

Aus der Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Präoperative Risikostratifizierung der minimalinvasiven und robotisch assistierten
minimalinvasiven Ösophagektomie mittels Computertomographie
und klinischer Daten bei Patienten mit Ösophagus-Karzinom

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

Vorgelegt von

Thomas Jezycki
aus Darmstadt

Mainz, 2024

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. Hansjörg Schild

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion: 02. Oktober 2024

Für meine Familie in Dankbarkeit!

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung und Zielsetzung.....	11
2	Literaturdiskussion.....	14
2.1	Ösophaguskarzinom	14
2.1.1	Epidemiologie und Einteilung.....	14
2.1.2	Ätiologie und Risikofaktoren.....	15
2.1.2.1	Alter und Geschlecht.....	15
2.1.2.2	Genetik und familiäre Belastung	15
2.1.2.3	Übergewicht und Gastroösophageale Refluxkrankheit.....	16
2.1.2.4	Alkohol- und Tabakkonsum.....	16
2.1.2.5	Ernährung.....	17
2.1.2.6	Helicobacter pylori	17
2.1.2.7	Medikamente und zusätzliche Risikofaktoren.....	18
2.1.3	Einteilung und Klassifikation.....	18
2.1.3.1	Histopathologie und anatomische Einteilung.....	18
2.1.3.2	Einteilung nach AJCC/UICC-TNM und klinische Stadien	20
2.1.4	Klinik und Diagnostik.....	23
2.1.4.1	Klinik und Symptome	23
2.1.4.2	Bildgebende Verfahren	23
2.1.4.3	Laborparameter	25
2.1.5	Therapie.....	25
2.1.5.1	Übersicht.....	25
2.1.5.2	Kurative Therapie.....	26
2.1.5.3	Neoadjuvante Radiochemotherapie/Chemotherapie	30
2.1.5.4	Definitive Radiochemotherapie	30
2.1.5.5	Palliativtherapie.....	31
2.1.6	Perioperative Komplikationen.....	31

2.1.7	Prognosebestimmende Parameter und Scoring-Systeme	32
2.1.7.1	Prognosefaktoren Ösophagusposition und Thoraxdurchmesser ..	32
2.1.7.2	Prognosefaktor Sarkopenie.....	33
3	Material und Methoden	34
3.1	Datenerhebung	34
3.2	Methodik der anatomischen Lagebestimmung des Ösophagus	37
3.3	Methodik der Bestimmung des Thoraxdurchmessers.....	40
3.4	Methodik der PMI-Bestimmung.....	41
3.5	Statistik	43
3.6	Ergebnisse	45
3.6.1	Klinische Parameter	45
3.6.2	Imaging Biomarker – Ösophagus-Position	47
3.6.2.1	Charakteristika und Einfluss auf die thorakale Operationsdauer ..	47
3.6.2.2	Einfluss auf die postoperative Komplikationsrate	48
3.6.3	Imaging Biomarker – Thoraxdurchmesser bzw. Distanz zwischen rechter Pleura parietalis zum Ösophagus auf Höhe des sagittalen Azygosverlaufs	49
3.6.3.1	Charakteristika und Einfluss auf die thorakale Operationsdauer ..	49
3.6.3.2	Einfluss auf die postoperative Komplikationsrate	51
3.6.4	Imaging Biomarker – Psoas-Muskel-Index	53
3.6.4.1	Charakteristika und Einfluss auf das Überleben	53
3.6.4.2	Vergleich der untersuchten Parameter im Gesamtkollektiv	56
3.6.4.3	Einfluss auf die postoperative Komplikationsrate	59
4	Diskussion	62
4.1	Diskussion der Datenerfassung und der Methodik	62
4.2	Vergleichbarkeit der Studienpopulation mit anderen Kollektiven	64
4.3	Prognosefaktor Sarkopenie.....	64
4.4	Prognosefaktor Ösophagusposition	66
4.5	Prognosefaktor Thoraxdurchmesser	67

4.6	Limitationen.....	69
5	Zusammenfassung	70
6	Literaturverzeichnis.....	73
7	Danksagung	104
8	Tabellarischer Lebenslauf	105

Abkürzungsverzeichnis

SCC – Plattenepithelkarzinom

AC – Adenokarzinom

MIE - Minimal-invasive Ösophagusresektion

OE – Offene Ösophagusresektion

RAMIE – Robotisch assistierte Ösophagektomie

CT – Computertomographie

ZfKD – Zentrum für Krebsregisterdaten

BMI – Body Mass Index

GERD – Gastroösophageale Refluxkrankheit

RR – Relatives Risiko

HR – Hazard Ratio

NSAID – Nicht Steroidale Antirheumatische Medikamente

AEG – Adenokarzinom des Ösophagogastralen Überganges

PPI – Protonenpumpen Inhibitor

AJCC – American Joint Committee on Cancer

UICC – Union Internationale Contre le Cancer

KM-CT – Kontrastmittelverstärkte Computertomographie

FDG-PET – Fluordesoxyglukose-Positronen-Emissionstomographie

FNP – Feinnadelbiopsie

MRT – Magnetresonanztomographie

4-Q-PE's – 4-Quadranten-Probeexzisionen

ÖGD – Ösophagogastroduodenoskopie

EUS – Endoskopischer Ultraschall

EMR – Endoskopische Mukosa Resektion

ESD – Endoskopische Submukosale Dissektion

HGIEN – High Grade Intraepithelialen Neoplasie

RFA – Radiofrequenzablation

APC – Argon Plasma Koagulation

RCT – Radiochemotherapie

ARDS – Akutes Lungenversagen

PMI – Psoas-Muskel-Index

ASA – American Society of Anesthesiologists

CCI – Charlson-Komorbiditätsindex

KPS – Karnofsky performance status scale / Karnofsky Index

IQR – Interquartilsabstand

ROC – Receiver Operating Characteristic

OR – Odds Ratio

KI – Konfidenzintervall

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anatomische Einteilung, Rice et al. (92)	19
Abbildung 2: TNM Kategorisierung, Rice et al. (92)	20
Abbildung 3: Diagnostischer Workup des Ösophaguskarzinoms, in Anlehnung an die S3 Leitlinie (103)	24
Abbildung 4: CONSORT-Diagramm eingeschlossene Patienten Merkmal Thoraxdurchmesser	36
Abbildung 5: Quadranteneinteilung im oberen Mediastinum (links) und auf Höhe des linken Atriums (rechts); nach Yoshida et al. (28)	37
Abbildung 6: Ösophagusposition Typ A	38
Abbildung 7: Ösophagusposition Typ A mit Markierung	38
Abbildung 8: Ösophagusposition Typ B	38
Abbildung 9: Ösophagusposition Typ B mit Markierung	38
Abbildung 10: Ösophagusposition Typ A'	39
Abbildung 11: Ösophagusposition Typ A' mit Markierung	39
Abbildung 12: Ösophagusposition Typ B'	39
Abbildung 13: Ösophagusposition Typ B' mit Markierung	39
Abbildung 14: Thoraxdurchmesser und Distanz von rechter Pleura parietalis zum Ösophagus	40
Abbildung 15: Höhe der Messung der Psoasmuskel-Querschnitte (LWK 3)	41
Abbildung 16: Messung der Psoasmuskel-Querschnitte	42
Abbildung 17: Messung der Psoasmuskel-Querschnitte mit Markierung	42
Abbildung 18: Ösophagusposition – Thorakale Operationsdauer	47
Abbildung 19: PMI Dichte nach Geschlecht	53
Abbildung 20: Beispiel hoher Psoasmuskelquerschnitt	54
Abbildung 21: Beispiel niedriger Psoasmuskelquerschnitt	54
Abbildung 22: Kaplan-Meier Kurve für das Gesamtüberleben stratifiziert nach dem optimalen Grenzwert für den PMI	56
Abbildung 23: PMI – Postoperative Komplikationen Subgruppe Männer	59
Abbildung 24: PMI – Postoperative Komplikationen Subgruppe Frauen	59
Abbildung 25: PMI – Pneumonie Subgruppe Männer	60
Abbildung 26: PMI – Pneumonie Subgruppe Frauen	60
Abbildung 27: PMI – Anastomosenleckage Subgruppe Männer	61
Abbildung 28: PMI – Anastomosenleckage Subgruppe Frauen	61

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Kategorien und Stadieneinteilung, in Anlehnung an Rice et al. (91)	23
Tabelle 2: Grundlegende Charakteristika des Patientenkollektivs mit epidemiologischem und klinisch-radiologischem Schwerpunkt.....	46
Tabelle 3: Korrelation der Ösophagusposition mit dem Auftreten einer postoperativen Majorkomplikation	48
Tabelle 4: Thorakale Operationsdauer je nach Operationsmethode, Gruppe schmaler und weiter Thorax im Vergleich	49
Tabelle 5: univariate Korrelationsanalyse Thorakale Operationsdauer	50
Tabelle 6: multivariate Korrelationsanalyse Thorakale Operationsdauer	50
Tabelle 7: Korrelation der intra- und postoperativen Komplikationsraten mit dem Thoraxdurchmesser	51
Tabelle 8: Korrelation der intra- und postoperative Komplikationen mit einem niedrigen bzw. hohen Thoraxdurchmesser	52
Tabelle 9: multivariate Analyse postoperative Pneumonie.....	52
Tabelle 10: Kaplan-Meier-Analyse für Sarkopenie in der Gesamtkohorte.....	55
Tabelle 11: Ergebnisse der uni- und multivariate Cox-Regression zur Modellierung der Überlebenszeiten	58

1 Einleitung und Zielsetzung

Im Jahr 2020 wurden weltweit 604.000 Neuerkrankungen des Ösophagus-Karzinoms registriert, 544.076 Todesfälle wurden erfasst. Unter 35 weiteren Tumorentitäten befindet sich die Inzidenz des Ösophagus-Karzinoms an siebter und die Mortalität an sechster Stelle. Die häufigsten histologischen Typen des Ösophagus-Karzinoms sind das Plattenepithel- (SCC) und das Adenokarzinom (AC). Es besteht eine erhebliche geographische Variation der Inzidenz beider Typen, die Ätiologie ist verschieden (1). Das Plattenepithelkarzinom tritt häufiger in Ostasien, Ost- und Südafrika sowie Südeuropa auf, das Adenokarzinom häufiger in den USA und in Teilen Europas (2).

Das Ösophaguskarzinom geht aufgrund der meist späten Diagnosestellung mit einer schlechten Prognose einher. Die Therapie der Wahl in kurativer Intention ist die R0-Resektion. Mit ihr als Pfeiler im multidisziplinären Therapieansatz nach neoadjuvanter (Radio)chemotherapie kann ein 5-Jahres-Überleben von 47% erreicht werden (3,4). Die Resektion ist auch in großen Zentren noch immer mit einer hohen Komplikationsrate von bis zu 59% (vorrangig Pneumonien und Arrhythmien) und einer 90-Tage Sterblichkeit von bis zu 4,5% assoziiert (5). Im Verlauf wurde die Ösophagektomie vermehrt minimalinvasiv durchgeführt (MIE). Hierdurch konnte das Risiko postoperativer Komplikationen im Vergleich zur offenen Ösophagusresektion (OE) signifikant gemindert werden. Die Effektivität der Lymphadenektomie und das 3-Jahres-Überleben nach MIE waren mit der nach OE vergleichbar (TIME Trial) (6,7). Die jüngste Entwicklung der MIE ist die robotisch-assistierte Durchführung (RAMIE) (8). Die Entwicklung dieser wurde angestoßen, um technische Schwierigkeiten der MIE v.a. während der Thorakoskopie zu beheben. Insbesondere der starre Thorax und die unmittelbare Nähe zu Rippen, Schulterblatt und Wirbelsäule stellen eine herausfordernde Umgebung für das Thorakoskop dar (9). Auch die RAMIE weist eine signifikant geminderte Rate postoperativer Komplikationen auf, das Überleben ist mit dem nach OE vergleichbar (ROBOT Trial) (10,11). Im Vergleich von RAMIE und MIE zeigt sich in den aktuellen Daten der einzigen randomisiert kontrollierten Studie (RAMIE Trial) eine Überlegenheit der RAMIE in der Operationsdauer und Lymphadenektomie des Thorax sowie entlang des linken Nervus laryngeus recurrens, die Komplikationsraten beider Techniken sind vergleichbar (12).

Trotz dieser Fortschritte bleibt die Ösophagektomie ein Hochrisiko-Eingriff mit nicht zu vernachlässigenden Komplikationen, hierzu gehören u.a. die Anastomoseninsuffizienz

mit nachfolgender Mediastinitis und Sepsis, die postoperative Pneumonie und die Stimmbandlähmung nach Verletzung des Nervus laryngeus recurrens.

Umso wichtiger ist die adäquate präoperative Patientenselektion und präoperative Risikostratifizierung. Für die OE und vereinzelt auch die MIE wurden präoperative Risikofaktoren/-scores beschrieben (O-POSSUM, PER-Score), diese basieren auf einer funktionellen Bewertung verschiedener Organsysteme, bildgebende Parameter finden bisher keine Berücksichtigung (13,14,23,15–22). Obwohl bei jedem Patienten im Rahmen des präoperativen Stagings eine Computertomographie (CT) durchgeführt wird, liegt der Fokus der Auswertung in der klinischen Praxis auf der Detektion von Fernmetastasen (24). „Imaging Biomarker“ als mögliche Prädiktoren der Komplikationsrate und des postoperativen Überlebens haben bisher keinen Einzug in die klinische Routine gehalten. Zu den „Imaging Biomarkern“ zählt z.B. die Sarkopenie, ein Zustand relevanten Verlustes muskuloskelettaler Gesamtmasse. Die Sarkopenie stellt einen hoch prädiktiven Prognosefaktor für verschiedene maligne und chronische Erkrankungen dar (25,26). Als weiterer möglicher „Imaging Biomarker“ gilt die Position des Ösophagus innerhalb des Mediastinums, so wurde bereits in Japan der tief-links gelegene Ösophagus als Faktor einer technisch erschwerten MIE beschrieben und mit einer erhöhten Komplikationsrate assoziiert (27,28). Zusätzlich wird von Chirurgen das Merkmal eines „schmalen Thorax“ als mögliche Einflussgröße einer technisch erschwerten Ösophagektomie benannt, aufwändigere Indexmessungen wurden hierzu beschrieben (29). Als einfach zu messendes Merkmal für dieses Phänomen kommt der Thoraxdurchmesser in Betracht.

Ziel dieser Arbeit ist die Prüfung der oben genannten „Imaging Biomarker“ in unserem mitteleuropäischen (RA)MIE-Kollektiv der Universitätsmedizin Mainz. Die Fälle wurden durch die Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie bereitgestellt und systematisch aufgearbeitet.

Dieses Promotionsvorhaben wurde als interdisziplinäre Arbeit an der Schnittstelle zur Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie durchgeführt.

Folgende Fragestellungen und Zielsetzungen sollen in dieser Arbeit geprüft werden:

1. Welche epidemiologischen und bildmorphologischen Eigenschaften weist das Kollektiv der Universitätsmedizin Mainz auf? Besteht eine Vergleichbarkeit zu anderen Studienpopulationen?
2. Lässt sich die anatomische Position des tief links gelegenen Ösophagus als Risikofaktor einer erschwerten Operation oder einer erhöhten Komplikationsrate für dieses mitteleuropäische (RA)MIE-Kollektiv bestätigen?
3. Ist der niedrige Thoraxdurchmesser ein Risikofaktor einer erschwerten Operation oder mit einer erhöhten Komplikationsrate assoziiert?
4. Lässt sich die Sarkopenie als Prognosefaktor der Komplikationsrate und des Gesamtüberlebens nach Operation für das Ösophaguskarzinom innerhalb dieses mitteleuropäischen (RA)MIE Kollektivs heranziehen?

2 Literaturdiskussion

2.1 Ösophaguskarzinom

2.1.1 Epidemiologie und Einteilung

Im Jahr 2020 betrug der Anteil der weltweit neu diagnostizierten Ösophaguskarzinome 3,1% aller neu diagnostizierten Malignome. Die beiden häufigsten histologischen Typen sind das Plattenepithel- und das Adenokarzinom, sie weisen unterschiedliche Ätiologien auf (1,2). Die Inzidenz variiert zwischen verschiedenen geographischen Regionen grundlegend, über die letzten vier Dekaden hat die Inzidenz des Plattenepithelkarzinoms (SCC) des Ösophagus insgesamt ab- und die des Adenokarzinoms (AC) weltweit zugenommen, letzteres insbesondere in Europa und Nordamerika (30–32). Die steigende Inzidenz des Adenokarzinoms ist real und nicht sekundär durch Überdiagnostik oder Reklassifikation bedingt (33).

In Deutschland betrug die Inzidenz des Ösophaguskarzinoms im Jahr 2017 nach den Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) bei den Männern 9 Neuerkrankungen pro Jahr und 100.000 Einwohner, bei den Frauen 2,1 Neuerkrankungen pro Jahr und 100.000 Einwohner (34). Im internationalen Vergleich liegt die höchste Inzidenz im Jahr 2020 pro 100.000 Einwohner in Ostasien vor, dort mit 18,2 für Männer und 6,8 für Frauen. Die niedrigste Inzidenz wurde mit 0,98 Neuerkrankungen im Jahr 2020 pro 100.000 Einwohner in Zentral-Amerika erfasst. Bei Betrachtung der Geschlechterverteilung fällt eine deutliche Asymmetrie zu Ungunsten der Männer auf, 70% der Ösophaguskarzinome weltweit fallen auf das männliche Geschlecht (1).

Im weltweiten Vergleich tritt das Plattenepithelkarzinom deutlich häufiger als das Adenokarzinom auf, das Verhältnis beträgt ca. 8:1 (35,36). Die asymmetrische Verteilung der beiden Typen befindet sich aktuell jedoch in starkem Wandel. So nimmt sowohl in Hochinzidenzgebieten wie Asien (insbesondere China) aber auch in diversen einkommensstarken Ländern wie den USA, Australien, Frankreich und England der Anteil der Plattenepithelkarzinome ab. Umgekehrt steigt in den einkommensstarken Ländern der Anteil der Adenokarzinome rapide an und beträgt knapp zwei Drittel (1). In Deutschland beträgt der Anteil der Adenokarzinome unter den Männern bereits 48%, der Anteil der Plattenepithelkarzinome 43%, bei den Frauen

hingegen beträgt der Anteil der Plattenepithelkarzinome noch 56%, der Anteil der Adenokarzinome 34% (37).

2.1.2 Ätiologie und Risikofaktoren

2.1.2.1 Alter und Geschlecht

Das Ösophaguskarzinom ist ein Karzinom des Alters. In Deutschland lag das mittlere Erkrankungsalter im Jahr 2016 laut Daten des ZfKD für die Männer bei 67 Jahren, für Frauen bei 71 Jahren. Insgesamt wird die Diagnose bei Männern 3-4-mal häufiger gestellt. Für beide Geschlechter ist der Trend zu beobachten, dass die Inzidenz in der Altersgruppe der unter 60-jährigen abnimmt, wohingegen sie darüber zunimmt. Die höchste Inzidenz für die Männer liegt in der Altersgruppe der 80-84-Jährigen, für die Frauen in der Altersgruppe der über 85-Jährigen (37).

Im internationalen Vergleich zeigt Deutschland ein durchschnittlich hohes Erkrankungsalter, noch vergleichbar liegt das mittlere Erkrankungsalter in den USA bei 68 Jahren. In China (mit den meisten Diagnosen des Ösophaguskarzinoms) liegt es niedriger bei 61 Jahren (38,39).

Auch international zeigt sich die asymmetrische Geschlechterverteilung (1). Die asymmetrische Geschlechterverteilung zu Ungunsten der Männer ist nicht gänzlich erklärt, u.a. wird eine endokrine Komponente diskutiert, da ein protektiver Effekt für das maternale Stillen und die Dauer des Stillens (>12 Monate) nachgewiesen werden konnte (40). Die höhere Inzidenz des Adenokarzinom unter den Männern kann zumindest in Teilen über die höhere Prävalenz des Übergewichts erklärt werden (41).

2.1.2.2 Genetik und familiäre Belastung

Die Studienlage hinsichtlich eines familiären Auftretens als Risikofaktor ist nicht eindeutig. Studien aus der westlichen Welt (USA, Italien, Schweiz) wiesen keine signifikante Korrelation mit einer familiären Diagnose eines Ösophaguskarzinoms nach, wobei hier keine Differenzierung nach histologischem Typ vorgenommen wurde. Mehrere Studien aus Asien, insbesondere China als die Region der höchsten Inzidenz, zeigen das Gegenteil: Individuen mit einem Verwandten ersten Grades, bei dem ein SCC diagnostiziert wurde, wiesen ein knapp doppelt so hohes Risiko für ein SCC auf (OR 1,85 (95% KI 1,42 - 2,41)). Individuen deren beider Eltern erkrankt sind, wiesen sogar ein 8-fach erhöhtes Risiko auf. Als ursächlich diskutiert werden innerhalb einer

Familie geteilte Faktoren wie Ernährung, Übergewicht und Tabakkonsum. Auch die Prognose des SCC bei positiver Familienanamnese ist schlechter. Ein erhöhtes Risiko für ein AC des Ösophagus wurde bei positiver Familienanamnese einer Hiatushernie (OR 2,04; 95% CI = 1,12 - 3,71) sowie eines Prostatakarzinoms (OR 2,84 (95% KI 1,50 - 5,36) beschrieben (35,42–46).

Neben exogenen Faktoren sind mehrere Genalterationen in unterschiedlicher Häufigkeit bei Patienten mit Ösophaguskarzinom als Risikofaktoren identifiziert worden: Für das Plattenepithelkarzinom sind dies eine TP53-Mutation (83%) oder eine Überexpression diverser Gene, welche den Zellzyklus kontrollieren (EGFR, CCND1, CDK4/CDK6, oder MDM2 (63%)) (35,47,48). Für das Adenokarzinom wurde exemplarisch eine gehäufte Gen-Amplifikation von CCNE1/Cyclin E (19%) und eine MGST1-Mutation beschrieben (49,50). Für die ALDH2-Mutation konnte ein protektiver Effekt gezeigt werden, hier wurde ein minimierter Alkoholkonsum aufgrund des geänderten Acetaldehyd-Stoffwechsels diskutiert (35,51).

2.1.2.3 Übergewicht und Gastroösophageale Refluxkrankheit

Übergewicht bzw. ein erhöhter BMI sind lange bekannte Risikofaktoren eines AC des Ösophagus (52–55). Für eine Zunahme des BMI um 5kg/m² ist ein Relatives Risiko von 1,52 beschrieben (p<0,0001) (Metaanalyse aus 221 Studien) (56). Dieser Effekt bleibt unabhängig von Symptomen einer Gastroösophagealen Refluxkrankheit (GERD) bestehen (53). Für das SCC des Ösophagus ist die Korrelation zum Übergewicht bzw. BMI nicht nachgewiesen (54,55). In Teilen lässt sich die geographisch differente Inzidenz beider histologischer Typen durch die unterschiedliche Prävalenz von Übergewicht in verschiedenen Regionen erklären, auch der unterschiedliche Anteil des abdominalen Fetts zwischen den Geschlechtern und Altersgruppen spielt eine Rolle (35).

Das Risiko zur Entwicklung eines AC des Ösophagus ist mit der Schwere und der Symptombdauer einer Gastroösophagealen Refluxkrankheit assoziiert (57–61).

2.1.2.4 Alkohol- und Tabakkonsum

Für das SCC des Ösophagus sind Rauchen und Alkoholkonsum als synergistische Risikofaktoren in verschiedenen Studien beschrieben (62–66). Alkohol als singulärer Faktor erhöht in Abhängigkeit von der Art des konsumierten Alkohols und insbesondere auch in Abhängigkeit von der wöchentlich konsumierten Menge das

Relative Risiko (RR) auf 1,8 - 7,4 (66,67). Für das Adenokarzinom ist diese Korrelation nicht beschrieben (62). Verschiedene Studien wiesen für aktive Raucher im Vergleich zu Nicht-Rauchern ein erhöhtes Risiko für ein SCC des Ösophagus nach (HR 9,27 (95% KI 4,04 – 21,29)). Für das AC des Ösophagus ist dieser Effekt ebenso nachgewiesen (HR 3,7 (95% KI 2,2 – 6,22)), im Vergleich zum SCC des Ösophagus schwächer (68,69). Auch noch zehn Jahre nach Rauchentwöhnung zeigten ehemalige Raucher ein erhöhtes Risiko. Exemplarisch war dieses im Vergleich zu Individuen, die nie geraucht haben, noch immer zweifach erhöht (70). In Ländern, in denen Erzeugnisse der Betelpflanze ohne Tabak gekaut werden (z.B. Indien oder Taiwan), wird das SCC Risiko bei simultanem Tabak- oder Alkoholkonsum zusätzlich auf ein Vielfaches gesteigert (71).

2.1.2.5 Ernährung

In einer Meta-Analyse (32 Studien) wurde ein nicht linearer, protektiver Effekt für den Verzehr von Gemüse (sRR 0,56 (95% KI 0,45-0,69) und Obst (sRR 0,53 (95% KI 0,44-0,64) in der Entwicklung eines SCC des Ösophagus ermittelt (72). Als ursächlich diskutiert werden Obst und Gemüse als Quellen verschiedener Antioxidantien, Vitamine und Mineralien, welche die Aktivität detoxischer Enzyme erhöhen und oxidativen Stress bzw. Inflammation reduzieren. Insbesondere zu nennen sind hier Vitamin C und Folat, letzteres auch in Bezug auf das AC des Ösophagus (72–74).

In einer weiteren Meta-Analyse (39 Studien) konnte für den regelmäßigen Verzehr heißer Speisen und Getränke ein signifikant erhöhtes Risiko zur Entwicklung eines SCC des Ösophagus gezeigt werden (pOR 1,6 (95%KI 1,29-2)), für das AC des Ösophagus bestand keine signifikante Korrelation. In einer Subgruppenanalyse hatte dieser Effekt in der asiatischen (OR 2,06 (95%KI 1,62-2,61)) und südamerikanischen (OR 1,52 (95KI 1,25-1,85)) Population Bestand, in der europäischen jedoch nicht. Als ursächlich wird hier das unterschiedliche Konsumverhalten diskutiert (exemplarisch in Europa Hinzufügen kalter Milch zu z.B. Kaffee oder Tee; in Südamerika der traditionelle Verzehr von brühend heißem Maté-Tee über Metallstrohhalm) (35,75,76).

2.1.2.6 Helicobacter pylori

Eine Infektion mit *Helicobacter pylori* ist als Ursache einer chronischen, atrophen Gastritis bekannt. Meta-Analysen deuten darauf hin, dass eine Besiedlung mit *Helicobacter pylori* mit einem erniedrigten Risiko eines AC des Ösophagus korreliert

(pOR 0,57 (95% KI 0,44-0,73)), ursächlich wird die Schleimhautatrophie mit geminderter Säureproduktion diskutiert (77,78). Die rückläufige Verbreitung des *Helicobacter pylori* in westlichen Ländern trägt womöglich in Teilen dazu bei, dass die Inzidenz des AC des Ösophagus in diesen Regionen zunimmt (35).

2.1.2.7 Medikamente und zusätzliche Risikofaktoren

Die Barrett-Metaplasie stellt eine Präkanzerose des AC des Ösophagus dar. Für Aspirin, andere nicht-steroidale Antirheumatika (NSAID), Statine und Protonenpumpeninhibitoren wurde ein protektiver Effekt für den Progress zum AC des Ösophagus beschrieben, am ehesten durch ihre antiinflammatorische Wirkung. Vereinzelt konnte ein synergistischer Effekt von NSAIDs und Statinen aufgezeigt werden (79–82). In einer Meta-Analyse aus 4 Kohortenstudien wurde für die Statin-Medikation zudem eine Mortalitätssenkung festgestellt (HR 0,84 (95% KI 0,78-0,89 p<0,001)), dies hatte in den Subgruppenanalysen für das SCC und das AC des Ösophagus Bestand. Diskutiert wird folglich nicht nur eine Rolle der Statine in der Prävention, sondern auch in der Therapie des Ösophaguskarzinoms (35,83,84).

Umgekehrt wird für verschiedene Medikamente ein erhöhtes Risiko eines AC des Ösophagus unter Einnahme bestimmter Medikamente beschrieben, welche den unteren Ösophagussphinkter relaxieren und somit via Reflux eine Barrett-Metaplasie begünstigen können (Anticholinergika, Benzodiazepine, Beta-Agonisten und Nitroglycerin Einnahme > 5 Jahre). Besonders ausgeprägt war dieser Effekt bei der Medikation mit Anticholinergika (35,85).

Zuletzt ist noch das erhöhte Risiko unter Exposition bestimmter Umweltfaktoren wie Asbest (AC), Pestiziden/Polyaromatische Kohlenwasserstoffe (AC/SCC) und Erzeugnisse aus Beton-/Maurerarbeiten (SCC) beschrieben, es besteht eine Korrelation zum Expositionsmaß (86–88).

2.1.3 Einteilung und Klassifikation

2.1.3.1 Histopathologie und anatomische Einteilung

Unter den histologischen Typen steht in Deutschland an erster Stelle das Plattenepithelkarzinom (50%), an zweiter Stelle das Adenokarzinom (40%) (89,90). Zu

den sehr seltenen Diagnosen im Ösophagus sind in der Literatur darüber hinaus u.a. das Leiomyosarkom, das Melanom, das Karzinoid oder das kleinzellige Karzinom benannt (91).

Für das AC des Ösophagus ist eine anatomische Einteilung im Thorax klinisch nicht relevant, es erfolgt am ösophagogastralen Übergang je nach Bezug zur Z-Linie eine Einteilung nach Siewert (AEG I-III). Für das SCC des Ösophagus ist die anatomische Einteilung in Kombination mit dem unten angegebenen Differenzierungsgrad des Tumors („Grading“) für die Zuordnung der UICC-Stadien notwendig. Der obere Abschnitt des Ösophagus ist definiert im Bereich des zervikalen Ösophagus bis zum Unterrand des Eintritts der Azygosvene, der mittlere Abschnitt hiernach bis zum Unterrand des Eintritts der unteren Pulmonalvene und der untere Abschnitt bis zum Magen inklusive des ösophagogastralen Überganges. Die Lokalisation des Tumor-Epizentrums ist entscheidend für die Zuordnung zu einem dieser drei Abschnitte (Abbildung 1) (92).

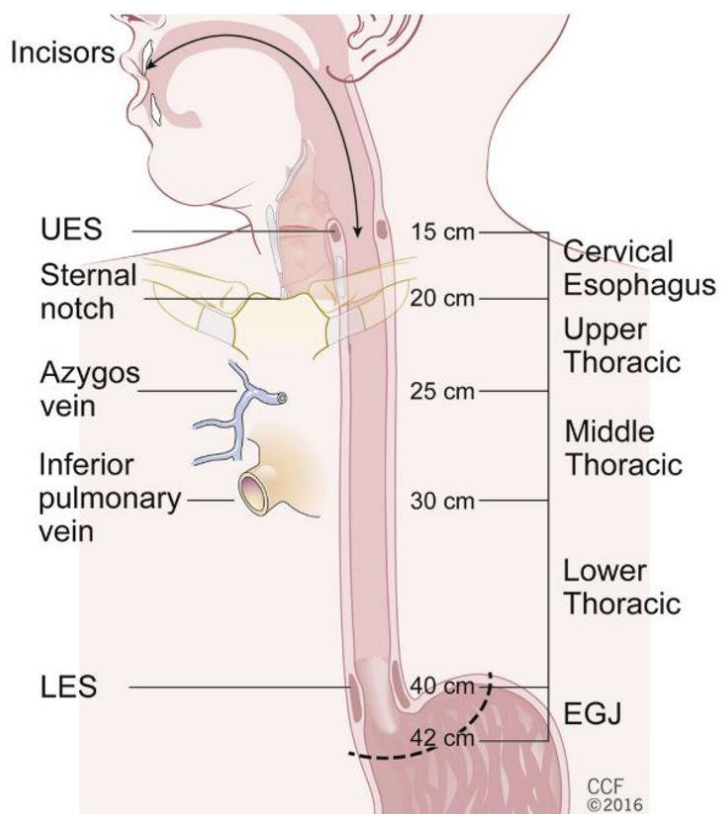


Abbildung 1: Anatomische Einteilung, Rice et al. (92)

2.1.3.2 Einteilung nach AJCC/UICC-TNM und klinische Stadien

Seit dem 1. Januar 2017 wird in Europa anhand der 8. Edition der AJCC/UICC-TNM Kriterien (American Joint Committee on Cancer/Union Internationale Contre le Cancer) die Klassifikation der lokalen Tumorausdehnung (T), des Lymphknotenbefalls (N) und der Metastasierung (M) vorgenommen (Abbildung 2).

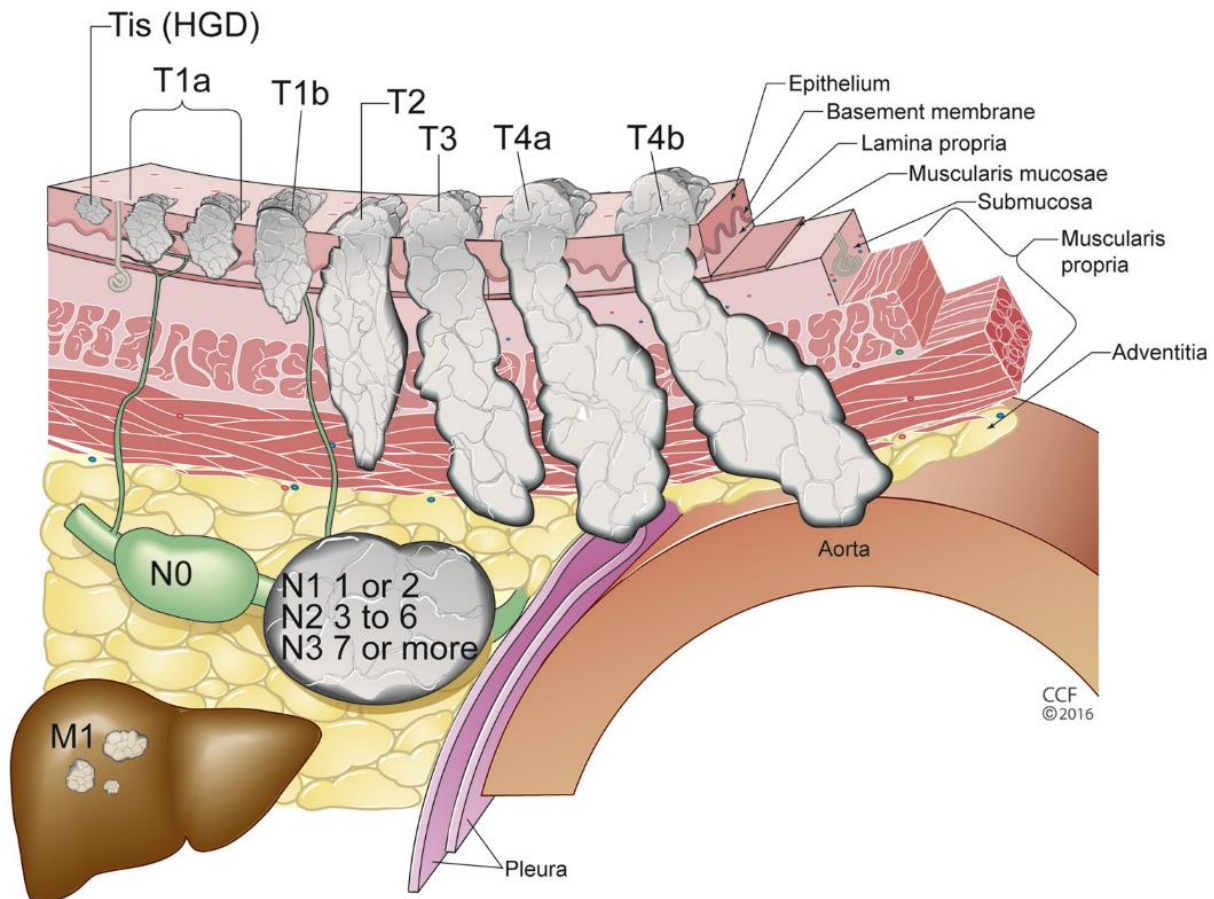


Abbildung 2: TNM Kategorisierung, Rice et al. (92)

Zur 8. Edition wurde diese Einteilung sowohl für das AC als auch das SCC des Ösophagus neben der bereits bestehenden pathologischen TNM-Klassifikation (pTNM) um die post-neoadjuvante (ypTNM) und die klinische (cTNM) TNM-Klassifikation erweitert (92). Lymphknoten im Abflussgebiet des Ösophagus sind definiert als regionäre Lymphknoten, hierzu zählen u.a. die Lymphknoten am Truncus coeliacus und die paraösophagealen Lymphknoten des Halses, nicht jedoch die supraclaviculären Lymphknoten. Neben der Typisierung anhand der TNM-Kriterien wird der Differenzierungsgrad beschrieben („Grading“). Es werden die vier Differenzierungsgrade GX – G3 unterschieden (89,92) (Tabelle 1).

Für die beiden histologischen Typen SCC und AC des Ösophagus ergibt sich aus TNM-Klassifikation und Differenzierungsgrad die Einteilung in UICC Stadien.

Staging Kategorien für das Karzinom des Ösophagus und des ösophagogastralen Überganges	
Kategorie	Kriterien
T Stadium	
TX	Tumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt eines Primärtumors
Tis	High-grade Dysplasie, definiert als bösartige Zellen und intakte Basalmembran
T1	Tumor infiltriert die Lamina propria, Muskularis mucosae oder Submukosa
<i>T1a^a</i>	Tumor infiltriert die Lamina propria oder Muskularis mucosae
<i>T1b^a</i>	Tumor infiltriert die Submukosa
T2	Tumor infiltriert die Muskularis propria
T3	Tumor infiltriert die Adventitia
T4	Tumor infiltriert umgebende Strukturen
<i>T4a^a</i>	Tumor infiltriert Pleura, Perikard, Vena azygos, Diaphragma oder das Peritoneum
<i>T4b^a</i>	Tumor infiltriert andere umgebende Strukturen wie die Aorta, einen Wirbelkörper oder die Trachea
N Stadium	
NX	Regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen
N1	1-2 regionale Lymphknoten befallen
N2	3-6 regionale Lymphknoten befallen
N3	> 6 regionale Lymphknoten befallen
M Stadium	
M0	Keine Fernmetastasierung

M1	Fernmetastasierung
Adenokarzinom G Stadium	
GX	Differenzierung kann nicht beurteilt werden
G1	Gut differenziert; >95% des Tumors bestehend aus gut differenzierten Drüsen
G2	Mäßig differenziert; 50-95% des Tumors bestehend aus Drüsenformation
G3 ^b	Schlecht differenziert; Tumor bestehend aus Zellnestern mit <50% Drüsenformation
Plattenepithelkarzinom G Stadium	
GX	Differenzierung kann nicht beurteilt werden
G1	Gut differenziert; ausgeprägte Keratinisierung mit „Perlenbildung“, geringer Anteil nichtkeratinisierender Zellen, geringe Mitosezahl
G2	Mäßig differenziert; variable histologische Merkmale, parakeratotische bis schlecht verhornende Läsionen, im Allgemeinen ohne Perlenbildung
G3 ^c	Schlecht differenziert; v.a. aus basalähnlichen Zellen bestehend, große und kleine Nester mit zentralen Nekrosen, gelegentlich von wenigen parakeratotischen oder keratinisierenden Zellen unterbrochen
Plattenepithelkarzinom L Stadium ^d	
LX	Unbekannte Lokalisation
Oben	Zervikaler Ösophagus bis zum Unterrand der Azygosvene

Mitte	Unterrand der Azygosvene bis Unterrand der inferioren Pulmonalvene
Unten	Unterrand der inferioren Pulmonalvene bis Magen, ösophagogastraler Übergang eingeschlossen
^a Substadien ^b Sofern weitere Untersuchungen eines „undifferenzierten Karzinoms“ eine glanduläre Komponente nachweisen, dann Einordnung als Adenokarzinom G3 ^c Sofern weitere Untersuchungen eines „undifferenzierten Karzinoms“ eine plattenepitheliale Komponente nachweisen oder weiterhin als „undifferenziert“ gewertet wird, dann Einordnung als Plattenepithelkarzinom G3 ^d Lokalisation definiert unter Beachtung des Tumorepizentrums	

Tabelle 1: Kategorien und Stadieneinteilung, in Anlehnung an Rice et al. (92)

2.1.4 Klinik und Diagnostik

2.1.4.1 Klinik und Symptome

In frühen Stadien ist das Ösophaguskarzinom lange symptomlos (93). Symptome treten im Krankheitsverlauf bei lokal ausgedehnten Befunden mit Verlegung von ca. zwei Dritteln des Ösophaguslumens oder im metastasierten Stadium auf (89).

Zu den häufigen Symptomen zählt die isolierte, progrediente Dysphagie, gelegentlich in Kombination mit ungewolltem Gewichtsverlust. Darüber hinaus werden Odynophagie, Dyspepsie, rezidivierendes Erbrechen, Übelkeit, Inappetenz, frühes Sättigungsgefühl, retrosternaler Schmerz oder anämische Zeichen benannt. Seltener beschriebene Symptome (<10% bei Diagnosestellung) sind die zervikale Adenopathie, Hämatemesis, Hämoptysen oder Heiserkeit bei Beteiligung des Nervus laryngeus recurrens (89,93).

2.1.4.2 Bildgebende Verfahren

Die Bildgebung in Diagnostik und Staging bzw. Therapieplanung des Ösophaguskarzinoms besteht aus komplementären Modalitäten, hierzu gehört die Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD), der Endoskopische Ultraschall (EUS) und minimal-invasive Prozeduren wie die Endoskopische Mukosa Resektion (EMR) und die Endoskopische Submukosale Dissektion (ESD), die kontrastmittelverstärkte Computertomographie (KM-CT) und die Fluordesoxyglukose-PET-CT (FDG-PET-CT) (30).

Die erste bildgebende Methode in der Diagnostik des Ösophaguskarzinoms ist die Endoskopie (89). Die optische Chromoendoskopie in Kombination mit computergestützten digitalen Verfahren („narrow-band-imaging“) ist weltweite Routine, um auffällige Schleimhautveränderungen zu identifizieren und zu biopsieren (89,93–95). Im Fall einer Dysplasie oder eines Karzinoms ist der Endoskopische Ultraschall (EUS) als minimal-invasive Methode zur Untersuchung der Invasionsstiefe (T- Stadium) und des Befalls regionaler Lymphknoten (N-Stadium) hilfreich, weist jedoch eigene Limitationen auf (94).

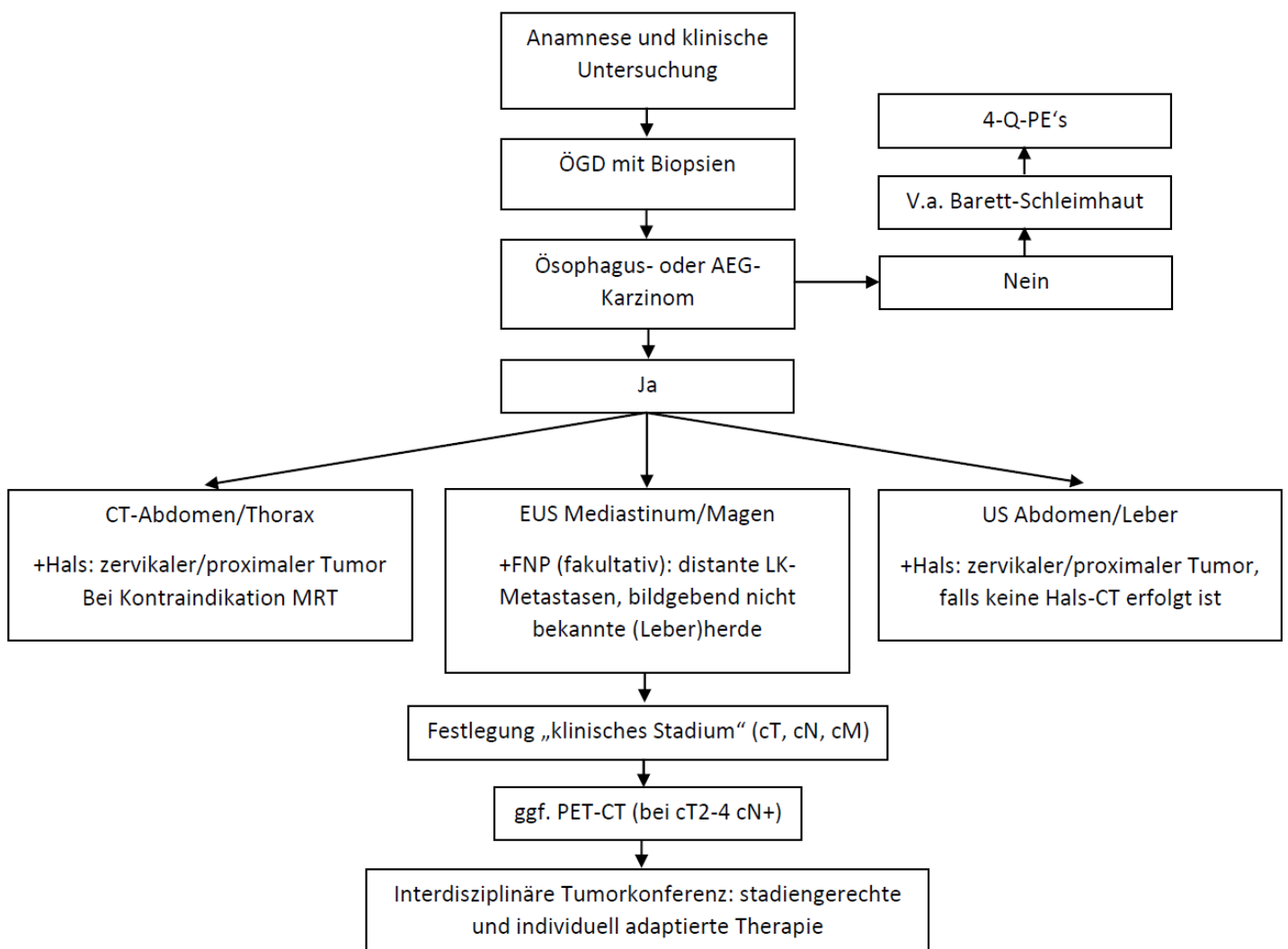


Abbildung 3: Diagnostischer Workup des Ösophaguskarzinoms, in Anlehnung an die S3 Leitlinie (103)

Mittels CT ist die Differenzierung der Tumorstadien T1-3 nicht möglich, stattdessen lässt sich die den Ösophagus umgebende Fettschicht zu angrenzenden Strukturen abgrenzen. Ist dies nicht möglich, wird eine Infiltration dieser Strukturen angenommen. In der CT sind weitere Hinweise auf eine Infiltration ein $>90^\circ$ messender Kontakt an

der Zirkumferenz der Aorta, die Verschiebung und/oder Einkerbung umgebender Strukturen (Herz, Bronchus und Trachea) und die Verdickung des Perikards bzw. der Perikarderguss (30,96,97).

Der Status des Lymphknotenbefalls ist mit nicht-invasiven bildgebenden Methoden insuffizient zu erfassen. Für EUS, KM-CT und PET-CT existieren multiple Nachweise einer niedrigen bis moderaten Sensitivität bzw. einer moderaten bis hohen Spezifität (30,98–100). Das AJCC empfiehlt eine Feinnadelaspiration zur besseren Beurteilung des Lymphknotenstatus. So kann die Sensitivität und Spezifität auf 93% respektive 92% gesteigert werden (101).

Im invasiven Krankheitsstadium ist eine Ergänzung der Bildgebung um eine PET-CT sinnvoll, so konnte in einer multizentrischen prospektiven Kohortenstudie gezeigt werden, dass eine relevante Änderung der Zuordnung des klinischen Stadiums in 24% der Fälle vorgenommen wurde, ca. 22% wurden nach PET-CT höher eingestuft (102).

2.1.4.3 Laborparameter

Die Bestimmung von Tumormarkern im Serum wird im lokalen und metastasierten Stadium des Ösophaguskarzinoms nicht empfohlen. Die Bestimmung der Leber-Transaminasen und der Alkalischen Phosphatase kann sinnvoll sein, um bei erhöhten Serumwerten einen Hinweis auf eine hepatische oder ossäre Metastasierung zu erhalten (93).

2.1.5 Therapie

2.1.5.1 Übersicht

Wegen der komplexen Therapiestruktur ist eine interdisziplinäre Fallbesprechung in einem Tumorboard sinnvoll und notwendig, um die Patienten einer stadiengerechten Therapie zuzuführen (89,103). Bei der kurativ intendierten Therapie ist insbesondere die Frage zu klären, welche Patienten allein durch die Operation und welche durch eine Kombination aus neoadjuvanter Radiochemotherapie plus Operation und welche durch die definitive Radiochemotherapie behandelt werden sollen (103). Im Folgenden wird der Fokus aufgrund der Fragestellungen dieser Arbeit auf der kurativ intendierten chirurgischen Therapie, insbesondere der (RA)MIE, liegen.

2.1.5.2 Kurative Therapie

2.1.5.2.1 Endoskopische Therapie

Zur Endoskopischen Resektion (ER) gehören die Endoskopische Mukosa Resektion (EMR) und die Endoskopische Submukosa Dissektion (SMD). Die EMR ist in der westlichen Welt als Standard für die Therapie der High Grade Intraepithelialen Neoplasie (HGIEN) und der mukosalen Adenokarzinome etabliert, die Morbidität und Mortalität ist im Vergleich zur Ösophagusresektion geringer bei vergleichbarer Kurationsrate (103–111). Je nach pathologischer Aufarbeitung stellt die diagnostische EMR bereits die definitive Therapiemaßnahme dar, hierbei ist zu beachten, dass die Infiltrationstiefe (Submukosa) maßgebend für die lymphogene Metastasierung ist (103,112). Eine R0-en-bloc Resektion ist mittels EMR bei kleinen Befunden gut möglich, für größere Läsionen (>15mm) eignet sich die SMD. Diese ist der EMR bei diesen Läsionen hinsichtlich kurativer Resektionsrate und der Rate von Lokalrezidiven überlegen (103,113). Eine Limitation der EMR bei mukosalen Adenokarzinomen ist die Rate metachroner Rezidive von bis zu 30% (114). Diese kann durch ein gestaffeltes Konzept aus ER der neoplastischen und nachfolgender lokalablativer Therapie der nicht-neoplastischen Barrett-Schleimhaut gesenkt werden (111,115). Klinisch relevant sind die Radiofrequenzablation (RFA) und die Argon-Plasma-Koagulation (APC) (103). Vergleichbar zum mukosalen AC des Ösophagus wird auch beim mukosalen SCC des Ösophagus die ER empfohlen. Die ESD ist der EMR vorzuziehen, insbesondere bei den Läsionen >15 mm ist sie hinsichtlich kurativer R0-en-bloc Resektion überlegen (103,116,117).

2.1.5.2.2 Allgemeines zur Chirurgischen Therapie

Sowohl beim AC als auch bei SCC des Ösophagus ist das Ziel in kurativer Intention die vollständige R0-Resektion des Tumors mit Entfernung der regionären Lymphknoten. Die Chirurgische Resektion erweist sich als gute lokale Tumorkontrolle, hinsichtlich der lokalen Rezidivfreiheit ist sie der definitiven Radiochemotherapie (RCT) überlegen, eine Radiochemotherapie ist nach Operation im Rezidivfall noch möglich (103,118). Umgekehrt ist die Ösophagektomie nach definitiver RCT (Salvage-Ösophagektomie) risikobehaftet (119).

Die alleinige onkologische Sinnhaftigkeit des komplexen Eingriffs ist nicht entscheidend, zusätzlich muss die funktionelle Operabilität gegeben sein. Eine präoperative Risikoanalyse ist also essenziell. Sollte hierbei eine funktionelle Inoperabilität festgestellt werden, muss auf ein anderes Therapieregime gewechselt werden (103). Zu dieser Risikoanalyse gehört bisher die Analyse der hepatischen, respiratorischen, kardialen, metabolischen Funktion und die Überprüfung des Ernährungszustands des Patienten (15,89,120). Wird die Ösophagektomie in einem „high-volume“ Zentrum durch einen erfahrenen Chirurgen durchgeführt, kann die postoperative Mortalität gesenkt und das Langzeitüberleben positiv beeinflusst werden (121–124).

Standardmäßig wird die Ösophagektomie mit Resektion des proximalen Magens und Schlauchmagenhochzug zur Anlage einer intrathorakalen Anastomose durchgeführt (103,125,126). Eine Infiltration von Pleura, Zwerchfell oder Perikard ist potenziell resektabel (T4a), eine Infiltration von Aorta, Wirbelkörper, oder Trachea hingegen wird als nicht mehr resektabel eingestuft (T4b) (92). Standardmäßig wird eine Zweifeld-Lymphadenektomie (LAD) (thorakal und abdominal) durchgeführt (103). Die Anzahl der entfernten Lymphknoten ist prognoserelevant, in einer Multicenter-Studie konnte bei einem cut-off von 23 entfernten Lymphknoten ein signifikanter Überlebensvorteil nachgewiesen werden (127,128).

2.1.5.2.3 Resektionsverfahren (OE, MIE, RAMIE)

Die MIE als Therapie des resektablen Ösophaguskarzinoms wird seit der Jahrtausendwende vermehrt angewandt (9,129). In der prospektiven randomisierten Multi-Center Studie zum Vergleich MIE und OE (TIME Trial) war die MIE hinsichtlich der Rate postoperativer Pneumonien (RR 0,3 (95% KI: 0,12-0,76; p=0,005)) überlegen, darüber hinaus war die MIE mit weniger intraoperativem Blutverlust, niedrigerem postoperativem Schmerzscore, kürzerem Krankenhausaufenthalt und erhöhter Lebensqualität assoziiert. Das Langzeit- und krankheitsspezifische Überleben waren vergleichbar (6,7). Systematische Übersichtsarbeiten zu diesem Ergebnis decken sich mit dem des TIME Trial (9,130,131). Um technische Schwierigkeiten der MIE v.a. während der Thorakoskopie zu beheben, wurde die Entwicklung der RAMIE angestoßen. Insbesondere der starre Thorax und die

unmittelbare Nähe zu Rippen, Schulterblatt und Wirbelsäule stellen eine herausfordernde Umgebung für das Thorakoskop dar (9).

Chirurgen beschreiben die Ergonomie der MIE als Problem, hier erweist sich die RAMIE als vorteilhaft (Arbeitskonsole mit natürlicher Auge-Hand Achse und Koordination, stabile 3D Ansicht mit Zoom, artikulierende Gelenke mit entsprechenden Freiheitsgraden der Bewegung, Filterung des natürlichen Tremors). Diese Faktoren sollten zu weniger körperlichem Stress während der Operation und somit höherer Präzision im Operationsgebiet führen (132,133). Für die Ösophagektomie wäre dadurch eine höhere R0-Resektionsrate und eine größere Anzahl geborgener Lymphknoten wünschenswert (132,134,135). Chirurgen, welche sowohl die MIE als auch die RAMIE durchführen, beschreiben die RAMIE aus ihren Erfahrungen bereits als überlegen (136).

Aktuell existiert eine unizentrische, kontrolliert randomisierte Studie, welche die RAMIE mit der offenen Ösophagektomie nach McKeown verglich (ROBOT Trial) (10). Zusätzlich verglichen Sarkaria et al. in ihrer prospektiven Analyse die RAMIE mit der offenen Ösophagektomie nach Ivor-Lewis bzw. dem links-thorakoabdominalen Zugang (137). Durch diese Arbeiten konnte bei vergleichbarem onkologischem Ergebnis gezeigt werden, dass die RAMIE der offenen Ösophagektomie in postoperativer Morbidität und Lebensqualität überlegen ist (9,10,137).

Bei diesen insgesamt vielversprechenden Ergebnissen zeigten die minimal-invasiven Verfahren in einigen Studien jedoch eine erhöhte Rate an notwendigen Re-Interventionen (9,138–141). Diskutiert wird der Einfluss der Lernkurve einer MIE, nachdem diese nachweislich mit der Morbidität assoziiert ist und je nach Studie 50-119 Durchführungen erforderlich sind, um eine technische Befähigung zu erreichen (9,142,143). Ähnliches gilt für die Lernkurve der RAMIE (144–146). Die Anzahl der nötigen Fälle, um eine technische Befähigung zu erreichen, kann durch eine strukturierte Anleitung deutlich gesenkt werden (144–146).

Kingma et al. untersuchten in ihrer Analyse die Daten eines multizentrischen RAMIE Registers (Europa, Asien, Südamerika, Nordamerika), hierbei zeigte sich insbesondere die weltweite Heterogenität der technischen Vorgehensweise [McKeown vs. Ivor-Lewis, Anastomosenposition, Anastomosentechnik, Ausmaß der robotischen Assistenz (49% nur thorakal, 6% nur abdominal, 45% komplett robotisch)] (147). Eine

deutsche Multicenter-Studie verglich die beiden Verfahren Hybrid-RAMIE (H-RAMIE) und totale robotisch-assistierte MIE (T-RAMIE), in der Gruppe T-RAMIE war die postoperative Gesamt-Morbidität, die Rate der Anastomosenleckage und des Respirationsversagens signifikant niedriger (148).

Multiple retrospektive Studien und Meta-Analysen verglichen die RAMIE mit der MIE, die Studienlage ist heterogen. Einige Studien konnten entweder eine geminderte Morbidität im RAMIE Kollektiv feststellen, andere ein besseres onkologisches Ergebnis mit mehr R0-Resektionen und einer größeren Anzahl geborgener Lymphknoten (9,129,157,149–156).

Das RAMIE Trial ist die einzige bisherige prospektive, randomisiert kontrollierte Multicenter-Studie (China), welche die RAMIE mit der MIE verglich. Untersucht wurden Effektivität und Sicherheit der Ösophagektomie: Mittels RAMIE konnte eine signifikant kürzere OP-Dauer erzielt werden (203,8 vs. 244,9 min $p < 0,001$), auch die thorakale Lymphadenektomie (15 vs. 12, $p = 0,016$) nach neoadjuvanter Therapie und entlang des linken Nervus laryngeus recurrens ($p = 0,001$) war effektiver. Hinsichtlich des Blutverlusts, Konversionsrate und Rate an R0-Resektionen zeigte sich kein signifikanter Unterschied, die 90-Tage Mortalität war in beiden Gruppen vergleichbar. Die Rate an Gesamtkomplikationen war ebenso zwischen beiden Gruppen vergleichbar (RR RAMIE 1,16 (95% KI 0,92-1,46 $p = 0,196$)). In einer Sub-Analyse hinsichtlich Major-Komplikationen (Clavien-Dindo \geq III) hatte dieses Ergebnis Bestand (RAMIE 12,2% vs. MIE 10,2% $p = 0,551$), im Detail war nach RAMIE die Inzidenz einer pulmonalen Komplikation (13,8% vs. 14,7%; $p = 0,812$), einer Anastomoseninsuffizienz (12,2% vs. 11,3% $p = 0,801$) und einer Stimmbandlähmung (32,6% vs. 27,1% $p = 0,258$) mit der Inzidenz nach MIE vergleichbar (12).

Die Ergebnisse des 2018 initiierten REVATE Trials sind aktuell noch ausstehend, geprüft wird eine Überlegenheit der RAMIE gegenüber der MIE hinsichtlich der Lymphadenektomie entlang des linken Nervus laryngeus recurrens beim SCC (158).

Aktuell wird im ROBOT-2-Trial bei Patienten mit einem AC des Ösophagus und des gastroösophagealen Überganges die RAMIE mit der MIE verglichen. Die Ergebnisse stehen noch aus, primär untersucht wird die Anzahl der geborgenen Lymphknoten (159).

2.1.5.3 Neoadjuvante Radiochemotherapie/Chemotherapie

Die neoadjuvante RCT verbessert signifikant das postoperative Überleben der Patienten mit SCC und AC des Ösophagus im Vergleich zur alleinigen Operation (3,103,160–162). Für das AC des Ösophagus existiert als gleichwertige Alternative die alleinige neoadjuvante Chemotherapie, hierdurch kann ein signifikanter Überlebensvorteil im Vergleich zur alleinigen Operation erzielt werden (103,163–167). Nach der FLOT4-Studie stellt das FLOT Regime für das AC des Ösophagogastralen Überganges den aktuellen Standard dar (168). In Meta-Analysen konnte für die alleinige neoadjuvante Chemotherapie beim SCC des Ösophagus kein signifikanter Überlebensvorteil gezeigt werden (167,169).

2.1.5.4 Definitive Radiochemotherapie

Falls ein Patient funktionell nicht operabel ist, in einer interdisziplinären Tumorkonferenz der Tumor als nicht resektabel eingestuft wird oder die Operation durch den Patienten nach einer Aufklärung abgelehnt wird, ist eine definitive Radiochemotherapie anzustreben. Durch diese kann eine Kuration erreicht werden (103). Die 5-Jahres-Überlebensraten liegen für beide histologischen Typen je nach Stadium (I-III) in Abhängigkeit der T- und N-Kategorie zwischen 10-70% (170).

Beim zervikalen Ösophaguskarzinom ist technisch eine Ösophagektomie möglich, der Trend geht jedoch zur definitiven Radiochemotherapie, da es bei dieser Subgruppe postoperativ zu einer hohen Rate an Schluckstörungen, Aspirationsneigungen, Recurrensparesen und Anastomoseninsuffizienzen kommt. Für das zervikale Ösophaguskarzinom weist die Operation eine höhere Morbidität auf als für den thorakalen Ösophagus (103,171,172).

Im Stadium cT3 und cT4 des resektablen intrathorakalen Ösophagus kann alternativ zur kurativen Operation eine definitive RCT angeboten werden (103). Ein signifikanter Überlebensvorteil liegt hierfür nicht vor - diese Therapieempfehlung erfolgt im Einzelnen vor dem Hintergrund, dass das Überleben ähnlich ist aber lokoregionäre Rezidive und Bougierungsnotwendigkeit häufiger nach definitiver RCT auftreten, bei neoadjuvanter RCT und Operation die therapiebedingte Letalität jedoch höher liegt (103,118,169,173,174).

2.1.5.5 Palliativtherapie

Für das nicht kurativ behandelbare Adenokarzinom des Ösophagus ist eine systemische Chemotherapie empfohlen. Therapieziel ist der Erhalt der Lebensqualität und die Lebensverlängerung. Der HER2 Status wird überprüft, um eine kombinierte Therapie mit Trastuzumab zu evaluieren (ToGa Trial) (103,175–182).

Für das nicht kurativ behandelbare Plattenepithelkarzinom des Ösophagus kann zum Erhalt der Lebensqualität eine Chemotherapie empfohlen werden, eine Lebensverlängerung ist bei sehr dünner Datenlage nicht gesichert (103).

2.1.6 Perioperative Komplikationen

Das Auftreten postoperativer Komplikationen nach Ösophagektomie ist unmittelbar mit der Mortalität, Wiedervorstellungsrate, einem frühen Tumorrückfall, dem Überleben, der Dauer des Krankenhausaufenthaltes, den Behandlungskosten und der Lebensqualität der Patienten assoziiert (183–192).

Die Komplikationen können in intra- und postoperative Komplikationen unterteilt werden. Zu letzteren gehören u.a. die Anastomoseninsuffizienz, die pulmonalen/pleuralen Komplikationen, der Chylothorax, die Magenentleerungsstörung und die Herniation. Die Anastomoseninsuffizienz und die pulmonalen Komplikationen werden aufgrund ihres unabhängigen Einflusses auf die Mortalität als „Major-Komplikationen“ bezeichnet (193), auf diese wird im Folgenden genauer eingegangen.

Die Anastomoseninsuffizienz ist eine der Hauptkomplikationen nach Ösophagektomie (52). In einem systematischen Review ist die Inzidenz mit bis zu 17% beziffert (194). Die assoziierte Mortalität beträgt heute je nach Quelle und angewandter Therapieform bis zu 11% (194,195), in der Vergangenheit lag diese noch in Abhängigkeit des zeitlichen Auftretens bei 60-90% (196). Die Insuffizienz tritt früh (2-3 Tage) postoperativ meist als technisches Nahtversagen oder später (3-7 Tage) postoperativ meist als Folge einer Ischämie des Schlauchmagens (v.a. proximal) auf (197). Kleine subklinische Leckagen können konservativ mit Antibiotika, einer nasogastralen Sonde und parenteraler Ernährung kuriert werden, größere Leckagen zusätzlich mit einer Drainage, bei ungedeckter Leckage mit freiem Austritt in die Pleura gegebenenfalls mit einer Revisionsoperation (52,196). Die Notwendigkeit einer operativen Revision ist mit

einer erhöhten Mortalität assoziiert (OR 1,48 (95% KI 1,03 - 2,14), eine konservativ kurierbare hingegen nicht (193). Eine nicht ausgeheilte bzw. nicht therapierte Anastomosenleckage kann zu Fisteln (ösophagobronchial/-tracheal, ösophagopleural, ösophagokutan) führen. Patienten mit Anastomosenleckage neigen im frühen postoperativen Verlauf häufiger zu Anastomosenstrikturen (52).

Zu den pulmonalen/pleuralen Komplikationen gehören die Pneumonie, Atelektase, Aspiration, der Pleuraerguss und das akute Lungenversagen (ARDS) (52). Insbesondere das ARDS und die Notwendigkeit einer Reintubation beeinflussen die frühe postoperative Mortalität wesentlich (OR 7,48 (95% KI 5,23 - 10,7) respektive 6,55 (95% KI 4,61 – 9,30)) (193).

2.1.7 Prognosebestimmende Parameter und Scoring-Systeme

Für postoperative Komplikationen und das Überleben nach offener Ösophagektomie wurden einige Risikofaktoren beschrieben, vereinzelt auch für die MIE. Der Fokus einzelner Studien lag hier vorrangig auf der pulmonalen Morbidität (13,14,23,198–200,15–22). Verschiedene Gruppen haben den Ansatz verfolgt, diese Faktoren in einem Score zusammenzufassen (O-POSSUM, PER-Score, Kölner Risikoscore) (14,15,201–207). Diese Faktoren und Scores basieren auf einer funktionellen Bewertung der Organsysteme (Herz, Leber, Lunge) sowie Alter und Allgemeinzustand des Patienten.

Eine präoperative Risikostratifizierung anhand anatomischer Merkmale bzw. „imaging biomarker“ im Rahmen des bildgebenden Stagings, wie sie in dieser Arbeit untersucht werden, hat bisher keinen Einzug in die klinische Routine gefunden.

2.1.7.1 Prognosefaktoren Ösophagusposition und Thoraxdurchmesser

Yoshida et al. führten erstmalig eine präoperative anatomische Lagebestimmung des Ösophagus im Mediastinum durch (Operationstechnik im Kollektiv war die MIE). Als Bezugsgrößen wurden Trachea und Wirbelsäule herangezogen und mit Hilfe derer der tief-links gelegene Ösophagus definiert (siehe auch Material und Methoden). Dieser war in ihrer unizentrischen retrospektiven Analyse (n=112) mit einer längeren Operationsdauer im Thorax, einer hohen Komplikationsrate (Clavien-Dindo \geq IIIb), Pneumonien und pulmonaler Morbidität assoziiert. Der tief-links gelegene Ösophagus

war ein unabhängiger Risikofaktor schwerer Morbidität (HR 5,37 (95% KI 1,31-22,03 p=0,02)), Pneumonien (HR 9,23 (95% KI 2,15-39,60 p=0,003)) und pulmonaler Morbidität (HR 10,3 (95%KI 2,714-38,78 p<0,001)) (28).

Zur Evaluation dieser Ergebnisse wurde eine multizentrische retrospektive Analyse (303 Patienten) durch Uchihara et al. durchgeführt. Hierbei war der tief-links gelegene Ösophagus mit hohem Alter (69 ± 8 vs. 65 ± 9 Jahre; p=0,002), kardiovaskulärer Komorbidität (65,2% vs. 47,7% p=0,013) und längerer Operationsdauer (612 ± 112 vs. 579 ± 102 min p=0,025) assoziiert. Der tief-links gelegene Ösophagus konnte als unabhängiger Risikofaktor einer postoperativen Pneumonie bestätigt werden (OR 3,3 (95% KI 1,25-8,70 p=0,016) (27).

Okamura et al. untersuchten in ihrer unizentrischen retrospektiven Analyse (87 Patienten) ebenfalls den Einfluss anatomischer Verhältnisse im Mediastinum, wählten als Endpunkt jedoch die Operationsdauer als Marker einer technisch erschwerten Operation. Der erstmals beschriebene Index der „vertebral body projection“ im mittleren Thorax war neben der Resektion des Ductus thoracicus und der Menge des intraoperativen Blutverlustes mit einer erhöhten Operationsdauer assoziiert (p<0,01) (29).

Hinsichtlich einer einfachen Messung des Thoraxdurchmessers auf Höhe der Azygosvenenmündung, wie in dieser Arbeit durchgeführt (als Parameter eines schmalen Thorax und Risikofaktor einer technisch erschwerten (RA)MIE), liegt aktuell keine Literatur vor.

2.1.7.2 Prognosefaktor Sarkopenie

Als etablierter Ansatz zur Prognoseabschätzung beim Ösophaguskarzinom vor Ösophagektomie fungiert der nutritive Status des Patienten, so wird präoperativ eine Optimierung bei defizitärer Bilanz angestrebt. Als ein Parameter kann die Skelettmuskelmasse des Patienten dienen. Der Verlust dieser Muskelmasse wird als Sarkopenie bezeichnet, die Genese ist multifaktoriell bedingt und mit dem Alter assoziiert, die Prävalenz beträgt bis zu 29% (208). Die Sarkopenie ist als Faktor einer schlechteren Prognose bei verschiedenen chronischen Erkrankungen wie z.B. Leber- und Herzinsuffizienz aber auch bei malignen Grunderkrankungen beschrieben (25,26,209–211).

Die Sarkopenie ist ein prognoserelevanter Parameter für Patienten, bei denen eine Ösophagektomie bei Ösophaguskarzinom durchgeführt wird. Sie hat Einfluss auf die postoperative Morbidität, dieser Zusammenhang ist in zwei im Jahr 2020 publizierten Meta-Analysen von Wang et al. und Papaconstantinou et al. abgebildet (212,213,222–224,214–221). Unter den hiernach publizierten Einzelstudien zeigen wenige Kollektive diesen Zusammenhang nicht auf, die meisten Ergebnisse decken sich jedoch mit denen der Meta-Analysen (225,226,235–237,227–234).

Darüber hinaus hat die Sarkopenie Einfluss auf das postoperative Gesamt- und krankheitsspezifische Überleben, zu diesem Schluss kamen Deng et al. in ihrer Meta-Analyse aus dem Jahr 2018 (215,216,218,221–223,238–240). Die Ergebnisse der hiernach publizierten Einzelstudien decken sich im Großteil mit diesem Ergebnis, nur in einzelnen wenigen Kollektiven konnte der Zusammenhang nicht nachgewiesen werden (225,226,243–252,230,253,254,231,232,236,237,240–242).

Insgesamt existieren also einige Analysen zum Einfluss der Sarkopenie auf postoperative Morbiditätsraten und das Überleben, jedoch liegen Unterschiede in den angewandten Messmethoden und Grenzwerten der Sarkopenie vor. Die Outcome-Parameter sind nicht einheitlich gewählt.

Eine Studie innerhalb eines vergleichbar großen europäischen Kollektivs und mit einheitlicher Operationsmethode ((RA)MIE) existiert bislang nicht.

3 Material und Methoden

3.1 Datenerhebung

Zu Beginn der Datenerfassung wurde die Datenbank des Zentrums für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie nach der Diagnose Ösophagus-Karzinom anhand der ICD-10-Kodierungen C15.0 – C15.2 (Ösophagus-Karzinom nach der anatomischen Bezeichnung zervikal, thorakal oder abdominal), C15.3 – C15.5 (Ösophagus-Karzinom nach der Einteilung oberes, mittleres oder unteres Drittel), C15.8 (mehrere Teilbereiche überlappendes Ösophagus-Karzinom) und C15.9 (nicht näher bezeichnetes Ösophagus-Karzinom) durchsucht. Alle Fälle im Zeitraum 19.02.2016 – 29.04.2021 wurden eingeschlossen. Diese Daten wurden geprüft und die Patienten mit histologisch gesichertem Ösophagus-Karzinom gefiltert (n=343).

Hinsichtlich der klinischen Daten und der relevanten Laborbefunde wurde das Krankenhaus-Informationssystem (SAP NetWeaver) und das Labor-Informationssystem (SWISSLAB nexus | lauris) der Universitätsmedizin Mainz verwendet. Bezüglich der Textbefunde bestand der Zugang über das Radiologie-Informationssystem (Mesalvo RadCenter) Die Bilddaten wurden über das verknüpfte Picture Archiving and Communication System (SECTRA IDS7) der Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Universitätsmedizin Mainz dargestellt.

Das zustimmende Votum der Ethik-Kommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz für diese Studie lag vor (Antragsnummer 2020-14986-retrospektiv).

Für einen Studieneinschluss wurde das Vorliegen einer präoperativen Schnittbildgebung mittels CT oder MRT des Thorax und Abdomens nach abgeschlossener neoadjuvanter Therapie, sofern diese durchgeführt wurde, zugrunde gelegt. 343 Patienten mit o.g. Diagnoseschlüsseln konnten im genannten Zeitraum identifiziert werden, für 340 lag eine präoperative Bildgebung vor.

Für diese Studie wurden die Merkmale Ösophagus-Position, Thoraxdurchmesser und Psoas-Muskel-Index erfasst und hinsichtlich der thorakalen Operationsdauer, der postoperativen Komplikationsrate und/oder dem Überleben untersucht. Die notwendigen Informationen zur Erfassung der Merkmale wurden aus der präoperativen Schnittbildgebung gewonnen, die maximale Schichtdicke betrug 5 mm.

Für die Analyse des Thoraxdurchmessers erfolgte ein weitergehender Ausschluss nach Technik der ösophagogastralen Anastomose, 328 Patienten mit Anastomosentechnik nach Ivor-Lewis wurden betrachtet. Hiervon wurden 3 Patienten wegen fehlender Schnittbildgebung und 12 Patienten wegen unvollständig erfasster Operationszeiten ausgeschlossen, sodass schlussendlich für die Analyse des Merkmals Thoraxdurchmesser 313 Patienten eingeschlossen wurden (Abbildung 4).

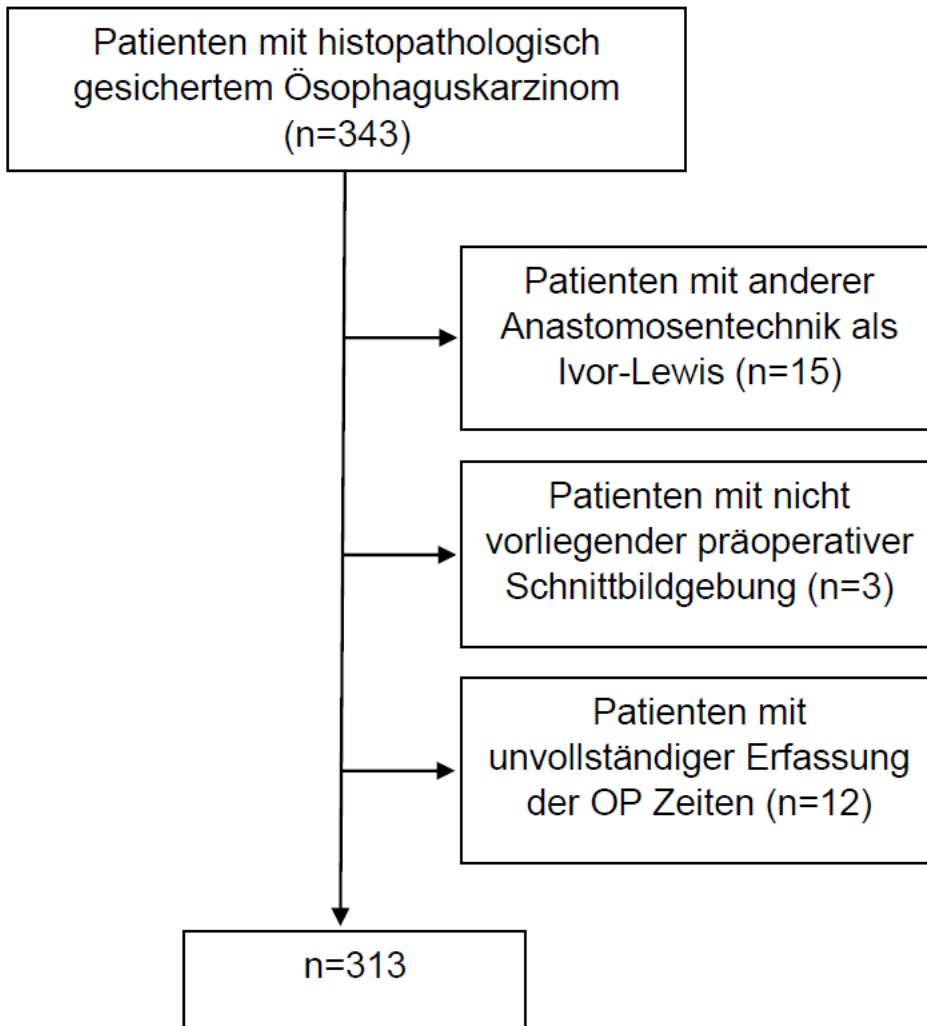


Abbildung 4: CONSORT-Diagramm eingeschlossene Patienten für Merkmal Thoraxdurchmesser

3.2 Methodik der anatomischen Lagebestimmung des Ösophagus

In dieser Studie soll u.a. der Zusammenhang zwischen der anatomischen Lage des Ösophagus und der Komplikationsrate nach (RA)MIE untersucht werden. Hierzu wurde die anatomische Position des Ösophagus anhand der Methodik von Yoshida et al. und Uchihara et al. bestimmt (27,28). Die Position des Ösophagus wurde im oberen und unteren Mediastinum anhand einer Quadranteneinteilung ermittelt und daraus eine Lagebezeichnung abgeleitet, entscheidend sind hier im oberen Mediastinum die Verhältnisse des Ösophagus zur Trachea und im unteren Mediastinum zur Wirbelsäule (Abbildung 5). Gemäß den beiden o.g. Arbeiten wurde auch in dieser Studie der Typ B-B' als tief-links gelegener Ösophagus definiert. Die Aufteilung in die Quadranten erfolgte aufgrund der Hypothese, dass ein tief-links gelegener Ösophagus (Typ B-B') eine technisch erschwerte Operation bedingt.

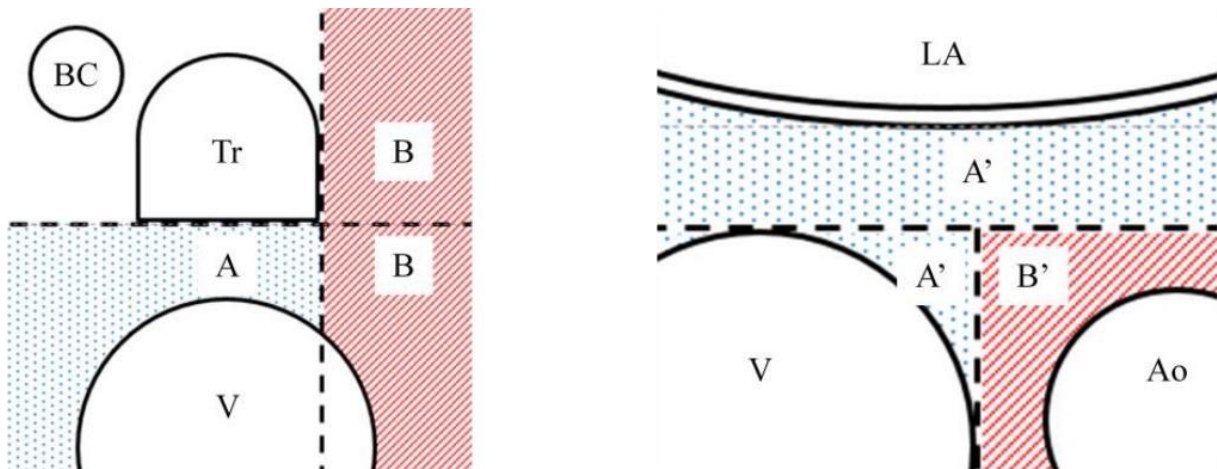


Abbildung 5: Quadranteneinteilung im oberen Mediastinum (links) und auf Höhe des linken Atriums (rechts); nach Yoshida et al. (28)

Abkürzungen: (BC=Arteria brachiocephalica, Tr=Trachea, V=Wirbelkörper, LA=linkes Atrium, Ao=Aorta)

Die Position im oberen Mediastinum wurde zwischen Abgang der Arteria brachiocephalica und Trachealbifurkation bestimmt. Typ A bezeichnet einen Ösophagus hinter der Trachea (mindestens die Hälfte des Ösophagus liegt hinter der Trachea) (Abbildungen 6 und 7). Typ B bezeichnet einen Ösophagus, welcher mindestens zur Hälfte links der Trachea liegt (Abbildungen 8 und 9). Typ B schließt die Fälle ein, welche beide Typen (A und B) im oberen Mediastinum aufweisen.



Abbildung 6: Ösophagusposition Typ A

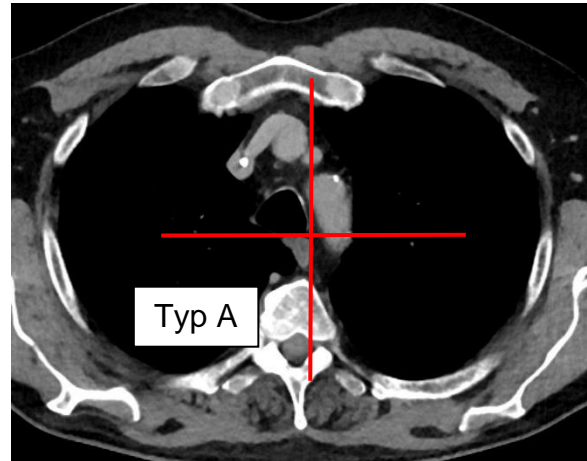


Abbildung 7: Ösophagusposition Typ A mit Markierung



Abbildung 8: Ösophagusposition Typ B

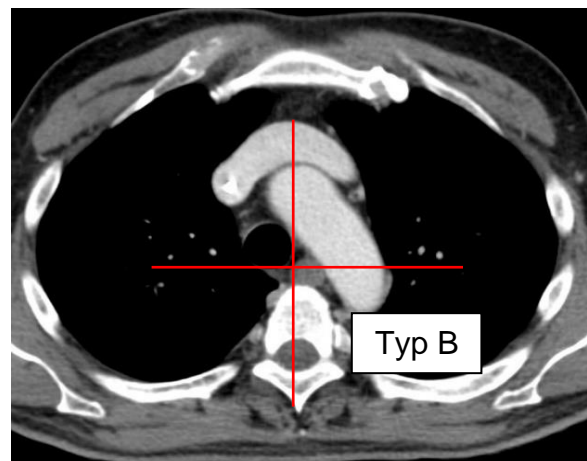


Abbildung 9: Ösophagusposition Typ B mit Markierung

Im unteren Mediastinum wurde die Position auf Höhe des linken Atriums erfasst. Typ A' ist definiert als Ösophagus, welcher mindestens zur Hälfte vor der Wirbelkörpervorderkante liegt (Abbildungen 10 und 11). Typ B' ist definiert als Ösophagus, welcher links der Wirbelsäule und mindestens zur Hälfte dorsal der Wirbelkörpervorderkante liegt (Abbildungen 12 und 13). Typ B' schließt die Fälle ein, welche die beiden Typen A' und B' im betrachteten Raum aufweisen.

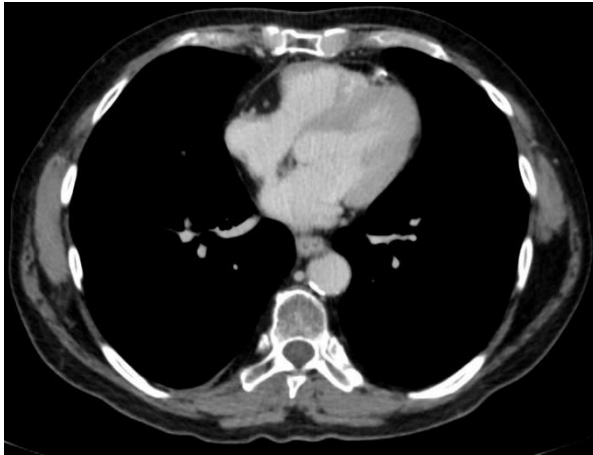


Abbildung 10: Ösophagusposition Typ A'

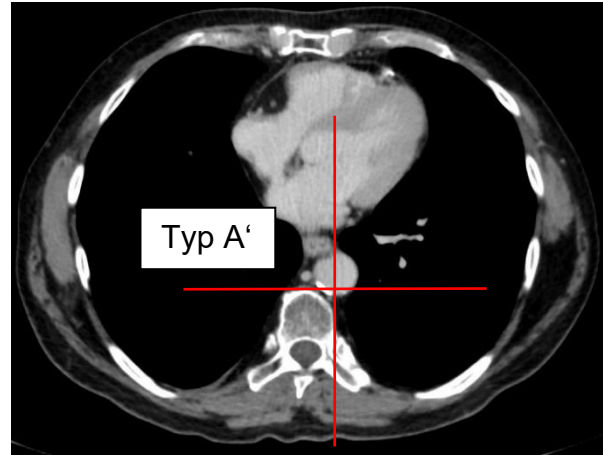


Abbildung 11: Ösophagusposition Typ A' mit Markierung

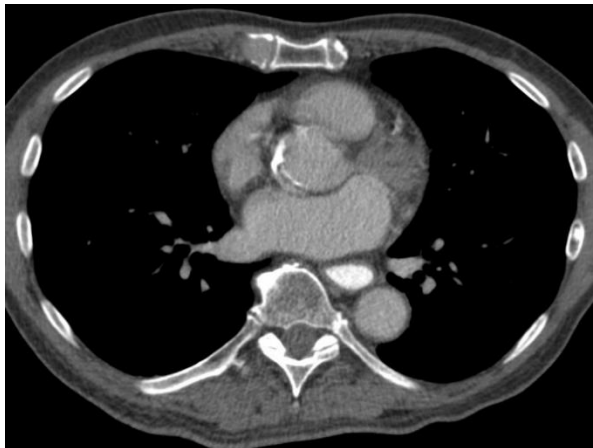


Abbildung 12: Ösophagusposition Typ B'

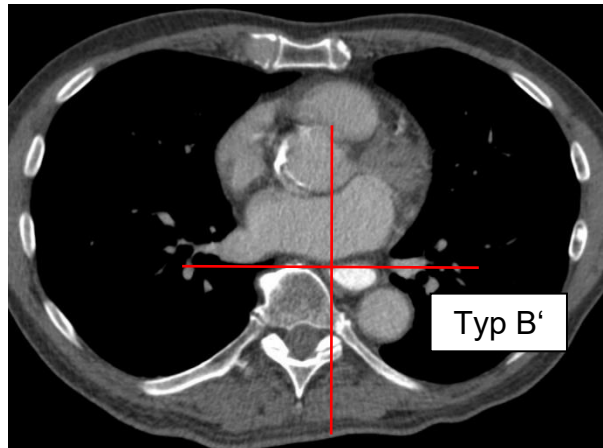


Abbildung 13: Ösophagusposition Typ B' mit Markierung

3.3 Methodik der Bestimmung des Thoraxdurchmessers

Der Thoraxdurchmesser wurde definiert als maximaler Innendurchmesser von Rippenbogen rechts zu Rippenbogen links auf Höhe der Überkreuzung der Azygosvene am Ösophagus von dorsal nach ventral. Sofern eine Normvariante vorlag (z.B. Lobus venae azygos), wurde die Messung stellvertretend auf Höhe der Unterkante des BWK 5 durchgeführt. Als Repräsentative des minimalinvasiven Zuganges wurde die Distanz auf gleicher Höhe von rechter parietaler Pleura bis zum Ösophagus in der Koronareben ermittelt (Abbildung 14).



Abbildung 14: Thoraxdurchmesser und Distanz von rechter Pleura parietalis zum Ösophagus

3.4 Methodik der PMI-Bestimmung

Der Psoas-Muskel-Index (PMI) als Parameter der Sarkopenie ist definiert als Quotient aus der Summe beider Psoasmuskel-Querschnitte und dem Quadrat der Körpergröße (cm^2/m^2):

$$PMI = \frac{(\text{Fläche Psoasmuskel rechts} + \text{Fläche Psoasmuskel links})[\text{cm}^2]}{\text{Körpergröße}^2[\text{m}^2]}$$

Die Messung der Psoasmuskel-Querschnitte (Abbildungen 16 und 17) erfolgte auf Höhe des dritten Lendenwirbelkörpers (LWK3) (Abbildung 15) (255).



Abbildung 15: Höhe der Messung der Psoasmuskel-Querschnitte (LWK 3)



Abbildung 16: Messung der Psoasmuskel-Querschnitte

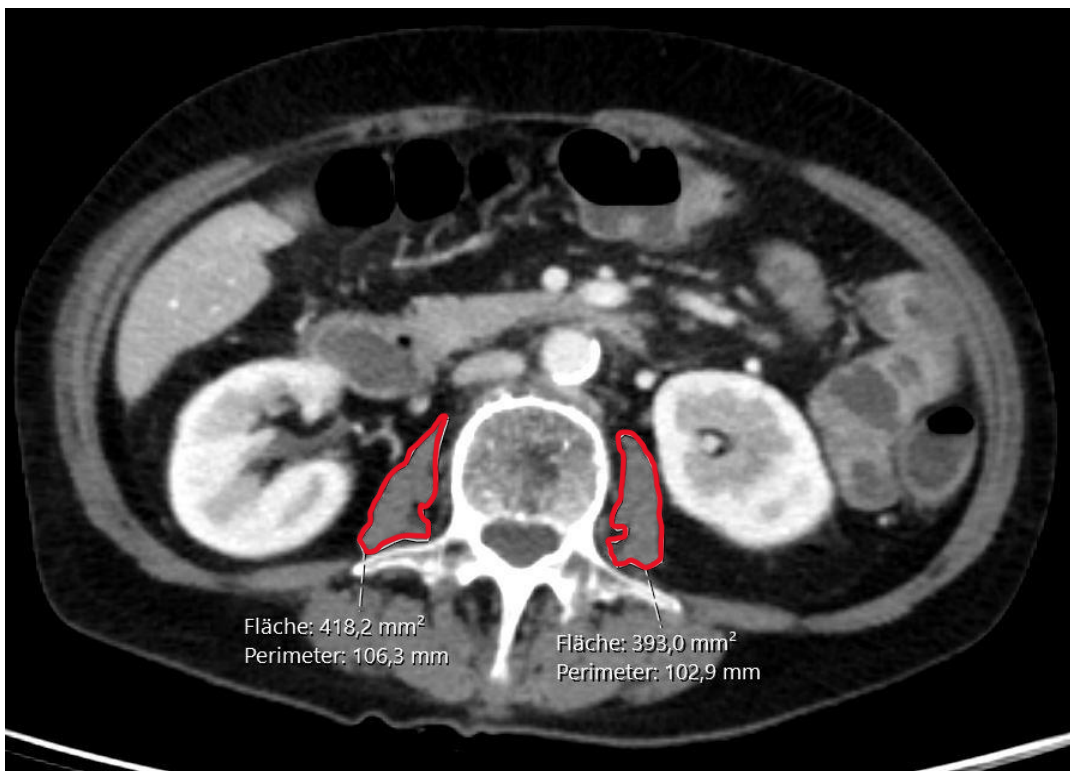


Abbildung 17: Messung der Psoasmuskel-Querschnitte mit Markierung

3.5 Statistik

Zunächst wurden alle Daten in Microsoft Excel (Microsoft 365 MSO) erfasst. Die statistische Auswertung der Daten erfolgte in R 4.0.3., für die Überlebensanalyse und Kaplan-Meier Kurve wurden die packages „survminer“ (<https://cran.r-project.org/package=survminer>, accessed 19.02.2024) und „survival“ (<https://CRAN.R-project.org/package=survival>, accessed 19.02.2024) verwendet.

Die folgenden klinischen Daten der Patienten wurden erfasst: Basisinformationen (Alter, Geschlecht, Körpergewicht, Größe), Komorbidität (Gesamt, Diabetes, pulmonal, kardial, vaskulär, onkologisch, neurologisch), Patientenzustand (ASA, CCI, KPS), präoperative (Radio)Chemotherapie, Tumorlokalisierung [zervikaler vs. thorakaler (oberer, mittlerer, unterer) Ösophagus; AEG-Typ), Tumorphistologie (AC, SCC, Melanom, Sarkom), c/p-TNM Stadium, chirurgische Technik (RAMIE oder MIE; Ivor-Lewis oder McKeown, thorakale oder zervikale Anastomose), Resektionsausmaß (R0 vs. R1), Anzahl geborgener Lymphknoten, Anzahl tumorbefallener geborgener Lymphknoten, postoperative Komplikation (Gesamt, Blutung, Major, Anastomosenleckage, Pneumonie, andere pulmonale, Parese des Nervus laryngeus recurrens, Chylothorax, Vorhofflimmern, Wundinfekt, Sepsis, Empyem, Magenentleerungsstörung, Spondylodiszitis, Rippenfraktur, Anastomosenstenose, Clavien-Dindo Einteilung, Wiedervorstellung Intensivstation, Wiedervorstellung innerhalb von 30 Tagen), Dauer des Krankenhausaufenthaltes (Normalstation, Intensivstation), hospitale Mortalität (30 Tage, 90 Tage), Überlebenszeit (krankheitsspezifisch, gesamt) und Metastasierung.

Die Basischarakteristika des Patientenkollektivs sind in einer deskriptiven Statistik dargestellt. Für stetige Daten wurde der Median und der Interquartilsabstand (IQR) bestimmt. Für kategoriale Variablen wurden absolute Zahlen (n) und prozentuale Angaben erstellt. Die Überlebenszeit wurde als Zeitraum zwischen Operationsdatum der Ösophagektomie bis zum Datum des Todes definiert. Patienten, welche am 31.12.2023 nicht verstorben waren oder bei denen keine Follow-Up Daten vorlagen, wurden zensiert.

Für beide Geschlechter wurde getrennt der Grenzwert der beiden Gruppen „high-PMI“ und „low-PMI“ berechnet, um die schärfste Divergenz der Kaplan-Meier Kurve in diesem Kollektiv zu erzielen. Diese Stratifizierung im log-rank Test wird als „optimal stratification“ bezeichnet. Der Einfluss des PMI und weiterer Parameter auf das

postoperative Gesamtüberleben wurde mittels univariater Cox-Regressions-Analyse geprüft. Hiernach wurde in einer zweiten, multivariaten Cox-Regressions-Analyse näher untersucht, ob der PMI ein unabhängiger Faktor bleibt. Der Einfluss des PMI auf die postoperative Komplikationsraten wurde mittels Wilcoxon-Mann-Whitney Test geprüft.

Für die anatomische Einteilung im Mediastinum wurde die Vorgehensweise der beiden zuvor genannten japanischen Studien verwendet und die Kategorie B-B' (tief-links gelegener Ösophagus) mit den übrigen Typen A-A, A-B', B-A' verglichen (27,28). Der Einfluss auf die thorakale Operationsdauer wurde mittels Wilcoxon-Mann-Whitney Test geprüft, auf die postoperative Komplikationsrate mittels Chi² Test.

Der Thoraxdurchmesser bzw. repräsentativ die Distanz zwischen rechter Pleura Parietalis und dem Ösophagus in der Koronarebene wurde auf Höhe der sagittalen Überkreuzung der Azygosvene am Ösophagus erfasst. Es folgte eine Korrelationsanalyse und Bestimmung des Korrelationskoeffizienten zur thorakalen Operationsdauer mittels univariater linearer Regression. Anschließend wurde der Einfluss auf die postoperative Komplikationsrate mittels univariater logistischer Regression geprüft. Zur Bestimmung des optimalen cutoff, um die Patientin in die beiden Gruppen „schmaler Thorax“ und „weiter Thorax“ einzuteilen wurde eine ROC-Analyse mit Pneumonie als Risikofaktor durchgeführt, wobei ein cutoff mit hoher Sensitivität gesucht wurde. Hierbei ergab sich bei einem Wert von 108 mm eine Sensitivität von 0,731 (Spezifität 0,176). 67 Patienten (19,7%) wiesen einen „schmalen Thorax“ und 273 (80,3%) Patienten einen „weiten Thorax“ auf. Im Vergleich dieser beiden Gruppen hinsichtlich Tumor- und Patientencharakteristika fand sich eine Häufung des weiblichen Geschlechts in der Gruppe des schmalen Thorax und eine Häufung des linksseitigen Ösophagus im oberen Mediastinum in der Gruppe des weiten Thorax.

Für die Analysen wurden Odds-Ratios (OR), 95%-Konfidenzintervall und p-Wert bestimmt. Alle p-Werte <0,05 wurden als statistisch signifikant gewertet.

3.6 Ergebnisse

3.6.1 Klinische Parameter

Unter den eingeschlossenen 340 Patienten betrug der Anteil der männlichen Patienten 81,5%. Das Durchschnittsalter lag bei 64,2 Jahren (Median 65 Jahre). 210 Patienten (61,5%) wurden mittels RAMIE, 130 Patienten (38,5%) mittels MIE operiert. 151 Patienten (44%) erlitten eine postoperative Komplikation, 57 Patienten (16,8%) eine Pneumonie, 46 Patienten (13,5%) eine Anastomosen-Leckage. 162 (48%) Patienten waren nach der Methode „optimal stratification“ für unser Kollektiv bei größter Divergenz in der Überlebensanalyse sarkopen.

Patienten		Alle (n=340)	MIE (n=130)	RAMIE (n=210)
Alter, Jahre	Median [IQR]	65 [57-72]	64 [57-72]	65 [56,5-72]
Geschlecht, n (%)	Männer	277 (81)	102 (78)	175 (83)
	Frauen	63 (19)	28 (22)	35 (17)
PMI, cm²/m²	Männer [IQR]	5,9 [5,1-6,9]	5,6 [4,8-6,4]	6,1 [5,3-7,2]
	Frauen [IQR]	4,0 [3,3-4,7]	3,9 [3,2-4,3]	4,3 [3,3-4,8]
BMI, kg/m²	Median [IQR]	25,6 [22,4-28,6]	26,1 [22,3-29]	25,2 [22,4-28,4]
Ösophagus- position, n (%)	A-A'	160 (47,1)	57 (43,8)	103 (49,1)
	A-B'	1 (0,3)	1 (0,8)	0 (0)
	B-A'	167 (49,1)	68 (52,3)	99 (47,1)
	B-B'	12 (3,5)	4 (3,1)	8 (3,8)
Thoraxdurch- messer, cm	Median [IQR]	238,5 [228-251]	237 [227-249]	240 [229-251]
Distanz rechte Pleura parietalis - Ösophagus	Median [IQR]	116 [109-124]	115,5 [108,25-123]	117 [109-124]
ASA, n (%)	1-2	142 (42)	46 (36)	96 (46)
	3-4	198 (58)	84 (64)	114 (54)
Tumor- lokalisation,	Zervikaler Anteil	6 (1,8)	2 (1,5)	4 (1,9)
	Mittlerer Anteil	38 (11,2)	20 (15,4)	18 (8,6)

n (%)	Distaler Anteil	3 (0,9)	1 (0,8)	2 (0,9)
	AEG 1	165 (48,5)	60 (46,2)	105 (50)
	AEG 2	128 (37,6)	47 (36,2)	81 (38,6)
Tumor- histologie, n (%)	AC	239 (70,3)	85 (65,9)	154 (73,5)
	SCC	96 (28,2)	44 (33,3)	52 (24,6)
	Andere	5 (1,5)	1 (0,8)	4 (1,9)
cT Stadium, n (%)	TX	9 (2,6)	2 (1,5)	7 (3,3)
	T1-T3	303 (89,1)	119 (91,5)	184 (87,6)
	T4	28 (8,2)	9 (6,9)	19 (9,1)
cN Stadium, n (%)	NX	71 (20,7)	22 (16,7)	49 (23,2)
	N0	89 (25,9)	36 (12,1)	53 (25,1)
	N1-3	183 (53,4)	74 (56,1)	109 (51,7)
Fern- metastasierung, n (%)	M0	326 (95)	125 (94,7)	202 (95,7)
	M1	17 (5)	7 (5,3)	9 (4,3)

Tabelle 2: Grundlegende Charakteristika des Patientenkollektivs mit epidemiologischem und klinisch-radiologischem Schwerpunkt

3.6.2 Imaging Biomarker – Ösophagus-Position

3.6.2.1 Charakteristika und Einfluss auf die thorakale Operationsdauer

Unter den vier betrachteten Typen (A-A', A-B', B-A', B-B') trat der Typ B-B' als tief-links gelegener Ösophagus nur bei 12 Patienten (3,5% der 340 Patienten) auf. Die thorakale Operationsdauer in der Gruppe der Patienten mit Typ B-B' betrug im Median 189 Minuten (165-214 Minuten). Unter den Patienten mit einem der anderen der drei Typen lag die thorakale Operationsdauer im Median höher bei 206 Minuten (178-239 Minuten). Eine signifikante Abweichung der thorakalen Operationsdauer lag im Vergleich des Typs B-B' mit den übrigen Typen im Wilcoxon-Mann-Whitney Test nicht vor ($p=0,22$).

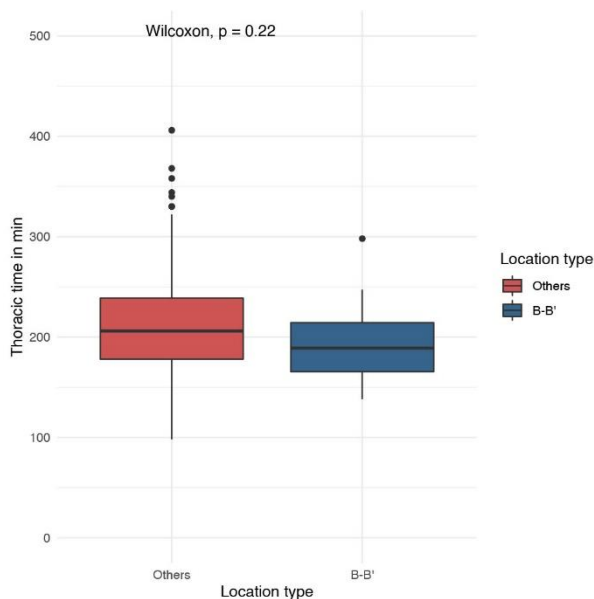


Abbildung 18: Ösophagusposition – Thorakale Operationsdauer

3.6.2.2 Einfluss auf die postoperative Komplikationsrate

Bei 7 der 12 Patienten (58%) mit Ösophagus-Position Typ B-B' trat eine postoperative Komplikation auf, eine postoperative Pneumonie bei 3 Patienten (25%) und eine postoperative Anastomosen-Leckage bei 1 Patient (8,3%). Unter den 328 Patienten mit anderer Ösophagus-Position trat bei 144 Fällen (43,9%) eine postoperative Komplikation auf, eine Pneumonie bei 54 Patienten (16,5%) und eine Anastomosen-Leckage bei 45 Patienten (13,7%). Ein signifikanter Zusammenhang konnte mittels Chi²-Test jeweils nicht nachgewiesen werden (Gesamtkomplikation p=0,38; Pneumonie p=0,43; Anastomosen-Leckage p=1,00) (Tabelle 3).

Merkmal	Ösophagus-Position, n (%)		p-Wert	
	A-A'/A-B'/B-A' (n=328)	B-B' (n=12)		
Gesamtkomplikation	(-)	184 (56,1)	5 (41,7)	0,3826
	(+)	144 (43,9)	7 (58,3)	
Pneumonie	(-)	274 (83,5)	9 (75)	0,4314
	(+)	54 (16,5)	3 (25)	
Anastomosen- Leckage	(-)	283 (86,3)	11 (91,7)	1,0000
	(+)	45 (13,7)	1 (8,3)	

Tabelle 3: Korrelation der Ösophagusposition mit dem Auftreten einer postoperativen Majorkomplikation

3.6.3 Imaging Biomarker – Thoraxdurchmesser bzw. Distanz zwischen rechter Pleura parietalis zum Ösophagus auf Höhe des sagittalen Azygosverlaufs

3.6.3.1 Charakteristika und Einfluss auf die thorakale Operationsdauer

Im Gesamtkollektiv lag der Median der Distanz zwischen rechter Pleura parietalis und Ösophagus bei 116 mm (IQR 109 - 124 mm) und der Median der thorakalen Operationsdauer bei 206 min (IQR 178 - 238 min).

Die thorakale Operationsdauer war in der Gruppe der Patienten mit höherem Thoraxdurchmesser (Median 204 Minuten) im Vergleich zur Gruppe der Patienten mit niedrigerem Thoraxdurchmesser (Median 221 Minuten) signifikant niedriger ($p=0,014$). In der Einzelbetrachtung beider Operationsmethoden (MIE und RAMIE) waren zwar jeweils kürzere thorakale Operationszeiten in der Gruppe der Patienten mit größerem Thoraxdurchmesser nötig, in der MIE Gruppe ($n=130$) war dieser Zusammenhang jedoch nicht signifikant (Tabelle 4).

	Median Thorakale Operationsdauer (min; range)			p-Wert
		Schmaler Thorax [<108mm]	Weiter Thorax [≥108mm]	
Gesamtkollektiv	206 (98–406)	221 (128–340)	204 (98–406)	0,014
MIE	191 (111–319)	207,5 (128–319)	187 (111–298)	0,11
RAMIE	214 (98–406)	223 (169–340)	211 (98–406)	0,045

Tabelle 4: Thorakale Operationsdauer je nach Operationsmethode, Gruppe schmaler und weiter Thorax im Vergleich

In der Gesamtkohorte war die Thoraxweite in der univariaten linearen Regression mit der thorakalen Operationsdauer schwach assoziiert (Koeffizient -0,139; $p=0,014$), für die Merkmale eines positiven Lymphknotenstatus, einer neoadjuvanten Therapie und eines rechtsseitigen Ösophagus ebenso. Für die Merkmale BMI, pulmonale Komorbidität, cT Stadium $\geq cT3$ und präoperative Radiatio bestand dieser Zusammenhang nicht (Tabelle 5).

Univariate Analyse			
Kontinuierliche Variablen	Korrelationskoeffizient		p-Wert
Thoraxweite	-0,139		0,014
BMI	-0,1		0,865

Kategoriale Variable	Median Thorakale Operationsdauer (min)		
	(-)	(+)	
Pulmonale Komorbidität	206	207	0,811
cT Stadium ($\geq cT3$)	202	208	0,319
cN Stadium (N+)	204	214,5	0,047
Neoadjuvante Therapie	195,5	210	0,013
Linksseitiger Ösophagus (im oberen Mediastinum)	214	202	0,006
Präoperative Radiatio	204	210	0,068

Korrelation verschiedener Faktoren mit der thorakalen Operationsdauer in univariater Analyse (lineare Regression, Wilcoxon-Mann-Whitney Test, Rangkorrelation nach Spearman)

Tabelle 5: univariate Korrelationsanalyse Thorakale Operationsdauer

In der multivariaten linearen Regressionsanalyse konnte unter den signifikanten Faktoren der univariaten Analyse die Thoraxweite, die neoadjuvante Therapie und das positive cN Stadium als signifikante Faktoren bestätigt werden (Tabelle 6).

Multivariate Analyse	p-Wert
Thoraxweite	0,026
cN Stadium (N+)	0,046
Neoadjuvante Therapie	0,012
Linksseitiger Ösophagus (im oberen Mediastinum)	0,09

Tabelle 6: multivariate Korrelationsanalyse Thorakale Operationsdauer

3.6.3.2 Einfluss auf die postoperative Komplikationsrate

In univariater logistischer Regression korrelierte ein schmalere Thorax signifikant mit der postoperativen Pneumonierate (OR 0,97 (0,944-0,997); p=0,032). Für die operative Konversionsrate, schwere Komplikationen (CDc>IIIb), Anastomosenleckage, Wundinfekt, kardiovaskuläre Komplikationen, Chylothorax, erneute Intensivpflichtigkeit sowie die 30- und 90-Tage Mortalität bestand dieser Zusammenhang nicht (Tabelle 7).

Komplikation	Anzahl im Gesamtkollektiv (%)	Odd Ratio (95% KI)	p-Wert
Konversion	8 (2,6)	0,976 (0,916–1,040)	0,455
Schwere Komplikation (CDc>IIIb)	56 (17,9)	0,986 (0,961–1,013)	0,304
Pneumonie	52 (16,6)	0,970 (0,944–0,997)	0,032
Anastomosenleckage	39 (12,5)	0,980 (0,951–1,011)	0,207
Wundinfekt	8 (2,6)	1,016 (0,953–1,083)	0,624
Kardiovaskulär	27 (8,6)	1,007 (0,972–1,044)	0,692
Chylothorax	10 (3,2)	1,012 (0,956–1,072)	0,681
Wiedervorstellung Intensivstation	32 (10,2)	0,978 (0,946–1,011)	0,188
30-Tage Mortalität	6 (1,9)	1,016 (0,943–1,093)	0,679
90-Tage Mortalität	13 (4,2)	0,978 (0,929–1,029)	0,385

Tabelle 7: Korrelation der intra- und postoperativen Komplikationsraten mit dem Thoraxdurchmesser

Im Vergleich der beiden Gruppen schmaler und weiter Thorax traten signifikant mehr Anastomosenleckagen in der Gruppe der schmalen Thoraces auf (21,7% vs. 10,3%; $p=0,016$). Vermehrtes Auftreten ohne statistische Signifikanz bestand für postoperative Pneumonien in der Gruppe der schmalen Thoraces (23,3 vs. 15%; $p=0,12$) (Tabelle 8).

Komplikation	Schmaler Thorax <108mm (%)	Weiter Thorax ≥108mm (%)	p-Wert
Konversion	2 (3,3)	6 (2,4)	0,671
Schwere Komplikation (CD ≥3b)	15 (25)	41 (16,2)	0,110
Pneumonie	14 (23,3)	38 (15)	0,120
Anastomosenleckage	13 (21,7)	26 (10,3)	0,016
Wundinfekt	2 (3,3)	6 (2,4)	0,671
Kardiovaskulär	6 (10)	21 (8,3)	0,673
Chylothorax	1 (1,7)	9 (3,6)	0,454
Wiedervorstellung Intensivstation	8 (13,3)	24 (9,5)	0,377
30-Tage Mortalität	1 (1,7)	5 (2,0)	0,875
90-Tage Mortalität	3 (5,0)	10 (4,0)	0,724

Tabelle 8: Korrelation der intra- und postoperativen Komplikationen mit einem niedrigen bzw. hohen Thoraxdurchmesser

In der multivariaten logistischen Regressionsanalyse blieben der niedrige Thoraxdurchmesser und die Anastomosenleckage als signifikante Risikofaktoren für das Auftreten einer postoperativen Pneumonie erhalten (Tabelle 9).

Risikofaktor	Pneumonie Odds Ratio (95% KI)	p-Wert
Pulmonale Komorbidität	1.003 (0.437–2.302)	0,995
Thoraxdurchmesser	0.971 (0.943–0.999)	0,045
Anastomosenleckage	4.479 (2.109–9.511)	<0,001
Alter	1.037 (0.992–1.083)	0,112
Charlson Komorbiditäts Index	0.867 (0.660–1.139)	0,306

Tabelle 9: multivariate Analyse - postoperative Pneumonie

3.6.4 Imaging Biomarker – Psoas-Muskel-Index

3.6.4.1 Charakteristika und Einfluss auf das Überleben

Unter den 340 Patienten der Gesamtkohorte betrug der Median des PMI bei den Männern $5,88 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ (IQR $5,08 - 6,92 \text{ cm}^2/\text{m}^2$), bei den Frauen $3,95 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ (IQR $3,31 - 4,63 \text{ cm}^2/\text{m}^2$).

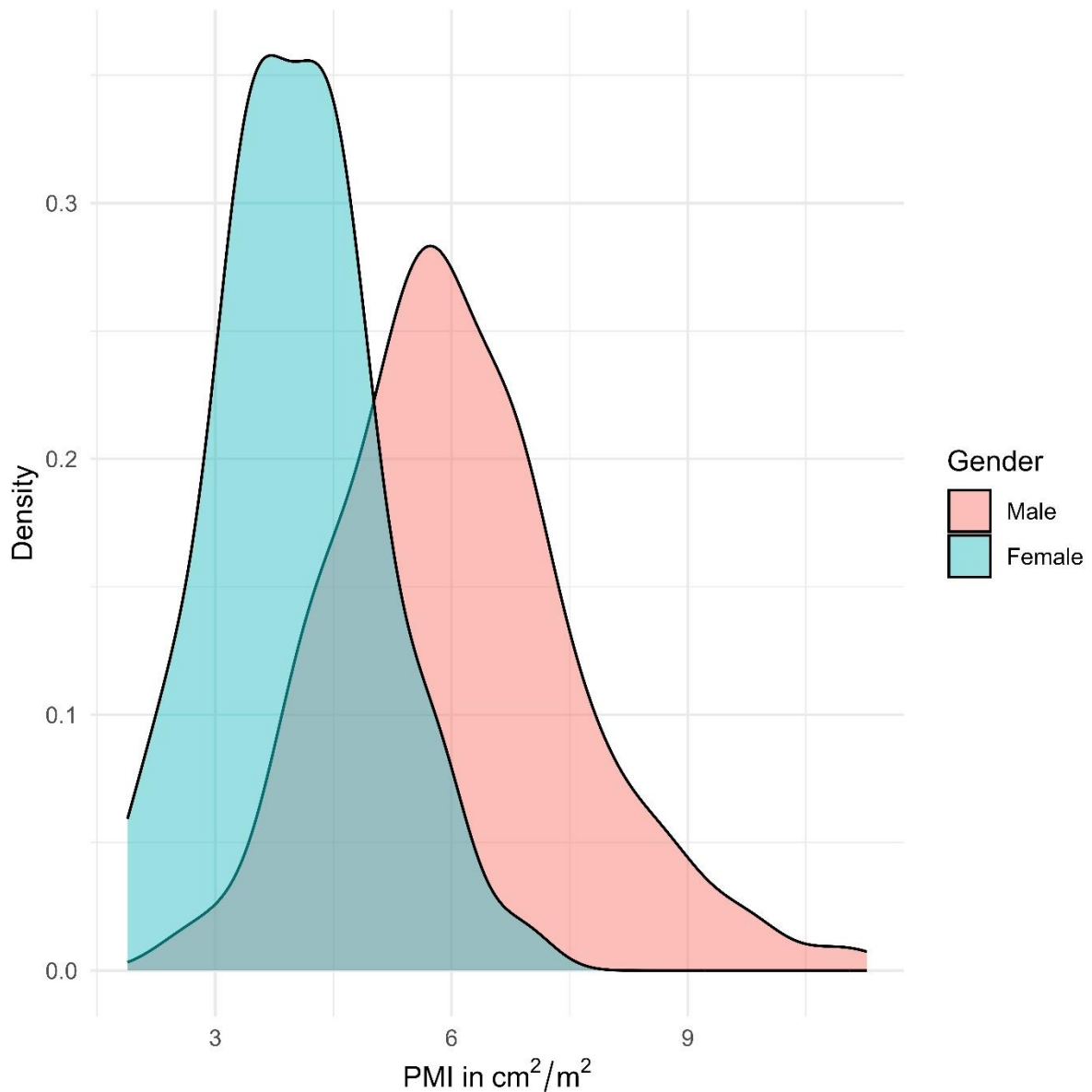


Abbildung 19: PMI Dichte nach Geschlecht

Im Folgenden sind exemplarisch Querschnittsbilder männlicher Patienten mit hohem und niedrigem Psoas-Muskel-Querschnitt dargestellt.

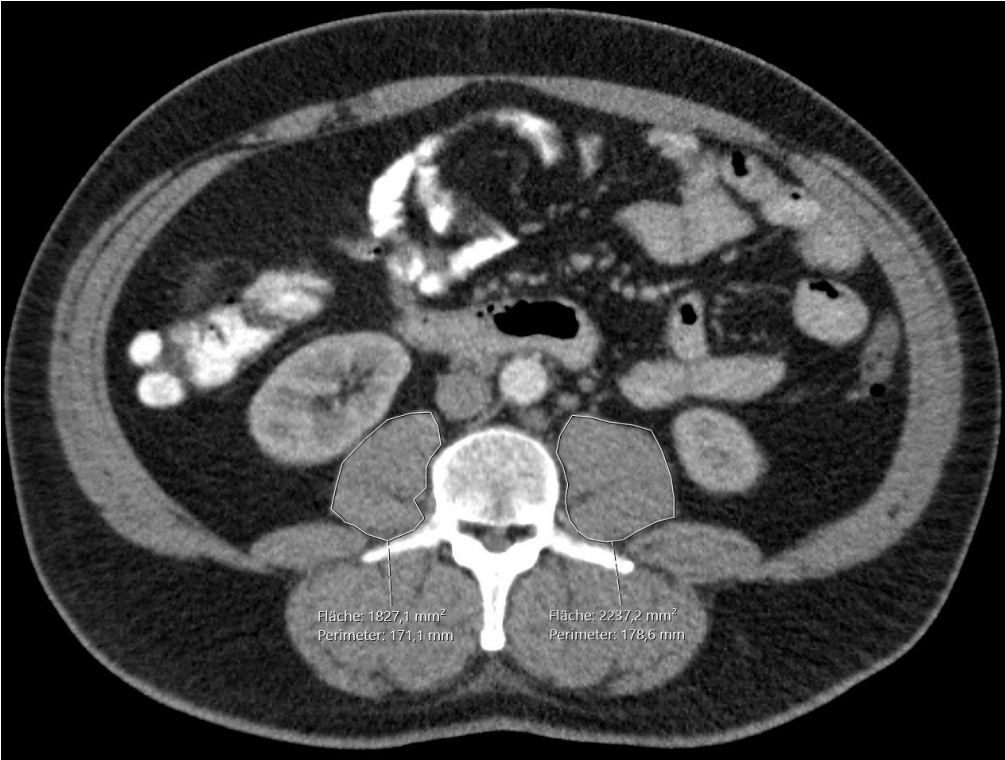


Abbildung 20: Beispiel hoher Psoasmuskelquerschnitt



Abbildung 21: Beispiel niedriger Psoasmuskelquerschnitt

Hiernach wurde für Männer und Frauen mittels „optimal stratification“ separat der Grenzwert des PMI zur Definition der Sarkopenie bestimmt. Für Männer lag dieser bei 5,59 cm²/m², für Frauen bei 5,03 cm²/m². In der Gesamtkohorte waren somit 162 (48%) Patienten sarkopen, 108 (39%) bei den Männern und 54 (85%) bei den Frauen. Das Gesamtüberleben der sarkopenen Patienten war signifikant niedriger als das der nicht sarkopenen Patienten (p<0,00017 im log rank Test) (Tabelle 10).

	Sarkopenie	
	Nein	Ja
n (%)	178 (52%)	162 (48%)
Überleben im Median (Monate)	NA	24
95% KI	48 - NA	17 - 41
p-Wert	<0,00017	
Überlebensraten (%)		
10 Monate	83,0	69,5
20 Monate	59,7	45,7
30 Monate	46,6	31,7
40 Monate	32,4	19,5

Tabelle 10: Kaplan-Meier-Analyse für Sarkopenie in der Gesamtkohorte

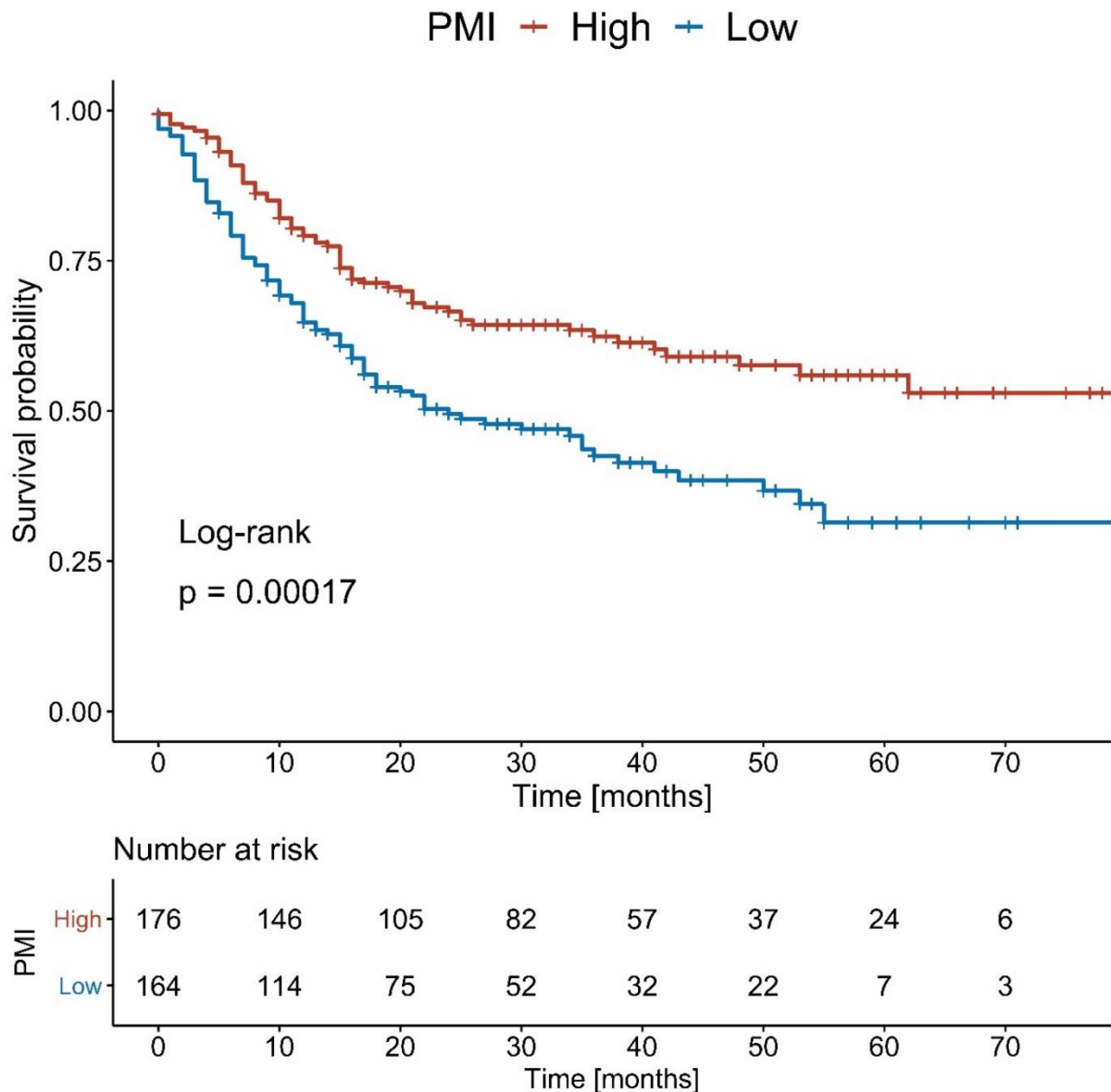


Abbildung 22: Kaplan-Meier Kurve für das Gesamtüberleben stratifiziert nach dem optimalen Grenzwert für den PMI

3.6.4.2 Vergleich der untersuchten Parameter im Gesamtkollektiv

In der univariaten Analyse erreichten der PMI, BMI, das ASA Stadium, das Alter und das Stadium cT3 statistisch signifikante Werte (Tabelle 11). Das Tumorstadium cT3 und der PMI wiesen die höchste HR auf (4,9 und 2,5).

Von diesen univariat signifikanten Faktoren blieben in der multivariaten Analyse der niedrige PMI und der hohe BMI als unabhängige Prädiktoren für das Überleben bestehen (Tabelle 11).

Faktoren		Univariate Analyse		Multivariate Analyse	
		HR (95% CI)	p-Wert	HR (95% CI)	p-Wert
PMI	hoher PMI	Referenz			
	niedriger PMI	1,8 (1,3-2,5)	<0,001	1,62 (1,06-2,47)	0,025
Alter	>70 Jahre	1,6 (1,1-2,2)	0,007	1,08 (0,70-1,67)	0,722
BMI	<20	0,9 (0,5-1,7)	0,714		
	≥25	0,5 (0,3-0,7)	<0,001	0,49 (0,32-0,76)	0,001
ASA	3-4	1,4 (1,0-1,9)	0,039	1,36 (0,9-2,04)	0,143
Allgemeine Komorbidität		0,8 (0,5-1,1)	0,0114		
Pulmonale Komorbidität		1,3 (0,9-1,8)	0,216		
Kardiale Komorbidität		1,3 (0,9-1,9)	0,136		
Neoadjuvanz		1,1 (0,7-1,6)	0,730		
T2		2,1 (1,0-4,7)	0,062		
T3		2,4 (1,2-4,9)	0,019	2,16 (0,78-6,0)	0,139
T4		2,0 (0,8-4,9)	0,114		
TX		1,8 (0,5-6,9)	0,374		
Lymphknotenmetastasierung (N1-3)		1,3 (0,9-1,1)	0,138		
N1		1,3 (0,9-1,9)	0,227		
N2		1,3 (0,7-2,4)	0,378		
N3		1,2 (0,2-8,5)	0,879		
NX		1,0 (0,6-1,6)	0,941		
Fernmetastasen (M1)		1,7 (1,0-3,1)	0,070		

Histologie	AC	Referenz			
	SCC	1,0 (0,7-1,5)	0,814		
	Andere	1,4 (0,35-5,9)	0,609		

Tabelle 11: Ergebnisse der uni- und multivariaten Cox-Regression zur Modellierung der Überlebenszeiten

3.6.4.3 Einfluss auf die postoperative Komplikationsrate

3.6.4.3.1 Postoperative Komplikation

Unter den Patienten mit einer postoperativen Komplikation war der Median des PMI für Männer [5,84 (4,97 - 6,82) vs. 5,91 cm²/m² (5,23 - 7,01)] und Frauen [3,95 (3,31 - 4,6) vs. 4,3 cm²/m² (3,48 - 4,73)] niedriger. Eine signifikante Korrelation lag in der Analyse für beide Geschlechter nicht vor (p=0,2 respektive p=0,53 im Wilcoxon-Mann-Whitney Test).

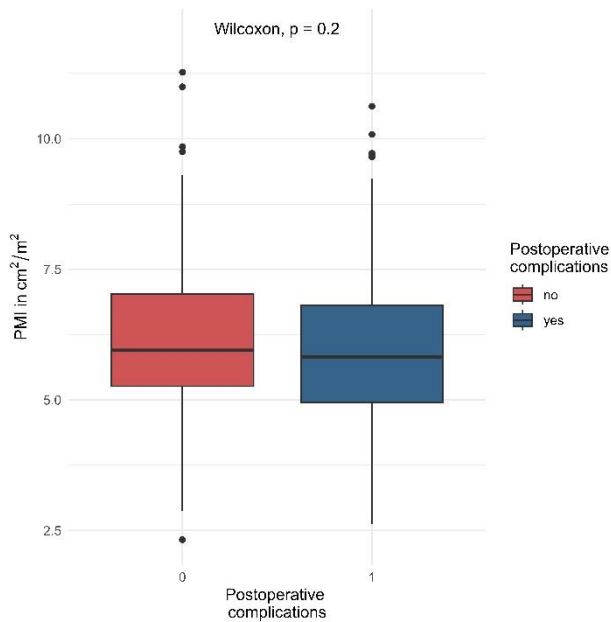


Abbildung 23: PMI – Postoperative Komplikationen Subgruppe Männer

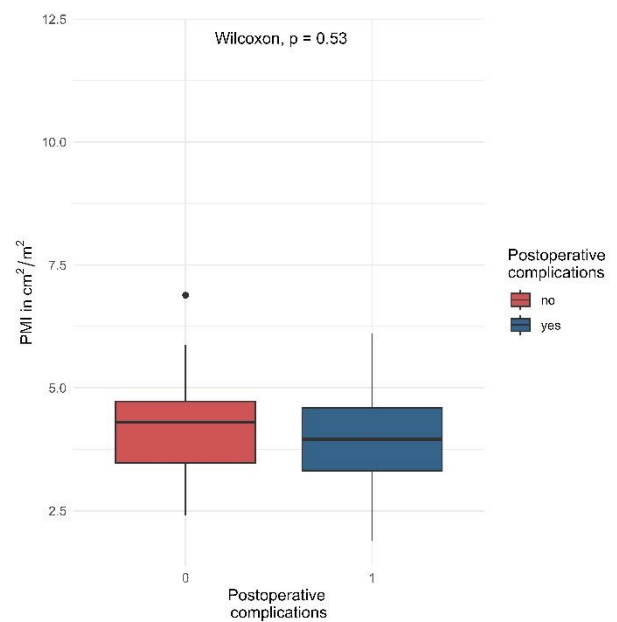


Abbildung 24: PMI – Postoperative Komplikationen Subgruppe Frauen

3.6.4.3.2 Postoperative Pneumonie

Unter den Patienten mit einer postoperativen Pneumonie war der Median des PMI für Männer [5,58 (4,75 - 6,87) vs. 5,96 cm²/m² (5,12 - 6,92)] und Frauen [3,77 (3,27 - 4,44) vs. 4,07 cm²/m² (3,42 – 4,68)] niedriger. Eine signifikante Korrelation lag in der Analyse für beide Geschlechter nicht vor ($p=0,19$ respektive $p=0,3$ im Wilcoxon-Mann-Whitney Test).

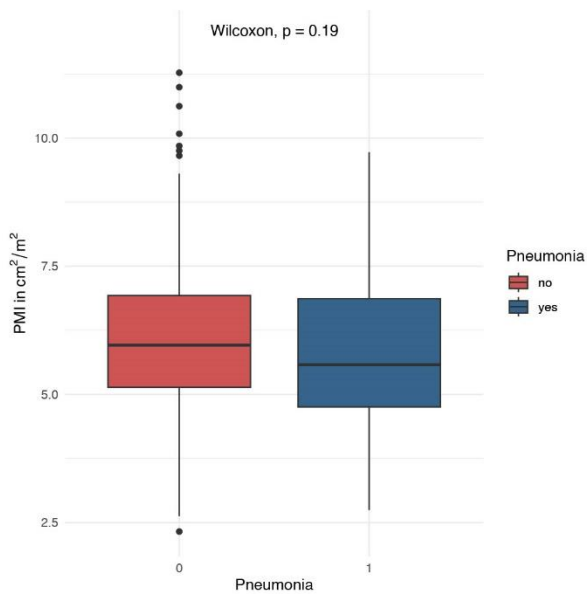


Abbildung 25: PMI – Pneumonie Subgruppe Männer

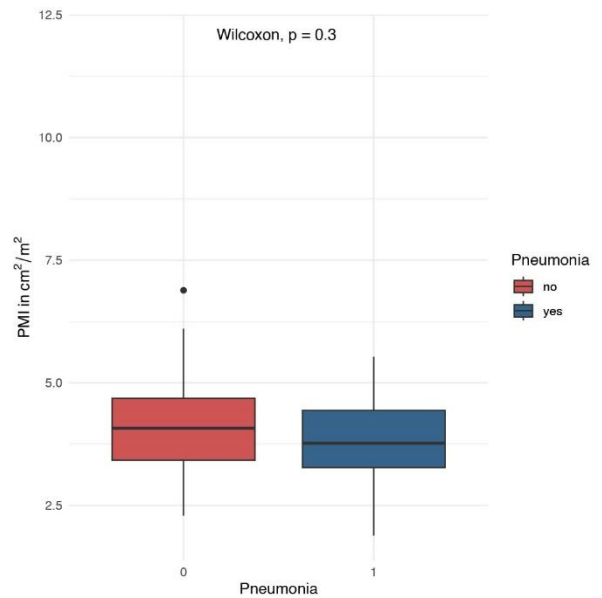


Abbildung 26: PMI – Pneumonie Subgruppe Frauen

3.6.4.3.3 Postoperative Anastomosen-Leckage

Bei den Patienten mit einer postoperativen Anastomosen-Leckage lag der Median des PMI für die Männer bei 5,76 cm²/m² (4,96 - 6,92 cm²/m²), für die Frauen bei 4,12 cm²/m² (3,32 – 4,4 cm²/m²). Bei den Patienten ohne postoperative Anastomosen-Leckage lag der Median für die Männer höher bei 5,96 cm²/m² (5,12 - 6,89 cm²/m²), für die Frauen niedriger bei 3,99 cm²/m² (3,33 – 4,7 cm²/m²). Eine signifikante Korrelation lag für beide Geschlechter nicht vor (p=0,53 respektive p=0,7 im Wilcoxon-Mann-Whitney Test).

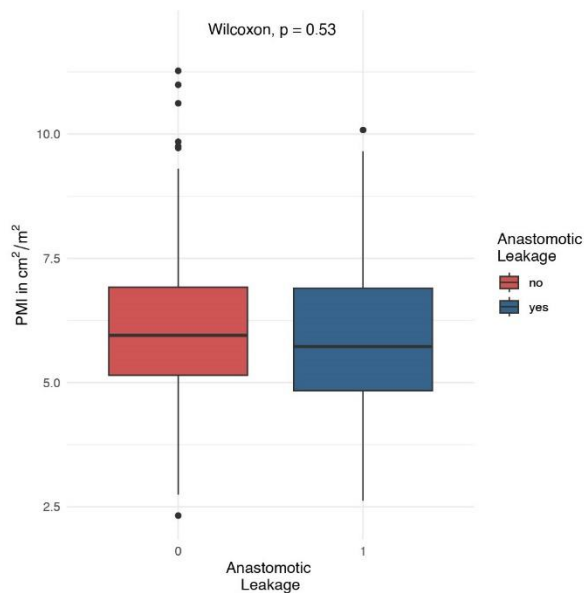


Abbildung 27: PMI – Anastomosenleckage Subgruppe Männer

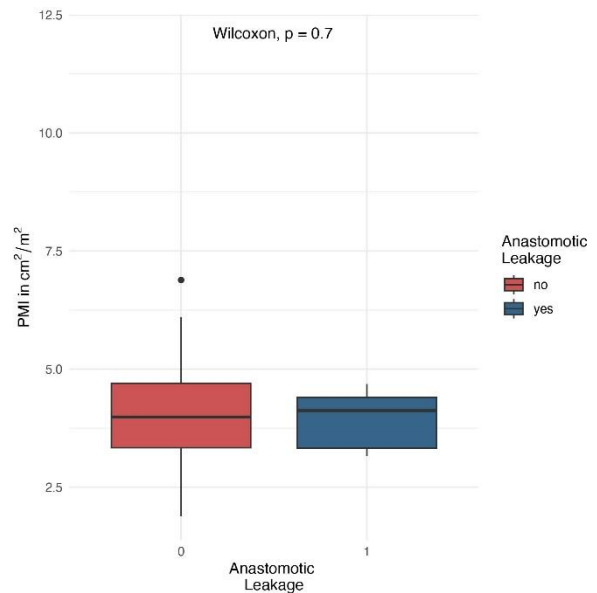


Abbildung 28: PMI – Anastomosenleckage Subgruppe Frauen

4 Diskussion

Diese Arbeit prüfte die Prognosefähigkeit der präoperativen „Imaging Biomarker“ Sarkopenie, Ösophagusposition und Thoraxdurchmesser. Hinsichtlich des Überlebens wurde die Sarkopenie als Faktor untersucht. Hinsichtlich der postoperativen Majorkomplikationen wurden alle drei „Imaging Biomarker“ untersucht.

Als Parameter der Sarkopenie wurde der Psoas-Muskel Index (PMI) gewählt. Für das Überleben konnten in der univariaten Analyse der niedrige PMI, hohes Alter, ein niedriger BMI und das Stadium cT3 als signifikante Faktoren identifiziert werden, in der multivariaten Analyse wurde der niedrige PMI als signifikanter Faktor eines schlechteren Gesamtüberlebens bestätigt. Der „Imaging Biomarker“ Thoraxdurchmesser war im Gesamtkollektiv mit einer höheren Operationsdauer im Thorax assoziiert. Der „Imaging Biomarker“ Ösophagusposition (tief links gelegener Ösophagus im Schatten der Wirbelsäule) erreichte aufgrund der geringen Merkmalsausprägung in unserem großen mitteleuropäischen Kollektiv – entgegen den bisher publizierten asiatischen Arbeiten – keine statistische Power.

4.1 Diskussion der Datenerfassung und der Methodik

In dieser Arbeit wurde der PMI als Parameter der Sarkopenie verwendet. Als Referenzhöhe wurde der dritte Lendenwirbel gewählt.

Der PMI als Parameter der Sarkopenie wird auch in anderen Studien zum Ösophaguskarzinom verwendet (225,231,256,257). Weitere Methoden zur Bestimmung der Sarkopenie sind beispielsweise die Volumetrie der Psoasmuskeln, die Messung der Gesamtmuskelmasse, Handgriffstärke oder Bioimpedanz (225,227,228,258). Obgleich häufig der PMI als Parameter gewählt wird, so variiert die Messmethode der verschiedenen Studien. Vereinzelt werden automatisierte, softwaregestützte Auswertungen der Schnittbildgebung durchgeführt (225). Es fehlt an einheitlichen Referenzwerten (213). Grundsätzlich sind zwei Verfahren zur Einteilung in den bereits zitierten Studien gebräuchlich. Einerseits die Einteilung anhand des Medians, um eine zu starke Anpassung an Daten des eigenen Kollektivs zu minimieren (259). Nachteil ist hier, dass die tatsächliche Relevanz der Sarkopenie unterschätzt wird. Andererseits ist die Einteilung anhand der optimalen Stratifizierung möglich (260), hierfür entschieden wir uns in diesem Kollektiv: Die Grenzwerte zur

Kategorisierung wurden so gewählt, dass geschlechtsabhängig die optimale Stratifizierung für das Gesamtüberleben in der Kaplan-Meier Analyse bzw. der niedrigste p-Wert erreicht wurde. Dies hat den Nachteil, dass das Modell bzw. die Grenzwerte zu stark an unseren eigenen Datensatz angepasst sind. Für andere Kollektive sind diese Grenzwerte aufgrund verschiedener epidemiologischer und klinischer Daten nur bedingt verwendbar. Trotzdem haben wir uns für diese Methode entschieden, um die Relevanz der Sarkopenie in diesem bisher größten mitteleuropäischen Kollektiv abzuschätzen.

Verglichen mit anderen Parametern der Sarkopenie hebt sich der PMI hervor:

- Einfache Abgrenzbarkeit des Psoasmuskels zu umgebenen Strukturen
- Routinemäßig einfach und schnell zu erfassen
- Allgemeine Verfügbarkeit aufgrund der durchgeführten präoperativen abdominalen Schnittbildgebung beim Ösophaguskarzinom

Darüber hinaus wurde in dieser Arbeit der Abstand der rechten Pleura parietalis zum Ösophagus als Parameter eines schmalen Thorax verwendet. Referenzhöhe war die Höhe des sagittalen Azygosvenenverlaufes im oberen Mediastinum.

Die Ösophagusposition im Mediastinum als weiterer möglicher anatomischer Einflussfaktor der thorakalen Operationsdauer und Komplikationsrate wurde gemäß der Arbeit von Yoshida et al. erfasst (28).

Es existiert eine Arbeit (n=44), welche den Einfluss der Thoraxgröße auf die Operationsdauer untersucht, hierbei wurde die intrathorakale Fläche sowohl im oberen als auch unteren Mediastinum bestimmt, im oberen Mediastinum war diese Fläche signifikant mit der thorakalen Operationsdauer assoziiert ($p=0,0119$) (261). Chirurgen unserer Institution beschreiben die Region des Azygosverlaufs nach ventral als Lokalisation der späteren thorakalen Anastomose als kritisch (262). Dieser Erfahrung nach definierten wir die Distanz der rechten Pleura parietalis zum Ösophagus auf dieser Höhe als entscheidende Repräsentative des Thoraxdurchmessers. In der klinischen Praxis sollte diese Distanzmessung praktikabler sein als die Messung einer

Fläche. Verglichen zu Takeno et al. konnten wir eine deutlich größere Kohorte zur Analyse heranziehen (n=321 vs. n=44).

4.2 Vergleichbarkeit der Studienpopulation mit anderen Kollektiven

Diese retrospektive, monozentrische Analyse in unserem mitteleuropäischen Kollektiv umfasst 340 Patienten mit Ösophaguskarzinom. Die meisten thematisch vergleichbaren Studien zur Sarkopenie stammen aus asiatischen Kollektiven, einzelne hiervon erreichen ähnlich hohe Fallzahlen: Nakashima et al. n=341 (223), Ishida et al. n=333 (237), Sugawara et al. n=379 (259), Takahashi et al. n=316 (251). Insgesamt existieren weniger Studien aus dem angloamerikanischen und europäischen Raum, keine mit vergleichbarer Fallzahl.

Das Patientenalter bei Erstdiagnose in unserem europäischen Kollektiv ist bei einem Median von 65 (IQR 57 – 72) Jahren vergleichbar zu o.g. Einzelstudien aber auch zu vorliegenden Metaanalysen (Deng et al. Mittelwert 61,6 – 66; Median 62 – 67) (223,251,259,263). Ebenso ist die Geschlechterverteilung vergleichbar, so sind 81% der Patienten unseres Kollektivs männlich, ähnlich asymmetrisch ist auch die Verteilung der o.g. asiatischen Kollektive vergleichbarer Fallzahl (84% bzw. 85% männlich).

4.3 Prognosefaktor Sarkopenie

In diesem bisher größten mitteleuropäischen Kollektiv ist die Sarkopenie ein unabhängiger Prognosefaktor eines reduzierten Gesamtüberlebens nach Resektion. Dieses Ergebnis deckt sich mit diversen vorangegangenen Arbeiten (263) und untermauert die Relevanz einer routinemäßigen Erfassung der Sarkopenie im präoperativen Setting. So können begleitende Maßnahmen wie eine entsprechende Diät und Muskelaufbau bereits präoperativ initiiert werden. Bei Hochrisikopatienten vor Resektion kann eine Reevaluation des Therapiekonzeptes in Betracht gezogen werden. Der genaue pathophysiologische Mechanismus, welcher bei sarkopenen Patienten die schlechte Prognose bedingt, bleibt weiter nicht gänzlich geklärt. So wurde eine schlechtere Immunantwort aufgrund der Korrelation mit einer höheren Neutrophilen/Lymphozyten-Ratio diskutiert (238,264,265). Die Korrelation zu Markern

der systemischen Inflammation und zur Insulin-Resistenz sind beschrieben, welche wiederum eine Rolle in der Karzinogenese bzw. Tumorprogression spielen können (266–269). Weitere Erkenntnisse auf dem Feld dieses multifaktoriellen Geschehens sind essenziell, um die supportiven Maßnahmen im Kontext der onkologischen Resektion zu optimieren. Die Reduktion postoperativer Komplikationen und der Hospitalisierungsdauer kann durch eine intensive präoperative Nutrition erreicht werden (270). Entgegen der beiden im Jahr 2020 publizierten Metaanalysen (Papaconstantinou et al. und Wang et al.) und entgegen der meisten danach publizierten Einzelstudien zeigte sich in diesem Kollektiv kein signifikanter Zusammenhang einer präoperativen Sarkopenie und postoperativer Komplikationen. Wenige vorangegangene Einzelstudien decken sich mit unserem Ergebnis und wiesen ebenfalls keine signifikante Korrelation nach (221,229,231). Unsere Analyse hebt sich von den meisten vorangegangenen Arbeiten insbesondere durch die hohe Fallzahl ($n = 340$) ab, dies kann ein Grund für dieses Ergebnis sein. Darüber hinaus diskutieren wir die standardisierte postoperative (intensivmedizinische) Überwachung innerhalb eines Maximalversorgers sowie die chirurgische Expertise in einem „high-volume“ Zentrum. In mehreren Studien wurde eine erhöhte Rate an notwendigen Re-Interventionen für die minimalinvasiven Verfahren angeführt (9,138–141). Diskutiert wird der Einfluss der Lernkurve einer MIE, nachdem diese nachweislich mit der Morbidität assoziiert ist und je nach Studie 50-119 Fälle umfasst (9,142,143). Alle Operationen innerhalb unseres Kollektivs wurden durch einen Chirurgen mit langjähriger Erfahrung in der minimalinvasiven Chirurgie des Ösophagus oder durch dessen Anleitung durchgeführt. Viele vorangegangene Studien erreichen keine Fallzahl von über 100, sodass der Einfluss der Lernkurve zumindest in Betracht gezogen werden muss.

Die Prognosefähigkeit des Muskelschwunds im Verlauf des postoperativen Follow-Up (Δ Sarkopenie) wurde in dieser Arbeit nicht analysiert, bietet sich jedoch als nächster naheliegender Einflussfaktor an, insbesondere da auch postoperativ die Schnittbildgebung zum Standard gehört und für die meisten Patienten dieses großen Kollektivs vorliegt. So konnten beispielsweise mehrere vorangegangene Studien die signifikante Korrelation zwischen Ausmaß des Muskelschwunds und dem Überleben nachweisen (242,271,272).

4.4 Prognosefaktor Ösophagusposition

In unserer Hypothese wurde der tief-links im Mediastinum gelegene Ösophagus als schwieriger zu operieren angenommen und eine höhere postoperative Komplikationsrate vermutet. Es existieren hierzu zwei Publikationen: Yoshida et. al führten eine unizentrische, retrospektive Analyse bei 112 Patienten durch und identifizierten den tief-links gelegenen Ösophagus als unabhängigen Risikofaktor postoperativer Pneumonien und pulmonaler Morbidität. Uchihara et al. ergänzten eine multizentrische retrospektive Analyse bei 303 Patienten und konnten den tief-links gelegenen Ösophagus als unabhängigen Risikofaktor einer postoperativen Pneumonie bestätigen (27,28).

Unsere Ergebnisse konnten diesen Zusammenhang nicht belegen.

Hier sei jedoch insbesondere angeführt, dass in unserer Analyse der tief-links gelegenen Ösophagus nur bei 12 Patienten (3,5% der 340 Patienten) vorlag – statistische Power liegt nicht vor und die Hypothese sollte deshalb aufgrund dieser Ergebnisse weder angenommen noch verworfen werden. In beiden o.g. japanischen Studien war der Anteil des tief-links gelegenen Ösophagus deutlich höher (30% bzw. 22%). Hier sind weitere Arbeiten in mitteleuropäischen Kollektiven wünschenswert. Diese Verteilung in der Merkmalsausprägung kann zumindest einen Hinweis auf einen weiteren evolutionsanatomischen Unterschied zwischen Menschen verschiedener Herkunft geben. In der Literatur sind dahingehend bereits verschiedene Unterschiede mit ethnischer Korrelation beschrieben: Abmessungen des Kniegelenkes und deren Verhältnisse vor Kniegelenksendoprothetik bzw. insuffizientes Prothesenangebot (273–276), Abmessungen des lumbalen Spinalkanals und Varianten der Wirbelkörper- und Pedikelkonfiguration vor Wirbelsäulenchirurgie (277,278), Verhältnisse der sphenoidalen/sellären Anatomie vor mikrochirurgischen Eingriffen der Hypophyse, um katastrophale Verletzungen sensibler Strukturen wie der A. carotis interna zu vermeiden, differente Positionen des Foramen mentale, um einen suffizienten anästhesiologischen Block vor regionaler Chirurgie zu gewährleisten (279,280) oder neurovaskuläre Varianten mit beispielsweise gehäuft auftretender A. thyroidea ima oder variablem Verlauf des N. radialis vor entsprechender Chirurgie (281,282).

Als nicht unmittelbar vergleichbare Analyse sei hier zuletzt die Arbeit von Okamura et al. genannt, welche in ihrem japanischen MIE-Kollektiv von 87 Patienten zwar nicht die hier verwendete Quadranteneinteilung untersuchten, jedoch die „Vertebral Body

Projection“. Diese identifiziert ebenso den Ösophagus „im Schatten der Wirbelsäule“ (vgl. Typ B-B' der Quadranteneinteilung) als Risikofaktor. Als Endpunkt wurde hier die thorakale Operationsdauer gewählt, sodass primär jedoch keine Rückschlüsse auf die für den Patienten relevante Häufigkeit von Major-Komplikationen (Pneumonie und Anastomosen-Leckage) zulässig sind.

4.5 Prognosefaktor Thoraxdurchmesser

Neben der o.g. Quadranteneinteilung analysierten wir als weiteren anatomischen „Imaging Biomarker“ den Thoraxdurchmesser auf Höhe des sagittalen Azygosvenenverlauf im oberen Mediastinum. Chirurgen unserer Institution beschreiben die Erfahrung, dass ein schmaler Thorax auf dieser Höhe einer unkomplizierten und erfolgreichen Operation aufgrund der Geometrie mit ungünstigen Winkeln für die Throkare in Position der späteren Anastomose hinderlich sein kann (262). Zu diesem einfach und schnell zu erfassenden Parameter existiert aktuell noch keine unmittelbar vergleichbare Analyse.

In dieser Arbeit war der niedrige Thoraxdurchmesser signifikant mit einer höheren Operationsdauer im Thorax assoziiert.

Eine optimale präoperative Patientenselektion ist relevant um einerseits die Ausbildung in der (robotisch-assistierten) minimalinvasiven Chirurgie zu optimieren, andererseits um die größte mögliche Patientensicherheit zu erreichen. Die direkte Erfassung der Operationsschwierigkeit ist oftmals subjektiv, sodass wir die thorakale Operationsdauer als Indikator heranzogen. Es bleibt jedoch unklar, welcher Abschnitt ursächlich für die Verlängerung der thorakalen Operationsdauer im schmalen Thorax ist. Hierzu wäre die genau Zeiterfassung der einzelnen Operationsschritte nötig. Die höhere Rate postoperativer Anastomosenlackagen nach OP im schmalen Thorax kann jedoch insbesondere ein Hinweis auf eine erschwerte Anlage der zirkulären Stapler-Anastomose in diesem anatomischen Umfeld sein. Vor diesem Hintergrund sollten immer auch Deformitäten der Thoraxwand, z.B. Pectum excavatum, mit niedrigem Thoraxdurchmesser als Faktoren einer erschwerten thorakalen Operation Beachtung finden. Neben des niedrigen Thoraxdurchmessers blieb in der multivariaten Analyse auch die neoadjuvante Therapie als signifikanter Faktor einer verlängerten thorakalen Operationsdauer bestehen. In der Erfahrung unserer Chirurgen ist dies wahrscheinlich

in der verlängerten Präparationszeit aufgrund struktureller Gewebeveränderungen nach Therapie bedingt.

In der univariaten Analyse war der niedrigere Thoraxdurchmesser signifikant mit dem gehäuftem Auftreten einer postoperativen Pneumonie assoziiert ($p=0,032$). Möglicherweise ist dies aufgrund der längeren Operationsdauer und der folglich längeren Ventilationszeit bedingt. Im direkten Vergleich der beiden Gruppen „schmaler und weiter Thorax“ konnte dieser Zusammenhang zwar als Trend bestätigt werden, Signifikanz lag jedoch nicht vor. Im direkten Vergleich der beiden Gruppen fand sich ein signifikant häufigeres Auftreten postoperativer Anastomosenleckagen in der Gruppe der schmalen Thoraces (26 vs. 13; $p=0,016$). Dieser Zusammenhang konnte in der logistischen Regression zwar nicht nachgewiesen werden, dennoch kann die erhöhte Rate postoperativer Anastomosenleckagen im schmalen Thorax einen Hinweis auf die erschwerte Anlage einer einwandfreien Anastomose geben. Die Anlage einer suffizient vaskularisierten und spannungsfreien Anastomose ist im schmalen Thorax aufgrund der geminderten Beweglichkeit eingeschränkt. Die Risikofaktoren einer postoperativen Anastomosenleckage nach (RA)MIE werden jedoch multifaktoriell diskutiert und der Einfluss des Thoraxdurchmessers sollte in weiteren Studien geprüft werden (262).

4.6 Limitationen

Diese Studie weist verschiedene Limitationen auf:

1. Die analysierten Daten stammen aus dem Kollektiv einer einzigen Klinik. Neben den eigenen Limitationen der Meta-Analysen (212,213,238) fehlt es insgesamt an einem multizentrischen Ansatz der zuvor zitierten Einzelstudien. Regionale Therapieansätze und Expertise unterscheiden sich mitunter erheblich zwischen verschiedenen Zentren, was einen erschwerten Vergleich bedingt.
2. Die Daten wurden retrospektiv erfasst. Die Stichprobengröße ist moderat (n=340). Dennoch erfasst diese Analyse unter den Einzelstudien die größte Patientenzahl für ein mitteleuropäisches Kollektiv mit Ösophaguskarzinom.
3. Die thorakale Operationsdauer kann nur bedingt als Indikator einer erschwerten Operation im schmalen Thorax herangezogen werden, zur direkten Evaluation wäre z.B. ein standardisierter postoperativer Fragebogen für den durchführenden Operateur nötig.
4. Das Studiendesign lässt keinen potenziell kausalen Rückschluss auf die Sarkopenie durch z.B. verschiedene Tumorlast, Nahrungsaufnahme/Diät oder körperliche Aktivität unter den Patienten zu.
5. Keine Standardisierung des Intervalls zwischen präoperativer Bildgebung/des Re-Stagings und der Ösophagektomie, was nicht den tatsächlichen Patientenstatus in Bezug auf die körperliche „Reserve“ zum Zeitpunkt der Operation widerspiegelt.

5 Zusammenfassung

Einleitung und Ziele der Arbeit

Unter den „Imaging Biomarkern“ sind einzelne, wie die Sarkopenie, bereits länger als prognostischer Marker für postoperative (Major-)Komplikationen und das Gesamtüberleben bei Patienten mit Ösophaguskarzinom im Fokus, andere wie die Ösophagusposition oder der Thoraxdurchmesser sind bisher kaum oder gar nicht hinsichtlich der Komplikationsraten nach Ösophagektomie untersucht. Insbesondere mangelt es an Daten für ein größeres europäisches Kollektiv. Hauptziel dieser Arbeit war es deshalb, die Rolle der o.g. drei „Imaging Biomarker“ als prognostische Faktoren innerhalb unseres minimalinvasiv operierten Kollektivs der Universitätsmedizin Mainz zu untersuchen.

Material und Methoden

Von den zwischen 01/2016 und 04/2021 in unserem Zentrum operierten Patienten konnten 340 eingeschlossen werden. Für diese wurden verfügbare Schnittbildgebungen von Thorax und Abdomen, Laborwerte, histopathologische Aufarbeitungen und klinische Daten retrospektiv analysiert. Der Psoas-Muskel-Index als einfach zu erfassender Parameter der Sarkopenie wurde aus Daten der abdominalen Schnittbildgebung berechnet, in der thorakalen Schnittbildgebung wurde die Ösophagusposition im Mediastinum und der Thoraxdurchmesser erfasst. Mittels optimaler Stratifizierung wurden geschlechtsspezifische Grenzwerte innerhalb unseres Kollektivs für den PMI bestimmt. Der PMI wurde uni- und multivariat analysiert. Die Ösophagusposition „tief-links / B-B“ wurde univariat untersucht. Für den Thoraxdurchmesser wurden mittels ROC-Analyse die beiden Gruppen „schmaler Thorax“ und „weiter Thorax“ gebildet, es folgte eine uni- und multivariate Analyse.

Ergebnisse

Das mediane Überleben der Patienten mit niedrigem PMI war signifikant niedriger ($p < 0.00017$). In der multivariaten Analyse mittels Cox-Regression unter Einbezug weiterer signifikanter Risikofaktoren blieb der niedrige PMI als unabhängiger Prognosefaktor erhalten ($p = 0.025$). Eine signifikante Korrelation zur postoperativen (Major-)Komplikationsrate bestand für den PMI nicht. Die Ösophagusposition „tief-links / B-B“ korrelierte weder signifikant mit der thorakalen Operationsdauer noch mit der postoperativen (Major-)Komplikationsrate – insgesamt wurde hier jedoch entgegen

den bisher publizierten asiatischen Arbeiten keine statistische Aussagekraft bei niedriger Merkmalsausprägung (n=12) erreicht. Ein geringerer Thoraxdurchmesser korrelierte im Gesamtkollektiv mit dem Auftreten einer postoperativen Pneumonie ($p=0.032$), im Vergleich der beiden Gruppen schmaler und weiter Thorax bestand ein Trend gehäufte postoperative Pneumonien. Die postoperative Anastomosenleckage trat signifikant häufiger in der Gruppe der schmalen Thoraces auf.

Schlussfolgerung

Ein niedriger PMI zeigte sich für das Gesamtkollektiv als signifikanter unabhängiger Prognosefaktor des Überlebens für Patienten mit Ösophagektomie bei Ösophaguskarzinom. Der niedrige Thoraxdurchmesser ist in unserem Zentrum mit einer längeren Operationsdauer im Thorax und der postoperativen Major komplikation Pneumonie assoziiert. Beide „Imaging Biomarker“ sollten in der präoperativen Vorbereitung Beachtung finden, um supportive Maßnahmen (Diät, Muskelaufbau oder physiotherapeutisches Atemtraining) frühzeitig und gezielt einzusetzen und das nachsorgende Personal für die Komplikationen zu sensibilisieren. Ebenso sollte zwecks Patientensicherheit und vor dem Hintergrund der flacheren Lernkurve bei minimalinvasiven Verfahren die Operation im schmalen Thorax durch einen erfahrenen Operateur durchgeführt werden. Für den Marker Ösophagusposition kann mangels statistischer Power keine suffiziente Aussage getroffen werden – hier sind weitere (multizentrische) Daten für eine mitteleuropäische Kohorte erstrebenswert, um eine Vergleichbarkeit zur bisher in Asien publizierten, dünnen Datenlage zu erreichen. Die asymmetrische Verteilung des Merkmals insbesondere im Vergleich zu den asiatischen Arbeiten liefert möglicherweise einen Hinweis auf einen weiteren evolutionsanatomischen Unterschied bei Menschen verschiedener Herkunft.

Hinweise

Teile dieser Arbeit wurden bereits vor Abgabe der Dissertation veröffentlicht. Die Anzeige zur Vorveröffentlichung wurde dem Ressort Forschung und Lehre übermittelt.

Mann C, Jezycki T et al. Effect of thoracic cage width on surgery time and postoperative outcome in minimally invasive esophagectomy

Surgical Endoscopy 2023; 37: 8301– 8308. <https://doi.org/10.1007/s00464-023-10340-2>

6 Literatuurverzeichnis

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–49.
2. Watanabe M, Otake R, Kozuki R, Toihata T, Takahashi K, Okamura A, et al. Recent progress in multidisciplinary treatment for patients with esophageal cancer. *Surg Today.* 2020 Jan 1;50(1):12–20.
3. van Hagen P, Hulshof MCCM, van Lanschot JJB, Steyerberg EW, Henegouwen MI van B, Wijnhoven BPL, et al. Preoperative Chemoradiotherapy for Esophageal or Junctional Cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(22):2074–84.
4. Shapiro J, van Lanschot JJB, Hulshof MCCM, 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.
5. Low DE, Kuppusamy MK, Alderson D, Cecconello I, Chang AC, Darling G, et al. Benchmarking complications associated with esophagectomy. *Ann Surg.* 2019 Feb 1;269(2):291–8.
6. Biere SSAY, 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.
7. Straatman J, Van Der Wielen N, Cuesta MA, Daams F, Roig Garcia J, Bonavina L, et al. Minimally Invasive Versus Open Esophageal Resection. *Ann Surg.* 2017;266(2):232–6.
8. Kingma BF, Maat MFG de, Horst S van der, Sluis PC van der, Ruurda JP, Hillegersberg R van. Robot-assisted minimally invasive esophagectomy (RAMIE) improves perioperative outcomes: a review. *J Thorac Dis.* 2019;11(5):735.

9. van Boxel GI, Kingma BF, Voskens FJ, Ruurda JP, van Hillegersberg R. Robotic-assisted minimally invasive esophagectomy: Past, present and future. *J Thorac Dis.* 2020;12(2):54–62.
10. 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.
11. de Groot EM, van der Horst S, Feike Kingma B, Goense L, van der Sluis PC, Ruurda JP, et al. Robot-assisted minimally invasive thoracoscopic esophagectomy versus open esophagectomy: Long-term follow-up of a randomized clinical trial. *Dis Esophagus.* 2020;33:1–6.
12. Yang Y, Li B, Yi J, Hua R, Chen H, Tan L, et al. Robot-assisted Versus Conventional Minimally Invasive Esophagectomy for Resectable Esophageal Squamous Cell Carcinoma Early Results of a Multicenter Randomized Controlled Trial: the RAMIE Trial. *Ann Surg.* 2022;275(4):646–53.
13. Bartels H, Stein HJ, Siewert JR. Preoperative risk analysis and postoperative mortality of oesophagectomy for resectable oesophageal cancer. *Br J Surg.* 2003 Jan 13;85(6):840–4.
14. Reeh M, Metze J, Uzunoglu FG, Nentwich M, Ghadban T, Wellner U, et al. The PER (Preoperative Esophagectomy Risk) Score : A Simple Risk Score to Predict Short-Term and Long-Term Outcome in Patients with Surgically Treated Esophageal Cancer. 2016;95(7):1–8.
15. Schröder W, Bollschweiler E, Kossow C, Hölscher AH. Preoperative risk analysis—a reliable predictor of postoperative outcome after transthoracic esophagectomy? *Langenbeck's Arch Surg* 2006 3915. 2006 Aug 1;391(5):455–60.
16. Molena D, Mungo B, Stem M, Lidor AO. Incidence and Risk Factors for Respiratory Complications in Patients Undergoing Esophagectomy for Malignancy: A NSQIP Analysis. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;26(4):287–94.

17. Paul DJ, Jamieson GG, Watson DI, Devitt PG, Game PA. Perioperative risk analysis for acute respiratory distress syndrome after elective oesophagectomy. *ANZ J Surg.* 2011;81:700–6.
18. Ferguson MK, Celauro AD, Prachand V. Prediction of Major Pulmonary Complications After Esophagectomy. *ATS.* 2011;91(5):1494–501.
19. Shiozaki A, Fujiwara H, Okamura H, Murayama Y, Kuriu Y, Ikoma H, et al. Risk factors for postoperative respiratory complications following esophageal cancer resection. *Oncol Lett.* 2012;3:907–12.
20. Yoshida N, Watanabe M, Baba Y, Iwagami S. Risk factors for pulmonary complications after esophagectomy for esophageal cancer. *Surg Today.* 2014;44(3):526–32.
21. Uchihara T, Yoshida N, Baba Y, Yagi T, Toihata T, Oda E. Risk factors for pulmonary morbidities after minimally invasive esophagectomy for esophageal cancer. *Surg Endosc.* 2017;32(0):2852–2858.
22. Fuchs HF, Harnsberger CR, Broderick RC, Chang DC, Sandler BJ, Jacobsen GR, et al. Simple preoperative risk scale accurately predicts perioperative mortality following esophagectomy for malignancy. *Dis Esophagus.* 2017 Jan 1;30(1):1–6.
23. Ra J, Paulson EC, Kucharczuk J, Armstrong K, Wirtalla C, Rapaport-Kelz R, et al. Postoperative Mortality After Esophagectomy for Cancer: Development of a Preoperative Risk Prediction Model. *Ann Surg Oncol* 2008 156. 2008 Apr 1;15(6):1577–84.
24. Berry MF. Esophageal cancer: Staging system and guidelines for staging and treatment. *J Thorac Dis.* 2014;6:289–97.
25. Kim G, Kang SH, Kim MY, Baik SK. Prognostic value of sarcopenia in patients with liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2017;12(10):1–16.
26. Nakamura N, Hara T, Shibata Y, Matsumoto T, Nakamura H, Ninomiya S, et al. Sarcopenia is an independent prognostic factor in male patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Ann Hematol.* 2015;94(12):2043–53.

27. Uchihara T, Yoshida N, Baba Y, Nakashima Y, Kimura Y, Saeki H, et al. Esophageal Position Affects Short-Term Outcomes After Minimally Invasive Esophagectomy: A Retrospective Multicenter Study. *World J Surg.* 2020;44(3):831–7.
28. Yoshida N, Baba Y, Shigaki H, Shiraishi S, Harada K, Watanabe M, et al. Effect of Esophagus Position on Surgical Difficulty and Postoperative Morbidities After Thoracoscopic Esophagectomy. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2016 Mar 1;28(1):172–9.
29. Okamura A, Watanabe M, Mine S, Nishida K, Imamura Y, Kuroguchi T, et al. Factors influencing difficulty of the thoracic procedure in minimally invasive esophagectomy. *Surg Endosc.* 2016;30(10):4279–85.
30. Jayaprakasam VS, Yeh R, Ku GY, Iii JLF, Gollub M, Paroder V. Role of Imaging in Esophageal Cancers Management in 2020: Update for Radiologists. *AJR Am J Roentgenol.* 2020;215(5):1072–84.
31. Wang Q, Xie S, Wahlin K, Lagergren J. Global time trends in the incidence of esophageal squamous cell carcinoma. *Clin Epidemiol.* 2018;19(10):717–28.
32. Trivers KF, Sabatino SA, Stewart SL. Trends in esophageal cancer incidence by histology, United States, 1998 – 2003. *Int J Cancer.* 2008;123(6):1422–8.
33. Pohl H, Welch HG. The Role of Overdiagnosis and Reclassification in the Marked Increase of Esophageal Adenocarcinoma Incidence. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(2):142–6.
34. ZfKD. ZfKD im Robert Koch-Institut: Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten www.krebsdaten.de/abfrage, Abrufdatum 20.11.2021.
35. Uhlenhopp DJ, Then EO, Sunkara T, Gaduputi V. Epidemiology of esophageal cancer: update in global trends, etiology and risk factors. *Clin J Gastroenterol.* 2020;13(6):1010–21.
36. Arnold M, Soerjomataram I, Ferlay J, Forman D. Global incidence of oesophageal cancer by histological subtype in 2012. *Gut.* 2015;64:381–7.

37. ZfKD.
https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Speiseroehrenkrebs/speiseroehrenkrebs_node.html Abrufdatum: 22.11.2021 14:15 Uhr.
38. Guo LW, Huang HY, Shi JF, Lv LH, Bai YN, Mao AY, et al. Medical expenditure for esophageal cancer in China: a 10 - year multicenter retrospective survey (2002 – 2011). *Chin J Cancer*. 2017;36(1):73–85.
39. SEER. https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2016/ Abrufdatum 05.10.2021.
40. Cronin-fenton DP, Murray LJ, Whiteman DC, Cardwell C, Webb PM, Jordan SJ, et al. Reproductive and sex hormonal factors and oesophageal and gastric junction adenocarcinoma: A pooled analysis. *Eur J Cancer*. 2010;46(11):2067–76.
41. Soerjomataram I. Ecological Approach To Examine Differences Across Age and Sex. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016;25(1):90–7.
42. Dhillon PK, Farrow DC, Vaughan TL, Chow WH, Risch HA, Gammon MD, et al. Family history of cancer and risk of esophageal and gastric cancers in the United States. *Int J Cancer*. 2001;93(1):148–52.
43. Turati F, Edefonti V, Bosetti C, Ferraroni M, Malvezzi M, Franceschi S, et al. Family history of cancer and the risk of cancer: A network of case-control studies. *Ann Oncol*. 2013;24(10):2651–6.
44. Chen T, Cheng H, Chen X, Yuan Z, Yang X, Zhuang M, et al. Family history of esophageal cancer increases the risk of esophageal squamous cell carcinoma. *Sci Rep*. 2015;5(October):1–9.
45. Su Z, Zou GR, Mao YP, OuYang PY, Cao XL, Xie FY, et al. Prognostic impact of family history of cancer in Southern Chinese patients with esophageal squamous cell cancer. *J Cancer*. 2019;10(6):1349–57.
46. Jiang X, Tseng CC, Bernstein L, Wu AH. Family history of cancer and gastroesophageal disorders and risk of esophageal and gastric adenocarcinomas: A case-control study. *BMC Cancer*. 2014;14(1).
47. Song Y, Li L, Ou Y, Gao Z, Li E, Li X, et al. Identification of genomic alterations in oesophageal squamous cell cancer. *Nature*. 2014;508(7498):91–5.

48. Huang FL, Yu SJ. Esophageal cancer: Risk factors, genetic association, and treatment. *Asian J Surg.* 2018;41(3):210–5.
49. Buas MF, He Q, Johnson LG, Onstad L, Levine DM, Thrift AP, et al. Germline variation in inflammation-related pathways and risk of Barrett's oesophagus and oesophageal adenocarcinoma. *Gut.* 2017;66(10):1739–47.
50. Zhou Z, Bandla S, Ye J, Xia Y, Que J, Luketich JD, et al. Cyclin E involved in early stage carcinogenesis of esophageal adenocarcinoma by SNP DNA microarray and immunohistochemical studies. *BMC Gastroenterol.* 2014;14(1):1–8.
51. Lewis SJ, Smith GD. Alcohol, ALDH2, and esophageal cancer: A meta-analysis which illustrates the potentials and limitations of a Mendelian randomization approach. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14(8):1967–71.
52. Tae JK, Kyoung HL, Young HK, Sook WS, Jheon S, Cho SK, et al. Postoperative imaging of esophageal cancer: What chest radiologists need to know. Vol. 27, *Radiographics.* 2007. p. 409–29.
53. Hoyo C, Cook MB, Kamangar F, Freedman ND, Whiteman DC, Bernstein L, et al. Body mass index in relation to oesophageal and oesophagogastric junction adenocarcinomas: A pooled analysis from the international BEACON consortium. *Int J Epidemiol.* 2012;41(6):1706–18.
54. Lindkvist B, Johansen D, Stocks T, Concin H, Bjørge T, Almquist M, et al. Metabolic risk factors for esophageal squamous cell carcinoma and adenocarcinoma: A prospective study of 580 000 subjects within the Me-Can project. *BMC Cancer.* 2014;14(1).
55. Steffen A, Schulze MB, Pischon T, Dietrich T, Molina E, Chirlaque MD, et al. Anthropometry and esophageal cancer risk in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18(7):2079–89.
56. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet.* 2008;371(9612):569–78.
57. Lagergren J. Adenocarcinoma of oesophagus: What exactly is the size of the

- problem and who is at risk? *Gut*. 2005;54:1–6.
58. Lagergren J, Bergström R, Lindgren A, Nyren O. Symptomatic Gastroesophageal Reflux As A Risk Factor For Esophageal Adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 1999;340(11):825–31.
 59. Ye W, Chow WH, Lagergren J, Yin L, Nyrén O. Risk of adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia in patients with gastroesophageal reflux diseases and after antireflux surgery. *Gastroenterology*. 2001;121(6):1286–93.
 60. Farrow DC, Vaughan TL, Sweeney C, Gammon MD, Chow WH, Risch HA, et al. Gastroesophageal reflux disease, use of H2 receptor antagonists, and risk of esophageal and gastric cancer. *Cancer Causes Control*. 2000;11(3):231–8.
 61. Holmes RS, Vaughan TL. Epidemiology and Pathogenesis of Esophageal Cancer. *Semin Radiat Oncol*. 2007;17(1):2–9.
 62. Steevens J, Schouten LJ, Goldbohm RA, Van Den Brandt PA. Alcohol consumption, cigarette smoking and risk of subtypes of oesophageal and gastric cancer: A prospective cohort study. *Gut*. 2010;59(1):39–48.
 63. Sakata K, Hoshiyama Y, Morioka S, Hashimoto T, Takeshita T, Tamakoshi A. Smoking, Alcohol Drinking and Esophageal Cancer: Findings from the JACC Study. *Epidemiology*. 2005;15(June):S134-9.
 64. Ishiguro S, Sasazuki S, Inoue M, Kurahashi N, Iwasaki M, Tsugane S. Effect of alcohol consumption, cigarette smoking and flushing response on esophageal cancer risk: A population-based cohort study (JPHC study). *Cancer Lett*. 2009;275(2):240–6.
 65. Choi YJ, Lee DH, Han K Do, Kim HS, Yoon H, Shin CM, et al. The relationship between drinking alcohol and esophageal, gastric or colorectal cancer: A nationwide population-based cohort study of South Korea. *PLoS One*. 2018;13(5).
 66. Pandeya N, Williams G, Green AC, Webb PM, Whiteman DC. Alcohol Consumption and the Risks of Adenocarcinoma and Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus. *Gastroenterology*. 2009;136(4):1215–24.
 67. Arnal MJD, Arenas ÁF, Arbeloa ÁL. Esophageal cancer: Risk factors, screening

- and endoscopic treatment in Western and Eastern countries. *World J Gastroenterol*. 2015 Jul 14;21(26):7933–43.
68. Freedman ND, Abnet CC, Leitzmann MF, Mouw T, Subar AF, Hollenbeck AR, et al. A prospective study of tobacco, alcohol, and the risk of esophageal and gastric cancer subtypes. *Am J Epidemiol*. 2007;165(12):1424–33.
 69. Asombang AW, Chishinga N, Nkhoma A, Chipaila J, Nsokolo B, Manda-Mapalo M, et al. Systematic review and meta-analysis of esophageal cancer in Africa: Epidemiology, risk factors, management and outcomes. *World J Gastroenterol*. 2019;25(31):4512–33.
 70. Bosetti C, Gallus S, Garavello W, La Vecchia C. Smoking cessation and the risk of oesophageal cancer: An overview of published studies. *Oral Oncol*. 2006;42(10):957–64.
 71. Lee CH, Lee JM, Wu DC, Hsu HK, Kao EL, Huang HL, et al. Independent and combined effects of alcohol intake, tobacco smoking and betel quid chewing on the risk of esophageal cancer in Taiwan. *Int J Cancer*. 2005;113(3):475–82.
 72. Liu J, Wang J, Leng Y, Lv C. Intake of fruit and vegetables and risk of esophageal squamous cell carcinoma: A meta-analysis of observational studies. *Int J Cancer*. 2013;133(2):473–85.
 73. Zhao Y, Guo C, Hu H, Zheng L, Ma J, Jiang L, et al. Folate intake, serum folate levels and esophageal cancer risk: An overall and dose-response meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(6):10458–69.
 74. Bo Y, Lu Y, Zhao Y, Zhao E, Yuan L, Lu W, et al. Association between dietary Vitamin C intake and risk of esophageal cancer: A dose-response meta-analysis. *Int J Cancer*. 2016;138(8):1843–50.
 75. Chen Y, Tong Y, Yang C, Gan Y, Sun H, Bi H, et al. Consumption of hot beverages and foods and the risk of esophageal cancer: A meta-analysis of observational studies. *BMC Cancer*. 2015;15(499).
 76. World Cancer Research Fund. Diet, Nutrition, Physical Activity and Cancer: a Global Perspective. Continuous Update Project Expert Report 2018. 2018. 116 p.

77. Nie S, Chen T, Yang X, Huai P, Lu M. Association of Helicobacter pylori infection with esophageal adenocarcinoma and squamous cell carcinoma: A meta-analysis. *Dis Esophagus*. 2014;27(7):645–53.
78. Islami F, Kamangar F. Helicobacter pylori and esophageal cancer risk: A meta-analysis. *Cancer Prev Res*. 2008;1(5):329–38.
79. Anderson LA, Johnston BT, Watson RGP, Murphy SJ, Ferguson HR, Comber H, et al. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and the Esophageal Inflammation-Metaplasia-Adenocarcinoma Sequence. *Cancer Res*. 2006;66(9):4975–82.
80. Kastelein F, Spaander MCW, Biermann K, Steyerberg EW, Kuipers EJ, Bruno MJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and statins have chemopreventative effects in patients with Barrett's esophagus. *Gastroenterology*. 2011;141(6):2000–8.
81. Nguyen D, Richardson P, El-Serag H. Medications (NSAIDs, Statins, Proton Pump Inhibitors) and the Risk of Esophageal Adenocarcinoma in Patients With Barrett's Esophagus. *Gastroenterology*. 2010;138:111–3.
82. Singh S, Garg SK, Singh PP, Iyer PG, El-Serag HB. Acid-suppressive medications and risk of oesophageal adenocarcinoma in patients with barrett's oesophagus: A systematic review and meta- Analysis. *Gut*. 2014;63(8):1229–37.
83. Lacroix O, Couttenier A, Vaes E, Cardwell CR, De Schutter H, Robert A. Statin use after diagnosis is associated with an increased survival in esophageal cancer patients: a Belgian population-based study. *Cancer Causes Control*. 2019;30(4):385–93.
84. Deng HY, Lan X, Zheng X, Zha P, Zhou J, Wang RL, et al. The association between statin use and survival of esophageal cancer patients A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(29).
85. Lagergren J, Bergström R, Adami H-O, Nyrén O. Association between Medications That Relax the Lower Esophageal Sphincter and Risk for Esophageal Adenocarcinoma. *Ann Intern Med*. 2000;133(3):165–75.
86. Offermans NSM, Vermeulen R, Burdorf A, Goldbohm RA, Keszei AP, Peters S, et al. Occupational asbestos exposure and risk of esophageal, gastric and

- colorectal cancer in the prospective Netherlands Cohort Study. *Int J Cancer*. 2014;135(8):1970–7.
87. Roshandel G, Semnani S, Malekzadeh R, Dawsey SM. Polycyclic Aromatic Hydrocarbons and Esophageal Squamous Cell Carcinoma-A Review. *Physiol Behav*. 2016;176(1):100–106.
 88. Jansson C, Plato N, Johansson ALV, Nyrén O, Lagergren J. Airborne occupational exposures and risk of oesophageal and cardia adenocarcinoma. *Occup Environ Med*. 2006;63(2):107–12.
 89. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Onkopedia Leitlinie - Ösophaguskarzinom. *Onkopedia Leitlinien*. 2021;
 90. ZfKD, Robert-Koch-Institut [Hrsg.], Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland [Hrsg.]. *Krebs in Deutschland für 2015/2016*. 12. Ausgabe. Berlin, 2019; Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten; Abrufdatum 20.10.2021.
 91. Enzinger PC, Mayer RJ. Esophageal Cancer. *N Engl J Med*. 2009;2241–52.
 92. Rice TW, Ishwaran H, Ferguson MK, Blackstone EH, Goldstraw P. *Cancer of the Esophagus and Esophagogastric Junction: An Eighth Edition Staging Primer*. *J Thorac Oncol*. 2017;12(1):36–42.
 93. Short MW, Burgers K, Fry V. Esophageal Cancer. *Am Fam Physician*. 2017 Jan 1;95(1):22–8.
 94. Cummings D, Wong J, Palm R, Hoffe S, Almhanna K, Vignesh S. Epidemiology, diagnosis, staging and multimodal therapy of esophageal and gastric tumors. *Cancers (Basel)*. 2021;13(3):1–34.
 95. Qumseya BJ, Wang H, Badie N, Uzomba RN, Parasa S, White DL, et al. Advanced imaging technologies increase detection of dysplasia and neoplasia in patients with barrett's esophagus: A meta-analysis and systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(12):1562–70.
 96. Kim TJ, Kim HY, Lee KW, Kim MS. Multimodality assessment of esophageal cancer: Preoperative staging and monitoring of response to therapy.

- Radiographics. 2009;29(2):403–21.
97. Rice TW. Clinical staging of esophageal carcinoma. CT, EUS, and PET. *Chest Surg Clin N Am*. 2000;(10(3)):471–85.
 98. Choi J, Kim SG, Kim JS, Jung HC, Song IS. Comparison of endoscopic ultrasonography (EUS), positron emission tomography (PET), and computed tomography (CT) in the preoperative locoregional staging of resectable esophageal cancer. *Surg Endosc*. 2010;24(6):1380–6.
 99. Kim S. Diagnostic value of 18F-Fluorodeoxyglucose positron-emission tomography/computed tomography for preoperative lymph node metastasis of esophageal cancer. *Med Oncol*. 2018;97(50).
 100. Jiang C, Chen Y, Zhu Y, Xu Y. Systematic review and meta-analysis of the accuracy of 18F-FDG PET/CT for detection of regional lymph node metastasis in esophageal squamous cell carcinoma. *J Thorac Dis*. 2018;10(11):6066–76.
 101. Rice TW, Patil DT, Blackstone EH. 8th edition AJCC/UICC staging of cancers of the esophagus and esophagogastric junction: Application to clinical practice. *Ann Cardiothorac Surg*. 2017;6(2):119–30.
 102. You JJ, Wong RKS, Darling G, Gulenchyn K, Urbain JL, Evans WK. Clinical Utility of 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography in the Staging of Patients with Potentially Resectable Esophageal Cancer. *J Thorac Oncol*. 2013;8(12):1563–9.
 103. Leitlinienprogramm Onkologie. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus, AWMF-Registernummer: 021/023OL, Langversion 2.0. 2018;1–163.
 104. Pech O, Bollschweiler E, Manner H, Leers J, Ell C, Hölscher AH. Comparison between endoscopic and surgical resection of mucosal esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus at two high-volume centers. *Ann Surg*. 2011;254(1):67–72.
 105. Prasad GA, Wu TT, Wigle DA, Buttar NS, Wongkeesong LM, Dunagan KT, et al. Endoscopic and Surgical Treatment of Mucosal (T1a) Esophageal Adenocarcinoma in Barrett's Esophagus. *Gastroenterology*. 2009;137(3):815–

23.

106. Ell C, May A, Gossner L, Pech O, Günter E, Mayer G, et al. Endoscopic mucosal resection of early cancer and high-grade dysplasia in Barrett's esophagus. *Gastroenterology*. 2000;118(4):670–7.
107. Ell C, May A, Pech O, Gossner L, Guenter E, Behrens A, et al. Curative endoscopic resection of early esophageal adenocarcinomas (Barrett's cancer). *Gastrointest Endosc*. 2007;65(1):3–10.
108. Pech O, Behrens A, May A, Nachbar L, Gossner L, Rabenstein T, et al. Long-term results and risk factor analysis for recurrence after curative endoscopic therapy in 349 patients with high-grade intraepithelial neoplasia and mucosal adenocarcinoma in Barrett's oesophagus. *Gut*. 2008;57(9):1200–6.
109. Chennat J, Konda VJA, Ross AS, De Tejada AH, Noffsinger A, Hart J, et al. Complete Barrett's eradication endoscopic mucosal resection: An effective treatment modality for high-grade dysplasia and intramucosal carcinoma - An American single-center experience. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(11):2684–92.
110. Moss A, Bourke MJ, Hourigan LF, Gupta S, Williams SJ, Tran K, et al. Endoscopic resection for Barrett's high-grade dysplasia and early esophageal adenocarcinoma: An essential staging procedure with long-term therapeutic benefit. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(6):1276–83.
111. Pouw RE, Seewald S, Gondrie JJ, Deprez PH, Piessevaux H, Pohl H, et al. Stepwise radical endoscopic resection for eradication of Barrett's oesophagus with early neoplasia in a cohort of 169 patients. *Gut*. 2010;59(9):1169–77.
112. Feith M, Stein HJ, Siewert JR. Pattern of lymphatic spread of Barrett's cancer. *World J Surg*. 2003;27(9):1052–7.
113. Guo HM, Zhang XQ, Chen M, Huang SL, Zou XP. Endoscopic submucosal dissection vs endoscopic mucosal resection for superficial esophageal cancer. *World J Gastroenterol*. 2014;20(18):5540–7.
114. May A, Gossner L, Pech O, Fritz A, Günter E, Mayer G, et al. Local endoscopic therapy for intraepithelial high-grade neoplasia and early adenocarcinoma in Barrett's oesophagus: Acute-phase and intermediate results of a new treatment approach. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2002;14(10):1085–91.

115. Van Vilsteren FGI, Pouw RE, Seewald S, Herrero LA, Sondermeijer CMT, Visser M, et al. Stepwise radical endoscopic resection versus radiofrequency ablation for Barrett's oesophagus with high-grade dysplasia or early cancer: A multicentre randomised trial. *Gut*. 2011;60(6):765–73.
116. Cao Y, Liao C, Tan A, Gao Y, Mo Z, Gao F. Meta-analysis of endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection for tumors of the gastrointestinal tract. *Endoscopy*. 2009;41(9):751–7.
117. Ishihara R, Iishi H, Uedo N, Takeuchi Y, Yamamoto S, Yamada T, et al. Comparison of EMR and endoscopic submucosal dissection for en bloc resection of early esophageal cancers in Japan. *Gastrointest Endosc*. 2008;68(6):1066–72.
118. Pöttgen C, Stuschke M. Radiotherapy versus surgery within multimodality protocols for esophageal cancer – A meta-analysis of the randomized trials. *Cancer Treat Rev*. 2012;38:599–604.
119. Markar SR, Karthikesalingam A, Penna M, Low DE. Assessment of Short-Term Clinical Outcomes following Salvage Esophagectomy for the Treatment of Esophageal Malignancy: Systematic Review and Pooled Analysis. *Ann Surg Oncol*. 2014;21:922–31.
120. 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.
121. Metzger R, Bollschweiler E, Vallböhmer D, Maish M, Demeester TR, Hölscher AH. High volume centers for esophagectomy: what is the number needed to achieve low postoperative mortality? *Dis Esophagus*. 2004;17:310–4.
122. Metzger R, Brabender J, Vallböhmer D, Bollschweiler E. Effect of Case Load on Outcome in Cancer Surgery. *Onkologie*. 2004;27:412–6.
123. Derogar M, Sadr-Azodi O, Johar A, Lagergren P, Lagergren J. Hospital and Surgeon Volume in Relation to Survival After Esophageal Cancer Surgery in a Population-Based Study. *J Clin Oncol*. 2013;31(5):551–7.
124. Brusselaers N, Mattsson F, Lagergren J. Hospital and surgeon volume in relation to long-term survival after oesophagectomy: systematic review and meta-

- analysis. *Oesophagus*. 2014;63:1393–400.
125. Hölscher AH, Schröder W, Bollschweiler E, Schneider PM, Beckurts E. Wie sicher ist die hoch intrathorakale Ösophagogastrostomie? *Chirurgie*. 2003;74:726–33.
 126. Li B, Xiang J, Zhang Y, Li H, Zhang J, Sun Y, et al. Comparison of Ivor-Lewis vs Sweet Esophagectomy for Esophageal Squamous Cell Carcinoma A Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg*. 2015;150(4):292–8.
 127. Peyre CG, Hagen JA, Demeester SR, Lanschoot JJB Van, Ho A. Predicting Systemic Disease in Patients With Esophageal Cancer After Esophagectomy. *Ann Surg*. 2008;248(6):979–85.
 128. Rizk NP, Ishwaran H, Rice TW, Chen L-Q, Schipper PH, Kesler KA, et al. Optimum Lymphadenectomy for Esophageal Cancer. *Ann Surg*. 2010;251(1):46–50.
 129. Zheng C, Li XK, Zhang C, Zhou H, Ji SG, Zhong JH, et al. Comparison of short-term clinical outcomes between robot-assisted minimally invasive esophagectomy and video-assisted minimally invasive esophagectomy: A systematic review and meta-analysis. *J Thorac Dis*. 2021;13(2):708–19.
 130. Deng J, Su Q, Ren Z, Wen J, Xue Z, Zhang L, et al. Comparison of short-term outcomes between minimally invasive McKeown and Ivor Lewis esophagectomy for esophageal or junctional cancer: a systematic review and meta-analysis. *OncoTargets an Ther*. 2018;11:6057–69.
 131. Verhage RJJ, Hazebroek EJ, Boone J, Hillegersberg V. Minimally invasive surgery compared to open procedures in esophagectomy for cancer: a systematic review of the literature. *Minerva Chir*. 2009;64(2):135–46.
 132. Grimminger PP, van der Horst S, Ruurda JP, van Det M, Morel P, van Hillegersberg R. Surgical robotics for esophageal cancer. *Ann N Y Acad Sci*. 2018;1434(1):21–6.
 133. Veelen MA Van, Nederlof EAL, Goossens RHM, Schot CJ, Jakimowicz JJ. Ergonomic problems encountered by the medical team related to products used for minimally invasive surgery. *Surg Endosc*. 2003;17:1077–81.

134. Hodari A, Park KU, Lacey B, Tsiouris A, Hammoud Z. Robot-Assisted Minimally Invasive Ivor Lewis Assessment. *Ann Thorac Surg.* 2015;100(3):947–52.
135. Park SY, Kim DJ, Do YW. The Oncologic Outcome of Esophageal Squamous Cell Carcinoma Patients After Robot-Assisted Thoracoscopic Esophagectomy With Total Mediastinal Lymphadenectomy. *Ann Thorac Surg.* 2016;103(4):1151–7.
136. Grimminger PP. Minimal-invasive und robotisch assistierte Operationstechniken in der onkologischen Magen- und Ösophaguschirurgie. *Chirurgie.* 2017;88(12):1017–23.
137. Sarkaria IS, Rizk NP, Goldman DA, Sima C, Tan KS, Bains MS, et al. Early Quality of Life Outcomes After Robotic-Assisted Minimally Invasive and Open Esophagectomy. *Ann Thorac Surg.* 2019;108(3):920–8.
138. Sihag S, Kosinski AS, Gaissert HA, Wright CD, Schipper PH. Minimally Invasive Versus Open Esophagectomy for Esophageal Cancer: A Comparison of Early Surgical Outcomes From The Society of Thoracic Surgeons National Database. *Ann Thorac Surg.* 2016;101(4):1281–8.
139. Seesing MFJ, Gisbertz ÅSS, Goense L, Ruurda JP, Slaman ÅAE, Henegouwen IVB, et al. A Propensity Score Matched Analysis of Open Versus Minimally Invasive Transthoracic Esophagectomy in the Netherlands. *Ann Surg.* 2017;266(5):839–46.
140. Mamidanna R, Bottle A, Aylin P. Short-Term Outcomes Following Open Versus Minimally Invasive Esophagectomy for Cancer in England. *Ann Surg.* 2012;255(2):197–203.
141. Takeuchi H, Miyata H, Ozawa S, Udagawa H. Comparison of Short-Term Outcomes Between Open and Minimally Invasive Esophagectomy for Esophageal Cancer Using a Nationwide Database in Japan. *Ann Surg Oncol.* 2017;24(7):1821–7.
142. Workum F van, Stenstra MHBC, Berkelmans GHK, Slaman AE, Henegouwen MI van B, Gisbertz SS, et al. Learning Curve and Associated Morbidity of Minimally Invasive Esophagectomy A Retrospective Multicenter Study. *Ann Surg.* 2019;269(1):88–94.

143. Ramage L, Deguara J, Davies A, Hamouda A, Tsigritis K, Forshaw M, et al. Gastric tube necrosis following minimally invasive oesophagectomy is a learning curve issue. *Ann R Coll Surg Engl.* 2013;95(5):329–34.
144. Park S, Hyun K, Lee HJ, Park IK, Kim YT, Kang CH. A study of the learning curve for robotic oesophagectomy for oesophageal cancer. *Eur J Cardio-thoracic Surg.* 2018;53(4):862–70.
145. van der Sluis PC, Ruurda JP, van der Horst S, Goense L, van Hillegersberg R. Learning Curve for Robot-Assisted Minimally Invasive Thoracoscopic Esophagectomy: Results From 312 Cases. *Ann Thorac Surg.* 2018 Jul 1;106(1):264–71.
146. Han Y, Zhang Y, Zhang W, Xiang J, Chen K, Huang M, et al. Learning curve for robot-assisted Ivor Lewis esophagectomy. *Dis esophagus.* 2021 May 10;35(2).
147. Kingma BF, Grimminger PP, Sluis PC van der, Det MJ van, Kouwenhoven EA, Chao Y-K, et al. Worldwide Techniques and Outcomes in Robot-Assisted Minimally Invasive Esophagectomy (RAMIE): Results from the Multicenter International Registry. *Ann Surg.* 2020;276(5):386–92.
148. Grimminger PP, Staubitz JI, Perez D, Ghadban T, Reeh M, Scognamiglio P, et al. Multicenter Experience in Robot-Assisted Minimally Invasive Esophagectomy — a Comparison of Hybrid and Totally Robot-Assisted Techniques. *J Gastrointest Surg.* 2021;25(10):2463–9.
149. Tagkalos E, Goense L, Hoppe-Lotichius M, Ruurda JP, Babic B, Hadzijušufovic E, et al. Robot-assisted minimally invasive esophagectomy (RAMIE) compared to conventional minimally invasive esophagectomy (MIE) for esophageal cancer: A propensity-matched analysis. *Dis Esophagus.* 2020;33(4):1–6.
150. Harbison GJ, Vossler JD, Yim NH, Murayama KM. Outcomes of robotic versus non-robotic minimally-invasive esophagectomy for esophageal cancer: An American College of Surgeons NSQIP database analysis. *Am J Surg.* 2019;218(6):1223–8.
151. Tsunoda S, Obama K, Hisamori S, Nishigori T, Okamura R, Maekawa H, et al. Lower Incidence of Postoperative Pulmonary Complications Following Robot-Assisted Minimally Invasive Esophagectomy for Esophageal Cancer: Propensity

- Score-Matched Comparison to Conventional Minimally Invasive Esophagectomy. *Ann Surg Oncol*. 2021;28(2):639–47.
152. Morimoto Y, Kawakubo H, Ishikawa A, Matsuda S, Hijikata N, Ando M, et al. Short-term outcomes of robot-assisted minimally invasive esophagectomy with extended lymphadenectomy for esophageal cancer compared with video-assisted minimally invasive esophagectomy: A single-center retrospective study. *Asian J Endosc Surg*. 2022;15(2):270–8.
 153. Angeramo CA, Bras Harriott C, Casas MA, Schlottmann F. Minimally invasive Ivor Lewis esophagectomy: Robot-assisted versus laparoscopic–thoracoscopic technique. Systematic review and meta-analysis. *Surg (United States)*. 2021;170(6):1692–701.
 154. Mederos MA, de Virgilio MJ, Shenoy R, Ye L, Toste PA, Mak SS, et al. Comparison of Clinical Outcomes of Robot-Assisted, Video-Assisted, and Open Esophagectomy for Esophageal Cancer. *JAMA Netw Open*. 2021;4(11).
 155. Deng HY, Luo J, Li SX, Li G, Alai G, Wang Y, et al. Does robot-assisted minimally invasive esophagectomy really have the advantage of lymphadenectomy over video-assisted minimally invasive esophagectomy in treating esophageal squamous cell carcinoma? A propensity score-matched analysis based on short-term. *Dis Esophagus*. 2019;32(7).
 156. Li XK, Xu Y, Zhou H, Cong ZZ, Wu WJ, Qiang Y, et al. Does robot-assisted minimally invasive oesophagectomy have superiority over thoraco-laparoscopic minimally invasive oesophagectomy in lymph node dissection? *Dis Esophagus*. 2021;34(2):1–12.
 157. Zhang Y, Han Y, Gan Q, Xiang J, Jin R. Early Outcomes of Robot-Assisted Versus Thoracoscopic-Assisted Ivor Lewis Esophagectomy for Esophageal Cancer: A Propensity Score-Matched Study. *Ann Surg Oncol*. 2019;26(5):1284–91.
 158. Chao Y, Li Z, Wen Y, Kim D, Park S, Chang Y, et al. Robotic-assisted Esophagectomy vs Video- Assisted Thoracoscopic Esophagectomy (REVATE): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2019;20(1):346.
 159. Tagkalos E, van der Sluis PC, Berlth F, Poplawski A, Hadzijusufovic E, Lang H,

- et al. Robot-assisted minimally invasive thoraco-laparoscopic esophagectomy versus minimally invasive esophagectomy for resectable esophageal adenocarcinoma, a randomized controlled trial (ROBOT-2 trial). *BMC Cancer*. 2021;21(1):1060.
160. Tepper J, Krasna MJ, Niedzwiecki D, Hollis D, Reed CE, Goldberg R, et al. Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy, and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781. *J Clin Oncol*. 2008;26(7):1086–92.
 161. Cao X, He X, Ji L, Xiao J, Lv J. Effects of neoadjuvant radiochemotherapy on pathological staging and prognosis for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma. *Dis Esophagus*. 2009;22(6):477–81.
 162. Walsh TN, Grennell M, Mansoor S, Kelly A. Neoadjuvant treatment of advanced stage esophageal adenocarcinoma increases survival. *Dis Esophagus*. 2002;15:121–4.
 163. Ychou M, Lebreton G, Ducourtieux M, Bedenne L, Fabre J, Saint-aubert B, 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.
 164. 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.
 165. Bancewicz J, Clark PI, Smith DB, Donnelly RJ, Fayers PM, Weeden S, et al. Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2002;359:1727–33.
 166. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Velde CJH Van de, Nicolson M, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(1):11–20.
 167. 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.

168. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, Goetze TO, Meiler J, Kasper S, Kopp HG, Mayer F, Haag GM, Luley K, Lindig U, Schmiegel W, Pohl M, Stoehmacher J, Folprecht G, Probst S, Prasnikař N, Fischbach W, Mahlberg R, Trojan J, Koenigsmann M, Martens UM, Thuss-Pa HRF-AI. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or AEG carcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019;393(10184):1948–57.
169. Kranzfelder M, Schuster T, Geinitz H, Friess H. Meta-analysis of neoadjuvant treatment modalities and definitive non-surgical therapy for oesophageal squamous cell cancer. *Br J Surg*. 2011;98(6):768–83.
170. Daniel T, Chang M, Chapman C, Shen J, Su Z, Koong AC. Treatment of Esophageal Cancer Based on Histology A Surveillance Epidemiology and End Results Analysis. *J Clin Oncol*. 2009;32(4):405–10.
171. Panhofer P, Springer C, Izay B, Grasl M, Burian M, Schoppmann SF, et al. Influence of resection extent on morbidity in surgery for squamous cell cancer at the pharyngoesophageal junction. *Langenbecks Arch Surg*. 2013;398(2):221–30.
172. Grass GD, Cooper SL, Armeson K, Garrett-Mayer E, Sharma A. Cervical Esophageal Cancer: A Population Based Study. *Head Neck*. 2015;37(6):808–14.
173. Bedenne L, Michel P, Bouché O, Milan C, Mariette C, Conroy T, et al. Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102. *J Clin Oncol*. 2007;25(10):1160–8.
174. Karran A, Blake P, Chan D, Reid TD, Davies IL, Kelly M, et al. Propensity score analysis of oesophageal cancer treatment with surgery or definitive chemoradiotherapy. *Br J Surg*. 2014;101(5):502–10.
175. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction

- cancer (ToGA): A phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9742):687–97.
176. Webb A, Cunningham D, Scarffe JH, Harper P, Norman A, Joffe JK, et al. Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol*. 1997;15(1):261–7.
 177. Ross P, Nicolson M, Cunningham D, Valle J, Seymour M, Harper P, et al. Prospective randomized trial comparing mitomycin, cisplatin, and protracted venous-infusion fluorouracil (PVI 5-FU) with epirubicin, cisplatin, and PVI 5-FU in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol*. 2002;20(8):1996–2004.
 178. Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, et al. Capecitabine and Oxaliplatin for Advanced Esophagogastric Cancer. *N Engl J Med*. 2008;358(1):36–46.
 179. Ajani JA, Rodriguez W, Bodoky G, Moiseyenko V, Lichinitser M, Gorbunova V, et al. Multicenter phase III comparison of cisplatin/S-1 with cisplatin/infusional fluorouracil in advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma study: The FLAGS trial. *J Clin Oncol*. 2010;28(9):1547–53.
 180. Al-Batran SE, Hartmann JT, Probst S, Schmalenberg H, Hollerbach S, Hofheinz R, et al. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: A study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol*. 2008;26(9):1435–42.
 181. Okines AFC, Norman AR, McCloud P, Kang YK, Cunningham D. Meta-analysis of the REAL-2 and ML17032 trials: Evaluating capecitabine-based combination chemotherapy and infused 5-fluorouracil-based combination chemotherapy for the treatment of advanced oesophago-gastric cancer. *Ann Oncol*. 2009;20(9):1529–34.
 182. Al-batran SE, Hartmann JT, Hofheinz R, Homann N, Rethwisch V, Probst S, et al. Biweekly fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel (FLOT) for patients with metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction: A phase II trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *Ann*

- Oncol. 2008;19(11):1882–7.
183. Low DE, Alderson D, Cecconello I, Chang AC, Darling GE, D'Journo XB, et al. International consensus on standardization of data collection for complications associated with esophagectomy: Esophagectomy Complications Consensus Group (ECCG). *Ann Surg.* 2015;262(2):286–94.
 184. Khuri SF, Henderson WG, DePalma RG, Mosca C, Healey NA, Kumbhani DJ. Determinants of long-term survival after major surgery and the adverse effect of postoperative complications. *Ann Surg.* 2005;242(3):326–43.
 185. Rizk NP, Bach PB, Schrag D, Bains MS, Turnbull AD, Karpeh M, et al. The impact of complications on outcomes after resection for esophageal and gastroesophageal junction carcinoma. *J Am Coll Surg.* 2004;198(1):42–50.
 186. Kassin MT, Owen RM, Perez SD, Leeds I, Cox JC, Schnier K, et al. Risk factors for 30-day hospital readmission among general surgery patients. *J Am Coll Surg.* 2012;215(3):322–30.
 187. Lagarde SM, De Boer JD, Ten Kate FJW, Busch ORC, Obertop H, Van Lanschot JJB. Postoperative complications after esophagectomy for adenocarcinoma of the esophagus are related to timing of death due to recurrence. *Ann Surg.* 2008;247(1):71–6.
 188. Lerut T, Moons J, Coosemans W, Van Raemdonck D, De Leyn P, Decaluwé H, et al. Postoperative complications after transthoracic esophagectomy for cancer of the esophagus and gastroesophageal junction are correlated with early cancer recurrence: Role of systematic grading of complications using the modified Clavien classification. *Ann Surg.* 2009;250(5):798–806.
 189. Hii MW, Smithers BM, Gotley DC, Thomas JM, Thomson I, Martin I, et al. Impact of postoperative morbidity on long-term survival after oesophagectomy. *Br J Surg.* 2013;100(1):95–104.
 190. Derogar M, Orsini N, Sadr-Azodi O, Lagergren P. Influence of major postoperative complications on health-related quality of life among long-term survivors of esophageal cancer surgery. *J Clin Oncol.* 2012;30(14):1615–9.
 191. Scarpa M, Saadeh LM, Fasolo A, Alfieri R, Cagol M, Cavallin F, et al. Health-Related Quality of Life in Patients with Oesophageal Cancer: Analysis at

- Different Steps of the Treatment Pathway. *J Gastrointest Surg.* 2013;17(3):421–33.
192. Viklund P, Lindblad M, Lagergren J. Influence of surgery-related factors on quality of life after esophageal or cardia cancer resection. *World J Surg.* 2005;29(7):841–8.
 193. Linden PA, Towe CW, Watson TJ, Low DE, Cassivi SD, Grau-Sepulveda M, et al. Mortality After Esophagectomy: Analysis of Individual Complications and Their Association with Mortality. *J Gastrointest Surg.* 2020;24(9):1948–54.
 194. Verstegen MHP, Bouwense SAW, Van Workum F, Ten Broek R, Siersema PD, Rovers M, et al. Management of intrathoracic and cervical anastomotic leakage after esophagectomy for esophageal cancer: A systematic review. *World J Emerg Surg.* 2019;14(1):1–12.
 195. Martin LW, Swisher SG, Hofstetter W, Correa AM, Mehran RJ, Rice DC, et al. Intrathoracic leaks following esophagectomy are no longer associated with increased mortality. *Ann Surg.* 2005;242(3):392–402.
 196. Urschel JD. Esophagogastrostomy anastomotic leaks complicating esophagectomy: A review. *Am J Surg.* 1995;169(6):634–40.
 197. Lerut T, Coosemans W, Decker G, De Leyn P, Moons J, Nafteux P, et al. Surgical techniques. *J Surg Oncol.* 2005;92(3):218–29.
 198. Yoshida N, Baba Y, Watanabe M, Ida S, Ishimoto T, Karashima R, et al. An original scoring system for predicting postoperative morbidity after esophagectomy for esophageal cancer. *Surg Today.* 2015;45(3):346–54.
 199. Shen Y, Zhong M, Wu W, Wang H, Feng M, Tan L, et al. The impact of tidal volume on pulmonary complications following minimally invasive esophagectomy: A randomized and controlled study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;146(5):1267–74.
 200. Wright CD, Kucharczuk JC, O'Brien SM, Grab JD, Allen MS. Predictors of major morbidity and mortality after esophagectomy for esophageal cancer: A Society of Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery Database risk adjustment model. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;137(3):587–96.

201. Lagarde SM, Maris AKD, De Castro SMM, Busch ORC, Obertop H, Van Lanschot JJB. Evaluation of O-POSSUM in predicting in-hospital mortality after resection for oesophageal cancer. *Br J Surg*. 2007;94(12):1521–6.
202. Nagabhushan JS, Srinath S, Weir F, Angerson WJ, Sugden BA, Morran CG. Comparison of P-POSSUM and O-POSSUM in predicting mortality after oesophagogastric resections. *Postgrad Med J*. 2007;83(979):355–8.
203. Tekkis PP, McCulloch P, Poloniecki JD, Prytherch DR, Kessar N, Steger AC. Risk-adjusted prediction of operative mortality in oesophagogastric surgery with O-POSSUM. *Br J Surg*. 2004;91(3):288–95.
204. Fodor R, Cioc A, Grigorescu B, Lăzescu B, Copotoiu SM. Evaluation of O-POSSUM vs ASA and APACHE II scores in patients undergoing oesophageal surgery. *Rom J Anaesth intensive care*. 2015;22:7–12.
205. Bosch DJ, Pultrum BB, De Bock GH, Oosterhuis JK, Rodgers MGG, Plukker JTM. Comparison of different risk-adjustment models in assessing short-term surgical outcome after transthoracic esophagectomy in patients with esophageal cancer. *Am J Surg*. 2011;202(3):303–9.
206. Lai F, Kwan TL, Yuen WC, Wai A, Siu YC, Shung E. Evaluation of various POSSUM models for predicting mortality in patients undergoing elective oesophagectomy for carcinoma. *Br J Surg*. 2007;94(9):1172–8.
207. Lagarde SM, Reitsma JB, Ten Kate FJW, Busch ORC, Obertop H, Zwinderman AH, et al. Predicting individual survival after potentially curative esophagectomy for adenocarcinoma of the esophagus or gastroesophageal junction. *Ann Surg*. 2008;248(6):1006–12.
208. Marty E, Liu Y, Samuel A, Or O, Lane J. A review of sarcopenia: Enhancing awareness of an increasingly prevalent disease. *Bone*. 2017;105:276–86.
209. Curcio F, Testa G, Liguori I, Papillo M, Flocco V, Panicara V, et al. Sarcopenia and heart failure. *Nutrients*. 2020;12(1).
210. Ha Y, Kim D, Han S, Chon YE, Lee Y Bin, Kim MN, et al. Sarcopenia predicts prognosis in patients with newly diagnosed hepatocellular carcinoma, independent of tumor stage and liver function. *Cancer Res Treat*. 2018;50(3):843–51.

211. Harimoto N, Shirabe K, Yamashita YI, Ikegami T, Yoshizumi T, Soejima Y, et al. Sarcopenia as a predictor of prognosis in patients following hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg*. 2013;100(11):1523–30.
212. Wang P yu, Xu L dong, Chen X kai, Xu L, Yu Y kui, Zhang R xiang, et al. Sarcopenia and Short-Term Outcomes After Esophagectomy: A Meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2020;27(8):3041–51.
213. Papaconstantinou D, Vretakakou K, Paspala A, Misiakos EP, Nastos C, Patapis P, et al. The impact of preoperative sarcopenia on postoperative complications following esophagectomy for esophageal neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *Dis Esophagus*. 2020;33:1–11.
214. Harada K, Ida S, Baba Y, Ishimoto T, Kosumi K, Tokunaga R, et al. Prognostic and clinical impact of sarcopenia in esophageal squamous cell carcinoma. *Dis Esophagus*. 2016;29(6):627–33.
215. Paireder M, Asari R, Kristo I, Rieder E, Tamandl D, Ba-Ssalamah A, et al. Impact of sarcopenia on outcome in patients with esophageal resection following neoadjuvant chemotherapy for esophageal cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2017;43(2):478–84.
216. Grotenhuis BA, Adrichem S Van, Vries, Marianne DeKoek M, Wijnhoven BPL. Sarcopenia/Muscle Mass is not a Prognostic Factor for Short- and Long-Term Outcome After Esophagectomy for Cancer. *World J Surg*. 2016;40(11):2698–704.
217. Nishigori T, Okabe H, Tanaka E, Tsunoda S, Hisamori S, Sakai Y. Sarcopenia as a predictor of pulmonary complications after esophagectomy for thoracic esophageal cancer. *J Surg Oncol*. 2016;113(6):678–84.
218. Elliott JA, Doyle SL, Murphy CF, King S, Guinan EM, Beddy P, et al. Sarcopenia: Prevalence, and Impact on Operative and Oncologic Outcomes in the Multimodal Management of Locally Advanced Esophageal Cancer. *Ann Surg*. 2017;266(5):822–30.
219. Järvinen T, Ilonen I, Kauppi J, Salo J, Räsänen J. Loss of skeletal muscle mass during neoadjuvant treatments correlates with worse prognosis in esophageal cancer: a retrospective cohort study. *World J Surg Oncol*. 2018;16(1):27.

220. Soma D, Kawamura YI, Yamashita S, Wake H, Nohara K, Yamada K, et al. Sarcopenia, the depletion of muscle mass, an independent predictor of respiratory complications after oncological esophagectomy. *Dis Esophagus*. 2019;32(3):1–8.
221. Siegal SR, Dolan JP, Dewey EN, Guimaraes AR, Tieu BH, Schipper PH, et al. Sarcopenia is not associated with morbidity, mortality, or recurrence after esophagectomy for cancer. *Am J Surg*. 2018;215(5):813–7.
222. Saeki H, Nakashima Y, Kudou K, Sasaki S, Jogo T, Hirose K, et al. Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Patients with cT3/Nearly T4 Esophageal Cancer: Is Sarcopenia Correlated with Postoperative Complications and Prognosis? *World J Surg*. 2018;42(9):2894–901.
223. Nakashima Y, Saeki H, Nakanishi R. Assessment of Sarcopenia as a Predictor of Poor Outcomes After Esophagectomy in Elderly Patients With Esophageal Cancer. *Ann Surg*. 2018;267(6):1100–4.
224. Oguma J, Ozawa S, Kazuno A, Yamamoto M, Ninomiya Y, Yatabe K. Prognostic significance of sarcopenia in patients undergoing esophagectomy for superficial esophageal squamous cell carcinoma. *Dis Esophagus*. 2019;32(7):1–9.
225. Fehrenbach U, Wuensch T, Gabriel P, Segger L, Yamaguchi T, Auer TA, et al. CT Body Composition of Sarcopenia and Sarcopenic Obesity: Predictors of Postoperative Complications and Survival in Patients with Locally Advanced Esophageal Adenocarcinoma. *Cancers (Basel)*. 2021;13(12):2921.
226. Uemura S, Ebihara Y. Effects of preoperative psoas muscle index and body mass index on postoperative outcomes after video-assisted esophagectomy for esophageal cancer. *Asian J Endosc Surg*. 2021;14(4):739–47.
227. Yoshida S, Nishigori T, Tsunoda S, Tanaka E, Okabe H, Kobayashi A. Chronological Changes in Skeletal Muscle Mass Two Years after Minimally Invasive Esophagectomy: A Prospective Cohort Study. *Surg Endosc*. 2022;36(2):1527–35.
228. Kurita D, Oguma J, Ishiyama K, Hirano Y, Kanamori J, Daiko H. Handgrip Strength Predicts Postoperative Pneumonia After Thoracoscopic–Laparoscopic Esophagectomy for Patients with Esophageal Cancer. *Ann Surg Oncol*.

- 2020;27(9):3173–81.
229. Grün J, Elfinger L, Le H, Weiß C, Otto M, Reißfelder C, et al. The Influence of Pretherapeutic and Preoperative Sarcopenia on Short-Term Outcome after Esophagectomy. *Cancers (Basel)*. 2020;12(11):3409.
 230. Onishi S, Tajika M, Tanaka T, Yamada K, Abe T, Higaki E, et al. Prognostic impact of sarcopenic obesity after neoadjuvant chemotherapy followed by surgery in elderly patients with esophageal squamous cell carcinoma. *J Clin Med*. 2020;9(9):2974.
 231. Kemper M, Molwitz I, Krause L, Reeh M, Burdelski C, Kluge S, et al. Are muscle parameters obtained by computed tomography associated with outcome after esophagectomy for cancer ? *Clin Nutr*. 2021;40(6):3729–40.
 232. Koch C, Reitz C, Schreckenbach T, Eichler K, Filmann N, Al-Batran SE, et al. Sarcopenia as a prognostic factor for survival in patients with locally advanced gastroesophageal adenocarcinoma. *PLoS One*. 2019;14(10):1–3.
 233. Ishida T, Makino T, Yamasaki M. Impact of measurement of skeletal muscle mass on clinical outcomes in patients with esophageal cancer undergoing esophagectomy after neoadjuvant chemotherapy. *Surgery*. 2019;166(6):1041–7.
 234. Xu J, Zheng B, Zhang S, Zeng T, Chen H, Zheng W, et al. Effects of preoperative sarcopenia on postoperative complications of minimally invasive oesophagectomy for oesophageal squamous cell carcinoma. *J Thorac Dis*. 2019;11(6):2535–45.
 235. Menezes TM, Dias MO, Araujo RLC. Prognostic value of muscle depletion assessed by computed tomography for surgical outcomes of cancer patients undergoing total esophagectomy and gastrectomy. *J Surg Oncol*. 2020;121(5):814–22.
 236. Colcord ME, Benbow JH, Trufan S, Gower NL, Byrne ME, Shea RE, et al. Preoperative Muscle Strength Is a Predictor of Outcomes After Esophagectomy. *J Gastrointest Surg*. 2021;25(12):3040–3048.
 237. Ishida T, Makino T, Yamasaki M, Yamashita K, Tanaka K, Saito T, et al. Quantity and Quality of Skeletal Muscle as an Important Predictor of Clinical Outcomes in

- Patients with Esophageal Cancer Undergoing Esophagectomy after Neoadjuvant Chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2021;28(12):7185–7195.
238. Deng HY, Zha P, Peng L, Hou L, Huang KL, Li XY. Preoperative sarcopenia is a predictor of poor prognosis of esophageal cancer after esophagectomy: A comprehensive systematic review and meta-analysis. *Dis Esophagus*. 2019;32(3):1–10.
239. Park SY, Yoon J-K, Lee SJ, Haama S, Jung J. Prognostic value of preoperative total psoas muscle area on long-term outcome in surgically treated oesophageal cancer patients. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2017;24(1):13–9.
240. Makiura D, Ono R, Inoue J, Fukuta A, Kashiwa M. Impact of Sarcopenia on Unplanned Readmission and Survival After Esophagectomy in Patients with Esophageal Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(2):456–64.
241. Peng H, Tan X. The prognostic significance of sarcopenia and the neutrophil-to-lymphocyte ratio in elderly patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Manag Res*. 2021;13:3209–18.
242. Maeda N, Shirakawa Y, Tanabe S, Sakurama K, Noma K, Fujiwara T. Skeletal muscle loss in the postoperative acute phase after esophageal cancer surgery as a new prognostic factor. *World J Surg Oncol*. 2020;18(1):143.
243. Sakai M, Sohda M, Saito H, Ubukata Y, Nakazawa N, Kuriyama K, et al. Impact of combined assessment of systemic inflammation and presarcopenia on survival for surgically resected esophageal cancer. *Am J Surg*. 2021;221(1):149–54.
244. Sugawara K, Yagi K, Uemura Y, Okumura Y, Nishida M, Aikou S, et al. Associations of Systemic Inflammation and Sarcopenia With Survival of Esophageal Carcinoma Patients. *Ann Thorac Surg*. 2020;110(2):374–82.
245. Sugawara K, Mori K, Okumura Y, Yagi K, Aikou S, Uemura Y, et al. Preoperative Low Vital Capacity Influences Survival After Esophagectomy for Patients with Esophageal Carcinoma. *World J Surg*. 2020;44(7):2305–13.
246. Kawakita Y, Motoyama S, Sato Y, Wakita A, Nagaki Y, Imai K, et al. Decreases in the Psoas Muscle Index Correlate More Strongly with Survival than Other Prognostic Markers in Esophageal Cancer After Neoadjuvant

- Chemoradiotherapy Plus Esophagectomy. *World J Surg.* 2020;44(5):1559–68.
247. Srpčić M, Jordan T, Popuri K, Sok M. Sarcopenia and myosteatosis at presentation adversely affect survival after esophagectomy for esophageal cancer. *Radiol Oncol.* 2020;54(2):237–46.
248. Zhou C, Foster B, Hagge R, Foster C, Lenchik L, Chaudhari AJ, et al. Opportunistic body composition evaluation in patients with esophageal adenocarcinoma: association of survival with 18F-FDG PET/CT muscle metrics. *Ann Nucl Med.* 2020;34(3):174–81.
249. Panje CM, Höng L, Hayoz S, Baracos VE, Herrmann E, Garcia Schüller H, et al. Skeletal muscle mass correlates with increased toxicity during neoadjuvant radiochemotherapy in locally advanced esophageal cancer: A SAKK 75/08 substudy. *Radiat Oncol.* 2019;14(1):166.
250. Ozawa Y, Nakano T, Taniyama Y, Sakurai T, Onodera Y, Kamiya K, et al. Evaluation of the impact of psoas muscle index, a parameter of sarcopenia, in patients with esophageal squamous cell carcinoma receiving neoadjuvant therapy. *Esophagus.* 2019;16(4):345–51.
251. Takahashi K, Watanabe M, Kozuki R, Toihata T. Prognostic Significance of Skeletal Muscle Loss During Early Postoperative Period in Elderly Patients with Esophageal Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2019;26(11):3727–35.
252. Kamitani N, Migita K, Matsumoto S, Wakatsuki K, Kunishige T, Nakade H. Association of skeletal muscle loss with the long - term outcomes of esophageal cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Surg Today.* 2019;49(12):1022–8.
253. Tamandl D, Paireder M, Asari R, Baltzer PA, Schoppmann SF, Ba-ssalamah A. Markers of sarcopenia quantified by computed tomography predict adverse long-term outcome in patients with resected oesophageal or gastro-oesophageal junction cancer. *Eur Radiol.* 2016;26(5):1359–67.
254. Wakefield CJ, Hamati F, Karush JM, Arndt AT, Geissen N, Liptay MJ, et al. Sarcopenia after induction therapy is associated with reduced survival in patients undergoing esophagectomy for locally-advanced esophageal cancer. 2021;13(2):861–9.

255. Universit F, Inserm F, Inserm F, The F. A New Definition of Sarcopenia in Cirrhotic Patients Undergoing Liver Transplantation. *Liver Transpl.* 2017;23(2):143–54.
256. Alexey S, Wienke A. Prevalence of sarcopenia in patients with solid tumors: A meta-analysis based on 81,814 patients. *JPEN J Parenter Enter Nutr.* 2022;46(8):1761–8.
257. Kim GW, Nam J-S, Abidin MFBZ, Kim S-O, Chin J-H, Lee E-H, et al. Impact of Body Mass Index and Sarcopenia on Short- and Long-Term Outcomes After Esophageal Cancer Surgery: An Observational Study. *Ann Surg Oncol.* 2022;29(11):6871–81.
258. Colcord ME, Benbow JH, Trufan S, Gower NL, Byrne ME, Shea RE, et al. Preoperative Muscle Strength Is a Predictor of Outcomes After Esophagectomy. *J Gastrointest Surg.* 2021 Dec 2;25(12):3040–8.
259. Sugawara K, Yamashita H, Okumura Y, Yagi K, Aikou S, Seto Y. Age-dependent survival impact of body mass index in patients with oesophageal squamous cell carcinoma. *Eur J Surg Oncol.* 2020;46(10):1948–55.
260. Prado CMM, Lieff JR, Mccargar LJ, Reiman T, Sawyer MB, Martin L, et al. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts : a population-based study. *Lancet Oncol.* 2008;9(7):629–35.
261. Takeno S, Tanoue Y, Hamada R, Kawano F, Tashiro K, Wada T, et al. Utility of thoracic cage width in assessing surgical difficulty of minimally invasive esophagectomy in left lateral decubitus position. *Surg Endosc.* 2020;34(8):3479–86.
262. Mann C, Jezycki T, Berlth F, Hadzijasufovic E, Uzun E, Mähringer-Kunz A, et al. Effect of thoracic cage width on surgery time and postoperative outcome in minimally invasive esophagectomy. *Surg Endosc.* 2023;37(11):8301–8.
263. Deng H-Y, Zha P, Peng L, Hou L, Huang K-L, Li X-Y. Preoperative sarcopenia is a predictor of poor prognosis of esophageal cancer after esophagectomy: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Dis Esophagus.* 2019;32(3):1–10.

264. Bar-Ad V, Palmer J, Li L, Lai Y, Lu B, Myers RE, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio associated with prognosis of lung cancer. *Clin Transl Oncol*. 2017;19(6):711–7.
265. Tsukioka T, Izumi N, Kyukwang C. Loss of Muscle Mass Is a Novel Predictor of Postoperative Early Recurrence in N2-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;24(3):121–6.
266. Kim EY, Kim YS, Seo J, Park I, Ahn HK. The Relationship between Sarcopenia and Systemic Inflammatory Response for Cancer Cachexia in Small Cell Lung Cancer. *PLoS One*. 2016;11(8):1–10.
267. Honors MA, Kinzig KP. The role of insulin resistance in the development of muscle wasting during cancer cachexia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2012;3(1):5–11.
268. Arcidiacono B, Iiritano S, Nocera A, Possidente K, Nevolo MT, Ventura V, et al. Insulin Resistance and Cancer Risk: An Overview of the Pathogenetic Mechanisms. *Exp Diabetes Res*. 2012;
269. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8(8):457–65.
270. Weijs PJM, Buskermolen S, Earthman CP, Verheul HMW, Weyenberg SJB Van, Peet DL Van Der. Dietician-delivered intensive nutritional support is associated with a decrease in severe postoperative complications after surgery in patients with esophageal cancer. *Dis Esophagus*. 2013;26(8):587–93.
271. Nakashima Y, Saeki H, Hu Q, Tsuda Y, Zaitzu Y, Hisamatsu Y, et al. Skeletal Muscle Loss After Esophagectomy Is an Independent Risk Factor for Patients with Esophageal Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2020;27(2):492–8.
272. Mayanagi S, Tsubosa Y, Omae K, Niihara M. Negative Impact of Skeletal Muscle Wasting After Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Surgery on Survival for Patients with Thoracic Esophageal Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(12):3741–7.
273. Barnes CL, Iwaki H, Minoda Y, Green JM, Obert RM. Analysis of sex and race and the size and shape of the distal femur using virtual surgery and archived computed tomography images. *J Surg Orthop Adv*. 2010;19(4):200–8.

274. Li P, Tsai T-Y, Li J-S, Zhang Y, Kwon Y-M, Rubash HE, et al. Morphological measurement of the knee: race and sex effects. *Acta Orthop Belg.* 2014;80(2):260–8.
275. Al-Otaibi ML, Alshumrani GA. Western-designed total knee implants mismatch Saudi patient knees. *Saudi Med J.* 2020;41(11):1227–33.
276. Kim HH, Kim DH, Lee GC, Lim DS, Jun YH, Kim DO, et al. Is the popliteus tendon always inserted antero-inferiorly 18.5 mm from the lateral collateral ligament of the femur? Magnetic resonance imaging and cadaveric evaluations. *Knee.* 2021;32:148–58.
277. Lin H-H, Wang J-P, Lin C-L, Yao Y-C, Wang S-T, Chang M-C, et al. What is the difference in morphologic features of the lumbar vertebrae between Caucasian and Taiwanese subjects? A CT-based study: implications of pedicle screw placement via Roy-Camille or Weinstein method. *BMC Musculoskelet Disord.* 2019;20(1):252.
278. Lee HM, Kim NH, Kim HJ, Chung IH. Morphometric study of the lumbar spinal canal in the Korean population. *Spine (Phila Pa 1976).* 1995;20(15):1679–84.
279. Trong PD, Jesser J, Schneider T, Unterberg A, Dao P, Jesser J, et al. Interracial anatomical differences in the transsphenoidal approach to the sellar region. *Br J Neurosurg.* 2023;37(5):1006–9.
280. Kumar V, Hunsigi P, Kaipa BR, Reddy R, Ealla KKR, Kumar CBA, et al. Radiographic localization of mental foramen in Northeast and South Indian ethnic groups of Indian population. *J Contemp Dent Pr.* 2014;15(6):766–9.
281. Toni R, Casa C Della, Mosca S, Malaguti A, Castorina S, Roti E, et al. Human Thyroid Arteries. *Thyroid.* 2003;13(2):183–92.
282. Chou P-H, Shyu J-F, Ma H-L, Wang S-T, Chen T-H. Courses of the Radial Nerve Differ Between Chinese and Caucasians. *Clin Orthop Relat Res.* 2008;466(1):135–8.

7 Danksagung

--- möchte ich für die Betreuung der Arbeit in höchstem Maße danken. Als ich selbst im Arbeitsalltag keine Motivation zur Promotion finden konnte, hast du es geschafft, mir diese wiederzugeben. Danke für die hervorragende Beratung in allen Fragestellungen und die jederzeit mögliche Erreichbarkeit. Deine Einstellung und Arbeit waren entscheidend für den erfolgreichen Abschluss dieser Dissertation.

--- und --- danke ich für die Hilfe bei der Datenakquise und die motivierende und stets helfende Unterstützung im Rahmen unserer Treffen.

---, dem Leiter der Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, danke ich für die Bereitstellung der technischen Möglichkeiten zur Durchführung dieser Arbeit, ebenso insbesondere jedoch auch für die Lehre und Unterstützung über diese Arbeit hinaus.

--- für die unzähligen abendlichen Treffen zur Sezierung der Daten, ohne dich hätte diese Arbeit niemals einen sinnvollen Abschluss gefunden. Deine Effizienz und unendliche Motivation sind mir ein großes Vorbild! Ich wünsche dir nur das Beste und danke von ganzem Herzen!

Meinen Eltern --- und --- für eure Unterstützung über all die Jahre meines Werdeganges. Papa, ich bedauere es sehr, dass du nach all der Zeit nun nur noch Bruchteile dieser Arbeit verstehen kannst, weiß jedoch, wie viel dir der Abschluss bedeutet.

Zu guter Letzt gilt der größte Dank meiner Frau ---, du hast nicht nur meine familiäre Abwesenheit mit unserer wundervollen Tochter --- ertragen, sondern mich darüber hinaus stets unterstützt und ermutigt, den Abschluss zu erreichen. Deine liebevolle Art ist mir der größte Halt gewesen, ich widme dir diese Arbeit in Liebe.

8 Tabellarischer Lebenslauf

Name: Thomas Jezycki

Adresse:

Telefon:

Email:

Geburtsdatum: 30.06.1992

Geburtsort: Darmstadt

Familienstand: verheiratet

Beruflicher Werdegang:

Wissenschaftlicher Mitarbeiter der Klinik für Diagnostische
und Interventionelle Radiologie der Universitätsmedizin Mainz ab 06/2018

Facharzt für Radiologie ab 02/2024

Schule und Studium:

Studium der Medizin, Universität des Saarlandes 10/2011 – 11/2017

Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung „gut“

Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung „gut“

Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung „sehr gut“

Edith-Stein-Gymnasium Darmstadt

06/2002 – 06/2011

Allgemeine Hochschulreife „sehr gut“ (1,5)

Studentische Praktika:

3. Terial PJ am Elisabethenstift Darmstadt

07/2017 – 10/2017

Pflichtfach *Innere Medizin*

2. Terial PJ am Klinikum Konstanz

03/2017 – 07/2017

Pflichtfach *Chirurgie*

1. Terial PJ am Universitätsklinikum des Saarlandes

11/2016 – 03/2017

Wahlfach *Radiologie*

2-monatige Famulatur Marienhospital Darmstadt

2014

Innere Medizin

1-monatige Famulatur Universitätsklinikum des Saarlandes

2015

Strahlentherapie

1-monatige Famulatur Hausarztpraxis Höchst-Benn Blieskastel

2016

Allgemeinmedizin