

# Risikofaktoren für Anastomoseninsuffizienzen bei Operationen des oberen Gastrointestinaltrakts

Von der Carl von Ossietzky Universität Oldenburg  
– Fakultät für Medizin und Gesundheitswissenschaften –  
zur Erlangung des Grades einer  
Doktorin der Medizin (Dr. med.)

genehmigte

**Dissertation**

von

Frau Katrin Julia Peuker (geb. Blotenberg)

geboren am 09. Januar 1987 in Duisburg

Betreuer:

PD Dr. med. Helge Bruns

Tag der Disputation:

07.09.2022

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b> .....	<b>6</b>
<b>1.1 Das Ösophaguskarzinom</b> .....	<b>6</b>
1.1.1 Symptome und Klinik.....	8
1.1.2 Therapieverfahren .....	8
1.1.3 Komplikationen nach Ösophagektomie.....	11
<b>1.2 Fragestellung und Zielsetzung</b> .....	<b>13</b>
<b>2. Methoden</b> .....	<b>14</b>
<b>2.1 Votum der Medizinischen Ethikkommission</b> .....	<b>14</b>
<b>2.2 Variablen</b> .....	<b>14</b>
2.2.1 Operatives Vorgehen.....	16
2.2.2 Postoperatives Prozedere und Verhalten im Falle von Komplikationen .....	17
<b>2.3 Statistische Auswertung</b> .....	<b>19</b>
<b>3. Ergebnisse</b> .....	<b>20</b>
<b>3.1 Patientenkollektiv</b> .....	<b>20</b>
3.1.1 Geschlecht, Alter, BMI, ASA, Nikotinkonsum.....	20
3.1.2 Komorbiditäten .....	20
3.1.3 Tumorhistologie und neoadjuvante Therapie .....	22
<b>3.2 Intraoperative Variablen</b> .....	<b>24</b>
<b>3.3 Postoperative Morbidität</b> .....	<b>24</b>
3.3.1 Die Anastomoseninsuffizienz.....	26
3.3.2 Therapie der Anastomoseninsuffizienz .....	28
<b>3.4 Postoperative Mortalität</b> .....	<b>31</b>

<b>3.5 CRP-Verlauf</b> .....	<b>31</b>
<b>3.6 Auswertung: Patientenkollektiv</b> .....	<b>31</b>
3.6.1 Auswertung: Geschlecht .....	31
3.6.2 Auswertung: BMI .....	32
3.6.3 Auswertung: Nikotinkonsum .....	33
3.6.4 Auswertung: Diabetes mellitus.....	33
3.6.5 Auswertung: Alter, ASA, COPD, KHK, präoperative Laborparameter .....	34
3.6.6 Auswertung: Tumorhistologie / neoadjuvante Therapie .....	36
<b>3.7 Auswertung: Intraoperative Variablen</b> .....	<b>36</b>
<b>3.8 Auswertung: Postoperative Morbidität</b> .....	<b>36</b>
<b>3.9 Auswertung: Postoperative Mortalität</b> .....	<b>37</b>
<b>3.10 Auswertung: CRP-Verlauf</b> .....	<b>38</b>
<b>4. Diskussion</b> .....	<b>46</b>
<b>4.1 Patientenkollektiv</b> .....	<b>46</b>
<b>4.2 Intraoperative Variablen</b> .....	<b>49</b>
<b>4.3 Postoperative Morbidität</b> .....	<b>49</b>
<b>4.4 Postoperative Mortalität</b> .....	<b>53</b>
<b>4.5 C-reaktives Protein</b> .....	<b>54</b>
<b>4.6 Limitationen der vorliegenden Studie</b> .....	<b>56</b>
<b>4.7 Fazit und Ausblick</b> .....	<b>57</b>
<b>5. Zusammenfassung</b> .....	<b>60</b>
<b>6. Summary</b> .....	<b>62</b>

<b>7. Literaturverzeichnis.....</b>	<b>63</b>
<b>8. Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>72</b>
<b>9. Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>73</b>
<b>10. Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>74</b>
<b>11. Danksagung.....</b>	<b>75</b>

# 1. Einleitung

„Das Leiden ist hoffnungslos, da eine Heilung durch Operation, d. h. eine Entfernung der Geschwulst, so gut wie ausgeschlossen ist. Erstens ist ein chirurgischer Eingriff in das betreffende Gebiet mit großen Gefahren verbunden, und ferner kommen die meisten Fälle von Speiseröhrenkrebs gewöhnlich so spät in Behandlung, dass der geeignete Zeitpunkt für eine Operation bereits verpaßt ist.“

(Springer J. Die Ärztin im Hause. 10. Aufl. Dresden: Dresdner Verlagshandlung M. O. Groh; 1910)

Vor 100 Jahren, im Jahr 1920, beschrieb Dr. Jenny Springer in dem Buch „Die Ärztin im Hause“ das Ösophaguskarzinom, seine Behandlung und seine Prognose als nahezu aussichtslos - insbesondere in Bezug auf eine Heilung (1). Erfreulicherweise konnten die Therapieoptionen im Laufe des letzten Jahrhunderts deutlich verbessert werden. Die weiterhin hohen Morbiditäts- und Mortalitätsrisiken der operativen Therapie (zu denen insbesondere die Anastomoseninsuffizienz zählt) und mögliche prädiktive Faktoren eines komplikativen postoperativen Verlaufs sind Thema dieser Arbeit.

## 1.1 Das Ösophaguskarzinom

Die Inzidenz des Ösophaguskarzinoms ist in den vergangenen Jahrzehnten deutlich angestiegen, weltweit erkranken jährlich über 500.000 Menschen, Männer sind zwei- bis viermal häufiger betroffen als Frauen (2-4). International bestehen regional sehr große Unterschiede in Inzidenz, Histologie, Ätiologie und Therapie (5).

In Deutschland zählt das Ösophaguskarzinom zu den eher selteneren Krebsarten: Das Robert-Koch-Institut nennt für das Jahr 2015 deutschlandweit ca. 5600 Neuerkrankungen bei Männern und ca. 1680 Neuerkrankungen bei Frauen, das entspricht einer rohen Erkrankungsrate von 13,9/100.000 Männern bzw. 4,1/100.000 Frauen, Tendenz steigend (3). Die Prognose für das Jahr 2020 beläuft sich auf 6100 männliche (15,1/100.000) und

1700 weibliche Neuerkrankte (4,3/100.000) (3). Unter den Krebserkrankungen deutscher Männern liegt das Ösophaguskarzinom auf Platz 13, deutsche Frauen erkranken an über 20 anderen Krebserkrankungen häufiger als an einem Ösophaguskarzinom (3).

Das Krebsregister Niedersachsen veröffentlicht im Jahresbericht 2016 für das Land Niedersachsen eine Inzidenz von 527 neuerkrankten Männern und 166 neuerkrankten Frauen, damit liegt in Niedersachsen der Anteil der Ösophaguskarzinome unter den Krebsneuerkrankungen bei Männern bei 2,0 % und bei Frauen bei 0,7 %. Unter den niedersächsischen Männern lag das mittlere Erkrankungsalter bei 67 Jahren, unter den Frauen bei 68,5 Jahren (4).

Ösophaguskarzinome werden histopathologisch zwischen Plattenepithel- (ca. 50 % in Deutschland) und Adenokarzinomen (40 % bis 50 % in Deutschland) unterschieden (3). Die Inzidenz des Adenokarzinoms, das meist am Übergang zum Magen lokalisiert ist, ist in den westlichen Ländern in den vergangenen Jahrzehnten, verglichen mit anderen Karzinomen, überproportional deutlich angestiegen; demgegenüber ist die Inzidenz des Plattenepithelkarzinoms in industrialisierten Ländern (Nordamerika, Europa, Australien) gesunken (2, 3, 5). Weltweit erkranken weiterhin insgesamt deutlich mehr Menschen an einem Plattenepithelkarzinom als an einem Adenokarzinom des Ösophagus, insbesondere in Ostasien und Südafrika, im sogenannten „Asian Esophageal Cancer Belt“ (5, 6). Eine Sonderform des Adenokarzinoms befindet sich im Bereich des gastroösophagealen Übergangs, es wird in Abhängigkeit seiner Lokalisation ebenfalls durch die Ösophagektomie therapiert.

Neben den „klassischen“ Ösophaguskarzinomen treten selten auch andere Tumorentitäten auf, hierzu zählen gastrointestinale Stromatumore, kleinzellige Karzinome, Lymphome, Melanome, neuroendokrine Tumore, Sarkome oder undifferenzierte Karzinome und weitere (7). In den histopathologischen Untersuchungen der Ösophaguskarzinome der 2016 in Niedersachsen neuerkrankten Männer wurden in 48,4 % Adenokarzinome, in 43,1 % Plattenepithelkarzinome und in 8,6 % andere maligne Tumore nachgewiesen; bei den Frauen fanden sich 33,1 % Adenokarzinome, 52,4 % Plattenepithelkarzinome und 14,4 % übrige maligne Tumore (4).

Zur Beschreibung der anatomischen Ausbreitung des Primärtumors, der regionären Lymphknoten und der Fernmetastasen wird international die Tumor-Nodus-Metastasen-Klassifikation (TNM-Klassifikation) angewandt, zuletzt wurde sie 2018 für die achte Auflage aktualisiert, sie gilt auch für Karzinome des ösophagogastralen Übergangs (8, 9).

Das Ösophaguskarzinom zählt trotz verbesserter Therapieoptionen zu den Tumorentitäten mit ungünstiger Prognose. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate lag 2015 / 2016 gemäß Angaben des Robert-Koch-Instituts bei ca. 23 %, die relative 10-Jahres-Überlebensrate bei ca. 19 % (3).

### **1.1.1 Symptome und Klinik**

Die schlechte Prognose des Ösophaguskarzinoms ist unter anderem der Tatsache geschuldet, dass häufig lediglich unspezifische Symptome auftreten und Betroffene diese erst spät bemerken (6). Aufgrund dessen werden zwei Drittel der Tumore in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert (3). Die beschriebenen Symptome umfassen Dysphagie, möglicherweise begleitet von einer Gewichtsabnahme, Regurgitation, thorakale oder retrosternale Schmerzen (ohne kardiale Genese) oder einen vermehrten Speichelfluss (Sialorrhoe) (5, 7).

### **1.1.2 Therapieverfahren**

In kurativer Intention ist eine komplette en-bloc-Resektion des Ösophaguskarzinoms mit tumorfreien Resektionsrändern (R0) anzustreben (9). Um dies zu erreichen, ist ein multidisziplinäres Therapieregime erforderlich. In einer interdisziplinären Konferenz sollte in Kenntnis des Tumor-Stagings, der Komorbiditäten und des Patientenwunsches gemeinsam eine Therapieempfehlung ausgesprochen werden (5, 9, 10).

Bei Vorliegen eines frühen Tumorstadiums (mit geringer Tiefeninfiltration, ohne Anhalt für Metastasierung, bei eher hochgradig differenziertem Tumor und Zustand ohne Ulzeration) ist eine endoskopische Therapie, ggf. mit anschließender Ablation, anzustreben (9, 11).



Das fortgeschrittene „klassische“ (distale und mittlere) thorakale Ösophaguskarzinom erfordert eine operative Therapie im Sinne einer subtotalen Ösophagektomie (9). Zum Entschluss für eine operative Therapie des Ösophaguskarzinoms sind sowohl die sinnvolle Resektabilität des Tumors als auch die Operabilität des Patienten erforderlich. Die Entscheidung über die Operationsmethode obliegt letztlich dem Chirurgen und sollte in Abhängigkeit von Tumor- und Lymphknotenlokalisation sowie Histologie gefällt werden (5, 12).

1877 führte Vincenz Czerny in Heidelberg die erste erfolgreiche zervikale Ösophagussegmentresektion zur Therapie eines zervikalen Ösophaguskarzinoms durch; die erste erfolgreiche transthorakale Ösophagussegmentresektion, jedoch noch ohne Anastomosierung, führte Franz Torek 1913 durch, die Patientin überlebte und starb nach über zehn Jahren eines natürlichen Todes (13). In den folgenden Jahrzehnten wurden viele Experimente, insbesondere mit der Frage nach Zugangswegen und Passagerekonstruktionen, mit einer nach heutigen Maßstäben nicht mehr hinnehmbaren Letalität von über 70 % durchgeführt (13).

Die Operation kann konventionell offen, videoassistiert (thorakoskopisch bzw. laparoskopisch) oder in einer Kombination als Hybridverfahren durchgeführt werden (14, 15). Außerdem bestehen verschiedene Optionen bezüglich des Operationsausmaßes, des Zugangswegs (abdominal, transhiatal erweitert, abdomino-thorakal, zervikal via Sternotomie) und der Passagerekonstruktion (9, 10, 16, 17).

Als Einhöhleneingriff gilt der abdominelle Zugangsweg mit transhiataler Erweiterung. Im Sinne eines Zweihöhleneingriffs besteht auf der einen Seite die Möglichkeit einer abdominothorakalen en-bloc-Ösophagektomie mit Magenschlauchbildung, Zweifeld-Lymphadenektomie und hoch-mediastinaler Lymphadenektomie, analog der Ivor-Lewis Ösophagektomie, sowie die Möglichkeit der transhiatalen, stumpfen Ösophagusdissektion mit Magenschlauchbildung und zervikaler Ösophagogastrostomie; als Dreihöhleneingriff ist eine abdominothorakale en-bloc-Ösophagektomie mit Magenschlauchbildung und Dreifeld-Lymphadenektomie bei zervikaler Ösophagogastrostomie zu erwägen (9, 11, 13). Bei sehr ausgedehnter lokaler Tumorsituation kann eine Ösophagogastrektomie erforderlich sein. In diesem Fall kann ein vaskulär gestieltes Koloninterponat mit zervikaler

oder mediastinaler Ösophagokolostomie und distaler Kolojejunostomie oder, bei limitierter Resektion, ein vaskulär gestieltes Jejunuminterponat mit infrabifurkationeller Ösophagojejunostomie und Jejunogastrostomie (Merendino-Operation) verwendet werden. Die Anastomose kann somit zervikal, mediastinal bzw. thorakal oder infrabifurkationell liegen - wobei für die Mehrzahl der Ösophagektomien die Magenschlauchbildung die Passagerekonstruktion der Wahl darstellt (9). Darüber hinaus besteht die Option eines zweizeitigen Vorgehens mit primärer Diskontinuität und anschließendem Wiederanschluss (18, 19).

Im Weiteren kann bei der Art der Anastomosierung zwischen Handnaht und Klammernaht gewählt werden; bezüglich des Klammernahtgeräts wird weiter zwischen Zirkular- und Längsstapler unterschieden (20). Abschließend kann supportiv eine Jejunostomie und Intestofixeinlage, zur frühzeitigen parenteralen Ernährung durchgeführt werden (9, 21).

Zusammengefasst liegt das Behandlungsziel bei Durchführung einer Ösophagektomie in einer kompletten en-bloc-Resektion des Tumors zur Schaffung einer R0-Situation bei möglichst geringem perioperativen Risiko. Darüber hinaus ist ein adäquater Lymphknotenstatus (für eine gute Langzeitprognose) und eine sinnvolle Rekonstruktion erforderlich, um eine gute Funktionalität und insbesondere eine gute Lebensqualität zu erzielen (9).

Im Falle einer weit fortgeschrittenen Tumorsituation oder einem hohen perioperativen Risiko stellt eine palliative Therapie mit dem Ziel der Symptomkontrolle und ggf. einer Lebensverlängerung bei adäquater Lebensqualität die Therapie der Wahl dar. Darüber hinaus sind neoadjuvante, adjuvante und palliative Chemotherapien sowie die Strahlentherapie wichtige Bausteine in der Therapie des Ösophaguskarzinoms (9). Es ist erwähnenswert, dass das Plattenepithelkarzinom häufig nicht operativ behandelt, sondern einer definitiven Radiochemotherapie zugeführt wird (10).

### 1.1.3 Komplikationen nach Ösophagektomie

Die Gesamtmorbidität nach Ösophagektomie wird in der Literatur sehr variabel zwischen 33 % und 68 % angegeben, Mantziari et al. beschrieben 2012 sogar eine postoperative Morbidität von 81 % (16, 22, 23). Kardiale Komplikationen treten bei ca. 3 % bis 20 %, pulmonale Komplikationen bei ca. 11 % bis 59 % und Wundinfektionen bei ca. 4 % bis 11 % der Ösophagektomiepatientinnen und -patienten auf (16, 17, 23-26). Eine weitere frühe Majorkomplikation, die potentiell letal verlaufen kann, ist der Chylothorax; er betrifft ca. 1 % bis 9 % der Patientinnen und Patienten nach Ösophagektomie (27).

Frühzeitige und insbesondere weitreichende Komplikationen, die signifikant die Morbidität und Mortalität nach Ösophagektomie erhöhen, betreffen häufig die Anastomosenregion (20). Eine Insuffizienz der ösophagogastralen Anastomose ist eine der häufigsten Ursachen postoperativer Morbidität und Mortalität und tritt erfahrungsgemäß um die zweite postoperative Woche auf (28, 29). Häufig ist sie Folge einer arteriellen Minderperfusion, welche zu einer (partiellen) Magenschlauch- bzw. Interponatsnekrose führen kann und damit, im Falle einer intrathorakalen Anastomose, zu einer Mediastinitis (28, 30). Historische Daten benennen eine Insuffizienzrate von bis zu 53 % wovon gemäß einiger Studien über 60 % der Patientinnen bzw. Patienten insuffizienzassoziiert verstarben (13, 31). Aktuellere Daten zeigen Insuffizienzraten von ca. 0 % bis 26 % wovon ca. 3,5 % bis 35 % der Betroffenen sterben (29, 30, 32, 33).

Eine frühzeitige Diagnostik der Anastomoseninsuffizienz bedeutet somit eine frühzeitige Therapiemöglichkeit und ggf. das Abwenden von weiteren gravierenden Komplikationen. Diese frühzeitige Diagnostik wird erschwert, da es kein sicheres (klinisches) Zeichen einer Insuffizienz gibt (28, 34). Indirekte Anzeichen wie Schmerzen, Fieber, Schüttelfrost, laborchemisch erhöhte Entzündungswerte (beispielsweise eine Leukozytose), Tachykardie, Wundinfekte, Dysfunktionen anderer Organsysteme (z. B. Niereninsuffizienz, hepatische Synthesestörung, Vigilanzminderung) oder eine Volumenverschiebung im Sinne eines Capillary-Leak-Syndroms können auf ein inflammatorisches Problem einer Anastomoseninsuffizienz hinweisen (31, 35). Allenfalls eine intraoperativ eingelegte Drainage (oder selten auch Magensonde) kann durch einen

„Umschlag“ und z. B. Pus oder Nahrung in dem Drainagebeutel oder einen erhöhten Amylasewert eine Insuffizienz anzeigen (34, 36). Das klinische Bild einer Anastomoseninsuffizienz kann von inapparent (z. B. eine kleine Fistel) bis hin zur intrathorakalen Leckage mit Mediastinitis und Sepsis reichen: die unterschiedlichen Schweregrade sind in ihrer Diagnostik so heterogen, dass die sichere Früherkennung einer Anastomoseninsuffizienz bis heute schwierig bleibt (34).

Treten im postoperativen Verlauf Entzündungs- oder Sepsiszeichen auf, sollte bis zum Beweis des Gegenteils eine Anastomoseninsuffizienz in Betracht gezogen und ein Nachweis bzw. Ausschluss ersucht werden. Häufig wird zunächst eine Computertomographie mit der Frage nach Anzeichen einer Anastomoseninsuffizienz z. B. im Sinne eines Kontrastmittelaustritts initiiert; falls sogar ein thorakaler oder abdominaler Verhalt beschrieben wird, ist anschließend eine interventionelle Drainageeinlage zu erwägen (34). Im Verdachtsfall ist anschließend eine Endoskopie angeraten, da die Untersuchung sowohl eine hervorragende Sensitivität und Spezifität zur Beurteilung der Anastomose und der Durchblutungsverhältnisse aufweist als auch eine Reihe therapeutischer Maßnahmen ermöglicht (28, 36).

Eine Röntgenkontrastdarstellung der Anastomose, insbesondere als Routinediagnostik, gilt als wenig zuverlässig (bei hoher falsch-negativ Rate und niedriger Sensitivität) und sollte, falls erforderlich, durch eine endoskopische Untersuchung ersetzt werden (9, 30, 34, 35).

Zu den Spätkomplikationen der Anastomosenregion, die erst einige Wochen nach der Operation auftreten, zählt die Anastomosenstriktur. In der Regel beeinflusst diese jedoch die Lebensqualität und nicht die Mortalität; die Gesamtmortalität nach Ösophagektomie konnte im Laufe der letzten Jahrzehnte signifikant gesenkt werden und wird zwischen 0 % und 15 % beschrieben (20).

## **1.2 Fragestellung und Zielsetzung**

Wie vorausgehend geschildert, stellt die Anastomoseninsuffizienz eine der häufigsten und insbesondere schwerwiegendsten Komplikationen der Ösophagusresektion mit hohen Morbiditäts- und Mortalitätsraten dar. Bisher ist keine verlässliche Methode eines Screenings für eine Anastomoseninsuffizienz nach Ösophagektomie bekannt. Die vorliegende Arbeit befasst sich im Rahmen einer retrospektiven Analyse mit dem Auftreten von Anastomoseninsuffizienzen nach thorako-abdominaler Ösophagusresektion und primärer Rekonstruktion durch Magenschlauchbildung; insbesondere die Frage nach prädiktiven (Risiko-) Faktoren, die frühzeitig auf eine (drohende oder bestehende) Anastomoseninsuffizienz hinweisen, wird gestellt. Falls ein Prädiktor detektiert werden kann, wäre eine frühzeitige Diagnosesicherung anzustreben, um anschließend zeitnah eine Therapie einzuleiten. Der Parameter sollte möglichst rasch eine Komplikation anzeigen, ausreichend messbar sein, eine hohe Sensitivität und Spezifität haben und kostengünstig zu bestimmen sein. Die folgenschweren und mitunter lebensbedrohlichen Komplikationen wären mit einer frühzeitigen effektiven Behandlung möglicherweise abzuwenden.

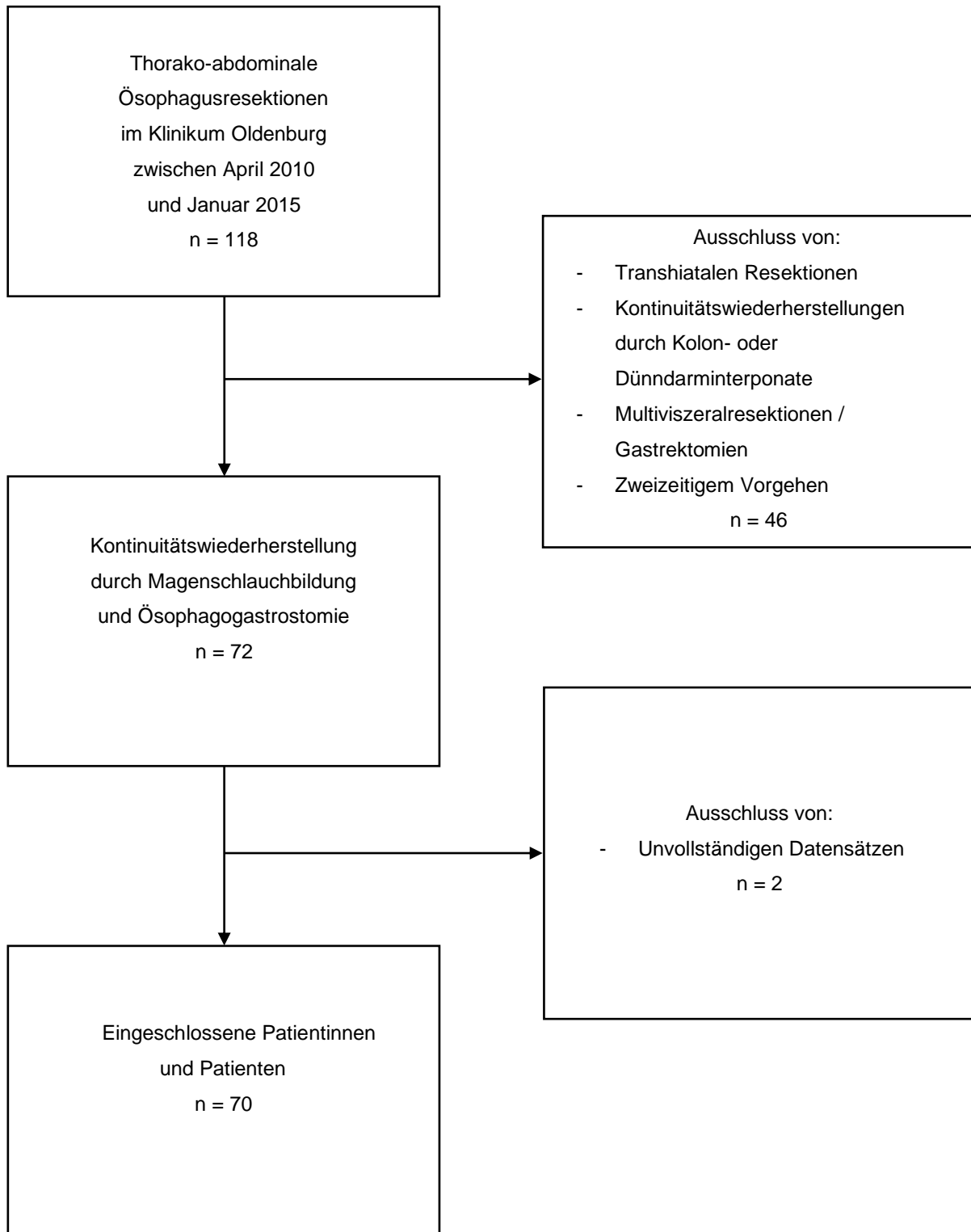
## **2. Methoden**

### **2.1 Votum der Medizinischen Ethikkommission**

Die Genehmigung der Studie durch die Medizinische Ethikkommission der Carl von Ossietzky Universität Oldenburg (Fakultät VI – Medizin und Gesundheitswissenschaften) liegt unter dem Zeichen 2017-134 vor.

### **2.2 Variablen**

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden klinische Daten sämtlicher Patientinnen und Patienten erhoben, die von April 2010 bis Januar 2015 im Klinikum Oldenburg (Universitätsklinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Direktor Prof. Dr. med. H.-R. Raab) einer thorako-abdominalen Ösophagusresektion mit primärer Kontinuitätswiederherstellung durch Bildung eines Magenschlauches mit anschließender Ösophagogastrostomie zugeführt wurden. Die Patientendaten lagen in Form der archivierten Patientenakten vor (teilweise in Papierform, teilweise elektronisch). Patientinnen und Patienten, die einer Ösophagusresektion mit anderer Rekonstruktion (transhiatale Resektion, Dünndarm- oder Koloninterponat, zweizeitiges Vorgehen mit Diskontinuitätsoperation) oder einer Multiviszeralresektion zugeführt wurden, wurden ausgeschlossen. Zwei Fälle wurden aufgrund unvollständiger Datensätze ausgeschlossen (vgl. Abbildung 1).



**Abbildung 1: Flussdiagramm zur Darstellung der Patientenselektion anhand von Ein- und Ausschlusskriterien**

Für die verbliebenen 70 Personen wurden präoperative, perioperative und postoperative Variablen erfasst. Zu den präoperativen Faktoren zählen Alter, Geschlecht, Körpergröße und Gewicht. Um ein Bild der Komorbiditäten zu erlangen, wurden ein bis zur Krankenhausaufnahme fortgesetzter Nikotinkonsum, die Einteilung in die Klassifikation der American Society of Anaesthesiologists (ASA-Klassifikation) und ausgewählte Vorerkrankungen (Diabetes mellitus (DM), koronare Herzerkrankung (KHK), chronisch obstruktive Lungenkrankheit (COPD)) erfasst. Im Aufnahmelabor vorliegende Werte für Serumkreatinin, Serumbilirubin und International Normalized Ratio (INR) wurden ebenfalls dokumentiert.

Die Operationsdauer wurde als intraoperativer Faktor gewertet. Im Rahmen des postoperativen Verlaufs wurden regelmäßige laborchemische Kontrollen des C-reaktiven Proteins (CRP) durchgeführt, die Höhe und der Tag des Peaks innerhalb der ersten sieben postoperativen Tage wurden erfasst. Das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz, der Tag ihrer Diagnosestellung und eine ggf. folgende Therapie wurden ebenso erhoben, wie das Auftreten ausgewählter lokaler und kardiopulmonaler Komplikationen, die gemäß modifizierter Clavien-Dindo-Klassifikation eingeordnet wurden (radiologisch beschriebenes Infiltrat, Nachblutung, Abszessbildung mit / ohne folgender Drainageeinlage, Ausbildung eines Wundinfekts, Todesfolge). Bezüglich der Tumorparameter wurden die histopathologische Differenzierung samt TNM-Klassifikation und eine ggf. vorangeschaltete neoadjuvante (Radio-) Chemotherapie erfasst.

Nach Möglichkeit wurden darüber hinaus die Art und Menge sowohl des intraoperativen als auch des in den ersten 48 Stunden postoperativ infundierten Volumens (Blutprodukte, kristalloides Volumen, kolloidales Volumen) dokumentiert.

Die Daten wurden aus den Patientenakten extrahiert und nach Pseudonymisierung in einer Tabelle für die weitere Verarbeitung zusammengefasst.

### **2.2.1 Operatives Vorgehen**

Die Ösophagusresektionen erfolgten durch drei Operateure und wurden im Wesentlichen unter Lupenbildkontrolle im Sinne einer modifizierten Ivor-Lewis-Resektion ausgeführt: zunächst wurde via querer Oberbauchlaparotomie die abdominelle Exploration und



Präparation samt radikaler systematischer Lymphadenektomie (entsprechend der Tumorlokalisation) durchgeführt. Anschließend wurden die Präparation des Hiatus ösophagei und die mediastinale Lymphadenektomie ausgeführt. Danach erfolgte die Magenschlauchbildung, sowie die proximale Magenresektion und distale Ösophagusresektion mit Hilfe mehrerer zum Teil hintereinander platzierter longitudinal schneidender Klammernahtgeräte. Vor dem schichtweisen Verschluss des Abdomens wurde eine Pyloroplastik durchgeführt, der Magenschlauch platziert, intraabdominelle und linksthorakale Drainagen, sowie eine Intestofix-Jejunal-Ernährungssonde eingelegt.

In Linksseitenlage erfolgte, im Anschluss an die rechtsseitige Thorakotomie zwischen der fünften und sechsten Rippe, die Fortführung der mediastinalen bzw. thorakalen radikalen Lymphadenektomie unter Einlungenventilation. Nach Festlegen der oberen Resektionsgrenze wurde der Ösophagus mittels Klammernahtgerät durchtrennt. Das en-bloc-Präparat, bestehend aus thorakalem und abdominalem Ösophagus, proximalem Magen und mediastinal sowie abdominell umgebendem Lymph- und Bindegewebe, inklusive der Lymphknoten, wurde an die Histologie abgegeben. Der obere Resektionsrand wurde via Schnellschnittuntersuchung auf Tumorfreiheit beurteilt.

Die Wiederherstellung der intestinalen Kontinuität erfolgte via End-Seit-Ösophagogastrostomie mittels Klammernahtgerät. Die Anastomose wurde auf Durchgängigkeit und Durchblutung kontrolliert und mit einem Pleuralappen bzw. einer Omentum-majus-Plastik bedeckt. Im Anschluss an eine weitere Drainageneinlage und dem schichtweisen Verschluss der Wunde erfolgte die Verlegung auf die Intensivstation der Klinik.

### **2.2.2 Postoperatives Prozedere und Verhalten im Falle von Komplikationen**

Postoperativ wurden die Patientinnen und Patienten zunächst auf der Intensivstation und anschließend, bei nicht mehr erforderlicherer mechanischer Beatmung oder Katecholamintherapie, auf der Intermediate Care Station des Hauses betreut. Nach weiterer Stabilisierung der Vitalparameter erfolgte die Verlegung auf die chirurgische Normalstation, wo die weitere Therapie fortgesetzt wurde. Regelmäßige Laborkontrollen (Blutbild, Gerinnungs-, Leber- und Nierenwerten, CRP-Wert und weitere) waren Standardvorgehen und wurden in der initialpostoperativen Phase täglich durchgeführt.

Bei Fieber, ansteigenden Entzündungswerten, auffälligen Drainagen oder anderen Hinweisen auf eine Komplikation wurde eine entsprechende Diagnostik initiiert: Ein Röntgen oder ein Computertomogramm (CT) des Thorax bei Verdacht auf eine Pneumonie, ein Elektrokardiogramm und ggf. eine Echokardiographie bei kardialen Auffälligkeiten und bei dem Verdacht auf eine Anastomoseninsuffizienz wurde niederschwellig ein CT des Thorax bzw. Abdomens und / oder eine Endoskopie eingeleitet.

Eine Anastomoseninsuffizienz wurde entweder CT-morphologisch via Kontrastmittelaustritt oder endoskopisch als Nahtdehiszenz mit oder ohne Abszess diagnostiziert.

Bei Nachweis einer Insuffizienz erfolgte, falls nicht bereits durchgeführt, eine endoskopische Abklärung. In derselben Sitzung war ggf. die Einlage eines Stents zum Abdecken der Insuffizienz, eine endoskopische Spülung der vorliegenden Wundhöhle oder auch die Einlage eines endoskopischen Vakuumschwamms (Endo-VAC) möglich. Häufig wurden in diesen Fällen anschließend regelmäßige Wechsel von Ösophagusstents, Vakuumschwämmen oder Wiederholungen von endoskopischen Spülungen durchgeführt. Falls ein Abszess vorlag, der nicht suffizient drainiert war, erfolgte ggf. eine interventionelle Drainageneinlage via Computertomographie. In einigen Fällen war eine Revisionsoperation erforderlich. Einige Patienten mit klinisch inapparenter Insuffizienz benötigten keine interventionelle Therapie und konnten lediglich engmaschig beobachtet und reevaluiert werden. Während des gesamten Krankenhausaufenthalts wurden, falls erforderlich, regelmäßige (ösophago-gastro-duodenoskopische) Kontrollen durchgeführt.

Wundinfektionen betrafen entweder die Laparotomie- oder Thorakotomiewunden und bezogen sich auf epifasziale Entzündungen oder Flüssigkeitsverhalte. In diesem Fall bestand die Behandlung aus einer lokalen Therapie, meist begleitet von einer systemischen antibiotischen Therapie.

Todesfolge wurde definiert als Tod innerhalb des stationären Aufenthaltes, unabhängig von dem zeitlichen Abstand zur Operation und unabhängig von der Todesursache.

### **2.3 Statistische Auswertung**

Die vorliegenden Daten wurden zunächst in einer Excel-Tabelle (Microsoft Excel für Mac Version 16.35) zusammengefasst und anschließend zur Darstellung und Beantwortung spezieller Fragestellungen in das Statistikprogramm SPSS (IBM SSPSS Statistics Version 26) übernommen.

Die Erfassung von Häufigkeiten, insbesondere zur Beschreibung des Patientenkollektivs (Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index (BMI), ASA-Klassifikation, Tumorstadium, neoadjuvante Therapie), erfolgte mittels deskriptiver Verfahren wie Minimum, Maximum, Median und Mittelwert. Stetige Variablen wurden gemäß gängigen Grenzwerten kategorisiert und in dichotome Variablen umgewandelt. Prozentzahlen wurden auf eine Dezimalstelle gerundet.

Es wurden Zusammenhänge zwischen den dokumentierten Variablen, wie z. B. dem Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz, ermittelt. Die Variablen wurden mittels Chi-Quadrat-Test und Exaktem Fisher-Test verglichen und ein Model für die Vorhersage einer Anastomoseninsuffizienz aufgestellt. Via receiver operating characteristics-Kurve (ROC-Kurve) konnten anschließend Grenzwerte bestimmt werden.

Die statistische Einordnung und Interpretation der Daten erfolgten nach allgemeingültigen statistischen Kriterien: p-Werte kleiner 5 % ( $p < 0,05$ ) wurden als signifikant gewertet.

## **3. Ergebnisse**

### **3.1 Patientenkollektiv**

#### **3.1.1 Geschlecht, Alter, BMI, ASA, Nikotinkonsum**

Das eingeschlossene Patientenkollektiv umfasst insgesamt 70 Patientinnen und Patienten, wovon 58 (82,8 %) männlich (♂) und 12 (17,1 %) weiblich (♀) waren. Die jüngste Person war am Operationstag 22 Jahre und die älteste Person war 76 Jahre alt, der Durchschnitt lag bei 59,3 Jahren. Ab einem Alter von 70 Jahren wurden die Patientinnen und Patienten gemäß Bergert et al. als fortgeschrittenen Alters gewertet, 12 Personen fielen in diese Altersklasse (37).

Der mediane BMI lag bei 25,5 Kilogramm pro Quadratmeter ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ), wobei der höchste bei  $40 \text{ kg}/\text{m}^2$  und der niedrigste bei  $17 \text{ kg}/\text{m}^2$  lag. Ein BMI unter  $20 \text{ kg}/\text{m}^2$  wurde gemäß Nuttall als Untergewicht und ein BMI über  $30 \text{ kg}/\text{m}^2$  als Adipositas gewertet (38). Zehn Personen waren untergewichtig, 42 Patientinnen bzw. Patienten lagen mit dem BMI zwischen  $20 \text{ kg}/\text{m}^2$  und  $30 \text{ kg}/\text{m}^2$  und galten somit als normalgewichtig; 18 Personen waren adipös.

Mehrheitlich bestand eine ASA-Klasse 2 oder 3, bei vier Personen betrug sie 4. Bei 23 Personen (32,8 %) war ein aktiver Nikotinkonsum bekannt.

#### **3.1.2 Komorbiditäten**

Bei 30 Patientinnen bzw. Patienten bestanden eine oder mehrere Begleiterkrankungen. Eine geschlechtsspezifische Aufschlüsselung ist Tabelle 1 zu entnehmen. Insgesamt waren sechzehn Personen (22,9 %) an COPD, acht Personen (11,4 %) an einer koronaren Herzkrankheit, eine Person an einer Subpulmonalstenose (bei Zustand nach Transposition der großen Gefäße) und zehn Personen (14,3 %) an Diabetes mellitus erkrankt. Von den Patienten mit COPD war ein Patient zusätzlich an einem Diabetes mellitus und ein weiterer Patient an einem Diabetes mellitus und einer KHK erkrankt. Dieser eine Patient war Raucher. Vierzig Patientinnen bzw. Patienten (57,1 %) hatten weder eine bekannte COPD, KHK oder Diabetes mellitus.

**Tabelle 1: Das Patientenkollektiv und seine Komorbiditäten**

<u>Patientenkollektiv</u>	<u>Gesamt</u> n (%)	<u>Männer</u> n (% von ♂)	<u>Frauen</u> n (% von ♀)
<u>Gesamt</u>	70 (100 %)	58 (100 %)	12 (100 %)
<u>Nikotinkonsum</u>			
Raucher	23 (32,9 %)	19 (32,8 %)	4 (33,3 %)
Nichtraucher	47 (67,1 %)	39 (67,2 %)	8 (66,7 %)
<u>ASA-Klassifikation</u>			
1	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
2	31 (44,3 %)	25 (43,1 %)	6 (50 %)
3	35 (50 %)	29 (50 %)	6 (50 %)
4	4 (5,7 %)	4 (6,9 %)	0 (0 %)
<u>Vorerkrankungen</u>			
Keine Vorerkrankung	40 (57,1 %)	31 (53,4 %)	9 (75 %)
Vorerkrankt	30 (42,9 %)	27 (46,6 %)	3 (25 %)
Vorerkrankt + Raucher	12 (17,1 %)	12 (20,7 %)	0 (0 %)
Keine COPD	54 (77,1 %)	42 (72,4 %)	12 (100 %)
COPD	16 (22,9 %)	16 (27,6 %)	0 (0 %)
COPD + Raucher	9 (12,9 %)	9 (15,5 %)	0 (0 %)
Kein Diabetes mellitus	60 (85,7 %)	48 (82,8 %)	12 (100 %)
Diabetes mellitus	10 (14,3 %)	10 (17,2 %)	0 (0 %)
Diabetes mellitus + Raucher	3 (4,3 %)	3 (5,2 %)	0 (0 %)
Keine KHK	62 (88,6 %)	53 (91,4 %)	9 (75 %)
KHK	8 (11,4 %)	5 (8,6 %)	3 (25 %)
KHK + Raucher	3 (4,3 %)	3 (5,2 %)	0 (0 %)

**Fortsetzung Tabelle 1: Das Patientenkollektiv und seine Komorbiditäten**

<u>Patientenkollektiv</u>	<u>Gesamt</u> n (%)	<u>Männer</u> n (% von ♂)	<u>Frauen</u> n (% von ♀)
<u>Vorerkrankungen</u>			
COPD + DM	2 (2,9 %)	2 (3,4 %)	0 (0 %)
COPD + DM + Raucher	1 (1,4 %)	1 (1,7 %)	0 (0 %)
COPD + KHK	1 (1,4 %)	1 (1,7 %)	0 (0 %)
COPD + KHK + Raucher	1 (1,4 %)	1 (1,7 %)	0 (0 %)
COPD + DM + KHK	1 (1,4 %)	1 (1,7 %)	0 (0 %)
COPD + DM + KHK + Raucher	1 (1,4 %)	1 (1,7 %)	0 (0 %)
DM + KHK	1 (1,4 %)	1 (1,7 %)	0 (0 %)
DM + KHK + Raucher	1 (1,4 %)	1 (1,7 %)	0 (0 %)

Das Gesamt-Serumbilirubin betrug zwischen 0,1 Milligramm pro Deziliter (mg/dl) und 1,6 mg/dl (Normwert: 0,1 mg/dl – 1,2 mg/dl), der Mittelwert betrug 0,4 mg/dl bei einer Standardabweichung (SD) von 0,277. Die Werte für Serumkreatinin lagen zwischen 0,6 mg/dl und 1,5 mg/dl (Normwert: 0,5 mg/dl – 1,0 mg/dl), im Mittel 0,93 mg/dl bei einer Standardabweichung von 0,203. Der INR-Wert lag zwischen 0,9 und 1,2 bei einem Mittelwert von 0,98 und einer Standardabweichung von 0,071.

### **3.1.3 Tumorhistologie und neoadjuvante Therapie**

Neunundvierzig Personen (70 %) wurden präoperativ einer neoadjuvante Therapie zugeführt. Bei einem Patienten handelte es sich um ein Tumorrezidiv. In Tabelle 2 werden die Daten zur neoadjuvanten Therapie geschlechtsspezifisch aufgeschlüsselt.

**Tabelle 2: Das Patientenkollektiv und die neoadjuvante Therapie**

<u>Patientenkollektiv</u>	<u>Gesamt</u> n (%)	<u>Männer</u> n (% von ♂)	<u>Frauen</u> n (% von ♀)
<u>Neoadjuvante Therapie</u>			
Nicht erfolgt	21 (30 %)	17 (29,3 %)	4 (33,3 %)
Erfolgt	49 (70 %)	41 (70,7 %)	8 (66,7 %)

Histopathologisch handelte es sich in 57 Fällen (81,4 %) um ein Adenokarzinom, bei sechs Personen (8,6 %) wurde ein Plattenepithelkarzinom und bei drei Personen ein Kollisionstumor bestehend aus Adeno- und Plattenepithelkarzinomanteilen diagnostiziert, ein Patient hatte ein Melanom. In der histopathologischen Untersuchung wurde in drei Fällen kein invasives Karzinom bzw. keine maligne Grunderkrankung nachgewiesen.

Diese Resektionen erfolgten zum einen aufgrund einer frischen Ulzeration mit Wandnekrose und Perforation, zum anderen aufgrund einer symptomatischen chronischen Entzündung, die konservativ nicht zu beheben war. Bei dem dritten Patienten war eine symptomatische narbige Stenose bekannt, die sich mit rezidivierenden krampfartigen Schmerzen und Dysphagie bemerkbar machte (drei Jahre zuvor war bei einem Ösophaguskarzinom im Frühstadium eine endoskopische Mukosaresektion erfolgt).

Bei drei der Adenokarzinom-, zwei der Plattenepithelkarzinom- und zwei der Kollisionstumorpatientinnen bzw. -patienten war nach erfolgter neoadjuvanter Therapie kein Tumor mehr nachweisbar, es lag ein ypT0 Stadium vor.

Zum Operationszeitpunkt bestand insbesondere bei den Patientinnen und Patienten mit Nachweis eines Adenokarzinoms ein fortgeschrittenes Tumorstadium, wie Tabelle 3 zu entnehmen ist.

**Tabelle 3: Lokale Tumorausdehnung (postoperativ)**

	<u>Gesamt</u>	<u>T0 / benigne</u>	<u>T1a</u>	<u>T1b</u>	<u>T2</u>	<u>T3</u>	<u>T4</u>
Adenokarzinom	57	3	8	9	7	30	0
Plattenepithelkarzinom	6	2	0	3	0	1	0
Kollisionstumor	3	2	1	0	0	0	0
Melanom	1	0	0	0	0	1	0
Benigne	3	3	-	-	-	-	-
Gesamt	70	10	9	12	7	32	0

### 3.2 Intraoperative Variablen

Die längste Operation dauerte 504 Minuten, die kürzeste 187 Minuten, im Median betrug die Operationsdauer 262 Minuten.

Bezüglich der perioperativen Volumensubstitution lagen Daten von 66 Patientinnen und Patienten vor. Es zeigte sich, dass zu Beginn des Untersuchungszeitraums (2010 bis 2013) deutlich mehr kolloidale Lösungen verabreicht wurden als zum Ende des Untersuchungszeitraums. Insgesamt erhielten die Patientinnen und Patienten intraoperativ und innerhalb der ersten 48 postoperativen Stunden 9,0 bis 26,5 Liter Flüssigkeit (kristalloid und kolloidal) intravenös zugeführt; im Mittel wurden 15 Liter infundiert.

### 3.3 Postoperative Morbidität

In der vorliegenden Studie traten bei 38 Personen (54,3 %) im postoperativen Verlauf, während des gesamten stationären Aufenthaltes, mindestens eine Komplikation auf. 15,7 % der Untersuchten zeigten einen oberflächlichen Wundinfekt, der gemäß modifizierter Clavien-Dindo-Klassifikation als Komplikation ersten Grades gewertet wurde. Bei 42,9 % trat mindestens eine Komplikation zweiten Grades und bei 27,1 % der Untersuchten mindestens eine Komplikation dritten Grades auf. In Tabelle 4 wird die Inzidenz postoperativer Komplikationen und ihre Einordnung in die Clavien-Dindo-Klassifikation weiter aufgeschlüsselt.



**Tabelle 4: Postoperative Komplikationen und Therapien**

<u>Postoperative Komplikationen und Therapien</u> (gemäß modifizierter Clavien-Dindo-Klassifikation)	<u>Patientenkollektiv</u> n (%)
<u>Gesamt</u>	38 (54,3 %)
<u>Grad I:</u>	
Wundinfekt	11 (15,7 %)
<u>Grad II:</u>	
Gesamt	30 (42,9 %)
Vorhofflimmern (tachykard übergeleitet)	9 (12,9 %)
Lungenarterienembolie / Thrombose	6 (8,6 %)
Pneumonie	24 (34,3 %)
<u>Grad III</u>	
Gesamt	19 (27,1 %)
<u>Grad IIIa:</u>	
Gesamt	15 (21,4 %)
Abszess	14 (20 %)
Drainageeinlage	9 (12,9 %)
<u>Grad IIIb:</u>	
Gesamt	13 (18,6 %)
Nachblutung	4 (5,7 %)
Revisionsoperation	11 (15,7 %)
<u>Grad IV:</u>	
Gesamt	0 (0 %)
<u>Grad V:</u>	
Tod	6 (8,6 %)

### 3.3.1 Die Anastomoseninsuffizienz

Fünfzehn Personen (21,4 %) erlitten eine Anastomoseninsuffizienz; hierunter befanden sich zwei Frauen (16,7 % der operierten Frauen) und dreizehn Männer (22,4 % der operierten Männer). Die Diagnose wurde zwischen dem 4. und dem 20. postoperativen Tag gestellt. Der mittlere Zeitpunkt des Auftretens war an Tag 10,4 ± 4,1. In neun Fällen (60 %) erfolgte die Diagnosestellung vor Tag 13, in fünf Fällen an Tag 13 (33,3 %) und bei einem Patienten nach Tag 13 (6,7 %).

Die Häufigkeit einer Anastomoseninsuffizienz wird in Tabelle 5 für das Patientenkollektiv dargestellt. In Tabelle 6 lassen sich darüber hinaus die präoperativen Laborparameter in Bezug auf Anastomoseninsuffizienzen entnehmen.

**Tabelle 5: Das Patientenkollektiv aufgeschlüsselt auf das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz (AI)**

<u>Patientenkollektiv</u>	<u>Fälle mit</u> <u>Anastomoseninsuffizienz</u> n (% von AI)	<u>Fälle ohne</u> <u>Anastomoseninsuffizienz</u> n (% von keine AI)
<u>Gesamt</u>	15 (100 %)	55 (100 %)
<u>Geschlecht</u>		
Weiblich	2 (13,3 %)	10 (18,2 %)
Männlich	13 (86,7 %)	45 (81,8 %)
<u>Nikotinkonsum</u>		
Raucher	5 (33,3 %)	18 (32,7 %)
Nichtraucher	10 (66,7 %)	37 (67,3 %)
<u>ASA-Klassifikation</u>		
1	0 (0 %)	0 (0 %)
2	7 (46,7 %)	24 (43,6 %)
3	7 (46,7 %)	28 (50,9 %)
4	1 (6,7 %)	3 (5,5 %)

**Fortsetzung Tabelle 5: Das Patientenkollektiv aufgeschlüsselt auf das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz (AI)**

<u>Patientenkollektiv</u>	<u>Fälle mit</u> <u>Anastomoseninsuffizienz</u> n (% von AI)	<u>Fälle ohne</u> <u>Anastomoseninsuffizienz</u> n (% von keine AI)
<u>Vorerkrankungen</u>		
Keine Vorerkrankung	8 (53,3 %)	32 (58,2 %)
Vorerkrankt	7 (46,7 %)	23 (41,8 %)
Keine COPD	9 (60 %)	45 (81,8 %)
COPD	6 (40 %)	10 (18,2 %)
Kein Diabetes mellitus	13 (86,7 %)	47 (85,5 %)
Diabetes mellitus	2 (13,3 %)	8 (14,5 %)
Keine KHK	12 (80 %)	50 (90,9 %)
KHK	3 (20 %)	5 (9,1 %)
<u>Neoadjuvante Therapie</u>		
Nicht erfolgt	3 (20 %)	18 (32,7 %)
Erfolgt	12 (80 %)	37 (67,3 %)

**Tabelle 6: Präoperative Laborwerte und das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz**

		<u>Patienten-</u> <u>kollektiv</u>	<u>Mittelwert</u>	<u>Standardfehler</u> <u>des Mittelwertes</u>
<u>Kreatinin</u>	Anastomoseninsuffizienz	15	0,953	0,0542
(mg/dl)	Keine Anastomoseninsuffizienz	55	0,922	0,0273
<u>Bilirubin</u>	Anastomoseninsuffizienz	15	0,460	0,0716
(mg/dl)	Keine Anastomoseninsuffizienz	55	0,384	0,0373
<u>INR</u>	Anastomoseninsuffizienz	15	1,013	0,0165
	Keine Anastomoseninsuffizienz	55	0,965	0,0094

### 3.3.2 Therapie der Anastomoseninsuffizienz

Eine Auflistung der postoperativen Komplikationen und ihrer Therapien, eingeordnet in die Clavien-Dindo-Klassifikation und aufgeschlüsselt auf das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz, ist Tabelle 7 zu entnehmen.

Insgesamt zehn Personen (66,7 % der Insuffizienzen) wurden mittels endoskopischer Stentimplantation therapiert, wovon drei ausschließlich via Stentimplantation behandelt wurden. In Summe erhielten acht (53,3 % der Insuffizienz-) Patientinnen bzw. Patienten eine endoskopische Vakuumschwamm-Therapie, wobei zwei Personen ausschließlich einer Endo-Vakuumpumpentherapie und drei Personen einer Kombination aus Stentimplantation und Endo-VAC-Therapie zugeführt wurden. In acht Fällen (53,3 % der Insuffizienzen) wurden die Erkrankten erfolgreich ausschließlich endoskopisch interventionell behandelt. In sechs Fällen (40 % der Insuffizienzen) war eine Revisionsoperation erforderlich. Einer dieser Patienten wurde unmittelbar postoperativ einer chirurgischen Revision zugeführt. Bei einem anderen Patienten war zuvor eine Mono-Stenttherapie und bei drei weiteren Patienten erfolglos eine Stentimplantation samt anschließender Endo-VAC-Therapie versucht worden. Zwei Patienten (13,3 %) wurden engmaschig überwacht und erforderten keine interventionelle Therapie, die Insuffizienz verheilte „spontan“.

Zehn Personen des untersuchten Kollektivs, die eine Anastomoseninsuffizienz entwickelt hatten, wurden endoskopischen Therapien zugeführt, aufgrund der geringen Fallzahl in den Subgruppen (maximal drei Patienten), erfolgte keine weitere Auswertung.

**Tabelle 7: Postoperative Komplikationen und Therapien aufgeschlüsselt auf das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz (AI)**

<u>Postoperative Komplikationen und Therapien (gemäß modifizierter Clavien- Dindo-Klassifikation)</u>	<u>Fälle mit Anastomoseninsuffizienz n (% von AI)</u>	<u>Fälle ohne Anastomoseninsuffizienz n (% von keine AI)</u>
<u>Komplikationen gesamt</u>	15 (100 %)	23 (40 %)
<u>Grad I:</u>		
Wundinfekt	3 (20 %)	8 (14,5 %)
<u>Grad II:</u>		
Gesamt	11 (73,3 %)	19 (34,5 %)
Vorhofflimmern	4 (26,6 %)	5 (9,1 %)
Lungenembolie / Thrombose	3 (20 %)	3 (5,5 %)
Pneumonie	9 (60 %)	15 (27,3 %)
<u>Grad III</u>		
Gesamt	13 (86,7 %)	6 (3,3 %)
<u>Grad IIIa:</u>		
Gesamt	13 (86,7 %)	2 (3,6 %)
Abszess	12 (80 %)	2 (3,6 %)
Drainageeinlage	7 (46,7 %)	2 (3,6 %)
<u>Grad IIIb:</u>		
Gesamt	7 (46,7 %)	6 (10,9 %)
Nachblutung	1 (6,7 %)	3 (5,5 %)
Revisionsoperation	6 (40 %)	5 (9,1 %)
<u>Grad IV:</u>	0 (0 %)	0 (0 %)
<u>Grad V:</u>		
Tod	5 (33,3 %)	1 (1,8 %)

### 3.4 Postoperative Mortalität

Sechs Personen (8,6 %) verstarben nach der Ösophagektomie, wovon drei (4,3 % der Grundgesamtheit) innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage verstarben (vgl. Tabelle 8). Die Mortalität in der Insuffizienz-Subgruppe lag bei 33,3 %, wobei der Tod zwischen dem 9. und dem 192. postoperativen Tag eintrat.

**Tabelle 8: Postoperative Mortalität aufgeschlüsselt auf das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz (AI)**

<u>Mortalität</u>	<u>Patientenkollektiv Gesamt</u> n (%)	<u>Fälle mit AI</u> n (% an AI)	<u>Fälle ohne AI</u> n (% an keine AI)
im Krankenhaus	6 (8,6 %)	5 (33,3 %)	1 (1,8 %)
innerhalb 30 Tagen postoperativ	3 (4,3 %)	3 (20 %)	0 (0 %)

### 3.5 CRP-Verlauf

Der CRP-Peak fand zwischen dem ersten und siebten postoperativen Tag statt, wobei der Mittelwert insgesamt bei Tag 3,3 (SD  $\pm$  1,665) und 20,59 mg/dl (SD  $\pm$  9,806) lag (Normwert: < 0,5 mg/dl).

### 3.6 Auswertung: Patientenkollektiv

#### 3.6.1 Auswertung: Geschlecht

Die Hälfte der Patientinnen wurde in ASA-Klasse 2 eingeordnet, die andere Hälfte in Klasse 3. Lediglich bei drei Patientinnen bestand eine begleitende KHK, die übrigen Patientinnen waren ohne Begleiterkrankungen, sodass zusammengefasst die Frauen insgesamt weniger Komorbiditäten aufwiesen, jedoch häufiger an einer koronaren Herzerkrankung litten als die männliche Vergleichsgruppe. Das Geschlecht als Risikofaktor für eine Anastomoseninsuffizienz konnte im untersuchten Kollektiv nicht belegt werden ( $p = 1,000$ ).

Insgesamt wurden 12 Frauen (17 %) und 58 Männer (83 %) in die Studie aufgenommen. Aufgrund der geringen Fallzahlen erfolgte keine weitergehende Analyse.

### 3.6.2 Auswertung: BMI

Bei einem BMI < 20 kg/m<sup>2</sup> bestand ein signifikant erhöhtes Risiko einen Wundinfekt auszubilden ( $\chi^2(1) = 5,195$ ;  $p = 0,044$ ) und postoperativ nach Ösophagektomie zu versterben ( $\chi^2(1) = 6,836$ ;  $p = 0,034$ ) (vgl. Tabelle 9). Aufgrund der geringen Fallzahlen und der damit verbundenen unsicheren Aussage, wurde keine weitere Analyse zur Bestimmung eines Grenzwertes durchgeführt.

Für adipöse Patienten (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>) wurde keine erhöhte postoperative Morbidität nachgewiesen (vgl. Tabelle 9).

**Tabelle 9: Der BMI ist kein Risikofaktor für eine Anastomoseninsuffizienz, aber für einen postoperativen Wundinfekt und eine erhöhte Mortalität (einschließlich Signifikanzwerten)**

	<u>BMI &lt; 20 kg/m<sup>2</sup></u>		<u>BMI 20 – 30 kg/m<sup>2</sup></u>		<u>BMI &gt; 30 kg/m<sup>2</sup></u>	
	n	p-Wert	n	p-Wert	n	p-Wert
Gesamt	10		42		18	
Komplikation	5	1,000	24	0,628	9	0,786
Wundinfekt	4	<b>0,044</b>	6	0,745	1	0,267
Anastomoseninsuffizienz	3	0,437	7	0,252	5	0,510
Nachblutung	0	1,000	2	1,000	2	0,271
Pneumonie	5	0,294	15	0,802	4	0,259
Kardiovask. Ereignis	1	1,000	6	0,732	2	1,000
Tod	3	<b>0,034</b>	2	0,209	1	1,000



### 3.6.3 Auswertung: Nikotinkonsum

Raucher hatten ein signifikant höheres Risiko postoperativ eine Wundheilungsstörung zu entwickeln ( $\chi^2(1) = 5,604$ ;  $p = 0,032$ ) oder zu versterben ( $\chi^2(1) = 7,579$ ,  $p = 0,013$ ) (vgl. Tabelle 10).

**Tabelle 10: Nikotinkonsum ist kein Risikofaktor für eine Anastomoseninsuffizienz, aber für einen postoperativen Wundinfekt und eine erhöhte Mortalität (einschließlich Signifikanzwerten)**

	<u>Raucher</u>	<u>Nichtraucher</u>	p-Wert
	n	n	
Gesamt	23	47	
Komplikation	14	24	0,458
Wundinfekt	7	4	<b>0,032</b>
Anastomoseninsuffizienz	5	10	1,000
Nachblutung	0	4	0,295
Pneumonie	10	14	0,292
Kardiovask. Ereignis	4	5	0,463
Tod	5	1	<b>0,013</b>

### 3.6.4 Auswertung: Diabetes mellitus

Es wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen einem Diabetes mellitus und einer postoperativen Nachblutung gezeigt ( $\chi^2(1) = 12,771$ ,  $p = 0,008$ ) (vgl. Tabelle 11).

**Tabelle 11: Diabetes mellitus ist kein Risikofaktor für eine Anastomoseninsuffizienz, aber für eine postoperative Nachblutung (einschließlich Signifikanzwerten)**

	<u>Diabetiker</u>	<u>Kein Diabetiker</u>	p-Wert
	n	n	
Gesamt	10	60	
Komplikation	6	32	0,745
Wundinfekt	3	8	0,186
Anastomoseninsuffizienz	2	13	1,000
Nachblutung	3	1	<b>0,008</b>
Pneumonie	4	20	0,727
Kardiovask. Ereignis	1	8	1,000
Tod	1	5	1,000

### **3.6.5 Auswertung: Alter, ASA, COPD, KHK, präoperative Laborparameter**

Gemäß Korrelationsanalyse ließ sich im untersuchten Kollektiv jeweils kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz und einem fortgeschrittenen Alter am Operationstag (vgl. Tabelle 12), der Einstufung in die ASA-Klassifikation (vgl. Tabelle 13), oder dem Vorliegen einer COPD oder KHK belegen (vgl. Tabelle 12). Die Untersuchung der präoperativ erfassten Laborwerte erbrachte ebenfalls keinen signifikanten Risikofaktor für eine erhöhte postoperative Morbidität, Mortalität oder insbesondere das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz.

**Tabelle 12: Alter, COPD und KHK sind keine Risikofaktoren für eine Anastomoseninsuffizienz oder erhöhte postoperative Morbidität / Mortalität (einschließlich Signifikanzwerten)**

	<u>Alter &gt; 70 Jahre</u>		<u>COPD</u>		<u>KHK</u>	
	n	p-Wert	n	p-Wert	n	p-Wert
Gesamt	12		16		8	
Komplikation	8	0,526	12	0,086	3	0,455
Wundinfekt	2	1,000	3	0,705	1	1,000
Anastomoseninsuffizienz	2	1,000	6	0,091	3	0,355
Nachblutung	1	0,537	1	1,000	0	1,000
Pneumonie	5	0,739	8	0,147	1	0,249
Kardiovask. Ereignis	1	1,000	3	0,417	2	0,272
Tod	1	1,000	2	0,614	2	0,136

**Tabelle 13: Eine höhere ASA-Klassifikation ist kein Risikofaktor für eine Anastomoseninsuffizienz oder erhöhte postoperative Morbidität / Mortalität (einschließlich Signifikanzwerten)**

	<u>ASA 1</u>		<u>ASA 2</u>		<u>ASA 3</u>		<u>ASA 4</u>	
	n	p-Wert	n	p-Wert	n	p-Wert	n	p-Wert
Gesamt	0		31		35		4	
Komplikation	-		17	1,000	18	0,811	3	0,620
Wundinfekt	-		5	1,000	4	0,513	2	0,114
Anastomoseninsuffizienz	-		7	1,000	7	1,000	1	1,000
Nachblutung	-		1	0,624	3	0,614	0	1,000
Pneumonie	-		11	1,000	10	0,450	3	0,113
Kardiovask. Ereignis	-		4	1,000	5	1,000	0	1,000
Tod	-		2	0,687	3	1,000	1	0,307

### **3.6.6 Auswertung: Tumorhistologie / neoadjuvante Therapie**

Auf eine Auswertung der Tumorhistologie als Risikofaktor für einen komplikativen postoperativen Verlauf, bzw. das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz oder einzelner Komplikationen wurde aufgrund der geringen Fallzahlen (z. B. sechs Personen mit einem Plattenepithelkarzinom) verzichtet.

Im vorliegenden Kollektiv konnte kein Zusammenhang zwischen einer neoadjuvanten Therapie und postoperativen Komplikationen nachgewiesen werden.

### **3.7 Auswertung: Intraoperative Variablen**

Es musste festgestellt werden, dass die Dokumentation des Blutverlusts nur unzureichend und die Dokumentation der Transfusionen nicht einheitlich durchgeführt wurde, sodass die Variablen nicht sinnvoll weiter untersucht werden konnten.

Die Operationsdauer stellte im untersuchten Kollektiv keinen Risikofaktor für eine erhöhte Morbidität, Mortalität oder das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz dar.

### **3.8 Auswertung: Postoperative Morbidität**

Die Insuffizienz-Subgruppe bildete häufiger einen subcutanen oder intraabdominellen Abszess als die Gesamt- bzw. die Nicht-Insuffizienz-Subgruppe aus (80 % versus (vs.) 20 % vs. 3,6 %). Außerdem war eine interventionelle Drainageeinlage häufiger erforderlich (46,7 % vs. 12,9 % vs. 3,6 %). Festzustellen ist darüber hinaus, dass die Insuffizienz-Subgruppe häufiger ein kardiovaskuläres Ereignis im Sinne eines tachykard übergeleiteten Vorhofflimmerns (26,6 % vs. 12,9 % vs. 9,1 %) oder einer Lungenarterienembolie bzw. einer Thrombose erlitt (20 % vs. 8,6 % vs. 5,5 %) und häufiger einen Wundinfekt ausbildete (20 % vs. 15,7 % vs. 14,5 %), ein signifikanter Zusammenhang wurde jedoch nicht gezeigt.

In dem untersuchten Kollektiv wurde eine signifikante Korrelation zwischen dem postoperativen Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz und dem postoperativen Auftreten einer Pneumonie festgestellt ( $\chi^2(1) = 5,603$ ;  $p = 0,018$ ). Ebenso bestand für die untersuchte Gruppe ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines Wundinfekts und einer Pneumonie ( $\chi^2(1) = 4,990$ ;  $p = 0,038$ ) (vgl. Tabelle 14).

**Tabelle 14: Korrelationen zwischen postoperativen Komplikationen und erhöhter Morbidität / Mortalität (einschließlich Signifikanzwerten)**

	<u>Fälle mit Wundinfekt</u>		<u>Fälle mit AI</u>		<u>Fälle mit Nachblutung</u>		<u>Fälle mit Pneumonie</u>		<u>Fälle mit kardiovask. Ereignis</u>	
	n	p-Wert	n	p-Wert	n	p-Wert	n	p-Wert	n	p-Wert
Gesamt	11		15		4		24		9	
Wundinfekt	/	/	3	0,691	0	1,000	7	<b>0,038</b>	1	1,000
AI	3	0,691	/	/	1	1,000	9	<b>0,018</b>	4	0,091
Nachblutung	0	1,000	1	1,000	/	/	2	0,603	1	0,431
Pneumonie	7	<b>0,038</b>	9	<b>0,018</b>	2	0,603	/	/	5	0,257
Kardiovask. Ereignis	1	1,000	4	0,091	1	0,431	5	0,257	/	/

### 3.9 Auswertung: Postoperative Mortalität

Fünf Personen bei denen eine Anastomoseninsuffizienz diagnostiziert wurde, verstarben, wovon drei innerhalb der ersten 30 Tage verstarben. Aus der Gruppe der Patientinnen und Patienten ohne Insuffizienz verstarb keine Person innerhalb der ersten 30 Tage; ein Patient aus dieser Subgruppe verstarb nach mehr als 30 Tagen an einer Lungenarterienembolie mit begleitender Pneumonie.

Statistisch wurde eine Signifikanz zwischen dem Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz und dem postoperativen Versterben festgestellt ( $\chi^2(1) = 14,937$ ;  $p = 0,001$ ) (vgl. Tabelle 15). Darüber hinaus bestand für die untersuchte Gesamtheit ein signifikanter Zusammenhang jeweils zwischen einem letalen Verlauf und einem postoperativen Wundinfekt ( $\chi^2(1) = 5,824$ ;  $p = 0,045$ ), sowie zwischen einem letalen Verlauf und einer postoperativen kardiovaskulären Komplikation ( $\chi^2(1) = 16,959$ ;  $p = 0,002$ ) (vgl. Tabelle 15).

**Tabelle 15: Korrelationen zwischen postoperativen Komplikationen und erhöhter Mortalität (einschließlich Signifikanzwerten)**

	<u>Fälle mit Wundinfekt</u>		<u>Fälle mit AI</u>		<u>Fälle mit Nachblutung</u>		<u>Fälle mit Pneumonie</u>		<u>Fälle mit kardiovaskulärem Ereignis</u>	
	n	p-Wert	n	p-Wert	n	p-Wert	n	p-Wert	n	p-Wert
Tod	3	<b>0,045</b>	5	<b>0.001</b>	0	1,000	4	0,171	4	<b>0,002</b>

### 3.10 Auswertung: CRP-Verlauf

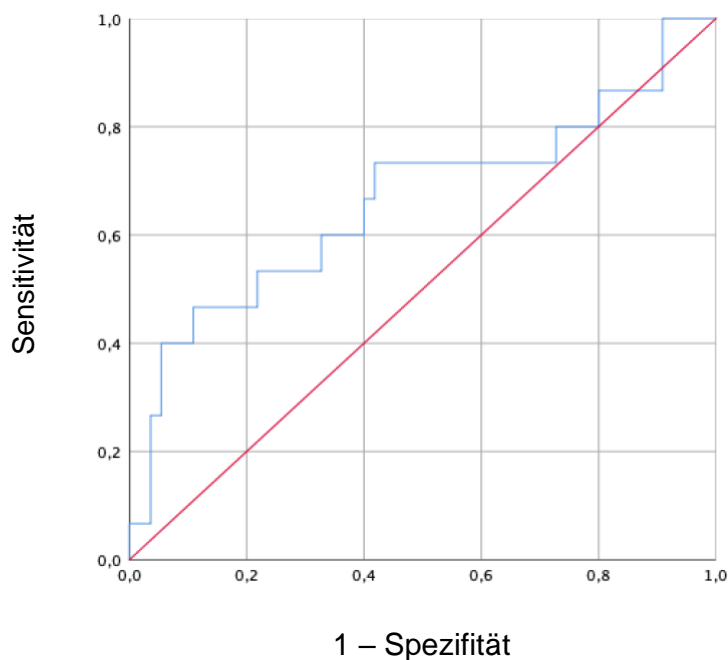
In der Insuffizienz-Subgruppe lag der Mittelwert für die Höhe des CRP-Peaks bei 25,4 mg/dl (SD ± 11,897) und in der Nicht-Insuffizienz-Subgruppe bei 19,3 mg/dl (SD ± 8,833). Bezugnehmend auf die Höhe des CRP-Peak-Werts lässt sich ein Korrelationskoeffizient von 0,258 (p = 0,031) bestimmen (vgl. Tabelle 16).

Der CRP-Peak fand in der Insuffizienz-Subgruppe im Mittel an Tag 4,3 (SD ± 2,120) und in der Nicht-Insuffizienz-Subgruppe an Tag 3,04 (SD ± 1,431) statt. Bezogen auf den Tag des CRP-Peaks zeigt sich ein Korrelationskoeffizient von 0,304 (p = 0,01) (vgl. Tabelle 16).

**Tabelle 16: Vergleich des CRP-Peaks (Wert und Tag) bezogen auf Fälle mit Anastomoseninsuffizienz und ohne Anastomoseninsuffizienz**

	<u>Fälle mit AI</u> (Mittelwert ± SD)	<u>Fälle ohne AI</u> (Mittelwert ± SD)	p-Wert
CRP-Peak-Wert	25,4 ± 11,897	19,3 mg/dl ± 8,833	<b>0,031</b>
CRP-Peak-Tag	4,3 ± 2,120	3,04 ± 1,431	<b>0,01</b>

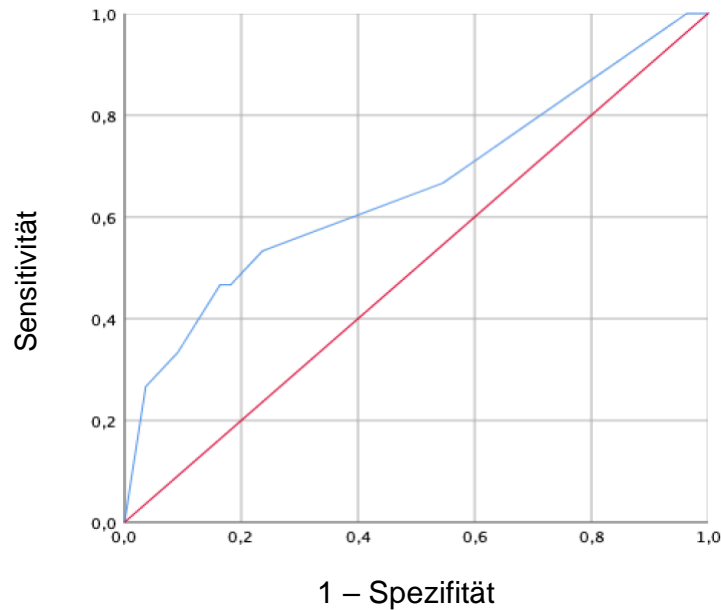
Mit Hilfe von Receiver Operating Characteristics und dem daraus resultierenden Youden-Index konnten Cut-off-Werte für die Höhe des CRP-Peaks und den Tag des CRP-Peaks ermittelt werden (vgl. Abbildung 2 und Abbildung 3).



**Abbildung 2: ROC-Kurve für die Höhe des Werts des CRP-Peaks**  
 (Area under the curve 0,664; Standardfehler 0,090; 95 %-Konfidenzintervall 0,487 - 0,841;  
 Cut-off 29,75 mg/dl; Youden-Index 0,358; Sensitivität 0,467; Spezifität 0,891;  
 positive predictive value 0,538; negative predictive value 0,860)

Die Fläche unter der Kurve für die Höhe des CRP-Peak-Werts beträgt 0,664, der Standardfehler (unter der nichtparametrischen Annahme) beträgt 0,090 und die Grenzen des asymptotischen 95 %-Konfidenzintervalls liegen bei 0,487 bzw. 0,841.

Die Höhe des CRP-Cut-off-Werts für den Peak lag bei 29,75 mg/dl (Youden-Index 0,358; Sensitivität 0,467; Spezifität 0,891). Der positive predictive value liegt bei 0,538 und der negative predictive value bei 0,860. Details können Abbildung 2 und Tabelle 17 entnommen werden.



**Abbildung 3: ROC-Kurve für den Tag des CRP-Peaks**  
 (Area under the curve 0,656; Standardfehler 0,089; 95 %-Konfidenzintervall 0,483 - 0,830;  
 Cut-off 4,65; Youden-Index 0,303; Sensitivität 0,467; Spezifität 0,836;  
 positive predictive value 0,438; negative predictive value 0,852)

Die Fläche unter der Kurve für den Tag des CRP-Peaks liegt bei 0,656, der Standardfehler beträgt 0,089 (unter der nichtparametrischen Annahme). Die Grenzen des asymptotischen 95 %-Konfidenzintervalls liegen bei 0,483 bzw. 0,830.

Der Cut-off-Tag lag bei 4,65 (Youden-Index 0,303; Sensitivität 0,467; Spezifität 0,836). Der positive predictive value liegt bei 0,438, der negative predictive value bei 0,852; weitere Details sind in Abbildung 3 und Tabelle 17 aufgeführt.



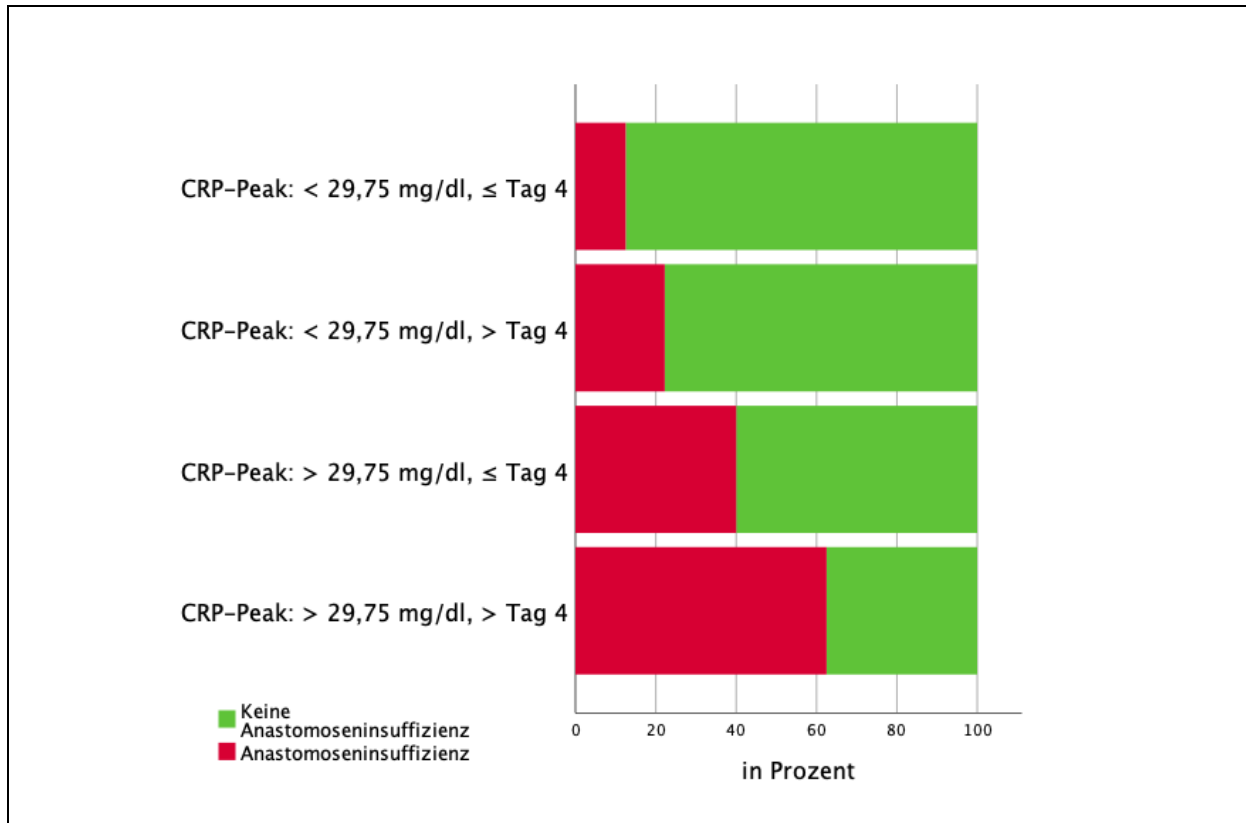
**Tabelle 17: Weitergehende Informationen zu den ROC-Kurven aus Abb. 2 und 3**

	<u>CRP-Peak-Wert</u>	<u>CRP-Peak Tag</u>
Area under the curve	0,664	0,656
Standardfehler	0,090	0,089
95%-Konfidenzintervall	0,487 – 0,841	0,483 – 0,830
Cut-off-Wert	29,75 mg/dl	Tag 4,65
Youden-Index	0,358	0,303
Sensitivität	0,467	0,467
Spezifität	0,891	0,836
Positive predictive value	0,538	0,438
Negative predictive value	0,860	0,852

Ein erhöhtes Risiko für eine Anastomoseninsuffizienz bestand, sobald der CRP-Peak nach Tag vier auftrat und / oder der Wert größer als 29,75 mg/dl war. Beziehungsweise konnte insbesondere mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Anastomoseninsuffizienz ausgeschlossen werden, falls der CRP-Peak unter 29,75 mg/dl bzw. vor Tag fünf lag. Fand der CRP-Peak nach Tag vier statt und lag der Wert über 29,75 mg/dl, bestand zu über 60 % das Risiko einer Anastomoseninsuffizienz, im Gegensatz zu einem Insuffizienzrisiko von 12,5 % im Falle eines Peaks vor Tag fünf und unter 29,75 mg/dl (wie in Tabelle 18 und Abbildung 4 dargestellt).

**Tabelle 18: Korrelation zwischen dem Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz und dem CRP-Peak-Tag und der Höhe des CRP-Peak-Werts**

	<u>Fälle gesamt</u> n (% von gesamt)	<u>Fälle mit</u> <u>Anastomoseninsuffizienz</u>	<u>Prozent Fälle mit</u> <u>Anastomoseninsuffizienz</u> <u>an Gesamtheit</u>
Grundgesamtheit	70 (100 %)	15	21,4 %
CRP < 29,75 mg/dl Tag ≤ 4	48 (68,6 %)	6	12,5 %
CRP < 29,75 mg Tag > 4	9 (12,9 %)	2	22,2 %
CRP > 29,75 mg/dl Tag ≤ 4	5 (7,1 %)	2	40 %
CRP > 29,75 mg/dl Tag > 4	8 (11,4 %)	5	62,5 %



**Abbildung 4: Korrelation zwischen der Höhe des CRP-Peak-Werts bzw. dem CRP-Peak-Tag und dem Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz**

Abschließend wurden die zunächst polytomen Variablen in dichotome Variablen umgewandelt (größer bzw. kleiner des Cut-offs) und einem Chi-Quadrat-Test zugeführt. Für den CRP-Wert wurde eine zweiseitige Signifikanz von 0,004 und für den Tag eine Signifikanz von 0,039 errechnet.

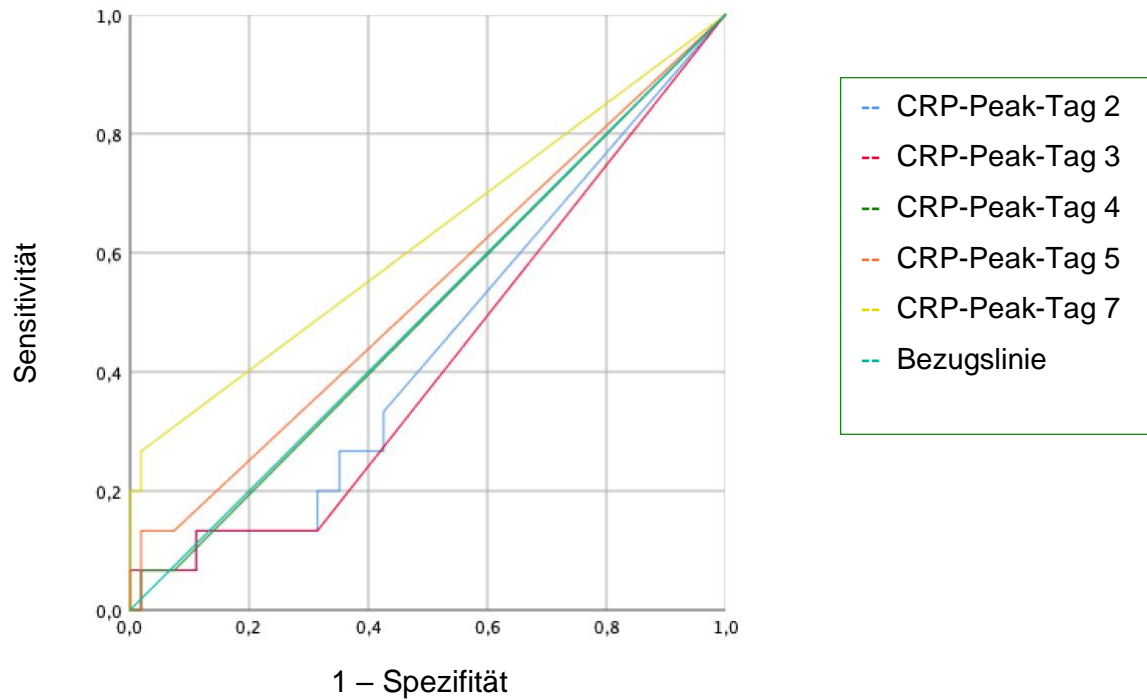
Um eine Kombination von CRP-Peak-Tag und -Wert in einer ROC-Analyse zu ermöglichen, wurde für jeden Peak-Tag eine ROC-Kurve auf Basis der entsprechenden Peak-Werte angestrebt.

In Tabelle 19 wird zunächst die Zahl der Personen pro CRP-Peak-Tag aufgeschlüsselt.

**Tabelle 19: Patientenanzahl aufgeschlüsselt auf den Tag des CRP-Peaks**

	<u>Fälle gesamt</u>	<u>Fälle mit</u> <u>Anastomoseninsuffizienz</u>
CRP-Peak an Tag 1	2	0
CRP-Peak an Tag 2	28	5
CRP-Peak an Tag 3	19	2
CRP-Peak an Tag 4	5	1
CRP-Peak an Tag 5	6	2
CRP-Peak an Tag 6	4	1
CRP-Peak an Tag 7	6	4

Für die weitergehende ROC-Analyse wurden Tag 1 und Tag 6 aufgrund der sehr geringen Stichprobengröße von weniger als fünf Personen pro „Peak-Tag“ ausgeschlossen. Anschließend wurden in einer Graphik ROC-Kurven für die CRP-Peak-Tage 2, 3, 4, 5 und 7 erstellt (vgl. Abbildung 5).



**Abbildung 5: ROC-Kurven aufgeschlüsselt auf den jeweiligen postoperativen Tag des CRP-Peaks.**

Aufgrund der geringen Stichprobengrößen besteht eine eingeschränkte Aussagekraft. Der Kurve ist jedoch zu entnehmen, dass sich die Kurve für den Fall eines späteren CRP-Peaks von der diagonalen Bezugslinie weiter nach links entfernt. Auf eine weitergehende Analyse wurde aufgrund der geringen Fallzahlen verzichtet.

## 4. Diskussion

Die klinische Relevanz des Ösophaguskarzinoms ist in den vergangenen Jahrzehnten exorbitant gestiegen (5). Es ist eine aggressive Erkrankung, die mit und ohne Behandlung bis heute eine hohe Morbidität und Mortalität aufweist (10). Eine erfolgreiche Diagnostik und Therapie des Ösophaguskarzinoms gründet in den meisten Fällen auf eine gute interdisziplinäre Zusammenarbeit: im Besonderen zwischen Gastroenterologie, Viszeralchirurgie und / oder Thoraxchirurgie, internistischer Onkologie, Strahlentherapie, Radiologie und weiteren Fachrichtungen, wobei insbesondere die chirurgische Therapie häufig den Schlüssel zum Erfolg im Sinne der Heilung darstellt (5, 9). Trotz der immensen Verbesserungen des Gesundheitssystems und der Therapieoptionen in den letzten Jahrzehnten, bleibt die Ösophagektomie mit relativ hohen Morbiditäts- und Mortalitätsraten ein umfangreicher und komplikationsreicher Eingriff (16). Es besteht der Eindruck, dass neben den Verbesserungen der chirurgischen Techniken zusehends perioperative Faktoren wesentlichen Einfluss auf das postoperative Outcome gewinnen.

### 4.1 Patientenkollektiv

In der vorliegenden Arbeit wurde sowohl mit 82,8 % die männliche Dominanz unter Ösophaguskarzinomkranken, als auch der Wandel vom früher dominanten Plattenepithelkarzinom hin zum aktuell vorherrschenden Adenokarzinom (81,4 %) bestätigt (3, 5, 16, 35). Das Alter zum Operationszeitpunkt lag mit 59,3 Jahren in der vorliegenden Arbeit leicht unter dem in der Literatur angegebenen durchschnittlichen Erkrankungsalter (3). Möglicherweise ist diese Tatsache darauf zurückzuführen, dass in die vorliegende Untersuchung neben Personen mit Ösophaguskarzinom auch Personen mit anderen Erkrankungen eingeschlossen wurden.

Im untersuchten Patientenkollektiv bestand, konkordant zu den Ergebnissen von Rutegard et al. und Van Daele et al., kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und dem Auftreten einer Anastomosensuffizienz (35, 39). Aufgrund der geringen Grundgesamtheit von nur zwölf Frauen erfolgte keine Differenzierung der postoperativen Komplikationen oder der Risikofaktoren bezüglich des Geschlechts.

Einige Studien benennen ein fortgeschrittenes Alter zum Operationszeitpunkt als Risikofaktor einer erhöhten Morbidität, einer Anastomoseninsuffizienz oder einer erhöhten Mortalität nach Ösophagektomie (25, 40, 41). In der vorliegenden Arbeit stellte ein fortgeschrittenes Lebensalter zum Operationszeitpunkt kein Risiko für eine erhöhte Morbidität, Mortalität oder das Ausbilden einer Anastomoseninsuffizienz dar, vergleichbar zu den Daten von van Daele et al. und anderer Studien (23, 35, 42). Das Patientenalter allein gibt keine ausreichende Information über eine erhöhte Risikokonstellation, die Patientin bzw. der Patient ist im Gesamtkontext samt Allgemeinzustand, Tumorstadium und Komorbiditäten zu betrachten. Das Lebensalter sollte per se kein limitierender Faktor hinsichtlich der Therapie eines Ösophaguskarzinoms sein.

Kassis et al. benennen einen von der Norm abweichenden BMI als Risikofaktor für das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz (33). In der Literatur wird einerseits ein zu geringer BMI ( $< 20 \text{ kg/m}^2$ ), der mutmaßlich mit einer Malnutrition zusammenhängt, als Risikofaktor einer Anastomoseninsuffizienz beschrieben und andererseits ein BMI  $> 35 \text{ kg/m}^2$  als Risikofaktor für erhöhte Morbidität und Mortalität genannt (40, 41). Im hier untersuchten Patientenkollektiv zeigte sich ein erniedrigter BMI als Risikofaktor für das Auftreten von Komplikationen. Es bestand keine Signifikanz zwischen einem von der Norm abweichenden BMI und der Entwicklung einer Anastomoseninsuffizienz, wie auch durch Van Daele et al. 2016 gezeigt (35). Personen mit einem BMI unter  $20 \text{ kg/m}^2$  entwickelten signifikant häufiger eine Wundheilungsstörung als Personen mit einem höheren BMI; die postoperative Mortalität war unter den Personen mit einem Body-Mass-Index unter  $20 \text{ kg/m}^2$  signifikant erhöht. Insgesamt muss jedoch auch hier auf die geringe Fallzahl von Personen mit einem von der Norm abweichenden BMI hingewiesen werden, sodass die Aussagekraft eingeschränkt ist.

Die vorliegende Population bestätigte den relativ hohen Prozentsatz an aktiven Raucherinnen und Rauchern (32,9 %) unter den Personen, die an einem Ösophaguskarzinom erkrankten (23). Sowohl beendeter als auch fortgesetzter Nikotinkonsum werden in der Literatur als Risikofaktor insbesondere für eine erhöhte Inzidenz an Anastomoseninsuffizienzen (35) oder für eine erhöhte Morbidität und

Mortalität benannt (23, 41, 42). In der vorliegenden Studie konnte fortgesetzter Nikotinkonsum nicht als Risikofaktor für das Entstehen einer Anastomoseninsuffizienz nachgewiesen werden. Demgegenüber war die Häufigkeit von Wundinfekten bei Rauchern höher als bei Nichtrauchern. Für das vorliegende Patientenkollektiv mit fortgesetztem Nikotinabusus wurde, entsprechend den Daten von Raymond et al., eine signifikant höhere postoperative Todesfolge dokumentiert (40). Patientinnen und Patienten sollte angeraten werden, ihren Nikotinkonsum zu beenden.

Ob ein erhöhter ASA-Score einen Risikofaktor für eine höhere perioperative Morbidität darstellt, wird in der Literatur widersprüchlich diskutiert (16, 33, 41, 42). In Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Kassis et al. wurde im untersuchten Kollektiv kein Zusammenhang zwischen einem höheren ASA-Score und dem Risiko einer Anastomoseninsuffizienz, einer erhöhten perioperativen Morbidität oder Mortalität nachgewiesen (33).

Patientinnen und Patienten mit Ösophaguskarzinom weisen häufig Komorbiditäten auf (16, 24). In dieser Studie waren 42,9 % der untersuchten Patientinnen und Patienten vorerkrankt, entweder an COPD, Diabetes mellitus, einer koronaren Herzkrankheit oder an mehreren der genannten Krankheiten.

Diabetes mellitus wurde in der Vergangenheit mit einer erhöhten postoperativen Mortalität (25), bzw. einer erhöhten Morbidität (41) und einem häufigeren Auftreten von Anastomoseninsuffizienzen (35) in Zusammenhang gebracht; die Erkrankung wird in neueren Studien jedoch eher nicht mehr als Risikofaktor benannt (24, 40). In der vorliegenden Studie wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen einem Diabetes und dem Risiko einer postoperativen Nachblutung gezeigt. Darüber hinaus konnte Diabetes mellitus im Patientenkollektiv nicht als Risikofaktor für eine erhöhte Morbidität oder Mortalität nach Ösophagektomie detektiert werden. Möglicherweise ist die sorgfältigere Einstellung und bessere Therapie des Diabetes mellitus gegenüber der Vergangenheit ursächlich für die verbesserte Prognose.

Anders als in der Studie von Wright et al. wurde in der vorliegenden Arbeit kein signifikanter Zusammenhang zwischen einer COPD bzw. einer koronaren Herzerkrankung und einer erhöhten postoperativen Morbidität oder Mortalität dokumentiert (41).



Raymond et al. belegen eine erhöhte Morbidität für Patientinnen und Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom verglichen mit Patientinnen und Patienten mit einem Adenokarzinom (40). Aufgrund der geringen Fallzahlen im vorliegenden Patientenkollektiv von lediglich sechs Patienten (8,6 %) mit einem Plattenepithelkarzinom, wurde auf eine differenzierte Analyse bezüglich der Tumorentität verzichtet.

Bei 70 % der untersuchten Patientinnen und Patienten war im Vorfeld eine neoadjuvante Therapie durchgeführt worden, der Prozentsatz entspricht etwa dem von Bundred et al. in der aktuellen Literatur angegebenen Prozentsatz von 79 % (16). Konkordant zu den Ergebnissen von Wright et al. und anderen Studien wurde kein statistischer Zusammenhang zwischen der Durchführung einer neoadjuvanten Therapie und dem späteren Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz, einer erhöhten Morbidität oder erhöhten Mortalität nachgewiesen (39, 41, 42).

#### **4.2 Intraoperative Variablen**

Eine Korrelation zwischen der Operationsdauer und der Ausbildung einer Anastomoseninsuffizienz, bzw. einer erhöhten Morbidität oder Mortalität konnte nicht nachgewiesen werden, äquivalent wie von Dhungel et al. 2010, aber anders als von Kassis et al. 2013 beschrieben (25, 33).

#### **4.3 Postoperative Morbidität**

In der Literatur werden sehr heterogene Morbiditätsraten zwischen 33 % und 81 % nach Ösophagektomie angegeben (22, 23). Bei 54,3 % der Patienten des untersuchten Kollektivs traten postoperativ Komplikationen auf, welche gemäß modifizierter Clavien-Dindo-Klassifikationen eingeteilt wurden (43). Low et al. werteten Daten von 2704 Patienten nach Ösophagektomie aus der „ESODATA.org“-Datenbank der Esophageal Complications Consensus Group aus und beschreiben mit 59 % eine etwas höhere, aber vergleichbare Morbiditätsrate wie im vorliegenden Patientenkollektiv - bei vergleichbar eingeschlossenen Komplikationen (44).

Andere Studien benennen eine deutlich geringere Komplikationsrate, häufig werden dabei jedoch unterschiedliche Einschlusskriterien zugrunde gelegt und z. B. lediglich Major-Komplikationen gewertet (40).

Blencowe et al. zeigen exemplarisch, dass in den von ihnen untersuchten Artikeln 16 verschiedene Definitionen für eine Pneumonie genannt werden (45). Auch das Zeitintervall, in dem eine Komplikation als postoperativ eingestuft wird, ist bisher nicht einheitlich bewertet worden (46). Ein Vergleich zwischen Studien und insbesondere ihren Morbiditätsraten ist aufgrund der möglicherweise sehr unterschiedlichen zugrunde gelegten Kriterien nicht immer aussagekräftig. Low et al. zeigten 2015 bei der Auswertung von Daten der Esophageal Complications Consensus Group, dass lediglich 24 % der untersuchten Zentren eine Klassifikation (Clavien-Dindo oder Accordion) zur Einteilung der Komplikationen nutzten und gar in 43 % der Fälle keine Definition der Komplikationen vorlag (46). Es liegt auf der Hand, dass klare Standards zum Vergleich postoperativer Morbidität erforderlich sind (45, 46).

Die Entstehung eines Wundinfekts wurde in dieser Arbeit als Komplikation I° gewertet (43). Elf Patienten (15,7 %) entwickelten eine epifasziale Wundheilungsstörung, die lokal antiseptisch oder ggf. mit systemischer Antibiotikatherapie behandelt wurde. Als präoperative Risikofaktoren bezüglich der Ausbildung eines Wundinfekts wurden unabhängig voneinander ein BMI < 20 kg/m<sup>2</sup> und ein bis zur Operation fortgesetzter Nikotinkonsum nachgewiesen. Bei Patienten mit dieser Risikokonstellation sollte postoperativ die Wunde noch sorgfältiger inspiziert und ein ggf. auftretender Wundinfekt frühzeitig behandelt werden.

Systemische Komplikationen wie ein neu aufgetretenes Vorhofflimmern, eine Lungenarterienembolie oder eine Pneumonie wurden als Komplikationen zweiten Grades gewertet, hiervon waren insgesamt 42,9 % der Patienten betroffen (43).

Vergleichbar mit den Daten von Low et al. entwickelten ca. 13 % der Patienten der vorliegenden Untersuchung ein Vorhofflimmern (44). In Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Kassis et al. fällt auf, dass Patienten der Insuffizienz-Subgruppe häufiger begleitende Ereignisse wie ein Vorhofflimmern oder eine Thrombose erlitten (33). Ein

signifikanter Zusammenhang zwischen einem postoperativen Vorhofflimmern zu anderen Komplikationen oder gar einer Todesfolge konnte hier nicht nachgewiesen werden. Konkordant zu den Daten von Low et al. war die häufigste im untersuchten Patientenkollektiv aufgetretene Komplikation mit 34,3 % die Pneumonie (44). Laut Kassis et al. besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem postoperativen Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz und einer postoperativen Pneumonie (33). Diese Aussage wurde in der vorliegenden Arbeit bestätigt: In der Insuffizienz-Subgruppe bestand eine signifikant höhere Rate an Pneumonien als in der Nicht-Insuffizienz-Vergleichsgruppe. Ob eine postoperative Pneumonie mit einem schlechteren Gesamt-Langzeit-Outcome verknüpft ist, wird in der Literatur umstritten betrachtet (17, 47). Lindner et al. weisen jedoch darauf hin, dass pulmologische Komplikationen mit einem längeren Krankenhausaufenthalt einhergehen (47). Hier sind weitere Studien anzustreben.

Ab modifizierter Clavien-Dindo-Klassifikation III° ist eine chirurgische, endoskopische oder radiologische Intervention erforderlich (43). Die Krankheitsbilder dieser Klassifikation betreffen häufig die Anastomosenregion. Die Anastomose der Ösophagostomie und ihre Heilung ist von großer Relevanz: Blutungen, Fisteln, Insuffizienzen oder Strikturen können eine Heilung erschweren oder gar verhindern und bis zum Tod führen (20). Die Anastomoseninsuffizienz birgt hierunter sicher den größten Anteil der Risikofaktoren für eine erhöhte frühpostoperative und Langzeit-Morbidität (35) und Mortalität (33, 39), sowie auch bezüglich einer reduzierten Lebensqualität (12, 36).

In der Literatur werden Insuffizienzraten zwischen 0 % und 26 % beschrieben, wobei festzuhalten ist, dass keine einheitliche Definition einer Anastomoseninsuffizienz besteht (20, 32). Wie in einer Metaanalyse aus 115 Studien und 57.000 Ösophagektomien durch Blencowe et al. 2012 beschrieben, wurden allein in den von ihnen untersuchten Arbeiten 25 verschiedene Definitionen für eine Anastomoseninsuffizienz zugrunde gelegt (45): In einigen Studien reicht ein inapparenter Kontrastmittelaustritt z. B. in einer Kontrastmittelbreischluckuntersuchung zur Diagnosesicherung, während in einer anderen Studie erst eine Therapieeinleitung (z. B. im Sinne einer Stenteinlage) oder gar eine Revisionsoperation als Definitionsgrundlage dient (32, 34). Es ist offensichtlich, dass weitere Diagnosekriterien und insbesondere eine feste Definition des Begriffs Anastomoseninsuffizienz erforderlich sind, um Zentren sinnvoll miteinander zu vergleichen

(46). In der vorliegenden Arbeit bestand, verglichen mit der Literatur, eine eher hohe Insuffizienzrate von 21,4 %. Möglicherweise ist die Rate so hoch, da die Diagnose Anastomoseninsuffizienz niederschwellig auch ohne klinisches Korrelat z. B. via Kontrastmittelaustritt im Ösophagusbreischluck oder CT oder als endoskopisch gesichtete Nahtdehiszenz oder Nekrose gestellt wurde.

Eine späte oder inadäquate Diagnostik und damit eine spätere Therapieeinleitung der Anastomoseninsuffizienz endet häufig tödlich. Der Diagnosezeitpunkt der Anastomoseninsuffizienz entspricht in der vorliegenden Studie mit Tag 10,4 (im Mittel) den Daten der Literatur, bzw. liegt leicht darüber (28, 29).

Die postoperative Morbidität und insbesondere Mortalität nach Ösophagektomie und insbesondere nach einer Anastomoseninsuffizienz ist im Laufe der letzten Jahr(zehnt)er stark gesunken, möglicherweise ist die Ursache hierfür in den verbesserten Therapieoptionen zu sehen (29). Insbesondere interventionelle Methoden setzen sich gegenüber der früher einzigen Lösung einer komplikationsreichen Revisionsoperation durch (28, 34, 36). In dem untersuchten Patientenkollektiv konnten 53,3 % der Insuffizienzpatienten erfolgreich endoskopisch behandelt werden: Sowohl eine Mono-Stent-Therapie, eine Mono-Endo-VAC-Therapie, als auch ein Hybridverfahren aus beiden Methoden (mit ggf. mehreren Folgeinterventionen) konnten eine möglicherweise folgenschwere Revisionsoperation verhindern. Nichtsdestotrotz mussten 40 % der untersuchten Patienten mit einer Anastomoseninsuffizienz erneut operiert werden.

Bei asymptomatischen Patienten, bzw. bei gut drainierter Insuffizienz kann ein abwartendes beobachtendes Verhalten, unter begleitender antibiotischer Therapie erwogen werden; in der vorliegenden Studie wurde dieses Regime bei zwei Patienten (13 %) erfolgreich durchgeführt. Bei klinischer Verschlechterung oder einem Anstieg von Infektparametern sollte jedoch engmaschig eine erneute Bildgebung bzw. der Wechsel auf ein anderes Therapieregime erfolgen (28).

Zusammenfassend gilt im Falle eines Verdachts auf eine Anastomoseninsuffizienz eine frühe endoskopische Diagnostik und ggf. Therapieeinleitung als unerlässlich, gefolgt von einer, falls erforderlich, zeitnahen chirurgischen Therapie (34, 36).

Im vorliegenden Patientenkollektiv ging, wie auch in der Literatur beschrieben, das Durchleben einer postoperativen Komplikation und insbesondere einer Anastomoseninsuffizienz mit einer erhöhten postoperativen Notwendigkeit an diagnostischen Untersuchungen und Therapien (Röntgenuntersuchungen, Endoskopien und Computertomographien mit oder ohne Interventionen, Reoperationen, Medikamentengaben, Pflegepersonaleinsatz) und einem längeren Intensiv- bzw. Krankenhausaufenthalt einher (23, 33, 35, 41, 47, 48). Die Patientenbetreuung erfordert Zeit und Geld, somit geht eine erhöhte perioperative Morbidität, ob durch eine Anastomoseninsuffizienz, Pneumonie oder einen Wundinfekt verursacht, mit deutlich erhöhten Kosten für das Gesundheitswesen einher. Eine frühe Diagnostik und Therapie einer Insuffizienz oder anderer Morbiditäten bzw. eine sorgfältige präoperative Patientenselektion könnten helfen, die immensen Kosten zu senken.

Bundred et al. beschreiben, dass Patienten, die eine schwere postoperative Komplikation erleiden, eine erhöhte Mortalität aufweisen oder signifikant früher an einem Rezidiv ihres Tumors versterben als Patienten mit komplikationslosem Verlauf (16). Die Patientin bzw. der Patient hat somit ein unmittelbares Interesse die postoperative Phase komplikationslos zu durchstehen, nicht nur aufgrund von Einschränkungen in der Lebensqualität (22).

#### **4.4 Postoperative Mortalität**

Bis in die 1940er Jahre war die Ösophagektomie, und insbesondere die fatale Komplikation der Anastomoseninsuffizienz, mit einer hohen Mortalität von über 70 % verknüpft (13). Es ist offensichtlich, dass im Laufe der Jahrzehnte eine deutliche Reduktion der Morbidität und Mortalität erzielt werden konnte. Aktuell werden Mortalitätsraten nach Ösophagektomien von 0 % bis 15 % beschrieben (20). Die perioperative Gesamtmortalität in der vorliegenden Untersuchung von 8,6 % erscheint zunächst höher als die vieler Zentrumshäuser, wie z. B. mit 4 % durch van Daele et al. beschrieben (35). Bei dem Vergleich der peri- bzw. postoperativen Mortalität zwischen Zentren ist jedoch zu beachten, dass bisher keine einheitliche Definition der perioperativen Mortalität besteht. In der Literatur werden bis zu zehn verschiedene Definitionen von Mortalität, wie zum Beispiel „30-Tage-Mortalität“, „90-Tage-Mortalität“ oder „In-Hospital-Mortalität“ genannt (20, 45). Dies wird durch die Metaanalyse von In et al. bestätigt, die mehr als

15.000 Ösophagektomien aus mehr als 900 Krankenhäusern einbezogen. Dieser Studie ist eine Verdopplung der 90-Tage-Mortalität (8,9 %) im Vergleich zur 30-Tage-Mortalität (4,2 %) zu entnehmen (49).

Es ist zu beachten, dass im untersuchten Patientenkollektiv drei von sechs Patienten erst an Tag 72, 86 und 192 nach der Ösophagektomie verstarben, somit lag die 30-Tage-Mortalität bei 4,3 % und damit im unteren bis mittleren Bereich der von Blawie et al. im Rahmen einer Meta-Analyse von 122 Studien und mehr als 55.000 Ösophagektomien beschriebenen 30-Tage-Mortalität von 0 % bis 11 % (45). Eine sorgfältige Auswahl der postoperativen Zeitspanne ist somit zum korrekten Vergleich der Mortalität unerlässlich (46).

Grundsätzlich ist zu erwähnen, dass bezüglich des Vergleichs von Morbidität und Mortalität jeder Chirurg und jedes Krankenhaus eigene Interessen vertritt, um möglichst gute Zahlen zu präsentieren. Es sollte jedoch, im gemeinsamen Interesse der Patienten und Behandler, ein systematisierter und ehrlicher Umgang mit Komplikationen anzustreben sein.

Im untersuchten Patientenkollektiv bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer erhöhten postoperativen Mortalität und jeweils einem BMI  $< 20 \text{ kg/m}^2$ , einem fortgesetzten Nikotinkonsum und sowohl dem postoperativen Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz als auch einer kardiovaskulären Komplikation oder einem postoperativen Wundinfekt. Insbesondere diese Patientengruppen sollten noch sorgfältiger überwacht und ggf. frühzeitig therapiert werden, um einen letalen Verlauf abzuwenden.

#### **4.5 C-reaktives Protein**

Im klinischen Alltag ist das C-reaktive Protein ein sensitiver Laborparameter, der zur (Verlaufs-) Beurteilung von Infektions- oder Inflammationsreaktionen eingesetzt werden kann; er ist weitverbreitet und leicht verfügbar zu bestimmen. Fischer et al. beschrieben 1976, dass das CRP im Rahmen der postoperativen Überwachung als Anhaltspunkt für einen komplikativen Verlauf herangezogen werden kann (50). Im Laufe der folgenden

Jahrzehnte wurde die Rolle des postoperativen CRP-Verlaufs als Prädiktor von Anastomoseninsuffizienzen oder zu deren Ausschluss nach viszeralchirurgischen Operationen ausführlich untersucht (51, 52). 2009 publizierten Deitmar et al., dass ein erhöhter CRP-Wert in der Frühdiagnostik ein Screening-Parameter für eine Anastomoseninsuffizienz nach Ösophagektomie sein könnte (53).

In der vorliegenden Arbeit wurde ein signifikanter Zusammenhang jeweils zwischen einem CRP-Peak später als Tag vier und dem Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz, sowie einem CRP-Peak-Wert größer als 29,75 mg/dl und einer Anastomoseninsuffizienz gezeigt bzw. insbesondere zwischen dem Ausbleiben einer Anastomoseninsuffizienz, falls der postoperative CRP-Peak vor Tag fünf bzw. unter 29,75 mg/dl lag. Im Falle eines CRP Peaks vor Tag fünf und einem Peak-Wert unter 29,75 mg/dl lag im untersuchten Patientenkollektiv zu 87,5 % keine Anastomoseninsuffizienz vor. Im Falle eines CRP Peaks nach Tag vier und einem Peak > 29,75 mg/dl lag bei 62,5 % der untersuchten Patienten eine Anastomoseninsuffizienz vor. Eine postoperative Kontrolle des C-reaktiven Proteins bis zum Peak sollte regelhaft erfolgen. Insgesamt wurden bereits einige Studien zum postoperativen CRP-Verlauf nach Ösophagektomie veröffentlicht, die ähnliche Ergebnisse wie die vorliegende Arbeit hervorbrachten: einige Autoren zeigten einen CRP-Peak ab Tag drei als Indikator für eine Anastomoseninsuffizienz andere bezogen den Wert auf seine negative prädiktive Aussagekraft (48, 54).

Die Ergebnisse dieser Arbeit werden durch die zwischenzeitlich erschienene Studie von Liesenfeld et al. (55) bestätigt, die im Dezember 2020 nach Ersteinreichung der hier vorliegenden Arbeit (im Juni 2020) veröffentlicht wurde. Der Studienaufbau ist vergleichbar, jedoch liegt eine größere Patientenzahl zugrunde. Die Ergebnisse wie z.B. die 30-Tage-Mortalität und die prozentuale Häufigkeit einer Anastomoseninsuffizienz sind vergleichbar. Die Autoren kommen ebenfalls zu dem Schluss, dass die engmaschige postoperative Kontrolle des CRP-Werts einen wertvollen Anteil leistet, Patientinnen bzw. Patienten zu identifizieren, die gefährdet sind eine Anastomoseninsuffizienz zu entwickeln bzw. die bereits eine Anastomoseninsuffizienz entwickelt haben. Hierbei sticht insbesondere der negative Vorhersagewert heraus.

#### **4.6 Limitationen der vorliegenden Studie**

Von April 2010 bis Januar 2015 konnten 70 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen werden; einerseits ist die mit 70 Personen geringe Grundgesamtheit und andererseits die retrospektive Analyse ein limitierender Faktor der vorliegenden Arbeit. Darüber hinaus wurden lediglich westliche Patientinnen und Patienten mit vorrangig Adenokarzinomen behandelt.

Eine prospektive Studie mit einer größeren Population und ggf. über einen längeren Beobachtungszeitraum durchgeführt, wäre aus wissenschaftlicher Sicht erstrebenswert. Demgegenüber stehen der ethische Anspruch und die Frage, ob ein solches Vorgehen Patienten den Zugang zu bester medizinischer Therapie verwehrt. Diese weiterführende Arbeit sollte ggf. als Multi-Center-Studie erfolgen, um Bias zu entfernen.

Darüber hinaus ist bezüglich der Aussagekraft des CRP-Peaks die relativ niedrige Sensitivität von jeweils 0,467 und der positive prädiktiven Vorhersagewert von 0,538 bzw. 0,438 in der kritischen Bewertung der Arbeit zu nennen. Die Spezifität ist mit 0,891 bzw. 0,836 und einem entsprechenden negativen Vorhersagewert bedeutend besser. Ein postoperativer CRP-Verlauf mit einem Peak vor Tag fünf und unter 29,75 mg/dl kann mit hoher Wahrscheinlichkeit das Auftreten Anastomoseninsuffizienz ausschließen, eine gegenteilige Vorhersage einer Anastomoseninsuffizienz ist jedoch auf Basis der hier vorliegenden Daten nicht sicher genug möglich.

Bezüglich der präoperativen Risikofaktoren wäre es vermutlich sinnvoller gewesen, präoperativ die Ergebnisse einer Spirometrie, statt der Vordiagnose COPD in die Daten aufzunehmen. Darüber hinaus könnte die Datenbank um einige Kriterien z. B. eine sorgfältige Dokumentation des Volumenstatus oder von Transfusionen erweitert werden. Im Falle einer prospektiven Studie wäre auch die Frage der Lebensqualität und Daten zum Langzeitüberleben interessant.



#### **4.7 Fazit und Ausblick**

In dieser Arbeit wurde nach prädiktiven (Risiko-) Faktoren gesucht, die frühzeitig auf eine drohende oder bestehende Anastomoseninsuffizienz nach Ösophagusresektion hinweisen. Es lässt sich zusammenfassen, dass postoperativ täglich das C-reaktive Protein kontrolliert werden sollte, bis es zum Peak kommt, um den Tag und die Höhe des Peaks zu bestimmen. Im Falle eines Peaks später als Tag vier und größer als 29,75 mg/dl sollte frühzeitig eine weiterführende Diagnostik zum Nachweis oder Ausschluss einer Anastomoseninsuffizienz und anschließend, in Abhängigkeit der Ergebnisse, eine frühzeitige Therapieeinleitung angestrebt werden. Zur Reduktion postoperativer Komplikationen, der damit verbundenen persönlichen Schicksale und auch der mit dem komplikativen Verlauf einhergehenden erhöhten Kosten, sollte weiterhin nach prognoseverbessernden und möglichst kostengünstigen Verfahren gesucht werden.

Eine sorgfältige präoperative Patientenselektion gemäß den bekannten und oben genannten Risikofaktoren sollte bereits in der Ambulanzsprechstunde erfolgen (35, 40). Insbesondere Patientinnen und Patienten mit einem erhöhten und kombinierten Risikoprofil, bzw. einem fortgeschrittenen Tumorleiden sollten sorgfältig bezüglich der geplanten Therapie evaluiert werden. Falls die Risiken für ein operatives Vorgehen nach interdisziplinärer Reevaluation (z. B. im Rahmen einer Tumorkonferenz) zu hoch erscheinen, sind die Optionen einer lokalen bzw. systemischen Therapie oder einer symptomatischen Therapie (Stent, Analgesie) ggf. in Kombination mit einer definitiven Radiochemotherapie und einer engmaschigen Verlaufskontrolle zu erwägen und möglicherweise einer Operation vorzuziehen (5, 9, 10, 35).

In der Literatur werden einige prä- und perioperative Scores zur Risikostratifizierung wie z. B. der „Glasgow Prognostic Score“ oder der „Surgical Apgar Score“ beschrieben, die jedoch weiterer Überprüfung bedürfen, bevor sie im klinisch Umfeld einen festen Einsatz finden (26, 56, 57). Weitere Studien bezüglich aussagekräftiger Scores sollten fortgesetzt werden.

Das Fast-Track-Konzept wurde in einer Vorversion von Brodner et al. 1998 erstmals für die Ösophagektomie beschrieben: Es kann durch eine verbesserte Analgesie, eine frühe Mobilisierung und Ernährung sowie mithilfe weiterer Maßnahmen die perioperative Morbidität (insbesondere pulmonale Komplikationen) nach Ösophagektomie verringern (58). Der Krankenhausaufenthalt kann verkürzt, die Kosten gesenkt und Patientinnen und Patienten können früher in ihr „normales Leben“ entlassen werden (59). Das in dieser Studie untersuchte Kollektiv wurde ebenfalls gemäß hauseigenem Fast-Track-Konzept behandelt. Insgesamt ist jedoch eine weitere Untersuchung des Konzepts in randomisierten prospektiven Studien anzustreben und anhand der entsprechenden Ergebnisse seine feste Platzierung in der Ösophaguschirurgie wünschenswert.

In der vorliegenden Arbeit wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die einer offenen abdomino-thorakalen en-bloc-Ösophagektomie mit Zweifeld-Lymphadenektomie zugeführt wurden. 1992 veröffentlichten Cuschieri et al. erstmals einen Bericht über die videoassistierte thorakoskopische Ösophagusmobilisation (60). Im Laufe der vergangenen Jahrzehnte haben minimalinvasive Operationstechniken in vielen Operationssälen Einzug gehalten, es wurden diverse Möglichkeiten der Resektion und Rekonstruktion beschrieben und die Publikationen über minimalinvasive Ösophagektomien haben exponentiell zugenommen (14, 61). Jeder Zugangsweg birgt Chancen und Risiken, insgesamt vergleichen wenige Studien sämtliche Zugangswege. Zahlreiche Studien über „minimalinvasive Techniken“ haben eine reduzierte Morbidität, insbesondere pulmonologischer Komplikationen, einen kürzeren Intensivstation- und Krankenhausaufenthalt, einen geringeren intraoperativen Blutverlust und eine bessere Quality of Life nachgewiesen (12, 15, 62, 63). Guo et al. beschreiben in ihrer Meta-Analyse ein verbessertes 2-Jahres-Überleben, bei aber vergleichbarem 5-Jahres-Überleben für Patientinnen und Patienten, die einer „minimalinvasiven“ Operation zugeführt wurden, verglichen mit Patientinnen und Patienten einer offenen Ösophagektomie (63). Perspektivisch ist die „minimalinvasive“ Ösophaguschirurgie eine anzustrebende Operationstechnik, die sich mehr und mehr gegenüber der konventionell offenen Methode durchsetzt. Es bleibt jedoch zu beachten, dass die thorako- und laparoskopische Technik durch den Operateur sicher beherrscht werden muss. Eine konventionelle Operation kann bei laparoskopisch bzw. thorakoskopisch unerfahrenen Operateuren eine Alternative zu

einer risikoreicheren minimalinvasiven Operation darstellen. Prospektiv ist zu erwarten, dass die „minimalinvasive“ Technik die offene Technik als Standardoperation verdrängen wird.

Die Morbidität und insbesondere die Mortalität nach Ösophagektomie konnte in den vergangenen Jahren, vor allem in den Vereinigten Staaten von Amerika, insbesondere auch durch eine Verdichtung der Krankenhäuser hin zu High-Volume-Zentren erreicht werden (64). Finks et al. beschreiben, bezogen auf die Vereinigten Staaten von Amerika, zwischen den Jahren 1999 und 2008 eine Marktkonzentration zugunsten von High-Volume-Zentren, worunter es gemäß ihren Angaben zu einer signifikanten Reduktion der Mortalität um elf Prozent kam (65). Es ist zu beachten, dass die Verdichtung auf die Durchführung der Operation bzw. insbesondere den Operateur und nicht auf das gesamte Krankenhaus zu beziehen ist (12, 66). Langfristige Studien, die sich insbesondere auch dem Langzeitüberleben widmen, sind hier sicherlich sinnvoll. Insgesamt ist jedoch auch in Deutschland eine weitere Zentrierung des Markts zu diskutieren.

Unter anderen zeigten 2016 Yoshida et al. einen signifikanten Zusammenhang zwischen präoperativer Malnutrition und erhöhter postoperativer Morbidität und empfehlen ein präoperatives Screening des Ernährungsstatus z. B. mithilfe des CONUT-Systems (67). In der vorliegenden Arbeit wurde außer dem BMI auf den Ernährungsstatus kein Augenmerk gelegt, sicherlich sind hier weitergehende Arbeiten sinnvoll.

Es besteht der Verdacht, dass eine zu hohe perioperative Volumenzufuhr die postoperative Morbidität erhöht. Glatz et al. zeigten 2017, dass eine Überladung mit Flüssigkeit am Operationstag und an Tag vier nach Ösophagektomie einen Risikofaktor für eine erhöhte postoperative Morbidität und sogar Mortalität darstellt (42). In dem in dieser Studie untersuchten Patientenkollektiv wurde die perioperative Volumensubstitution nicht ausreichend dokumentiert, die erhobenen Daten waren somit nicht ausreichend verwertbar und die Verdachtsdiagnose konnte nicht weiter verifiziert werden. Auf diesem Gebiet sind weitere Studien zur Reduktion der postoperativen Morbidität und Mortalität sinnvoll.

## 5. Zusammenfassung

Das Ziel der vorliegenden Studie war es, den postoperativen Verlauf nach Ösophagektomie zu analysieren und ggf. einen prädiktiven Faktor oder Biomarker zu erarbeiten, der auf eine Anastomoseninsuffizienz bereits vor Auftreten klinischer Symptome hinweist.

Es wurden klinische Daten sämtlicher Patientinnen und Patienten erhoben, bei denen zwischen April 2010 und Januar 2015 im Klinikum Oldenburg eine thorako-abdominale Ösophagusresektion mit primärer Kontinuitätswiederherstellung durch Bildung eines Magenschlauchs mit anschließender Ösophagogastrostomie durchgeführt wurde. Für 70 Patientinnen und Patienten wurden präoperative (Alter, Geschlecht, Körpergröße und Gewicht, Nikotinkonsum, die ASA-Klassifikation, ausgewählte Vorerkrankungen, Laborwerte, Tumorhistologie, neoadjuvante Therapie), perioperative (Operationsdauer, Volumensubstitution) und postoperative Variablen (Volumensubstitution, regelmäßige CRP-Kontrollen, postoperative Komplikationen und ihre Therapien, Tod) erfasst.

Die Analyse der Daten zeigte, dass sowohl Patientinnen und Patienten mit einem BMI unter  $20 \text{ kg/m}^2$  als auch Patientinnen und Patienten mit einem fortgesetzten Nikotinkonsum postoperativ signifikant häufiger einen Wundinfekt entwickelten und eine höhere postoperative Mortalität aufwiesen. Darüber hinaus wurde unter Diabetikerinnen und Diabetikern eine postoperative Nachblutung signifikant häufiger dokumentiert. Patientinnen und Patienten, die eine Anastomoseninsuffizienz entwickelten, wiesen eine signifikant höhere Mortalität auf.

Die Untersuchung erbrachte eine Korrelation zwischen dem postoperativen CRP-Peak (Tag des Peaks und Höhe des Peaks) und dem Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz. Im Falle eines Peaks nach Tag vier und größer als  $29,75 \text{ mg/dl}$  erhöhte sich das Risiko einer Anastomoseninsuffizienz signifikant. Im Vergleich des CRP-Peaks vor Tag fünf und kleiner  $29,75 \text{ mg/dl}$  mit einem Peak nach Tag vier und über  $29,75 \text{ mg/dl}$  stieg der Prozentsatz an Patientinnen und Patienten mit einer Anastomoseninsuffizienz von  $12,5 \%$  auf  $62,5 \%$ .

Aufgrund einer niedrigen Sensitivität ist die Genauigkeit der Vorhersage einer Anastomoseninsuffizienz allerdings eingeschränkt. Im Falle eines CRP-Peaks vor Tag fünf und unter  $29,75 \text{ mg/dl}$  liegt der negative prädiktive Wert bei größer  $85 \%$ . Somit kann in

dieser Konstellation eine Anastomoseninsuffizienz mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden.

Zusammenfassend stellen der Tag und die Höhe des postoperativen CRP-Peaks nützliche Indikatoren im postoperativen Verlauf nach Ösophagusresektion mit Magenhochzug dar. Diese Risikokonstellation sollte genutzt werden, um Patientinnen und Patienten bei dem Verdacht auf eine Anastomoseninsuffizienz frühzeitig einer Diagnostik und ggf. Therapie zuzuführen und möglicherweise schwere Verläufe abzuwenden.

## 6. Summary

The aim of this study was to find a predictive marker indicating a leakage of the anastomosis prior to the emergence of clinical symptoms through the analysis of the postoperative course after esophageal resection.

The study covers patients who underwent thoracoabdominal esophageal resection with gastric interposition and esophagogastric anastomosis at the Klinikum Oldenburg between April 2010 and January 2015. The data of 70 patients were collected and analyzed regarding preoperative (age, gender, height, weight, smoking, ASA classification, selected comorbidities, selected laboratory findings, tumor histology, neoadjuvant therapy), perioperative (operation time, volume replacement) and postoperative parameters (volume replacement, regular monitoring of CRP, complications and therapy, mortality).

Underweight patients (BMI < 20 kg/m<sup>2</sup>) and current smokers sustained a wound infection significantly more often and had a higher mortality; diabetics endured a postoperative hemorrhage significantly more often. Patients who suffered from an anastomotic leak had a significantly higher mortality. Further evaluation revealed a significant correlation between the postoperative CRP peak (peak day and peak level) and the occurrence of an anastomotic leak. A CRP peak later than day four (post esophagectomy) and higher than 29.75 mg/dl increased the risk of an anastomotic leakage significantly. For patients with a CRP peak before day 5 and smaller than 29.75 mg/dl as compared to the patients with a peak later than day 4 and higher than 29.75 mg/dl, the percentage of an anastomotic leak rose from 12.5 % to 62.5 %.

However, due to low sensitivity, the precision of the prognosis of an anastomotic leakage is limited. In the case of a CRP peak prior to day five and under 29.75 mg/dl, the negative predictive value lies at greater than 85 %. Based on this constellation, an anastomotic leak can be ruled out with high probability.

To sum up, the day and level of the postoperative CRP peak are useful indicators in the postoperative phase following esophagectomy with gastric interposition. This risk constellation should be used when anastomotic leakage is suspected, in order to provide patients with a timely diagnosis and, if necessary, therapy and possibly avoid serious complications.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Springer J. Die Ärztin im Hause. 10. Aufl. Dresden: Dresdner Verlagshandlung M. O. Groh; 1910.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424.
3. Robert Koch-Institut (Hrsg.), Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.). Krebs in Deutschland 2015/2016/2019.
4. Epidemiologisches Krebsregister Niedersachsen (Hrsg.), Klinisches Krebsregister Niedersachsen (Hrsg.). Krebs in Niedersachsen Jahresbericht 2019 mit Datenreport 2016. 2019.18.
5. Pennathur A, Gibson MK, Jobe BA, Luketich JD. Oesophageal carcinoma. *Lancet.* 2013;381(9864):400-12.
6. Domper Arnal MJ, Ferrandez Arenas A, Lanas Arbeloa A. Esophageal cancer: Risk factors, screening and endoscopic treatment in Western and Eastern countries. *World J Gastroenterol.* 2015;21(26):7933-43.
7. Saddoughi SA, Taswell J, Harmsen WS, Inra ML, Blackmon SH, Nichols FC, 3rd, et al. Surgical Resection of Rare Esophageal Cancers. *Ann Thorac Surg.* 2016;101(1):311-5.
8. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition: Wiley-Blackwell; 2016.

9. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus. AWMF; 2018.
10. Lagergren J, Smyth E, Cunningham D, Lagergren P. Oesophageal cancer. *Lancet*. 2017;390(10110):2383-96.
11. Kato H, Nakajima M. Treatments for esophageal cancer: a review. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;61(6):330-5.
12. Lagergren J, Lagergren P. Recent developments in esophageal adenocarcinoma. *CA Cancer J Clin*. 2013;63(4):232-48.
13. Lewis I. The surgical treatment of carcinoma of the oesophagus; with special reference to a new operation for growths of the middle third. *Br J Surg*. 1946;34:18-31.
14. Decker G, Coosemans W, De Leyn P, Decaluwe H, Nafteux P, Van Raemdonck D, et al. Minimally invasive esophagectomy for cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009;35(1):13-20; discussion -1.
15. Maas KW, Cuesta MA, van Berge Henegouwen MI, Roig J, Bonavina L, Rosman C, et al. Quality of Life and Late Complications After Minimally Invasive Compared to Open Esophagectomy: Results of a Randomized Trial. *World J Surg*. 2015;39(8):1986-93.
16. Bundred JR, Hollis AC, Evans R, Hodson J, Whiting JL, Griffiths EA. Impact of postoperative complications on survival after oesophagectomy for oesophageal cancer. *BJS Open*. 2020.



17. Booka E, Takeuchi H, Nishi T, Matsuda S, Kaburagi T, Fukuda K, et al. The Impact of Postoperative Complications on Survivals After Esophagectomy for Esophageal Cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(33):e1369.
18. Gaissert HA, Mathisen DJ, Grillo HC, Malt RA, Wain JC, Moncure AC, et al. Short-segment intestinal interposition of the distal esophagus. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1993;106(5):860-6; discussion 6-7.
19. Price TN, Nichols FC, Harmsen WS, Allen MS, Cassivi SD, Wigle DA, et al. A comprehensive review of anastomotic technique in 432 esophagectomies. *Ann Thorac Surg*. 2013;95(4):1154-60; discussion 60-1.
20. Kim RH, Takabe K. Methods of esophagogastric anastomoses following esophagectomy for cancer: A systematic review. *J Surg Oncol*. 2010;101(6):527-33.
21. Weijs TJ, Berkelmans GH, Nieuwenhuijzen GA, Ruurda JP, van Hillegersberg R, Soeters PB, et al. Routes for early enteral nutrition after esophagectomy. A systematic review. *Clin Nutr*. 2015;34(1):1-6.
22. 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.
23. Mantziari S, Hubner M, Demartines N, Schafer M. Impact of preoperative risk factors on morbidity after esophagectomy: is there room for improvement? *World J Surg*. 2014;38(11):2882-90.
24. Backemar L, Lagergren P, Djarv T, Johar A, Wikman A, Lagergren J. Comorbidities and Risk of Complications After Surgery for Esophageal Cancer: A Nationwide Cohort Study in Sweden. *World J Surg*. 2015;39(9):2282-8.

25. Dhungel B, Diggs BS, Hunter JG, Sheppard BC, Vetto JT, Dolan JP. Patient and peri-operative predictors of morbidity and mortality after esophagectomy: American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program (ACS-NSQIP), 2005-2008. *J Gastrointest Surg.* 2010;14(10):1492-501.
26. Eto K, Yoshida N, Iwatsuki M, Kurashige J, Ida S, Ishimoto T, et al. Surgical Apgar Score Predicted Postoperative Morbidity After Esophagectomy for Esophageal Cancer. *World J Surg.* 2016;40(5):1145-51.
27. Brinkmann S, Schroeder W, Junggeburch K, Gutschow CA, Bludau M, Hoelscher AH, et al. Incidence and management of chylothorax after Ivor Lewis esophagectomy for cancer of the esophagus. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;151(5):1398-404.
28. Page RD, Shackcloth MJ, Russell GN, Pennefather SH. Surgical treatment of anastomotic leaks after oesophagectomy. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005;27(2):337-43.
29. 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):392-9; discussion 9-402.
30. Alanezi K, Urschel JD. Mortality secondary to esophageal anastomotic leak. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;10(2):71-5.
31. Patil PK, Patel SG, Mistry RC, Deshpande RK, Desai PB. Cancer of the esophagus: esophagogastric anastomotic leak--a retrospective study of predisposing factors. *J Surg Oncol.* 1992;49(3):163-7.
32. Bruce J, Krukowski ZH, Al-Khairiy G, Russell EM, Park KG. Systematic review of the definition and measurement of anastomotic leak after gastrointestinal surgery. *Br J Surg.* 2001;88(9):1157-68.

33. Kassis ES, Kosinski AS, Ross P, Jr., Koppes KE, Donahue JM, Daniel VC. Predictors of anastomotic leak after esophagectomy: an analysis of the society of thoracic surgeons general thoracic database. *Ann Thorac Surg.* 2013;96(6):1919-26.
34. Moon SW, Kim JJ, Cho DG, Park JK. Early detection of complications: anastomotic leakage. *J Thorac Dis.* 2019;11(Suppl 5):S805-S11.
35. Van Daele E, Van de Putte D, Ceelen W, Van Nieuwenhove Y, Pattyn P. Risk factors and consequences of anastomotic leakage after Ivor Lewis oesophagectomy. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2016;22(1):32-7.
36. Schaheen L, Blackmon SH, Nason KS. Optimal approach to the management of intrathoracic esophageal leak following esophagectomy: a systematic review. *Am J Surg.* 2014;208(4):536-43.
37. Bergert FW, Braun M, Feßler J, Hüttner U, Kluthe B, Popert U. et al. für die Leitliniengruppe Hessen. Hausärztliche Leitlinie Geriatrisches Assessment in der Hausarztpraxis. 2018.
38. Nuttall FQ. Body Mass Index: Obesity, BMI, and Health: A Critical Review. *Nutr Today.* 2015;50(3):117-28.
39. Rutegard M, Lagergren P, Rouvelas I, Lagergren J. Intrathoracic anastomotic leakage and mortality after esophageal cancer resection: a population-based study. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(1):99-103.
40. Raymond DP, Seder CW, Wright CD, Magee MJ, Kosinski AS, Cassivi SD, et al. Predictors of Major Morbidity or Mortality After Resection for Esophageal Cancer: A Society of Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery Database Risk Adjustment Model. *Ann Thorac Surg.* 2016;102(1):207-14.

41. Wright CD, Kucharczuk JC, O'Brien SM, Grab JD, Allen MS, Society of Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery D. 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):587-95; discussion 96.
42. Glatz T, Kulemann B, Marjanovic G, Bregenzer S, Makowiec F, Hoepfner J. Postoperative fluid overload is a risk factor for adverse surgical outcome in patients undergoing esophagectomy for esophageal cancer: a retrospective study in 335 patients. *BMC Surg.* 2017;17(1):6.
43. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004;240(2):205-13.
44. Low DE, Kuppusamy MK, Alderson D, Cecconello I, Chang AC, Darling G, et al. Benchmarking Complications Associated with Esophagectomy. *Ann Surg.* 2019;269(2):291-8.
45. Blencowe NS, Strong S, McNair AG, Brookes ST, Crosby T, Griffin SM, et al. Reporting of short-term clinical outcomes after esophagectomy: a systematic review. *Ann Surg.* 2012;255(4):658-66.
46. 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.
47. Lindner K, Fritz M, Haane C, Senninger N, Palmes D, Hummel R. Postoperative complications do not affect long-term outcome in esophageal cancer patients. *World J Surg.* 2014;38(10):2652-61.

48. Hoeboer SH, Groeneveld AB, Engels N, van Genderen M, Wijnhoven BP, van Bommel J. Rising C-reactive protein and procalcitonin levels precede early complications after esophagectomy. *J Gastrointest Surg.* 2015;19(4):613-24.
49. In H, Palis BE, Merkow RP, Posner MC, Ferguson MK, Winchester DP, et al. Doubling of 30-Day Mortality by 90 Days After Esophagectomy: A Critical Measure of Outcomes for Quality Improvement. *Ann Surg.* 2016;263(2):286-91.
50. Fischer CL, Gill C, Forrester MG, Nakamura R. Quantitation of "acute-phase proteins" postoperatively. Value in detection and monitoring of complications. *Am J Clin Pathol.* 1976;66(5):840-6.
51. Welsch T, Frommhold K, Hinz U, Weigand MA, Kleeff J, Friess H, et al. Persisting elevation of C-reactive protein after pancreatic resections can indicate developing inflammatory complications. *Surgery.* 2008;143(1):20-8.
52. Singh PP, Zeng IS, Srinivasa S, Lemanu DP, Connolly AB, Hill AG. Systematic review and meta-analysis of use of serum C-reactive protein levels to predict anastomotic leak after colorectal surgery. *Br J Surg.* 2014;101(4):339-46.
53. Deitmar S, Anthoni C, Palmes D, Haier J, Senninger N, Bruwer M. [Are leukocytes and CRP early indicators for anastomotic leakage after esophageal resection?]. *Zentralbl Chir.* 2009;134(1):83-9.
54. Gordon AC, Cross AJ, Foo EW, Roberts RH. C-reactive protein is a useful negative predictor of anastomotic leak in oesophago-gastric resection. *ANZ J Surg.* 2018;88(3):223-7.
55. Liesenfeld LF, Sauer P, Diener MK, Hinz U, Schmidt T, Muller-Stich BP, et al. Prognostic value of inflammatory markers for detecting anastomotic leakage after esophageal resection. *BMC Surg.* 2020;20(1):324.

56. Lagarde SM, Reitsma JB, Maris AK, van Berge Henegouwen MI, Busch OR, Obertop H, et al. Preoperative prediction of the occurrence and severity of complications after esophagectomy for cancer with use of a nomogram. *Ann Thorac Surg.* 2008;85(6):1938-45.
57. Vashist YK, Loos J, Dedow J, Tachezy M, Uzunoglu G, Kutup A, et al. Glasgow Prognostic Score is a predictor of perioperative and long-term outcome in patients with only surgically treated esophageal cancer. *Ann Surg Oncol.* 2011;18(4):1130-8.
58. Brodner G, Pogatzki E, Van Aken H, Buerkle H, Goeters C, Schulzki C, et al. A multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation in patients undergoing abdominothoracic esophagectomy. *Anesth Analg.* 1998;86(2):228-34.
59. Shewale JB, Correa AM, Baker CM, Villafane-Ferriol N, Hofstetter WL, Jordan VS, et al. Impact of a Fast-track Esophagectomy Protocol on Esophageal Cancer Patient Outcomes and Hospital Charges. *Ann Surg.* 2015;261(6):1114-23.
60. Cuschieri A, Shimi S, Banting S. Endoscopic oesophagectomy through a right thoracoscopic approach. *J R Coll Surg Edinb.* 1992;37(1):7-11.
61. Luketich JD, Pennathur A, Awais O, Levy RM, Keeley S, Shende M, et al. Outcomes after minimally invasive esophagectomy: review of over 1000 patients. *Ann Surg.* 2012;256(1):95-103.
62. Schoppmann SF, Prager G, Langer FB, Riegler FM, Kabon B, Fleischmann E, et al. Open versus minimally invasive esophagectomy: a single-center case controlled study. *Surg Endosc.* 2010;24(12):3044-53.
63. Guo W, Ma X, Yang S, Zhu X, Qin W, Xiang J, et al. Combined thoracoscopic-laparoscopic esophagectomy versus open esophagectomy: a meta-analysis of outcomes. *Surg Endosc.* 2016;30(9):3873-81.

64. Markar SR, Karthikesalingam A, Thrumurthy S, Low DE. Volume-outcome relationship in surgery for esophageal malignancy: systematic review and meta-analysis 2000-2011. *J Gastrointest Surg.* 2012;16(5):1055-63.
65. Finks JF, Osborne NH, Birkmeyer JD. Trends in hospital volume and operative mortality for high-risk surgery. *N Engl J Med.* 2011;364(22):2128-37.
66. Birkmeyer JD, Stukel TA, Siewers AE, Goodney PP, Wennberg DE, Lucas FL. Surgeon volume and operative mortality in the United States. *N Engl J Med.* 2003;349(22):2117-27.
67. Yoshida N, Baba Y, Shigaki H, Harada K, Iwatsuki M, Kurashige J, et al. Preoperative Nutritional Assessment by Controlling Nutritional Status (CONUT) is Useful to estimate Postoperative Morbidity After Esophagectomy for Esophageal Cancer. *World J Surg.* 2016;40(8):1910-7.

## 8. Abkürzungsverzeichnis

AI	Anastomoseninsuffizienz
ASA-Klassifikation	“American Society of Anesthesiologists”-Klassifikation
BMI	Body-Mass-Index
COPD	chronisch obstruktive Lungenkrankheit
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomogramm
DM	Diabetes mellitus
Endo-VAC	endoskopischer Vakuumverband (Vacuum Assisted Closure-Therapy)
ggf.	gegebenenfalls
INR	International Normalized Ratio
kardiovask.	kardiovaskulär
kg/m <sup>2</sup>	Kilogramm pro Quadratmeter
KHK	Koronare Herzkrankheit
mg/dl	Milligramm pro Deziliter
n	Gesamtheit
ROC	receiver operating characteristics
R0	Kein Residualtumor im Rahmen der R-Klassifikation
SD	Standardabweichung
TNM	Tumor-Nodus-Metastasen(-Klassifikation)
vs.	versus
♂	männlich
♀	weiblich



## 9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Das Patientenkollektiv und seine Komorbiditäten .....	21
Tabelle 2: Das Patientenkollektiv und die neoadjuvante Therapie.....	23
Tabelle 3: Lokale Tumorausdehnung (postoperativ) .....	24
Tabelle 4: Postoperative Komplikationen und Therapien.....	25
Tabelle 5: Das Patientenkollektiv aufgeschlüsselt auf das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz (AI) .....	26
Tabelle 6: Präoperative Laborwerte und das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz	28
Tabelle 7: Postoperative Komplikationen und Therapien aufgeschlüsselt auf das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz (AI) .....	30
Tabelle 8: Postoperative Mortalität aufgeschlüsselt auf das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz (AI) .....	31
Tabelle 9: Der BMI ist kein Risikofaktor für eine Anastomoseninsuffizienz, aber für einen postoperativen Wundinfekt und eine erhöhte Mortalität (einschließlich Signifikanzwerten) .....	32
Tabelle 10: Nikotinkonsum ist kein Risikofaktor für eine Anastomoseninsuffizienz, aber für einen postoperativen Wundinfekt und eine erhöhte Mortalität (einschließlich Signifikanzwerten).....	33
Tabelle 11: Diabetes mellitus ist kein Risikofaktor für eine Anastomoseninsuffizienz, aber für eine postoperative Nachblutung (einschließlich Signifikanzwerten) .....	34
Tabelle 12: Alter, COPD und KHK sind keine Risikofaktoren für eine Anastomoseninsuffizienz oder erhöhte postoperative Morbidität / Mortalität (einschließlich Signifikanzwerten).....	35

Tabelle 13: Eine höhere ASA-Klassifikation ist kein Risikofaktor für eine Anastomoseninsuffizienz oder erhöhte postoperative Morbidität / Mortalität (einschließlich Signifikanzwerten).....	35
Tabelle 14: Korrelationen zwischen postoperativen Komplikationen und erhöhter Morbidität / Mortalität (einschließlich Signifikanzwerten).....	37
Tabelle 15: Korrelationen zwischen postoperativen Komplikationen und erhöhter Mortalität (einschließlich Signifikanzwerten) .....	38
Tabelle 16: Vergleich des CRP-Peaks (Wert und Tag) bezogen auf Fälle mit Anastomoseninsuffizienz und ohne Anastomoseninsuffizienz .....	38
Tabelle 17: Weitergehende Informationen zu den ROC-Kurven aus Abb. 2 und 3.....	41
Tabelle 18: Korrelation zwischen dem Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz und dem CRP-Peak-Tag und der Höhe des CRP-Peak-Werts.....	42
Tabelle 19: Patientenanzahl aufgeschlüsselt auf den Tag des CRP-Peaks .....	44

## 10. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flussdiagramm zur Darstellung der Patientenselektion anhand von Ein- und Ausschlusskriterien.....	15
Abbildung 2: ROC-Kurve für die Höhe des Werts des CRP-Peaks .....	39
Abbildung 3: ROC-Kurve für den Tag des CRP-Peaks .....	40
Abbildung 4: Korrelation zwischen der Höhe des CRP-Peak-Werts bzw. dem CRP-Peak-Tag .....	43
Abbildung 5: ROC-Kurven aufgeschlüsselt auf den jeweiligen postoperativen Tag des CRP-Peaks.....	45

## 11. Danksagung

Mein Dank gilt allen Wegbegleitern, die mir jederzeit mit Rat und Tat und ebenso viel Geduld bei der Erstellung dieser Arbeit zur Seite standen.

Zunächst meint dies im Besonderen Herrn PD Dr. Helge Bruns für die gute Betreuung vor und während der Anfertigung dieser Arbeit, für die Beantwortung meiner vielen Fragen, sowie für viele gemeinsame lehrreiche Stunden im OP.

Darüber hinaus möchte ich mich bei Ausbildern, Freunden und Unterstützern bedanken, die mich auf meinem bisherigen beruflichen Werdegang begleitet und gefördert haben.

Last but not least danke ich meinem Mann, meinen Eltern, meinem Bruder, meiner Tante Paula und den Freunden, die mich in dem Vorhaben ermutigten und unterstützten, das „univ.“ aus meiner Berufsbezeichnung zu streichen.

DANKE euch allen!