RJ. Esophageal cancer. *N Engl J Med*. 2003;349(23):2241-52.
18. Rubenstein JH, Shaheen NJ. Epidemiology, Diagnosis, and Management of Esophageal Adenocarcinoma. *Gastroenterology*. 2015;149(2):302-17.e1.

19. Pennathur A, Landreneau RJ, Luketich JD. Surgical aspects of the patient with high-grade dysplasia. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;17(4):326-32.
20. Pennathur A, Gibson MK, Jobe BA, Luketich JD. Oesophageal carcinoma. *Lancet.* 2013;381(9864):400-12.
21. Siewert JR RM, Schumpelick V. *Praxis der Viszeralchirurgie; Onkologische Chirurgie*: Springer Verlag; 2006.
22. C. W. *Klassifikation maligner Tumoren. Achte Auflage* ed. Wittekind C, editor. Weinheim, Germany. 2017.
23. Thrumurthy SG, Chaudry MA, Thrumurthy SSD, Mughal M. Oesophageal cancer: risks, prevention, and diagnosis. *BMJ.* 2019;366:l4373.
24. Whiteman DC, Kendall BJ. Barrett's oesophagus: epidemiology, diagnosis and clinical management. *Med J Aust.* 2016;205(7):317-24.
25. Korst RJ, Altorki NK. High grade dysplasia: surveillance, mucosal ablation, or resection? *World J Surg.* 2003;27(9):1030-4.
26. Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A, Nyren O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 1999;340(11):825-31.
27. Fisher BL, Pennathur A, Mutnick JL, Little AG. Obesity correlates with gastroesophageal reflux. *Dig Dis Sci.* 1999;44(11):2290-4.
28. Leitlinienprogramm Onkologie DKD, AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus 2018 [
29. Tramacere I, Pelucchi C, Bagnardi V, Rota M, Scotti L, Islami F, et al. A meta-analysis on alcohol drinking and esophageal and gastric cardia adenocarcinoma risk. *Ann Oncol.* 2012;23(2):287-97.
30. Anderson LA, Cantwell MM, Watson RG, Johnston BT, Murphy SJ, Ferguson HR, et al. The association between alcohol and reflux esophagitis, Barrett's esophagus, and esophageal adenocarcinoma. *Gastroenterology.* 2009;136(3):799-805.
31. Lee CH, Wu DC, Lee JM, Wu IC, Goan YG, Kao EL, et al. Anatomical subsite discrepancy in relation to the impact of the consumption of alcohol, tobacco and betel quid on esophageal cancer. *Int J Cancer.* 2007;120(8):1755-62.
32. Leers J, Bollschweiler E, Hölscher AH. [Symptoms in patients with adenocarcinoma of the esophagus]. *Z Gastroenterol.* 2005;43(3):275-80.
33. Hölscher AH, Bollschweiler E, Bumm R, Bartels H, Höfler H, Siewert JR. Prognostic factors of resected adenocarcinoma of the esophagus. *Surgery.* 1995;118(5):845-55.
34. Palmer JB, Drennan JC, Baba M. Evaluation and treatment of swallowing impairments. *Am Fam Physician.* 2000;61(8):2453-62.
35. Ojala K, Jokinen K, Sorri M, Kairaluoma MI. Symptoms and diagnostic delay in patients with carcinoma of oesophagus and gastric cardia: a retrospective study of 225 patients. *Postgrad Med J.* 1982;58(679):264-7.
36. Ryan AM, Duong M, Healy L, Ryan SA, Parekh N, Reynolds JV, et al. Obesity, metabolic syndrome and esophageal adenocarcinoma: epidemiology, etiology and new targets. *Cancer Epidemiol.* 2011;35(4):309-19.
37. Behrens A, Labenz J, Schuler A, Schröder W, Rünzi M, Steinmann RU, et al. [How safe is sedation in gastrointestinal endoscopy? A multicentre analysis of 388,404 endoscopies and analysis of data from prospective registries of complications managed by members of the Working Group of Leading Hospital Gastroenterologists (ALGK)]. *Z Gastroenterol.* 2013;51(5):432-6.

38. Valero M, Robles-Medranda C. Endoscopic ultrasound in oncology: An update of clinical applications in the gastrointestinal tract. *World J Gastrointest Endosc.* 2017;9(6):243-54.
39. Puli SR, Reddy JB, Bechtold ML, Antillon D, Ibdah JA, Antillon MR. Staging accuracy of esophageal cancer by endoscopic ultrasound: a meta-analysis and systematic review. *World J Gastroenterol.* 2008;14(10):1479-90.
40. Thosani N, Singh H, Kapadia A, Ochi N, Lee JH, Ajani J, et al. Diagnostic accuracy of EUS in differentiating mucosal versus submucosal invasion of superficial esophageal cancers: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* 2012;75(2):242-53.
41. Graf D, Häussinger D. [Standards and recent advancements in esophageal cancer treatment]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2019;144(15):1023-8.
42. Hölscher AH, Fetzner UK. [Modern diagnostics and stage-oriented surgery: therapy of adenocarcinoma of the esophagogastric junction]. *Chirurg.* 2012;83(8):702-8, 10-1.
43. Allum WH, Stenning SP, Bancewicz J, Clark PI, Langley RE. Long-term results of a randomized trial of surgery with or without preoperative chemotherapy in esophageal cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(30):5062-7.
44. Metzger R, Lorenz D, Gockel I, Origer J, Plum PS, Junginger T, et al. pT2 Adenocarcinoma of the esophagus: early or advanced cancer? *Ann Thorac Surg.* 2013;96(5):1840-5.
45. Shapiro J, van Lanschot JJB, Hulshof M, van Hagen P, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BPL, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(9):1090-8.
46. Homann N, Pauligk C, Luley K, Werner Kraus T, Bruch HP, Atmaca A, et al. Pathological complete remission in patients with oesophagogastric cancer receiving preoperative 5-fluorouracil, oxaliplatin and docetaxel. *Int J Cancer.* 2012;130(7):1706-13.
47. Lorenzen S, Pauligk C, Homann N, Schmalenberg H, Jäger E, Al-Batran SE. Feasibility of perioperative chemotherapy with infusional 5-FU, leucovorin, and oxaliplatin with (FLOT) or without (FLO) docetaxel in elderly patients with locally advanced esophagogastric cancer. *Br J Cancer.* 2013;108(3):519-26.
48. Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM, Zalcberg JR, Simes RJ, Barbour A, et al. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2011;12(7):681-92.
49. Burmeister BH, Thomas JM, Burmeister EA, Walpole ET, Harvey JA, Thomson DB, et al. Is concurrent radiation therapy required in patients receiving preoperative chemotherapy for adenocarcinoma of the oesophagus? A randomised phase II trial. *Eur J Cancer.* 2011;47(3):354-60.
50. Ychou M, Boige V, Pignon JP, Conroy T, Bouché O, Lebreton G, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol.* 2011;29(13):1715-21.
51. Hoepfner J, Lordick F, Brunner T, Glatz T, Bronsert P, Röthling N, et al. ESOPEC: prospective randomized controlled multicenter phase III trial comparing perioperative chemotherapy (FLOT protocol) to neoadjuvant chemoradiation (CROSS protocol) in patients with adenocarcinoma of the esophagus (NCT02509286). *BMC Cancer.* 2016;16:503.
52. Duan XF, Tang P, Yu ZT. Neoadjuvant chemoradiotherapy for resectable esophageal cancer: an in-depth study of randomized controlled trials and literature review. *Cancer Biol Med.* 2014;11(3):191-201.

53. Wang DB, Zhang X, Han HL, Xu YJ, Sun DQ, Shi ZL. Neoadjuvant chemoradiotherapy could improve survival outcomes for esophageal carcinoma: a meta-analysis. *Dig Dis Sci.* 2012;57(12):3226-33.
54. van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, Steyerberg EW, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BP, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(22):2074-84.
55. Moehler M, Baltin CT, Ebert M, Fischbach W, Gockel I, Grenacher L, et al. International comparison of the German evidence-based S3-guidelines on the diagnosis and multimodal treatment of early and locally advanced gastric cancer, including adenocarcinoma of the lower esophagus. *Gastric Cancer.* 2015;18(3):550-63.
56. Pennathur A, Zhang J, Chen H, Luketich JD. The "best operation" for esophageal cancer? *Ann Thorac Surg.* 2010;89(6):S2163-7.
57. Stöver I, Feyer P. Ösophaguskarzinom. *Praxismanual Strahlentherapie.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2018. p. 179-88.
58. Begg CB, Cramer LD, Hoskins WJ, Brennan MF. Impact of hospital volume on operative mortality for major cancer surgery. *Jama.* 1998;280(20):1747-51.
59. Speicher PJ, Englum BR, Ganapathi AM, Wang X, Hartwig MG, D'Amico TA, et al. Traveling to a High-volume Center is Associated With Improved Survival for Patients With Esophageal Cancer. *Ann Surg.* 2017;265(4):743-9.
60. Bollschweiler E, Schröder W, Hölscher AH, Siewert JR. Preoperative risk analysis in patients with adenocarcinoma or squamous cell carcinoma of the oesophagus. *Br J Surg.* 2000;87(8):1106-10.
61. Mücke R, Ziegler PG, Libera T, Klautke G, Fietkau R. [The multimodality therapy of advanced inoperable esophageal carcinoma. A retrospective analysis]. *Strahlenther Onkol.* 2000;176(8):350-5.
62. Wullstein C, Ro-Papanikolaou HY, Klingebiel C, Ersahin K, Carolus R. Minimally Invasive Techniques and Hybrid Operations for Esophageal Cancer. *Viszeralmedizin.* 2015;31(5):331-6.
63. McKeown KC. Total three-stage oesophagectomy for cancer of the oesophagus. *Br J Surg.* 1976;63(4):259-62.
64. D'Amico TA. Mckeown esophagogastrectomy. *J Thorac Dis.* 2014;6 Suppl 3(Suppl 3):S322-4.
65. Hulscher JB, Tijssen JG, Obertop H, van Lanschot JJ. Transthoracic versus transhiatal resection for carcinoma of the esophagus: a meta-analysis. *Ann Thorac Surg.* 2001;72(1):306-13.
66. Gockel I, Lorenz D. [Oncologic esophageal resection and reconstruction : Open, hybrid, minimally invasive or robotic?]. *Chirurg.* 2017;88(6):496-502.
67. Bailey L, Khan O, Willows E, Somers S, Mercer S, Toh S. Open and laparoscopically assisted oesophagectomy: a prospective comparative study. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013;43(2):268-73.
68. Biere SS, van Berge Henegouwen MI, Maas KW, Bonavina L, Rosman C, Garcia JR, et al. Minimally invasive versus open oesophagectomy for patients with oesophageal cancer: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2012;379(9829):1887-92.
69. Adenis A, Robb WB, Mariette C. Esophageal carcinoma. *N Engl J Med.* 2015;372(15):1471.
70. Kuvendjiska J, Marjanovic G, Glatz T, Kulemann B, Hoepfner J. Hybrid Minimally Invasive Esophagectomy-Surgical Technique and Results. *J Clin Med.* 2019;8(7).

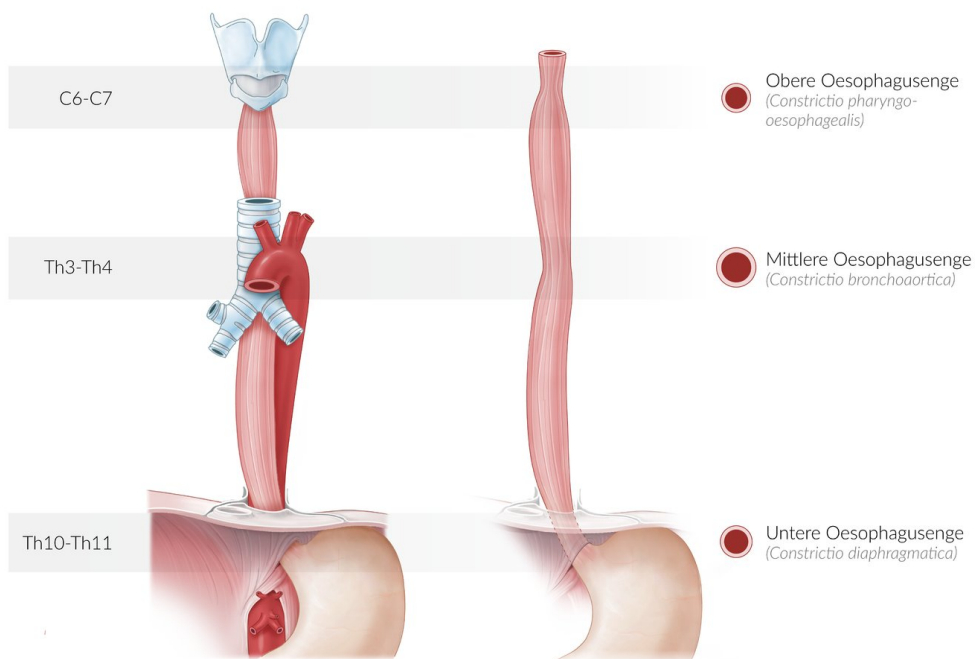
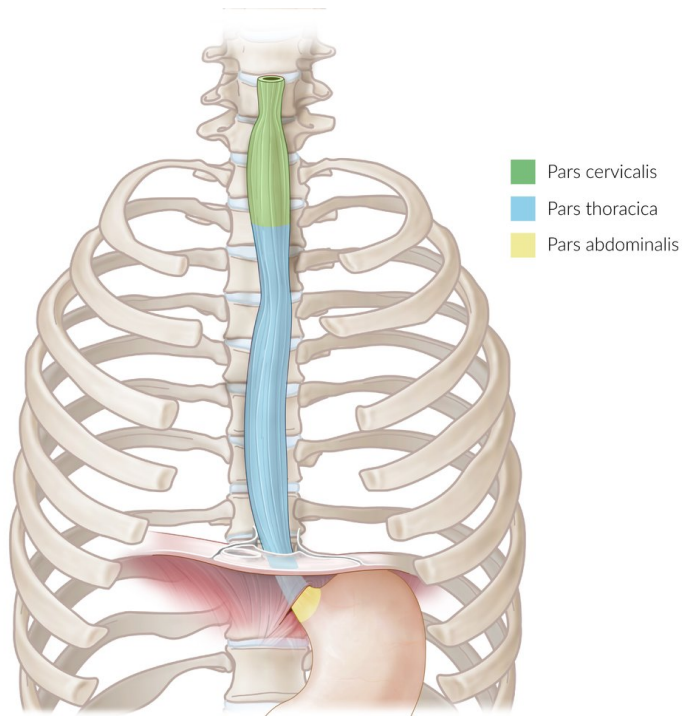
71. Briez N, Piessen G, Torres F, Lebuffe G, Triboulet JP, Mariette C. Effects of hybrid minimally invasive oesophagectomy on major postoperative pulmonary complications. *Br J Surg*. 2012;99(11):1547-53.
72. Glatz T, Marjanovic G, Kulemann B, Sick O, Hopt UT, Hoepfner J. Hybrid minimally invasive esophagectomy vs. open esophagectomy: a matched case analysis in 120 patients. *Langenbecks Arch Surg*. 2017;402(2):323-31.
73. van Workum F, Fransen L, Luyer MD, Rosman C. Learning curves in minimally invasive esophagectomy. *World J Gastroenterol*. 2018;24(44):4974-8.
74. Mann C, Berth F, Hadzijusufovic E, Lang H, Grimminger PP. Minimally invasive esophagectomy: clinical evidence and surgical techniques. *Langenbecks Arch Surg*. 2020;405(8):1061-7.
75. Fuchs HF, Harnsberger CR, Broderick RC, Chang DC, Sandler BJ, Jacobsen GR, et al. Mortality after esophagectomy is heavily impacted by center volume: retrospective analysis of the Nationwide Inpatient Sample. *Surg Endosc*. 2017;31(6):2491-7.
76. Luketich JD, Pennathur A, Awais O, Levy RM, Keeley S, Shende M, et al. Outcomes after minimally invasive esophagectomy: review of over 1000 patients. *Ann Surg*. 2012;256(1):95-103.
77. Kirchberg J, Weitz J. [Evidence for robotic surgery in oncological visceral surgery]. *Chirurg*. 2019;90(5):379-86.
78. Grimminger PP, Tagkalos E, Hadzijusufovic E, Corvinus F, Babic B, Lang H. Change from Hybrid to Fully Minimally Invasive and Robotic Esophagectomy is Possible without Compromises. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2018.
79. van der Sluis PC, van der Horst S, May AM, Schippers C, Brosens LAA, Joore HCA, et al. Robot-assisted Minimally Invasive Thoracoscopic Esophagectomy Versus Open Transthoracic Esophagectomy for Resectable Esophageal Cancer: A Randomized Controlled Trial. *Ann Surg*. 2019;269(4):621-30.
80. Laxa BU, Harold KL, Jaroszewski DE. Minimally Invasive Esophagectomy: Esophagogastric Anastomosis Using the Transoral Orvil for the End-to-Side Ivor-Lewis Technique. *Innovations (Phila)*. 2009;4(6):319-25.
81. Siewert JR, Stein HJ, Bartels H. [Anastomotic leaks in the upper gastrointestinal tract]. *Chirurg*. 2004;75(11):1063-70.
82. Leers JM, Schröder W, Vivaldi C, Gutschow C, Schäfer H, Hölscher AH. [Preoperative colonoscopy before esophagectomy and reconstruction with gastric interposition]. *Chirurg*. 2004;75(12):1210-4.
83. Zoller WG, Bohle W. Ösophaguskarzinom: interdisziplinäre Diagnostik und Therapie ; mit 49 Tabellen: Schattauer; 2002.
84. Mak PH, Campbell RC, Irwin MG. The ASA Physical Status Classification: inter-observer consistency. *American Society of Anesthesiologists. Anaesth Intensive Care*. 2002;30(5):633-40.
85. Wittekind C, Oberschmid B. Pathologie und neue UICC-Klassifikation des Ösophaguskarzinoms. *Der Onkologe*. 2010;16(5):453-61.
86. Tagkalos E, van der Sluis PC, Uzun E, Berth F, Staubitz J, Gockel I, et al. The Circular Stapled Esophagogastric Anastomosis in Esophagectomy: No Differences in Anastomotic Insufficiency and Stricture Rates Between the 25 mm and 28 mm Circular Stapler. *J Gastrointest Surg*. 2021.
87. Allen W, Wells CI, Greenslade M, Bissett IP, O'Grady G. Association Between Circular Stapler Diameter and Stricture Rates Following Gastrointestinal Anastomosis: Systematic Review and Meta-analysis. *World J Surg*. 2018;42(10):3097-105.
88. Berrisford RG, Page RD, Donnelly RJ. Stapler design and strictures at the esophagogastric anastomosis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1996;111(1):142-6.

89. Deldycke A, Van Daele E, Ceelen W, Van Nieuwenhove Y, Pattyn P. Functional outcome after Ivor Lewis esophagectomy for cancer. *J Surg Oncol.* 2016;113(1):24-8.
90. Petrin G, Ruol A, Battaglia G, Buin F, Merigliano S, Constantini M, et al. Anastomotic stenoses occurring after circular stapling in esophageal cancer surgery. *Surg Endosc.* 2000;14(7):670-4.
91. Yendamuri S, Gutierrez L, Oni A, Mashtare T, Khushalani N, Yang G, et al. Does circular stapled esophagogastric anastomotic size affect the incidence of postoperative strictures? *J Surg Res.* 2011;165(1):1-4.
92. Johansson J, Zilling T, von Holstein CS, Johnsson F, Oberg S, Walther B. Anastomotic diameters and strictures following esophagectomy and total gastrectomy in 256 patients. *World J Surg.* 2000;24(1):78-84; discussion -5.
93. Dresner SM, Lamb PJ, Wayman J, Hayes N, Griffin SM. Benign anastomotic stricture following transthoracic subtotal oesophagectomy and stapled oesophago-gastrostomy: risk factors and management. *Br J Surg.* 2000;87(3):362-73.
94. Kingma BF, de Maat MFG, van der Horst S, van der Sluis PC, Ruurda JP, van Hillegersberg R. Robot-assisted minimally invasive esophagectomy (RAMIE) improves perioperative outcomes: a review. *J Thorac Dis.* 2019;11(Suppl 5):S735-s42.
95. Miamed. Amboss: Ösophagus: Miamed GmbH; (updated 07.02.2021. Available from: <https://next.amboss.com/de/article/6K0jhS?q=Ösophagus#references2021>.
96. Hiess M, Ponholzer A, Lamche M, Schramek P, Seitz C. Die Komplikationsklassifikation nach Clavien-Dindo am Beispiel der radikalen Prostatektomie. *Wiener Medizinische Wochenschrift.* 2014;164(15):297-301.

# 11 Anhang

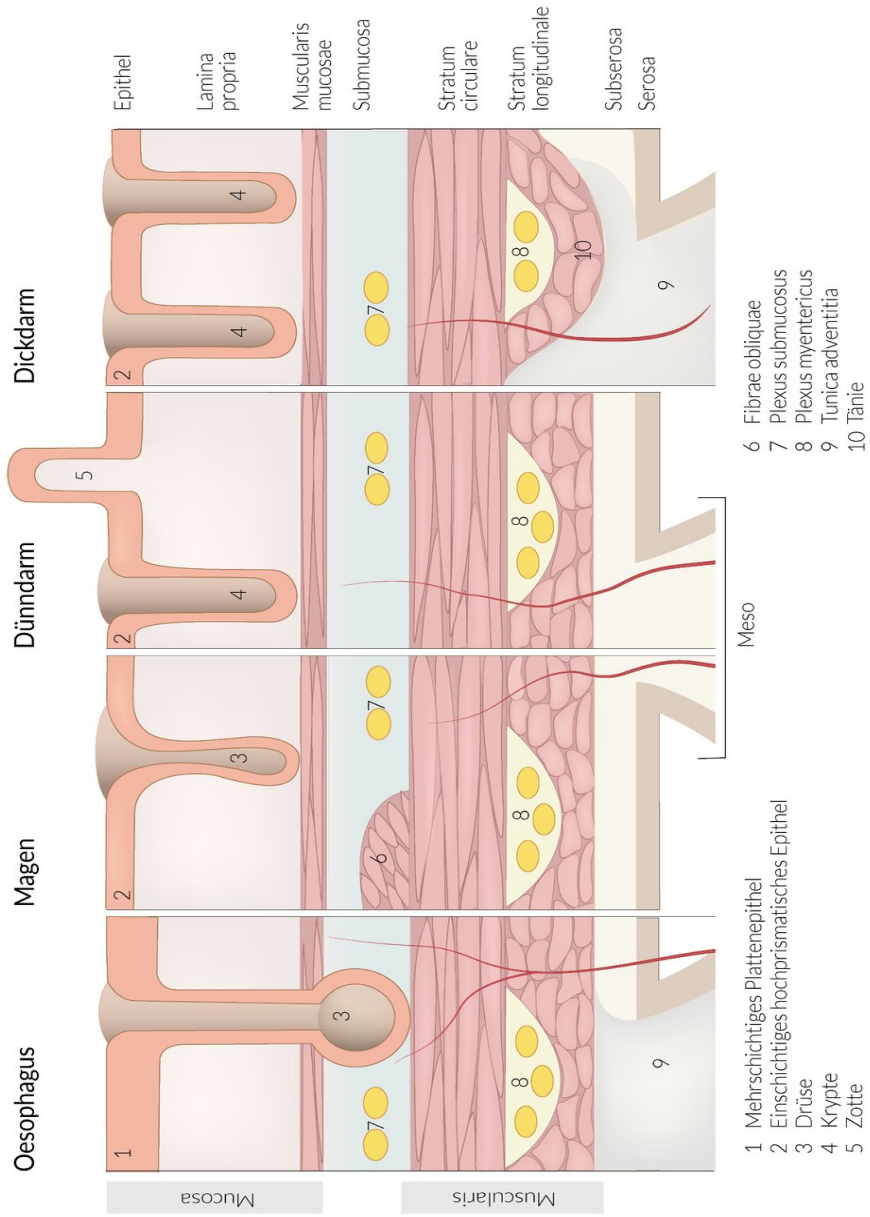
## 11.1 Ösophagus

### 11.1.1 Anatomie des Ösophagus



(nach Miamed(95))

## 11.1.2 Mikroskopie des Ösophagus



(nach Miamed(95))



## 11.2 Clavien-Dindo Klassifikation

<b>Grad</b>	<b>Definition</b>
I	jede Abweichung vom normalen p.o. Verlauf, keine Intervention nötig
II	pharmakologische Behandlung, Bluttransfusion, parenterale Ernährung nötig
III	chirurgische, endoskopische und radiologische Intervention nötig
IIIa	- ohne Vollnarkose
IIIb	- mit Vollnarkose
IV	lebensbedrohliche Komplikation, intensivmedizinische Behandlung nötig
IVa	- Single Organversagen (z.B. Dialyse)
IVb	- Multiorganversagen
V	Tod des Patienten
Suffix „d“	andauern der Komplikation auch nach Entlassung (disability)

(nach Hiess et al.(96))

## 11.3 Detaillierte Ergebnisübersicht

### Patientenkollektiv (n=349)

	25mm circular stapler (n=222)	28mm circular stapler (n=127)	P-Wert
<b>Alter (y) (median)(minimum - maximum)</b>	63 (25 – 85)	64 (30 – 84)	0.328
<b>Geschlecht (n (%))</b>			
Männlich	184 (83)	107 (85)	0.741
Weiblich	38 (17)	20 (16)	
<b>BMI (kg / m<sup>2</sup>) (median)(minimum - maximum)</b>	26 (16 – 51)	25 (15 – 46)	0.210
<b>Vorerkrankungen (n (%))</b>			
Keine	47 (21)	37 (29)	0.094
Gefäße	113 (51)	61 (48)	0.606
Kardiologisch	54 (24)	24 (18,9)	0.242
Diabetes	28 (13)	25 (20)	0.077
Respiratorisch	50 (23)	20 (16)	0.128
Onkologisch	21 (10)	10 (8)	0.616
Vorherige Bauch Operationen	71 (32)	33 (26)	0.239
Neurologisch	15 (7)	10 (8)	0.570
<b>ASA Klassifikation (n (%))</b>			
2	107 (48)	56 (44)	0.410
3	111 (50)	66 (52)	
4	4 (2)	5 (4)	

### Operative Details (n=349)

	25mm circular stapler (n=222)	28mm circular stapler (n=127)	P-Wert
<b>Operativer Zugang</b>			P<0.001
Offen	56 (25)	2 (2)	
Hybrid	81 (37)	14 (11)	
MIE	57 (26)	25 (20)	
RAMIE	28 (13)	86 (68)	
<b>Operationszeit (min) (mean - SD)</b>			
Totale Operationszeit	397 ±79	384 ±82	0.134

**Histopathologische Daten (n=349)**

	25mm circular stapler (n=222)	28mm circular stapler (n=127)	P-Wert
<b>Radikalität(n (%))</b>			0.436
R0	209 (94)	122 (96)	
R1	13 (6)	5 (4)	
<b>Pathologisches Stadium(TNM 8) (n (%))</b>			0.110
pT0N0	26 (12)	15 (12)	
pT0N1	5 (2)	2 (2)	
pT0N2	2 (1)	0 (0)	
pT1aN0	18 (8)	5 (4)	
pT1aN2	2 (1)	0 (0)	
pT1bN0	31 (14)	8 (6)	
pT1bN1	7 (3)	1 (1)	
pT1bN2	3 (1)	2 (2)	
pT1bN3	0 (0)	2 (2)	
pT2N0	19 (9)	13 (10)	
pT2N1	16 (7)	5 (4)	
pT2N2	7 (3)	2 (2)	
pT2N3	3 (1)	1 (1)	
pT3N0	32 (14)	22 (17)	
pT3N1	13 (6)	12 (9)	
pT3N2	19 (9)	19 (15)	
pT3N3	16 (7)	15 (12)	
pT4aN0	0 (0)	1 (1)	
pT4aN1	1 (1)	0 (0)	
pT4aN2	1 (1)	0 (0)	
pT4aN3	1 (1)	2 (2)	

**Postoperative Daten (n=349)**

	25mm circular stapler (n=222)	28mm circular stapler (n=127)	P-Wert
<b>Unkomplizierte Prozeduren (n (%))</b>	92 (41,4)	71 (55,9)	0,009
<b>Komplizierte Prozeduren (n (%))</b>	130 (58,6)	56 (44,1)	0,009
<b>Andere Pulmonale Komplikationen (n (%))</b>	58 (26,1)	24 (18,9)	0,125
<b>Pneumonie (n (%))</b>	60 (27)	29 (22,8)	0,387
<b>Vorhofflimmern (n (%))</b>	32 (14,4)	18 (14,2)	0,951
<b>Andere kardiale Komplikationen</b>	10 (4,5)	3 (2,4)	0,309
<b>Anastomosenstenose</b>	30 (13,5)	18 (14,2)	0,863
Dilatation (median – range)	2 (0-19)	1,5 (0-5)	0,573
Zeit bis zur Stenose (days) (median –range)	89,5 (27-938)	78 (12-243)	0,412
<b>Anastomoseninsuffizienz (n (%))</b>	27 (12,2)	14 (11)	0,751
<b>Chylothorax (n (%))</b>	7 (3,2)	3 (2,4)	0,670
<b>Nervus laryngeus recurrens Läsion (n (%))</b>	4 (1,8)	6 (4,7)	0,115
<b>Wundinfektion (n (%))</b>	26 (11,7)	9 (7,1)	0,166
<b>30 Tage Mortalität</b>	3 (1,4)	4 (3,1)	0,249
<b>90 Tage Mortalität</b>	13 (5,9)	6 (4,7)	0,654
<b>Intensivstationsaufenthalt (Tage) (median – range)</b>	3 (0 – 115)	1 (0 – 54)	0,000
<b>Wiederaufnahme auf Intensivstation (n (%))</b>	25 (11,3)	17 (13,4)	0,557
<b>Krankenhausaufenthalt (Tage) (median – range)</b>	15 (7-128)	12 (7-97)	0,000
<b>Wiederaufnahme in 30 Tagen (n (%))</b>	33 (14,9)	17 (13,4)	0,704

## 11.4 Stadieneinteilung nach UICC

Tis	Carcinoma in situ/hochgradige intraepitheliale Neoplasie
T1	Tumor infiltriert Lamina propria, Muscularis mucosae oder Submukosa - T1a Lamina propria oder Muscularis mucosae - T1b Submukosa
T2	Tumor infiltriert Muscularis propria
T3	Tumor infiltriert Adventitia
T4	Tumor infiltriert Nachbarstrukturen - T4a Pleura, Perikard oder Zwerchfell - T4b andere benachbarte Strukturen wie Aorta, Wirbelkörper oder Trachea

(nach Wittekind C. et al. (85))

## 13 Danksagung

In diesem Abschnitt möchte ich kurz allen Personen danken, die mich bei der Fertigstellung dieser Dissertation unterstützt haben.

Mein größter Dank gebührt **Herrn Prof. Dr. med. Peter Grimminger**, ohne dessen Unterstützung und Engagement diese Arbeit nie entstanden wäre. Als Doktorvater und Mentor habe ich von Herrn Prof Grimminger jede Unterstützung erhalten, die ich gebraucht habe.

Des Weiteren möchte ich meinen Doktorbetreuern **Herrn Dr. Felix Berlth** und **Herrn Pieter van der Sluis MD, PhD.** herzlichst danken für die tolle Zusammenarbeit und Hilfe für die Vollendung dieses Projektes. Weiterhin bedanke ich mich bei der gesamten Forschungsgruppe „Oberer Gastrointestinaltrakt“ unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Peter Grimminger für die sehr gute wissenschaftliche Zusammenarbeit.

Zuletzt möchte ich noch meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, sowie meinen Freunden und meiner Partnerin danken, für die unermüdliche Unterstützung in allen Lebenslagen.

## 14 Tabellarischer Lebenslauf

Am Linsenberg 27  
55131 Mainz  
+49 1729033593  
eren\_uzun@gmx.de

Geboren am 19.01.1993  
in Hilden

### Beruf:

Assistenzarzt in der Allgemein-, Viszeral-, und  
Transplantationschirurgie an der Universitätsmedizin Mainz 02/21 - dato

### Schule und Studium:

Studium der Medizin, Johannes-Gutenberg-Universität Mainz – 10/2016 – 11/2020  
Studium der Medizin, Universität Pécs (Fünfkirchen), Ungarn 10/2012 – 09/2015

Helmholtz Gymnasium Hilden – 08/2004 – 06/2012  
Allgemeine Hochschulreife

### Studentische Praktika:

3. Terial des Praktischen Jahres am Katholischen Klinikum Mainz – 06/2020 – 10/2020  
Pflichtfach *Innere Medizin*

2. Terial des Praktischen Jahres an der Universitätsmedizin Mainz – 11/2019 – 03/2020  
Wahlfach *Anästhesie*

1. Terial des Praktischen Jahres an der Universitätsmedizin Mainz – 11/2019 – 03/2020  
Pflichtfach *Chirurgie*

Famulatur an der Universitätsmedizin Mainz – 07/2016 – 08/2016  
*Kardiologie*

Famulatur am Katholischen Klinikum Mainz– 08/2017 – 09/2017  
*Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie*

Famulatur in der Hausarztpraxis Dr. Aristarchos Raftis – 07/2018 – 09/2018  
*Allgemeinmedizin*

## Veröffentlichungen:

### Originalarbeiten in Zeitschriften mit wissenschaftlichem Beirat:

Published:

1. van der Sluis PC, Tagkalos E, Hadzijusufovic E, Babic B, **Uzun E**, van Hillegersberg R, Lang H, Grimminger PP: Robot assisted minimally invasive esophagectomy (RAMIE4) with intrathoracic anastomosis: promising results in 100 consecutive patients.  
**accepted** in J GASTROINTEST SURG: **(IF 2019: 2,573; Habilitationswert B;)**
2. Tagkalos E, van der Sluis PC, **Uzun E**, Berlth F, Staubitz J, Gockel I, van Hillegersberg R, Lang H, Grimminger PP. The Circular Stapled Esophagogastric Anastomosis in Esophagectomy: No Differences in Anastomotic Insufficiency and Stricture Rates Between the 25 mm and 28 mm Circular Stapler. J Gastrointest Surg. 2021 **(IF 2019: 2,573; Habilitationswert B)**
3. Berlth F, Mann C, **Uzun E**, Tagkalos E, Hadzijusufovic E, Hillegersberg R, Li H, Egberts JH, Lang H, Grimminger PP. Technical details of the abdominal part during full robotic-assisted minimally invasive esophagectomy. Dis Esophagus. 2020 Nov **(IF 2019: 2,386; Habilitationswert C)**