

Pneumonie und respiratorische Insuffizienz nach abdomino-thorakaler
Ösophagusresektion – Ein Vergleich der konventionell-offenen mit der hybrid-
minimalinvasiven, laparoskopisch-assistierten Operationstechnik in einer
retrospektiven Patientenkohorte

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Lang, Maike
aus Mühlacker

Gießen 2022

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax-, Transplantations- und Kinderchirurgie

Gutachter: Prof. Dr. Andreas Hecker

Gutachter: Prof. Dr. Andreas Günther

Tag der Disputation: 03.05.2023

Einleitung	1
Das Ösophaguskarzinom	1
Anatomie des Ösophagus.....	1
Risikofaktoren für die Entstehung eines Ösophaguskarzinoms.....	2
Pathologie und Klassifikation des Ösophaguskarzinoms	3
TNM und UICC Stadieneinteilung	6
Vorgehen bei der Primärdiagnostik.....	8
Therapiemodalitäten allgemein	9
Neoadjuvante / adjuvante Therapien	11
Operative Verfahren.....	12
Präoperative Funktionsdiagnostik	12
Die Ösophagusresektion	13
Lymphknotendisektion.....	16
Vor-/Nachteile minimal-invasiver Operationsverfahren	16
Mögliche Komplikationen der Ösophagusresektion.....	19
Pulmonale Komplikationen.....	20
Auswirkungen von postoperativen Komplikationen.....	22
Hintergrund und Zielsetzung der Studie	23
Material und Methoden	24
Patientenkollektiv.....	24
Operationstechnik.....	26
Perioperative Therapie	28
Patientendaten	28
Horovitz-Oxygenierungsindex.....	29
Postoperative Pneumonie.....	29
Statistik	30
Ergebnisse	31
Deskriptive Statistik	31
Gesamtpatientenkollektiv.....	31

Patientencharakteristika.....	32
Operative Charakteristika	34
Perioperative Inflammation	36
Allgemeines postoperatives Outcome	37
postoperative pulmonale Morbidität	39
Postoperative Beatmung	39
Pneumonie	40
Respiratorische Insuffizienz	42
Korrelationsanalysen	44
Diskussion	46
Postoperative pulmonale Komplikationen	46
Postoperative Pneumonie	48
Postoperative respiratorische Insuffizienz	50
Folgen pulmonaler Komplikationen im Kurz- und Langzeitverlauf	53
Vorerkrankungen und präoperativer Zustand	53
Postoperatives <i>Gesamtoutcome</i>	54
Limitationen der Studie	55
Ausblick	55
Zusammenfassung.....	56
Summary	57
Abkürzungsverzeichnis	58
Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	60
Abbildungen.....	60
Tabellen.....	60
Literaturverzeichnis	61
Publikationsverzeichnis	80
Danksagung	82

EINLEITUNG

DAS ÖSOPHAGUSKARZINOM

Das Ösophaguskarzinom ist eines der weltweit häufigsten Malignome mit insgesamt steigender Inzidenz und einer hohen tumorbedingten Letalität (Ferlay et al., 2015; J. Wetzka, n.d.; Pennathur et al., 2013; Porschen et al., 2021). Aktuell erkranken jährlich eine halbe Million Menschen weltweit neu an einem Ösophaguskarzinom (Pennathur et al., 2013). Aufgrund der Aggressivität des Tumors und der häufig späten Diagnose ist das fünf-Jahres Überleben mit lediglich 15-25% schlecht (Pennathur et al., 2013).

ANATOMIE DES ÖSOPHAGUS

Der Ösophagus ist ein circa 25 cm langer Anteil des Magen-Darm-Traktes und gewährleistet die Passage und den Transport des Speisebreis aus dem Pharynx in den Magen (Schünke et al., 2012). Er gehört zu den Hohlorganen und verläuft vom oberen durch das untere, hintere Mediastinum nach intraabdominell (Schünke et al., 2012). Man teilt ihn in drei Abschnitte ein: die *Pars cervicalis*, *thoracalis* und *abdominalis* (Schünke et al., 2012) (siehe Abbildung 1). Ebenso wie andere Abschnitte des Magen-Darm-Traktes, besitzt auch der Ösophagus ein autonomes (enterisches) Nervensystem, welches für den korrekten Ablauf des Schluckaktes verantwortlich ist (Häussinger, 2018). Histologisch gleicht der Aufbau den anderen Organen des Gastrointestinaltraktes. Von innen nach außen bestehend aus Tunica mucosa, Tela submucosa, Tunica muscularis mit einer inneren Ring- und äußeren Längsmuskelschicht und Tunica adventitia. Die Mukosa wird aus mehrschichtig, unverhorntem Plattenepithel gebildet ("Ösophagus," 2018). Dies ist für das spätere Verständnis der verschiedenen Tumorentitäten von Bedeutung. Die Blutversorgung erfolgt durch Äste der Arteria thyroidea inferior (*Pars cervicalis*) und der Aorta thoracica sowie durch die Arteriae intercostales (*Pars thoracalis*), die sogenannten Rami oesophagei ("Ösophagus," 2018; Schünke et al., 2012). Die *Pars abdominalis* wird durch Rami oesophageales des Truncus coeliacus versorgt. Der venöse Abfluss erfolgt über die gleichnamigen Venae oesophageales in die Vena azygos/hemiazygos und die Venae brachiocephalicae ("Ösophagus," 2018; Schünke et al., 2012). Die sympathische Innervation des Ösophagus erfolgt durch Äste des oberen Ganglion thoracicum, die parasymphatische über die Rami oesophagei des Nervus vagus und zervikal durch den Nervus laryngeus recurrens ("Ösophagus," 2018; Weijs et al., 2015). Der rechte und linke Nervus vagus bilden zusammen den Plexus oesophageus, der dem Ösophagus als Nervengeflecht bis zum Hiatus oesophageus, dem Durchtritt durch das Zwerchfell,

netzartig aufliegt ("Ösophagus," 2018; Weijs et al., 2015). Daraus entstehen, am kaudalen Abschnitt, ventral der Truncus vagalis anterior und dorsal der Truncus vagalis posterior ("Ösophagus," 2018; Weijs et al., 2015). Beide vagalen Trunci liegen dem Ösophagus bis in die Bauchhöhle an, geben Äste zur Lunge und anderen intrathorakalen Organen ab und versorgen in ihrem weiteren Verlauf abdominelle Organe wie Magen, Nieren, Pankreas, Leber inklusive Gallenblase, sowie Teile des Darms (Câmara & Griessenauer, 2015; Schünke et al., 2012; Weijs et al., 2015). Operationen am Ösophagus sind aufgrund seiner anatomischen Gegebenheiten komplex. Oftmals werden hierbei zwei Körperhöhlen eröffnet, sogenannte „Zweihöhleneingriffe“, die nacheinander durchgeführt werden. Der Hauptteil des Ösophagus befindet sich somit im Thorax, ein kürzerer Anteil im Abdomen, kurz unterhalb des Zwerchfells (Bruns, 2017; Häussinger, 2018; Schünke et al., 2012). Ein weiterer Faktor für die Komplexität der Ösophaguschirurgie ist die anatomische Nähe, der im Operationsgebiet verlaufenden Nervi vagi, die den Ösophagus in seinem Verlauf begleiten und während der Operation fast immer durchtrennt bzw. geschädigt werden, was zu Denervierungen des Ösophagus und der umliegenden Organe führen kann (Bruns, 2017; Weijs et al., 2015; Weijs, Ruurda, et al., 2016).

RISIKOFAKTOREN FÜR DIE ENTSTEHUNG EINES ÖSOPHAGUSKARZINOMS

Für die Entstehung eines Malignoms im Ösophagus gibt es verschiedene Risikofaktoren. Tabelle 1 (Porschen et al., 2021) gibt eine Übersicht über die möglichen Risikofaktoren. Zu den häufigsten gehören Rauchen und hochprozentiger Alkoholgenuss. Während Alkohol das Risiko für Plattenepithelkarzinome erhöht, hat Rauchen Einfluss sowohl auf Platten- als auch Adenokarzinome (Porschen et al., 2021). Verschiedene Studien konnten zudem einen negativen Einfluss von Adipositas auf die Entstehung von Adenokarzinomen des Ösophagus, durch die enge Assoziation zu gastroösophagealem Reflux, zeigen (Turati et al., 2013).

Plattenepithelkarzinom	Adenokarzinom
Rauchen Achalasie Stenosen nach Säure- und Laugenverletzungen	
Alkohol Strahlentherapie im Hals-Thorax Bereich synchrone und metachrone Kopf-/ Halstumoren männliches Geschlecht Tylosis (autosomal dominant vererbte Dys-/ Hyperkeratose) Simultane Plattenepithelkarzinome der Lunge und des HNO-Bereichs	Gastroösophagealer Reflux Adipositas Barrett- Ösophagus

Tabelle 1. Bekannte Risikofaktoren für die Entstehung des Ösophaguskarzinoms (Porschen et al., 2021)

PATHOLOGIE UND KLASSIFIKATION DES ÖSOPHAGUSKARZINOMS

Definiert ist das Ösophaguskarzinom als eine in der Speiseröhre lokalisierte neoplastische Epithelproliferation, die über die Basalmembran hinaus infiltrierend wächst (Porschen et al., 2019, 2021). Im Wesentlichen wird unterschieden zwischen Plattenepithelkarzinomen und Adenokarzinomen, sowie einigen wesentlich selteneren Unterformen (J. Wetzka, n.d.; Porschen et al., 2021). Das Plattenepithelkarzinom entsteht aus dem im Ösophagus vorhandenen mehrschichtig, unverhorntem Plattenepithel, das Adenokarzinom aus der sogenannten *Barrett*-Mukosa (Pennathur et al., 2013; Reid et al., 2000). Die Unterscheidung beider Arten ist relevant für die Beurteilung des Karzinomverhaltens, der Therapieentscheidung und der Lokalisation (Pennathur et al., 2013; Porschen et al., 2021).

Wie in Abbildung 1 schematisch dargestellt, kann der Ösophagus in verschiedene Abschnitte unterteilt werden: hierbei werden in therapeutischer Relevanz zervikale Tumoren von oberen, mittleren und distalen intrathorakalen Tumoren, sowie die Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs (Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs: AEG) unterschieden (Fritz et al., 2013; Porschen et al., 2021) (siehe Abbildung 1). Die thorakalen Tumoren haben ihren Ursprung meist im Plattenepithel (Porschen et al., 2021). Die AEG werden gemäß ihrem Übergang von Ösophagus zu Magen bzw. Kardia weiter nach Siewert klassifiziert (Curtis et al., 2014; Siewert & Stein, 1998; Ustaalioğlu et al., 2017). Sie definieren sich als Adenokarzinome, deren Tumorzentrum innerhalb der proximalen oder distalen fünf Zentimeter der anatomischen Kardia lokalisiert ist (Porschen et al., 2021; Reid et al., 2000; Siewert & Stein, 1998). Je nach Höhe werden drei Typen unterschieden (siehe Abbildung 1). Zur Festlegung der Höhe wird die Z-Linie (Ora serrata) als „Nullpunkt“ (+/- 0 cm) definiert

und als Grenze/Übergang des ösophagealen Plattenepithels (weißlich) zum zylindrischen Magenschleimhautepithel (rötlich) beschrieben (Kahrilas, 1997; Schünke et al., 2012; Wallner, 2009). Im Gegensatz hierzu steht die endoskopische Definition der Kardialia, welche sich optisch, als Korrelat des Übergangs der dreischichtigen Muskulatur des Magens, mit seinen Längsfalten, zur zweischichtigen Muskulatur des Ösophagus erkennen lässt (Kahrilas, 1997; Schünke et al., 2012; Wallner, 2009). Hiernach kann für den gastroösophagealen Übergang das Ende der Längsfalten im Magen (oberer Rand) benannt werden (Kahrilas, 1997; Wallner, 2009). Normalerweise liegen die Z-Linie und die endoskopisch definierte Kardialia auf einer Höhe, jedoch kann sich die Z-Linie zum Beispiel aufgrund von Reflux verschieben, da sich das Plattenepithel des Ösophagus als Folge eines chronischen Reflux in ein Zylinderepithel umwandelt (Wallner, 2009). Daher wird oftmals die Meinung vertreten, dass die Z-Linie kein optimaler Parameter für die Festlegung von Adenokarzinomen des gastroösophagealen Übergangs ist (Wallner, 2009). Dennoch sind AEG I demnach definiert als Adenokarzinome des distalen Ösophagus (1 cm bis 5 cm oral der Z-Linie), die aus spezialisiertem, intestinalen Plattenepithel entstehen (*Barrett-Ösophagus*), AEG II liegen distaler (1 cm oral bis 2 cm aboral der Z-Linie) und entstehen aus Kardialiepithel oder kurzen Abschnitten mit intestinaler Metaplasie (Porschen et al., 2021; Siewert & Stein, 1998). AEG III Karzinome liegen kardianah im Magen (2-5 cm aboral der Z-Linie) und zählen deshalb formal zu den Magenkarzinomen (Porschen et al., 2021; Siewert & Stein, 1998; Ustaalioglu et al., 2017).

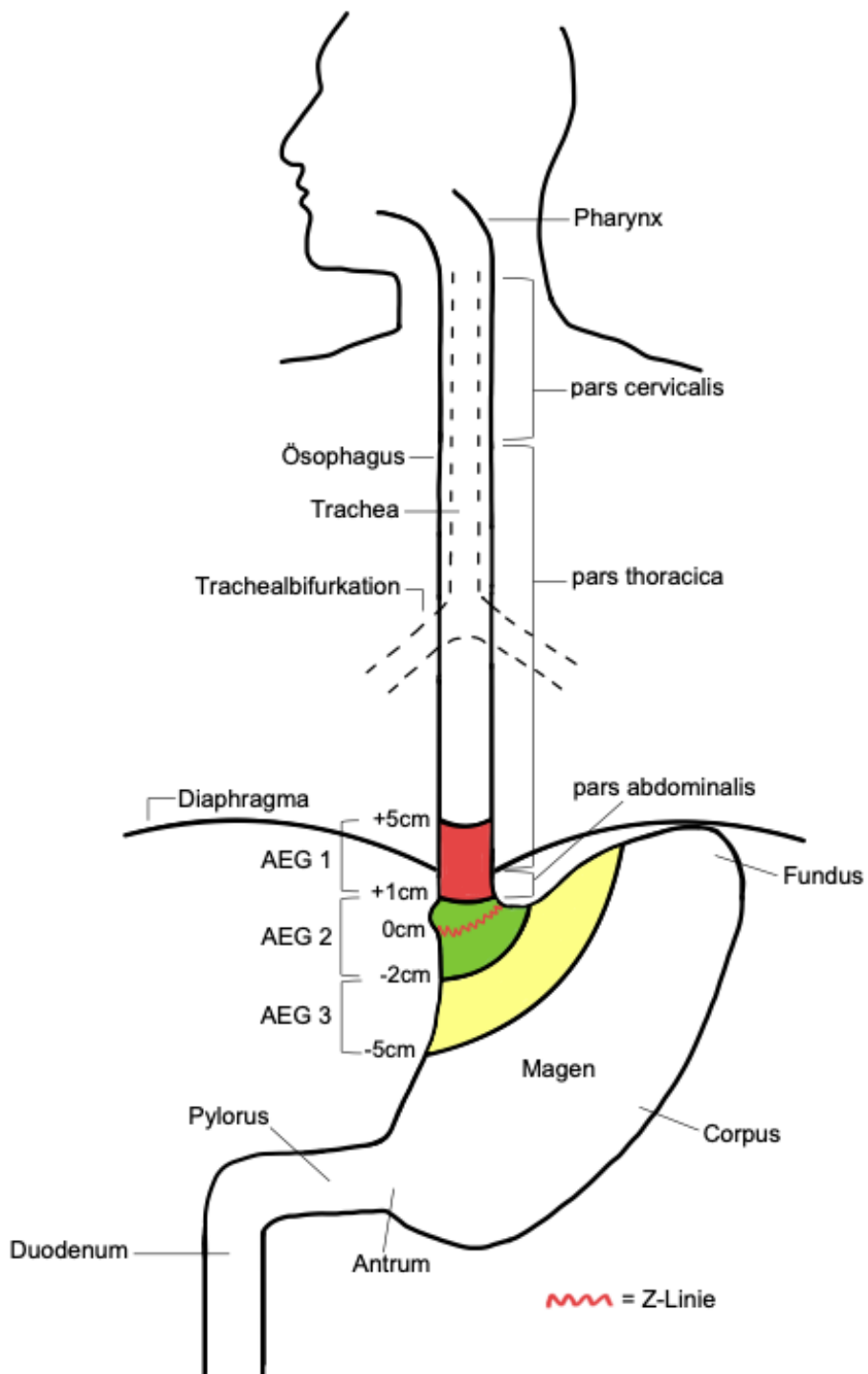


Abbildung 1. Schematische Darstellung der Lage der Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs (AEG), sowie der Unterteilung des Ösophagus (Häussinger, 2018; Porschen et al., 2021; Schünke et al., 2012; Siewert & Stein, 1998)

TNM und UICC Stadieneinteilung

Die Einteilung des Ösophaguskarzinoms erfolgt nach der *TNM* (*tumor, node, metastasis*)-Klassifikation beziehungsweise nach der Stadieneinteilung der *Union internationale contre le cancer* (UICC) (Sobin LH, Gospodarowicz MK, 2010). Dabei geben die Stadien TX und T0-4 die Infiltrationstiefe an (siehe Tabelle 2). Zu den loko-regionären Lymphknoten zählen alle, die im lymphatischen Abflussgebiet des Ösophagus liegen (Porschen et al., 2021). Hierbei differenziert die TNM-Klassifikation zwischen fünf verschiedenen Stadien (NX, N0-3) der Lymphknotenmetastasierung (siehe Tabelle 2) (Sobin LH, Gospodarowicz MK, 2010). Diese werden präoperativ bildgebend abgeschätzt und postoperativ pathologisch verifiziert oder ergänzt (Brierley et al., 2017; Sobin LH, Gospodarowicz MK, 2010).

T - Primärtumor	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor infiltriert Lamina propria, Muscularis mucosae oder Submukosa
T1a	Tumor infiltriert Lamina propria, Muscularis mucosae
T1b	Tumor infiltriert Submukosa
T2	Tumor infiltriert Muscularis propria
T3	Tumor infiltriert Adventitia
T4	Tumor infiltriert Nachbarstrukturen
T4a	Tumor infiltriert Pleura, Perikard, V. azygos, Zwerchfell oder Peritoneum
T4b	Tumor infiltriert andere Nachbarstrukturen wie Aorta, Wirbelkörper oder Trachea
N- Regionäre Lymphknoten	
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in 1–2 Lymphknoten
N2	Metastasen in 3-6 Lymphknoten
N3	Metastasen in 7 oder mehr regionären Lymphknoten
M - Fernmetastasen	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
pTNM: Pathologische Klassifikation (Die pT- und pN-Kategorien entsprechen den T- und N-Kategorien.)	
pM1	Fernmetastasen
pN0	Regionäre Lymphadenektomie und histologische Untersuchung üblicherweise von 7 oder mehr Lymphknoten.

Tabelle 2. Klinische Klassifikation der Ösophaguskarzinome, inklusive der Karzinome des gastroösophagealen Übergangs nach der 8. Edition der TNM-Klassifikation (Brierley et al., 2017; Porschen et al., 2021; Sobin LH, Gospodarowicz MK, 2010)

Ausgehend von der TNM-Klassifikation werden diese Stadien nach Vorgaben der UICC in fünf Stadiengruppierungen eingeteilt. Dies ermöglicht eine bessere Zusammenfassung verschiedener Tumorcharakteristika und deren Wertung hinsichtlich

der Langzeitüberlebensprognose (Brierley et al., 2017). Man unterscheidet eine eigene Klassifikation für Adenokarzinome, inklusive der AEG von der für Plattenepithelkarzinome des Ösophagus (Porschen et al., 2021). Anders als bei den Adenokarzinomen, bei denen beispielsweise ein pT2 N0 bzw. ein pT3 N0 in der klinischen UICC-Klassifikation einem Stadium IIB bzw. III entspricht, werden identische Plattenepithelkarzinome als UICC-Stadium II klassifiziert. In der pathologischen Stadieneinteilung kann anhand der genauen Aufarbeitung des Karzinoms nach operativer Entfernung eine definitive Einteilung anhand der Infiltrationstiefe und der genauen Größe bestimmt werden. Die Einteilung kann den Tabellen 3 und 4 entnommen werden.

UICC	Plattenepithelkarzinome			Adenokarzinome		
	cT	cN	cM	cT	cN	cM
Stadium 0	Tis	N0	M0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0, N1	M0	T1	N0	M0
Stadium II	T2 T3	N0, N1 N0	M0 M0	-	-	-
Stadium IIA	-	-	-	T1	N1	M0
Stadium IIB	-	-	-	T2	N0	M0
Stadium III	T1 T2 T3	N2 N2 N1, N2	M0 M0 M0	T1 T2 T3 T4a	N2 N1, N2 N0, N1, N2 N0, N1, N2	M0 M0 M0 M0
Stadium IVA	T4a T4b Jedes T	Jedes N Jedes N N3	M0 M0 M0	T4b Jedes T	N0, N1, N2 N3	M0 M0
Stadium IVB	Jedes T	Jedes N	M1	Jedes T	Jedes N	M1

Tabelle 3. Klinische Stadiengruppierung der 8. Edition der TNM-Klassifikation der Ösophaguskarzinome nach UICC (Brierley et al., 2017)

UICC	Plattenepithelkarzinome			Adenokarzinome		
	pT	pN	pM	pT	pN	pM
Stadium 0	Tis	N0	M0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1 a	N0	M0	T1a	N0	M0
Stadium IB	T1b	N0	M0	T1b	N0	M0
Stadium IIA	T2	N0	M0	T2	N0	M0
Stadium IIB	T1	N1	M0	T1a	N1	M0
	T3	N0	M0	T1b	N1	M0
Stadium IIIA	T1	N2	M0	T1	N2	M0
	T2	N1	M0	T2	N1, N2	M0
				T3	N0	M0
				T4a	N0	M0
Stadium IIIB	T2	N2	M0	T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0	T3	N1, N2	M0
	T4a	N0, N1	M0	T4a	N1	M0
Stadium IVA	T4a	N2	M0	T4a	N2	M0
	T4b	Jedes N	M0	T4b	Jedes N	
	Jedes T	N3	M0	Jedes T	N3	M0
Stadium IVB	Jedes T	Jedes N	M1	Jedes T	Jedes N	M1

Tabelle 4. Pathologische Stadiengruppierung der 8. Edition der TNM-Klassifikation der Ösophaguskarzinome nach UICC (Brierley et al., 2017)

VORGEHEN BEI DER PRIMÄRDIAGNOSTIK

Auffällig werden Patienten zumeist durch neu aufgetretene Dysphagie, Meläna und/oder Hämatemesis und eventuell zusätzliche *B-Symptomatik* (Fieber, Gewichtsverlust, Nachtschweiß) (Häussinger, 2018; Porschen et al., 2021). Der Goldstandard in der Diagnostik des Ösophaguskarzinoms ist die Ösophago-Gastro-Duodenoskopie (ÖGD), inklusive Biopsieentnahme (Porschen et al., 2021). Dieses Verfahren zeichnet sich durch die höchste Sensitivität und Spezifität in der Beurteilung von Schleimhautauffälligkeiten aus (Häussinger, 2018; Porschen et al., 2021). Wie in Abbildung 2 ersichtlich, sollten bei dem Nachweis eines ösophagealen Malignoms weitere Untersuchungen angeschlossen werden. Dazu gehören: eine Endosonographie, zur Beurteilung der Wand- bzw. Tiefeninfiltration und lokaler Lymphknotenmetastasen (Sensitivität 91-92 %, Spezifität 94-99 %), eine Ultraschalluntersuchung des Abdomens zur Abklärung eventueller metastasensuspекter Läsionen, vor allem der Leber, welche durch eine Computertomographie des Abdomens und Thorax mit intravenösem Kontrastmittel ergänzt werden sollte (Porschen et al., 2021). Anschließend an diese Untersuchungen kann das bereits beschriebene klinische Tumorstadium angegeben und die individuelle Therapie geplant werden (Brierley et al., 2017; Porschen et al., 2021).

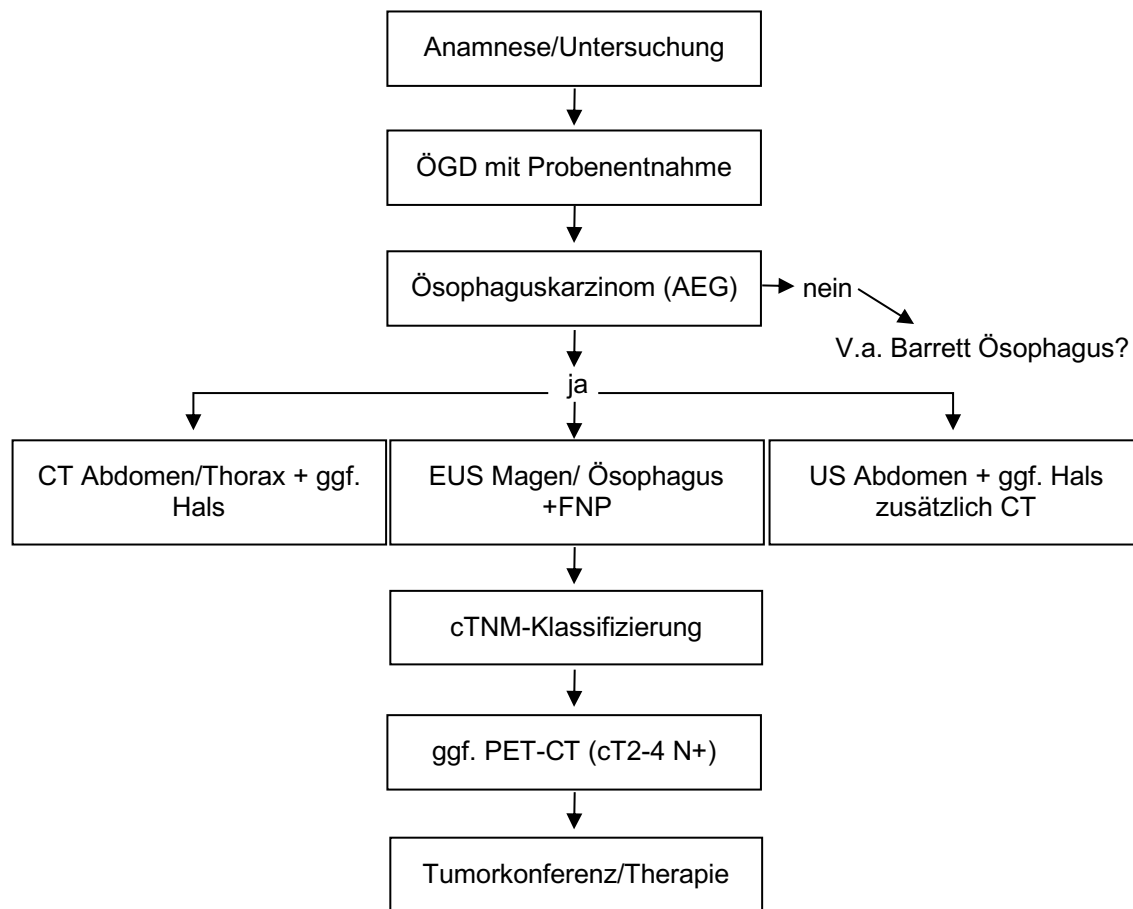


Abbildung 2. Algorithmus zum Staging des Ösophaguskarzinoms aus der aktuellen S3-Leitlinie des Ösophaguskarzinoms (Porschen et al., 2021). ÖGD: Ösophago-Gastro-Duodenoskopie, V.a.: Verdacht auf, CT: Computertomographie, ggf.: gegebenenfalls, MRT: Magnetresonanztomographie, KI: Kontraindikation, EUS: endoskopischer Ultraschall, FNP: Feinnadelpunktion, US: Ultraschall, cTNM: klinisches TNM-Stadium, PET: Positronen-Emissions-Tomographie (Porschen et al., 2019)

THERAPIEMODALITÄTEN ALLGEMEIN

Die Entscheidung über die Therapie hängt von der lokalen Tumorausdehnung, einer möglichen Metastasierung (Lymphknoten/Fernmetastasierung) und von dem Allgemeinzustand des Patienten ab (Pennathur et al., 2013; Porschen et al., 2021). Unterschieden werden kurative von palliativen Therapieansätzen, wobei häufiger auch in fortgeschrittenen, oligometastasierten Tumorstadien ein zunehmend radikaleres Vorgehen diskutiert wird (Schmidt & Mönig, 2017). Es ist wichtig den Patienten im kurativen sowie palliativen Vorgehen ein multidisziplinäres Therapiekonzept anzubieten (Pennathur et al., 2013). Neben lokal-endoskopischen Resektionsverfahren, die bei intraepithelialen Neoplasien oder mukosalen (Früh-) Karzinomen (L0, V0, keine Ulzerationen G1/2), sowie oberflächlichen Submukosainfiltrationen durch ein

Adenokarzinom mit pT1sm1 (< 500 µm Tiefeninvasion, L0, V0 G1/2, < 20 mm, keine Ulzeration) angewendet werden, werden multimodale Therapiekonzepte bei fortgeschrittenen Karzinomen auch in kurativer Intention empfohlen (Porschen et al., 2021). Diese schließen neoadjuvante Radio- und/oder Chemotherapien, in jüngster Vergangenheit auch Antikörper- und Immuntherapie, die Chirurgie und adjuvante Therapien ein (Hölscher, 2001; Porschen et al., 2021; Schmidt & Mönig, 2017; Stahl, 2021).

Das Ziel einer operativen Therapie ist die vollständige Entfernung des vom Karzinom befallenen Abschnittes des Ösophagus. Die primäre Ösophagusresektion ist der Standard für lokal begrenzte Karzinome im unteren und mittleren Ösophagusdrittel (Pennathur et al., 2013). Auch Patienten mit lokal fortgeschrittenen Karzinomen (cT3/T4 und/oder N+), die prinzipiell operabel und resektabel sind, werden nach derzeitigem Standard einer operativen Therapie zugeführt, jedoch erst im Anschluss an eine neoadjuvante Radio- und/oder Chemotherapie im Sinne eines multimodalen Therapiekonzepts (Porschen et al., 2021). Bei Plattenepithelkarzinomen in diesen Stadien (cT3/4) kann alternativ auch eine definitive Radiochemotherapie, anstelle einer Operation, im kurativen Sinne durchgeführt werden (Porschen et al., 2021). Eine Metaanalyse aus 25 Studien zeigte Vorteile einer neoadjuvanten Radiochemotherapie mit anschließender Operation verglichen zu einer definitiven Radiochemotherapie und sieht in dieser eher eine Alternative für funktionell marginale Patienten (Montagnani et al., 2017; Porschen et al., 2021). Sollte es unter Neoadjuvanz zu einem Progress des Tumors oder einer Symptomverschlechterung kommen, wird in der Regel nach erneuter Bildgebung eine sofortige Operation, ohne Komplettierung der neoadjuvanten Therapie geplant (Porschen et al., 2021). Bei Plattenepithelkarzinomen des zervikalen Ösophagus liegt der derzeitige Therapiestandard in einer definitiven Radiochemotherapie und sollte der primären operativen Resektion, aufgrund hoher postoperativer Risiken, wie beispielsweise Schluckstörungen und Rekurrensparesen, vorgezogen werden (Porschen et al., 2021).

Einen Sonderfall stellen die AEG II hinsichtlich der operativen Therapiestrategie dar. Dabei konkurrieren die Gastrektomie mit transhiataler, distaler Ösophagusresektion („transhiatal erweiterte Gastrektomie“) mit der abdomino-thorakalen Ösophagektomie, die eine Kardiaresektion standardmäßig mit einbezieht (Leers et al., 2020; Porschen et al., 2021). Ein wesentlicher Unterschied in beiden Operationsmodalitäten ist das Ausmaß der abdominalen und thorakalen Lymphknotendissektion (Bollschweiler et al., 2006; Hölscher, 2001; Lerut et al., 2004; Rizk et al., 2010). Eine multizentrische Studiengruppe der Universitätsklinik Köln untersucht dies derzeit in dem sogenannten

„*Cardia Trial*“ (Leers et al., 2020). Hier werden die eben genannten Operationstechniken miteinander verglichen, abschließende Ergebnisse stehen noch aus, da das *Follow-up* derzeit noch nicht beendet ist (Leers et al., 2020). Bisherige Studienergebnisse aus einem zehn Jahres *Follow-up* von Kurokawa et al. zeigen bei Erreichen der R0 Resektion in der transhiatal erweiterten Gastrektomie mit distaler Ösophagusresektion (10-Jahres-Überleben 37 %) keine prognostischen Unterschiede gegenüber der abdomino-thorakalen Ösophagusresektion (10-Jahres-Überleben 24 %) bei AEG II (Kurokawa et al., 2015). Jedoch zeigte die initiale, randomisiert-kontrollierte Studie von Sasako et al., auf der diese Sekundäranalyse basiert, eine höhere Morbidität in der Gruppe der abdomino-thorakalen Ösophagusresektion ohne Verbesserung der Langzeitprognose (Sasako et al., 2006). Bestandteil aktueller Diskussionen hinsichtlich der Therapiemodalitäten einer Resektion versus Palliation bleibt das Vorgehen bei Patienten mit einer Oligometastasierung bzw. intraoperativ festgestellten, im Staging okkulten Oligometastasierung (Pennathur et al., 2013; Porschen et al., 2021). Die aktuellen Leitlinien sehen in einer Operation bei präoperativ bekannter Metastasierung keinen prognostischen Vorteil (Erhunmwunsee et al., 2015; Porschen et al., 2021). Jedoch sollte eine erst intraoperativ entdeckte Oligometastasierung nicht zum Operationsabbruch führen, insofern diese als resektabel eingestuft wird (Erhunmwunsee et al., 2015; Porschen et al., 2021).

NEOADJUVANTE / ADJUVANTE THERAPIEN

Als neoadjuvante Therapien stehen eine Radiotherapie, eine Chemotherapie oder die Kombination aus beidem (Radiochemotherapie) zur Verfügung. Laut der aktuellen S3-Leitlinie ist bei Operabilität eine alleinige Radiotherapie nicht empfehlenswert (Porschen et al., 2019). Eine alleinige, neoadjuvante Chemotherapie sollte nur bei Adenokarzinomen, nicht bei Plattenepithelkarzinomen durchgeführt werden (Pennathur et al., 2013; Porschen et al., 2021). Bei Letzteren ist eine kombinierte Radio-Chemotherapie vorteilhaft (Porschen et al., 2021; Schmidt & Mönig, 2017). Bei operablen T3/4 und oder cN1-3 Tumoren wird eine neoadjuvante Therapie dringend empfohlen (Porschen et al., 2021). Bei T2 Tumoren kann eine Neoadjuvanz durchgeführt werden oder eine primäre Operation stattfinden (Porschen et al., 2021). Es stehen unterschiedliche Chemotherapeutika zur Verfügung, zum einen platinhaltige Medikamente (Cisplatin/Carboplatin) zum anderen Substanzen wie 5-Fluorouracil und Paclitaxel (Pennathur et al., 2013; Porschen et al., 2021). Häufige Kombinationen bei Radiochemotherapie sind 5-Fluorouracil/Platin und Carboplatin/Paclitaxel, sowie FOLFOX (Oxaliplatin/Folinsäure/5-FU) mit einer Strahlendosis von 40,0-50,4 Gray, fraktioniert in 1,8-2,0 Gray pro Tag (Porschen et al., 2021). Ob eine Therapie adjutant

fortgeführt werden sollte, ist abhängig von der Entität des Karzinoms. Patienten mit einem Adenokarzinom, die keine neoadjuvante Therapie erhalten haben und R0 reseziert wurden, können, abhängig vom TNM-Stadium, von einer adjuvanten Radiochemotherapie profitieren (Pennathur et al., 2013; Porschen et al., 2021; Schmidt & Mönig, 2017). Anders konnte bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom bei R0 Resektion kein Überlebensvorteil durch eine postoperative Radio- und/oder Chemotherapie nachgewiesen werden (Pennathur et al., 2013; Porschen et al., 2021; Thallinger et al., 2012; Zheng et al., 2013).

OPERATIVE VERFAHREN

Präoperative Funktionsdiagnostik

Die aktuelle deutsche S3-Leitlinie des Ösophaguskarzinoms empfiehlt vor jeder geplanten Ösophagusresektion eine Risikoanalyse, mitsamt Funktionsprüfung der einzelnen Organsysteme, durchzuführen (Porschen et al., 2021). Die Ösophagusresektion gehört zu den größeren Eingriffen der Chirurgie und birgt eine Vielzahl an möglichen postoperativen Komplikationen (Blencowe et al., 2012; Boshier et al., 2015; Bruns, 2017; Parekh & Iannettoni, 2007; Porschen et al., 2021). Umso wichtiger ist es, präoperativ die funktionelle Belastbarkeit jedes Patienten zu prüfen, um die Grundlage für ein bestmögliches (post-) operatives *Outcome* zu gewährleisten (Blencowe et al., 2012; Bollschweiler et al., 2000; McCulloch et al., 2003; Porschen et al., 2021; W. Schröder et al., 2006). Durch eine frühzeitige Evaluation können Maßnahmen ergriffen werden, die dazu beitragen die perioperativen Risiken zu reduzieren (Geldner et al., 2010; Porschen et al., 2021). Hierfür sollten mehrere Faktoren überprüft werden: kardiale und respiratorische, hepatische und allgemein metabolische Funktion, nutritiver Status sowie die geistige Kooperationsfähigkeit (Bollschweiler et al., 2000; W. Schröder et al., 2006). Zur Beurteilung der kardialen Funktion, vor Hochrisikoeingriffen für kardiale Komplikationen, stehen unter anderem ein 12-Kanal EKG und eine Echokardiographie zur Verfügung (Glance et al., 2012; Wappler, 2016). Aufgrund der hohen pulmonalen Komplikationsrate nach Eingriffen am Ösophagus (Klevebro et al., 2019; Molena et al., 2014; Reichert et al., 2019; Zhai et al., 2015), ist eine präoperative pulmonale Funktionsdiagnostik sinnvoll. Durch präoperative Kenntnis und Identifizierung von Hochrisikopatienten kann durch Anpassung des operativen und anästhesiologischen Vorgehens eine Minimierung der perioperativen Morbidität erreicht werden (Arozullah et al., 2003; Bapojé et al., 2007; Geldner et al., 2010; Lambertz et al., 2016; W. Schröder et al., 2006; Wappler, 2016). Die Beurteilung erfolgt mittels Pulsoximetrie, Spirometrie, Bodysplethysmographie und thorakaler Bildgebung (Arozullah et al., 2003; Bapojé et al., 2007; Geldner et al., 2010; Lambertz et al., 2016;

Wappler, 2016). Werte, auf die während der Lungenfunktionsmessung besonders geachtet wird, sind die Vitalkapazität (VC), die Einsekundenkapazität (FEV1) und die relative Einsekundenkapazität (FEV1/VC). Besonders bei Patienten mit pulmonalen Vorerkrankungen ist diese Beurteilung wichtig (Arozullah et al., 2003; Geldner et al., 2010; Lambertz et al., 2016; Wappler, 2016), denn gerade Patienten mit einer COPD haben ein bis zu 56-prozentiges Risiko für postoperative, pulmonale Komplikationen nach abdominalen und thorakalen Operationen (Arozullah et al., 2003). Ähnlich verhält es sich mit adipösen Patienten, denn die Inzidenz kardialer und pulmonaler Komplikationen steigt mit der Höhe des „*body mass index*“ (BMI) (Wappler, 2016). Ein weiterer unabhängiger, präoperativ erhobener Prädiktor für perioperative Morbidität und Mortalität ist die „*American Society of Anesthesiologists (ASA) classification*“ (siehe Tabelle 5) (Glance et al., 2012; Irlbeck et al., 2017; McCulloch et al., 2003). Diese ist ein einfaches Instrument zur globalen Risikostratifizierung von Patienten nach Vorerkrankungen, welches für jede Stufe eine mögliche perioperative Letalität ermittelt (siehe Tabelle 5) (Doyle & Garmon, 2018; Glance et al., 2012; Irlbeck et al., 2017; McCulloch et al., 2003).

Klassifikation	Kriterien	Allgemeine Letalität abhängig von der ASA-Klassifikation (bis 7d postoperativ)
ASA I	Patient ohne Systemerkrankung	0,06 %
ASA II	Patient mit leichter Systemerkrankung	0,47 %
ASA III	Patient mit schwerer Systemerkrankung	4,39 %
ASA IV	Patient mit schwerster Systemerkrankung und konstanter Lebensbedrohung	23,48 %
ASA V	moribunder Patient, der ohne Operation/Intervention 24 h voraussichtlich nicht überleben wird	50,77 %
ASA VI	Patient mit dissoziiertem Hirntod, der zur Organspende vorgesehen ist	

Tabelle 5. ASA-Klassifikation

(Böhmer et al., 2021; Doyle & Garmon, 2018; Irlbeck et al., 2017; Wolters et al., 1996)

Die Ösophagusresektion

Einer Ösophagusresektion werden hauptsächlich Patienten mit malignen Erkrankungen des Ösophagus, vor allem mit primären Platten- und Adenokarzinomen, unterzogen. Auch benigne Erkrankungen wie Perforationen oder Rupturen des Ösophagus,

entzündliche Erkrankungen oder funktionelle Störungen (z.B. Achalasie) können eine Resektion notwendig machen (Bruns, 2017; Häussinger, 2018; "Ösophagus," 2018). Je nach Tumorlage und Klinikstandard werden verschiedene Operationstechniken bevorzugt verwendet: bei AEG III wird eine transhiatal erweiterte Gastrektomie mit distaler Ösophagusresektion präferiert (Bruns, 2017; Porschen et al., 2021). Bei distalen Ösophaguskarzinomen oder AEG I erfolgt die Ösophagusresektion nach *Ivor Lewis* (abdomino-thorakale Ösophagusresektion) mit intrathorakaler Anastomose (auch: Zweifeldösophagusresektion), bei proximaleren Ösophaguskarzinomen die Operation nach *McKeown* mit zervikaler Anastomose (auch: abdomino-thorako-zervikale Ösophagusresektion) (Kurokawa et al., 2015; Pennathur et al., 2013). Ob bei Tumoren des gastroösophagealen Übergangs mit Haupttumormasse am Übergang zur Kardia (AEG II) eine Ösophagusresektion oder eine transhiatal erweiterte Gastrektomie aus onkologischen Gesichtspunkten durchgeführt werden soll, ist wie zuvor dargestellt derzeitiger Stand der klinischen Forschung (Leers et al., 2020).

Bei der klassischen *Ivor Lewis* Ösophagektomie beginnt die Operation mit der Bildung eines großkurvaturseitigen Magenschlauchs und der abdominalen Lymphadenektomie (Lewis, 1945; Macke & Campos, 2016; Pennathur et al., 2010; Tapias et al., 2016). Daraufhin wird mit der Ösophagektomie über einen rechts-thorakalen Zugang und der thorakalen Lymphadenektomie begonnen. Die Anastomosierung des Magenschlauchs und des proximalen Ösophagus erfolgt als thorakale Anastomose (Lewis, 1945; Pennathur et al., 2010). Je nach Expertise des Operateurs können sowohl der abdominelle als auch der thorakale Teil minimalinvasiv operiert werden (Bruns, 2017). Obwohl die *Ivor Lewis* Operation, die heute am häufigsten durchgeführte Methode ist, haben sich weitere Verfahren etabliert (Bruns, 2017; Porschen et al., 2021). Eines davon ist das Verfahren nach *McKeown*, welches sich im Wesentlichen in der Art der Anastomosierung unterscheidet. Nach dem abdominalen und thorakalen Teil erfolgt über einen links-zervikalen Zugang die zervikale Anastomose als Ösophago-Gastrostomie (McKeown, 1976). Studien ergaben, dass es bei dieser Operationstechnik postoperativ häufiger zu Stenosen, Refluxsymptomen, pulmonalen Komplikationen, Magenschlauchischämien und Anastomoseninsuffizienzen kommt (Porschen et al., 2021; Zhai et al., 2015). Ein großer Vorteil des *McKeown* Verfahrens ist allerdings die einfachere Behandlung der Anastomoseninsuffizienzen (Yun et al., 2019; Zhai et al., 2015). Insbesondere in der minimalinvasiven und Roboterchirurgie ist dieses Verfahren, vor allem zu Beginn einer Lernkurve beliebt, da die Anastomoseninsuffizienz aufgrund der unkomplizierten Wiedereröffnung der zervikalen Inzision schnell behandelt werden kann (Bruns, 2017; Porschen et al., 2021; Zhai et al., 2015). Die onkologische Radikalität der beiden Operationen (*Ivor Lewis* und *McKeown*) unterscheidet sich nicht relevant

(Zhai et al., 2015). Für die Wiederherstellung der Kontinuität des Speiseweges stellt der Magenhochzug das Verfahren der Wahl dar (Bruns, 2017; Porschen et al., 2021). Grundsätzlich stehen aber auch das Kolon und in seltenen Fällen das Jejunum als Organersatz des Ösophagus zur Verfügung. Letzteres kommt allerdings lediglich bei distaler Ösophagusresektion zum Einsatz (Porschen et al., 2021). Die Vorteile einer Verwendung des Magens gegenüber eines Dünndarminterponats liegen in der einfacheren Operationstechnik durch lediglich eine Anastomose, der guten Magendurchblutung durch intramurale Gefäßanastomosen und insbesondere der verfügbaren Länge des Interponats (Bruns, 2017; Porschen et al., 2021). Jedoch kann die geringere Peristaltik der Magenwand als nachteilig gesehen werden (Bruns, 2017). Sollte dieses Verfahren, zum Beispiel aufgrund mehrfacher Voroperationen am Magen, nicht möglich sein, eignet sich das Kolon als Interponat zur Kontinuitätswiederherstellung (Porschen et al., 2021). Hierfür werden meist das Kolon descendens und transversum verwendet, da diese über die A. colica media beziehungsweise A. colica sinistra eine gute Vaskularisation bieten (Bruns, 2017; Pennathur et al., 2010; Pillet et al., 1993). In seltenen Fällen, zum Beispiel bei Frühkarzinomen des gastroösophagealen Übergangs (AEG I/II) wird eine Rekonstruktion nach Merendino mit einem Jejunuminterponat durchgeführt (Bruns, 2017). Bei AEG II/III wird meist eine transhiatal erweiterte Gastrektomie mit distaler Ösophagusresektion durchgeführt. Dies ist eine radikale Gastrektomie in Kombination mit einer distalen, transhiatal durchgeführten Ösophagusresektion, sowie einer mediastinalen Lymphknotendissektion (Porschen et al., 2021). Die Kontinuität des Speiseweges wird hierbei ohne Thorakotomie mit einer Dünndarmschlinge (Jejunum) nach Roux-Y wiederhergestellt (Porschen et al., 2021). Die Anastomose ist hierbei im hinteren, unteren Mediastinum lokalisiert (Bruns, 2017; Porschen et al., 2021). Ebenso erfolgt die Lymphadenektomie bei transhiatalem Zugang weniger radikal (Porschen et al., 2021). Dadurch führt die transhiatale Resektion bei Plattenepithelkarzinomen zu signifikant schlechterem Überleben und sollte den Kardiakarzinomen, insbesondere AEG II und III, vorbehalten sein (Porschen et al., 2021). Ziel jeder Operation ist die vollständige Entfernung des tumorösen Materials in alle Richtungen (oral, aboral und in der Zirkumferenz) unter Einhaltung eines Sicherheitsabstandes von 2-4 cm nach oral und aboral (Porschen et al., 2021; J. Wu et al., 2014). Eine Ausdehnung der Resektion auf das Perikard, den angrenzenden Lungenlappen oder andere Organe sowie eine Resektion limitierter Oligometastasen, kann somit zum Erreichen einer R0- Resektion sinnvoll sein (Porschen et al., 2021).

Lymphknotendisektion

Jede onkologische Operation wird mit einer Lymphknotendisektion komplettiert, wobei sich deren Ausmaß durch die Lokalisationen des Primärtumors unterscheidet (Porschen et al., 2021). Es wird in der onkologischen Ösophaguschirurgie zwischen den zervikalen, thorakalen und abdominellen Lymphknotenfeldern unterschieden. Standard ist die Zweifeld-Lymphadenektomie, die sich aus thorakalen und abdominellen Lymphknoten zusammensetzt (Bruns, 2017; Porschen et al., 2021; Zhai et al., 2015). Bei höher gelegenen Karzinomen, insbesondere in Fällen einer Ösophagusresektion nach *McKeown*, werden ebenfalls die zervikalen Lymphknoten disseziert, man spricht dann von einer „Dreifeld“-Lymphadenektomie (Lerut et al., 2004; Porschen et al., 2021; Zhai et al., 2015). Bei der Lymphknotendisektion muss eine gewisse Radikalität gewährleistet sein, um das Überleben zu verbessern (Peyre et al., 2008; Porschen et al., 2021). Gründe hierfür sind vor allem eine Reduzierung der Tumorlast, sowie ein korrekteres Tumorstaging durch eine höhere Anzahl entfernter und untersuchter Lymphknoten. So werden bei der thorakalen und abdominellen Lymphknotendisektion circa 20-30 Lymphknoten entfernt (Porschen et al., 2021). Bei transhiatalen Verfahren sind es dementsprechend circa 10 Lymphknoten weniger (Median: abdomino-thorakal 27 versus 17 transhiatal) (Bollschweiler et al., 2006; Porschen et al., 2019). Zur Festlegung des pN Stadiums der TNM-Klassifikation beim Ösophaguskarzinom werden formal zumindest sieben regionäre Lymphknoten benötigt (Porschen et al., 2021; Sobin LH, Gospodarowicz MK, 2010). In der aktuellen S3-Leitlinie wird jedoch in Anlehnung zum Magenkarzinom und auf Grundlage der aktuellen Literatur die Dissektion und pathologische Aufarbeitung von zumindest 16 Lymphknoten, für ein adäquates pN Staging, empfohlen (Kutup et al., 2014; Peyre et al., 2008; Porschen et al., 2021). Jedoch konnte in der Arbeit von Peyre et al. ein signifikanter Überlebensvorteil bei Patienten gezeigt werden, bei denen mindestens 23 Lymphknoten entfernt und aufgearbeitet wurden (Kutup et al., 2014; Lerut et al., 2001; Peyre et al., 2008; Porschen et al., 2021).

Vor-/Nachteile minimal-invasiver Operationsverfahren

Die abdomino-thorakalen und abdomio-thorako-zervikalen Verfahren der Ösophagusresektion können komplett minimalinvasiv, als sogenannte Hybridverfahren (meist laparoskopisch-assistiert: LAÖ-Gruppe) oder konventionell-offen (KÖ-Gruppe) durchgeführt werden. Es gibt einige Studien, die verschiedene Operationsmodalitäten hinsichtlich deren Vor- und Nachteile, insbesondere bezüglich postoperativer Komplikationen miteinander vergleichen. Zum aktuellen Zeitpunkt gibt es durch die vorliegenden Studien eine Tendenz zur Bevorzugung minimalinvasiver bzw. Hybridverfahren, jedoch noch keinen klar einheitlichen Konsens. Dies spiegelt auch die

aktuelle S3-Leitlinie zum Ösophaguskarzinom wider und es wird bei fehlenden Kontraindikationen zum minimalinvasiven bzw. Hybridverfahren geraten (Porschen et al., 2021). In einigen Studien konnten geringere Raten postoperativer, pulmonaler Komplikationen (KÖ-Gruppe: 34,4 % versus LAÖ-Gruppe: 16,4 %; $p=0,006$) (Briez et al., 2010), eine geringere postoperative in-Hospital Mortalität (KÖ-Gruppe: 7,1 % versus LAÖ-Gruppe: 1,4 %; $p=0,018$) (Briez et al., 2012), sowie eine signifikant geringere Gesamtmorbidität (KÖ-Gruppe: 59,3 % versus LAÖ-Gruppe: 35,7 %; $p<0,001$) gezeigt werden (Briez et al., 2012). Im Langzeitüberleben nach drei Jahren konnten schließlich keine signifikanten Unterschiede zwischen KÖ-Gruppe und LAÖ-Gruppe (55 % versus 67 %) festgestellt werden (Mariette et al., 2019, 2020; Pennathur et al., 2013).

Zum Vergleich zwischen Hybridverfahren und total-minimalinvasiver Ösophagusresektion (MIÖ-Gruppe) gibt es bislang nur wenige publizierte Studienergebnisse, wie beispielsweise die Studie von Bonavina et al. aus 2016 und eine kleine Studie mit insgesamt 60 Patienten von Berlth et al. aus 2018 (Berlth et al., 2018; Bonavina et al., 2016). Wohingegen in beiden Studien keine signifikanten Unterschiede für postoperative Mortalität, Langzeitüberleben, Anastomoseninsuffizienzen sowie allgemeiner postoperativer Komplikationen dargelegt werden konnten, konnte bei Bonavina et al. alleinig eine deutlich längere Operationszeit beim minimalinvasiven Vorgehen nachgewiesen werden (Bonavina et al., 2016). In der Studie von Berlth et al. konnte ein signifikanter Unterschied in der Rate postoperativer Pneumonien (MIÖ-Gruppe: 5,0 % versus LAÖ-Gruppe: 27,5 %; $p=0,040$), der Dauer des postoperativen Intensivaufenthaltes (MIÖ-Gruppe: 1-6 Tage versus LAÖ-Gruppe: 1-31 Tage; $p<0,001$) und dem Bedarf postoperativ benötigter Opioiden (MIÖ-Gruppe: 25 % versus LAÖ-Gruppe: 60 %; $p=0,011$) dargelegt werden (Berlth et al., 2018). Beim total-minimalinvasiven Vorgehen konnte in einigen Gruppen zudem eine Verbesserung der 1-Jahres Lebensqualität gegenüber dem offenen Vorgehen belegt werden (Maas et al., 2015; Smithers et al., 2007). Eine konstant wünschenswerte Verbesserung der Anastomosenstenosen (bspw. Maas et al. 2015: KÖ-Gruppe: 39 % versus MIÖ-Gruppe: 44 %; $p=0,603$) oder Insuffizienzen, sowie dysphagischer Beschwerden konnte jedoch in keiner der genannten Studien gezeigt werden (siehe Tabelle 6) (Bonavina et al., 2016; Maas et al., 2015; Mariette et al., 2020; Porschen et al., 2021; Straatman, van der Wielen, Cuesta, et al., 2017; Tapias et al., 2016).

Bezüglich der hoch relevanten onkologischen Radikalität wurden zwischen den einzelnen Operationstechniken bislang keine Unterschiede im tumorspezifischen Überleben und somit keine Verschlechterung der onkologischen Ergebnisse im kurzzeitigen Verlauf durch minimalinvasive Techniken der Ösophagusresektion nachgewiesen (Mariette et al., 2019; Pennathur et al., 2013; Woodard et al., 2016). Bei

den oben genannten Vorteilen minimalinvasiver Operationstechniken zur Ösophagusresektion hinsichtlich des postoperativen Outcomes, geben einige Studien jedoch auch eine erhöhte Rate an postoperativen Rekurrensparesen und Anastomoseninsuffizienzen beim total-minimalinvasiven Vorgehen, insbesondere für die abdomino-thorako-zervikale Ösophagusresektion, an (Briez et al., 2011; Porschen et al., 2021; Smithers et al., 2007; Straatman, van der Wielen, Nieuwenhuijzen, et al., 2017; van Hillegersberg et al., 2017).

konventionell-offene Ösophagusresektion (KÖ-Gruppe)	
Pro	-kürzeste Operationszeit -bessere Lymphknotenresektion vgl. zur MIÖ-Gruppe
Contra	-Anastomosenstenosen -Dysphagie -längerer ITS-Aufenthalt -längere Krankenhausgesamtverweildauer -geringere 1-Jahres Lebensqualität -mehr Schmerzen -geringere physische Aktivität -häufiger pulmonale Komplikationen -höhere Blutverluste
hybrid-minimalinvasiv, laparoskopisch assistierte Ösophagusresektion (LAÖ-Gruppe)	
Pro	-kürzerer ITS-Aufenthalt -kürzere Krankenhausgesamtverweildauer -bessere 1-Jahres Lebensqualität -geringere postoperative Morbidität vgl. zur KÖ-Gruppe -seltener postoperative Clavien-Dindo-Scores (II-IV) vgl. zur KÖ-Gruppe -weniger pulmonale Komplikationen
Contra	-Anastomosenstenosen -Dysphagie -längere Operationszeit vgl. zur KÖ-Gruppe
Total minimalinvasive Ösophagusresektion (MIÖ-Gruppe)	
Pro	-kürzerer ITS-Aufenthalt -kürzere Krankenhausgesamtverweildauer -bessere 1-Jahres Lebensqualität -weniger pulmonale Komplikationen -weniger Schmerzen -weniger Blutverlust -höhere physische postoperative Aktivität
Contra	-längste Operationszeit -Dysphagie -Anastomosenstenosen -häufiger paragastrale Hiatushernien -teilweise geringere Lymphknotenresektion vgl. zur KÖ-Gruppe -vermehrt Rekurrensparesen und zervikale Anastomoseninsuffizienzen

Tabelle 6. Vor- und Nachteile der verschiedenen Operationsverfahren anlehnend an aktuelle Studienergebnisse. ITS=Intensivstation (Berlth et al., 2018; Biere et al., 2012; Bonavina et al., 2016; Briez et al., 2012; Gooszen et al., 2018; Mariette et al., 2019; Porschen et al., 2021; Scarpa et al., 2016; Tapias et al., 2016; Xiong et al., 2017; Yang et al., 2019)

MÖGLICHE KOMPLIKATIONEN DER ÖSOPHAGUSRESEKTION

Auch wenn die operative Behandlung ein essenzieller Bestandteil der Therapie ist, handelt es sich um einen risikoreichen Eingriff mit einem enormen postoperativen Komplikationspotenzial, beschriebenen Komplikationsraten bis zu 47 %, auch in sogenannten *high volume* Zentren (Fuchs, 2016; Hölscher, 2001) und einer Letalität bis zu 23 % (Avendano et al., 2002; Blencowe et al., 2012; Howells et al., 2016; Klevebro et al., 2019; Molena et al., 2014; Parekh & Iannettoni, 2007; K. U. Park et al., 2016; Pennathur et al., 2013; Reichert et al., 2019; Zingg et al., 2011). Zu den häufigen Komplikationen im Rahmen einer Ösophagusresektion zählen Anastomosenkomplikationen (Insuffizienz, Interponatishämie, Strikturen/Stenosen), verzögerte Magenpassage mit konsekutivem Reflux, kardiale und pulmonale Komplikationen sowie postoperative Blutungen (Avendano et al., 2002; Bhayani et al., 2013; Blencowe et al., 2012; Ferguson & Durkin, 2002; Hölscher, 2001; Law et al., 2004; McCulloch et al., 2003; Reichert et al., 2019; Seesing et al., 2018; Zingg et al., 2011). Auch in sogenannten *high volume* Zentren können Komplikationen nicht verhindert werden (Hölscher, 2001; Nimptsch & Mansky, 2017). Mit breiterer Erfahrung ist das Komplikationsmanagement hier jedoch besser etabliert, sodass sich die Letalität von 32 % auf 4 % in Zentren mit hoher Fallzahl minimiert (Hölscher, 2001; Nimptsch & Mansky, 2017). Folglich haben Studien aus Kalifornien und Deutschland eine fallzahlabhängige Senkung der Letalität der Patienten mit postoperativen Komplikationen in *high volume* Zentren gezeigt (Kalifornien: 16,0 %, Deutschland: 10,5 % intrahospitale Letalität in *low volume* Kliniken versus Kalifornien: 4,8 %, Deutschland: 5,8 % in *high volume* Zentren) (Hölscher, 2001; Nimptsch & Mansky, 2017). Die durchschnittliche Letalität der Ösophagusresektion in deutschen Kliniken liegt bei circa 8,5 % (Nimptsch & Mansky, 2017). Als Schwellenwert weisen Kliniken mit mehr als 22 Ösophagusresektionen pro Jahr eine signifikant niedrigere Letalität als der Durchschnitt auf (Nimptsch & Mansky, 2017). Anastomoseninsuffizienzen nach intrathorakalen Anastomosen (< 10 %) treten verglichen mit denen nach zervikalen Anastomosen (10-25 %) seltener auf, verursachen teilweise jedoch schwerwiegendere bzw. septische Komplikationen, wie eine Mediastinitis oder ösophago-tracheale und broncheale Fistelbildungen (Bonavina et al., 2016; Boshier et al., 2011; D'Amico, 2007; Kim et al., 2001; Klevebro et al., 2019; Parekh & Iannettoni, 2007; Porschen et al., 2021; Sutcliffe et al., 2008). Die Anastomoseninsuffizienz bei zervikaler Anastomose ist dagegen durch eine Drainage über die zervikale Inzision gut beherrschbar (Bruns, 2017; Macke & Campos, 2016; Parekh & Iannettoni, 2007; Porschen et al., 2021; Zhai et al., 2015). Zu den häufig auftretenden Komplikationen zählen auch die Konduitnekrosen. Laut Wormuth et al. treten beispielsweise Kolonischämien in 5,1 %, Jejunumischämien in 4,2 % und

Ischämien nach Magenhochzug in 3,2 % der Fälle auf (Parekh & Iannettoni, 2007; Wormuth & Heitmiller, 2006). Bei insuffizienter Therapie und schweren Verläufen stellt die Resektion des ischämischen Anteiles oder des gesamten Interponates meist die einzig mögliche Therapieoption dar (Wormuth & Heitmiller, 2006).

Weitere mögliche Komplikationen sind in Tabelle 7 dargestellt. Die Prozentzahlen sind aus den zitierten Arbeiten entnommen und können zwischen den einzelnen Fallserien und Studien gegebenenfalls abweichen.

Zeitpunkt	Komplikationen
intraoperativ	-Blutung -Verletzung des Tracheobronchealsystems -N. laryngeus recurrens Parese (bis 25 %) -Perforation benachbarter Organe
postoperativ	-Nachblutung (2,0-22,2 %) (Aoyama et al., 2020; Rentz et al., 2003) -Anastomoseninsuffizienz/ Konduitnekrose (16-44 %) (Biere et al., 2012; Maas et al., 2015; van der Sluis et al., 2019) -Mediastinitis mit septischem Verlauf (bis zu 9 %) (Rentz et al., 2003) -Kardiale Komplikationen (Arrhythmie, Myokardinfarkt, Perikardtamponade, Herzstillstand) (1-5 %) (Rentz et al., 2003) -Pulmonale Komplikationen (Pneumonie, Atelektase, <i>acute respiratory distress syndrome</i> , Aspirationspneumonie) (25-47 %) -Chylothorax (22-32 %) (van der Sluis et al., 2019) -Schmerzen (25-60 %) (Berlth et al., 2018)
langfristig	-Anastomosenstenosen/Insuffizienz (16-44 %) (Biere et al., 2012; Maas et al., 2015) -Wundheilungsstörung (bis zu 5 %) (Rentz et al., 2003) -Magenleerungsstörung -Hiatushernien (2,5-8,0 %) (Brenkman et al., 2017; Gooszen et al., 2018) -Refluxösophagitis (schwerer Reflux bis zu 27,2 %) (S. Park et al., 2020) -Dumping Syndrom (schwere Symptome in bis zu 12 %, leichte Symptome bis zu 78 %) (Boshier et al., 2017; Klevebro et al., 2021)

Tabelle 7. Komplikationen der Ösophagusresektion

(Aoyama et al., 2020; Berlth et al., 2018; Bonavina et al., 2016; Kim et al., 2001; Low et al., 2019; Macke & Campos, 2016; Parekh & Iannettoni, 2007; Porschen et al., 2021; Rentz et al., 2003; Tatematsu et al., 2013; Xiong et al., 2017)

Pulmonale Komplikationen

Im Rahmen dieser Arbeit wird ein besonderes Augenmerk auf postoperative pulmonale Komplikationen, insbesondere Pneumonien nach Ösophagusresektion gelegt. Hierzu zählen, neben postoperativen Atelektasen: Pneumonie, Aspiration mit respiratorischer Insuffizienz bzw. das akute Lungenversagen (*acute respiratory distress syndrome*

[ARDS]) (Atkins & D'Amico, 2006; Boshier et al., 2015; Howells et al., 2016; Molena et al., 2014; Morita et al., 2008; Seesing et al., 2018; Shiozaki et al., 2012). Besonders Pneumonien treten mit 25-47 % außergewöhnlich häufig nach Ösophagusresektion auf und führen zu einem bedeutend schlechteren postoperativen *Outcome* der betroffenen Patienten (Atkins & D'Amico, 2006; D'Amico, 2007; Kim et al., 2001; Klevebro et al., 2019; Molena et al., 2014; Morita et al., 2008; Seesing et al., 2018; Shiozaki et al., 2012). Die Pathogenese der respiratorischen Komplikationen, insbesondere der postoperativen Pneumonie, ist sicherlich vielfältig, jedoch derzeit nicht gänzlich geklärt (Molena et al., 2014). In der Literatur diskutierte Ursachen sind Atelektasenbildung durch Ein-Lungenventilation, chirurgisches Trauma der Thoraxhöhle, schmerzbedingte Beeinträchtigung der Atemphysiologie sowie die durch unsere Arbeitsgruppe bereits hypothetisierte operative Schädigung des Nervus Vagus, als eine mögliche Ursache pulmonaler Komplikationen (Boshier et al., 2015; Howells et al., 2016; Molena et al., 2014; Morita et al., 2008; Reichert et al., 2019; Seesing et al., 2018). Weijs et al. haben in ihrer anatomischen Studie eine detaillierte Topografie des periösophagealen Nervus Vagus und seiner Leitungsbahnen zur Lunge, inklusive deren Innervation dargelegt (Weijs et al., 2015). Es gibt einen dominanten posterioren und einen kleineren anterioren Plexus, diese werden bei einer transthorakalen Ösophagusresektion auf Höhe der Vena azygos durchtrennt (Weijs et al., 2015). Das bedeutet, dass im Rahmen der Ösophagusresektion und der mediastinalen Lymphknotendisektion 68-100 % der rechten nervalen Versorgung und 86-100 % der unteren linken nervalen Lungenversorgung geschädigt werden, was zu einem Ungleichgewicht des autonomen Nervensystems führen kann (Banki et al., 2002; Reichert et al., 2019; Weijs et al., 2015). Dies kann somit ursächlich für eine höhere postoperative pulmonale Komplikationsrate sein (Banki et al., 2002; Reichert et al., 2019; Weijs et al., 2015). In der Arbeit von Šedý et al. wurde ein solches autonomes Ungleichgewicht mit folgender Überaktivierung des Sympathikus als ursächlich für pulmonale Komplikationen im Rahmen eines neurogenen Lungenödems gesehen, welches nach Verletzungen des zentralen Nervensystems gehäuft auftritt (H. W. Park et al., 2012; Šedý et al., 2008; Weijs et al., 2015). Dies führt pathophysiologisch aufgrund eines Katecholaminüberangebots zu einem Blutdruckanstieg mit Verringerung der linksventrikulären Compliance und darauffolgend zu einem kapillären Druckanstieg in der Lunge, Schädigung der Alveolarwand mit interstitiellem und intraalveolarem Flüssigkeitsaustritt sowie verminderter mukuziliärer Clearance (Šedý et al., 2008). Ob und wie sich die Resektion beziehungsweise die Verletzung der vagalen Fasern auf die postoperativen pulmonalen Komplikationen, insbesondere deren Pathophysiologie auswirkt, ist nicht geklärt (Boshier et al., 2015; Howells et al., 2016; Molena et al., 2014; Morita et al., 2008; H. W. Park et al., 2012;

Weijs et al., 2015; Weijs, Ruurda, et al., 2016). Einen wesentlichen Hinweis auf deren Relevanz in der Pathogenese postoperativer pulmonaler Komplikationen geben Studien zur vagusschonenden „*Vagus-sparing*“ Ösophagusresektion, die auf eine postoperativ komplett erhaltene Funktion des N. Vagus hindeuten und sich dadurch auch positiv auf postoperative, pulmonale Komplikationen auswirken könnten (Banki et al., 2002; DeMeester, 2010). Im Tiermodell zeigte sich, dass es sich bei der Immunreaktion auf entzündliche Komplikationen, wie beispielsweise der Pneumonie, um komplexe Mechanismen handelt, an denen die Vagusnerven maßgebend beteiligt sind (DeMeester, 2010). In diesen Studien konnte eine signifikant geringere Rate an infektiösen Komplikationen festgestellt werden (DeMeester, 2010). Es wurde zudem dargelegt, dass Patienten mit vagusschonender Ösophagusresektion, verglichen mit Patienten die konventionell operiert wurden, signifikant seltener an einem postoperativen Dumping Syndrom ($p=0,002$) und Diarrhoen ($p<0,005$) litten sowie einen kürzeren postoperativen Krankenhausaufenthalt aufwiesen und signifikant seltener schwerwiegende, postoperative Komplikationen bekamen (Banki et al., 2002; Peyre et al., 2007). Man konnte zudem zeigen, dass die Sekretion von Magensäure postoperativ normal verlief und so von einer erhaltenen Funktion des N. Vagus ausgegangen wird, wodurch den Patienten eine normale Nahrungsaufnahme und Magenentleerung ermöglicht wurde (Banki et al., 2002). Hierbei muss man jedoch beachten, dass die Studien zur vagusschonenden Ösophagusresektion hauptsächlich bei benignen Erkrankungen oder prämaligen Läsionen erfolgt sind (Banki et al., 2002; DeMeester, 2005, 2010). Auch postoperative kardiale Komplikationen können indirekte Hinweise auf eine Dysbalance des autonomen Nervensystems geben, wie zum Beispiel die nach Ösophagusresektion häufig auftretende Tachyarrhythmia absoluta, die über eine vagale Denervierung erklärt werden kann (H. W. Park et al., 2012; Šedý et al., 2008; Weijs et al., 2015).

Letztlich gibt es in der Literatur Hinweise zu einer Reduktion postoperativer Pneumonien durch minimalinvasive Operationsverfahren, bei denen sich vor allem die hybrid-minimalinvasiv, laparoskopisch-assistierte abdomino-thorakale Ösophagusresektion etabliert hat (Mariette et al., 2019).

Auswirkungen von postoperativen Komplikationen

Komplikationen verlangsamen im Allgemeinen den Heilungsprozess, verschlechtern dadurch das postoperative *Outcome* und erhöhen die postoperative Letalität (Bundred et al., 2020; Goense et al., 2019; Zingg et al., 2011). Ein wesentlicher Faktor, der für die onkologischen Langzeitergebnisse nach Ösophagusresektion relevant ist, ist der Zeitverzug zur prognoseverbessernden adjuvanten Therapie bei Patienten mit

schwerwiegenden postoperativen Komplikationen und langem Krankheitsverlauf (Bundred et al., 2020; Fuchs, 2016; Goense et al., 2019). Alleine eine postoperative Pneumonie kann hierbei eine Ursache sein, dass betroffene Patienten seltener einer adjuvanten Therapie unterzogen werden können (Blencowe et al., 2012; Booka et al., 2015; D'Amico, 2007; Kinugasa et al., 2004). So zeigen Kinugasa et al. einen signifikanten Unterschied im fünf-Jahres-Überleben in Abhängigkeit zur Entwicklung einer postoperativen Pneumonie (26,7 % für Patienten mit postoperativer Pneumonie, 53,4 % bei Patienten ohne postoperative Pneumonie) (Kinugasa et al., 2004). Neben dem Einfluss auf das onkologische *Outcome*, verlangsamen postoperative Komplikationen die Rückkehr der Patienten in den normalen Alltag und mindern deren Lebensqualität sowie die allgemeine Leistungsfähigkeit (Bundred et al., 2020; Goense et al., 2019). Neben diesen patientenzentrierten Parametern postoperativer Ergebnisse nach Ösophagusresektion, haben postoperative Komplikationen auch einen Einfluss auf medizinische Ressourcen und verlängern den gesamtstationären, sowie den intensivmedizinischen Aufenthalt enorm (Bundred et al., 2020; Kinugasa et al., 2004). Aufgrund all dieser Beeinträchtigungen durch postoperative Komplikationen ist es umso wichtiger, die Komplikationsmechanismen zu verstehen, um die postoperative Morbidität und Letalität zu minimieren und die onkologische Prognose zu verbessern (Avendano et al., 2002; Blencowe et al., 2012; Ferguson & Durkin, 2002; Howells et al., 2016; Kinugasa et al., 2004; Klevebro et al., 2019; Law et al., 2004; Molena et al., 2014; K. U. Park et al., 2016; Reichert et al., 2019; Seesing et al., 2018; Zingg et al., 2011).

HINTERGRUND UND ZIELSETZUNG DER STUDIE

Pulmonale Komplikationen mit Pneumonie und respiratorischer Insuffizienz sind häufige Probleme im postoperativen Verlauf von Patienten nach abdomino-thorakaler Ösophagusresektion und beeinflussen sowohl die kurzfristigen Ergebnisse als auch das Langzeit-*Outcome* der betroffenen Patienten dramatisch negativ (Avendano et al., 2002; Zingg et al., 2011). Die Behandlung solcher postoperativer Komplikationen ist komplex und teilweise auf eine aufwendige, intensivmedizinische Behandlung angewiesen (Kinugasa et al., 2004). Die weiterhin hohe Pneumonierate nach abdomino-thorakalen Ösophagusresektionen wird vor allem mit dem thorakalen „Akt“ der Operation diskutiert, der konventionell-offen chirurgisch eine rechtsseitige Thorakotomie und eine Ein-Lungenventilation beinhaltet. Dabei ist aus einer Vorarbeit unserer Arbeitsgruppe bekannt, dass die Rate der postoperativen pulmonalen Komplikationen, respiratorischer Insuffizienz und Pneumonie, unabhängig vom thorakalen Akt der Ösophagusresektion zu sein scheint (Reichert et al., 2019). Pathophysiologisch zur postoperativen pulmonalen Morbidität beitragend, werden unter anderem intra- und postoperative

Atelektasen und chirurgische Traumata der Lunge und Thoraxhöhle diskutiert (Avendano et al., 2002; Bhayani et al., 2013; Busl & Bleck, 2015; D'Journo et al., 2010; Nozaki et al., 2018; Šedý et al., 2008; Zingg et al., 2011). Obwohl bereits in der Literatur nachgewiesen werden konnte, dass Pneumonien im kurz- bis mittelfristigen postoperativen Verlauf nach konventionell-offenen Ösophagusresektionen im Vergleich zur hybrid-minimalinvasiv, laparoskopisch-assistierten Ösophagusresektion gehäuft vorkommen, existiert eine dezidierte, systematische Analyse des postoperativen Zeitraums hinsichtlich Pneumonieentwicklung und respiratorischer Insuffizienz gemessen am Horovitz-Oxygenierungsindex (HI), in Korrelation zu den beiden verschiedenen Operationsmodalitäten bisher nicht (Booka et al., 2019; Briez et al., 2012; Glatz et al., 2017; Lee et al., 2011; Mariette et al., 2019; Yun et al., 2019). Dies folgt der Hypothese, dass durch ein abdominell minimalinvasives Operationsverfahren (1.) die Pneumonierate deutlich gesenkt werden kann, was (2.) einen positiven Einfluss auf Parameter der postoperativen pulmonalen Morbidität hat.

Fragestellung: Kann ein abdominell minimalinvasives Operationsverfahren die Pneumonierate senken und sich positiv auf die Parameter der postoperativen pulmonalen Morbidität auswirken?

MATERIAL UND METHODEN

Diese Studie wurde nach den aktuellen ethischen Grundsätzen der neusten Ausgabe der Deklaration von Helsinki durchgeführt (Weltärztebund, 2013; Weltärztebundes, 2001; Wiesing & Parsa-Parsi, 2015). Eine Genehmigung der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Universität Gießen liegt unter den Aktenzeichen 214/15 und 253/16 vor. Die Patientendaten wurden pseudonymisiert, nach den derzeit geltenden Datenschutzrichtlinien, retrospektiv erfasst und ausgewertet. Aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie, erfolgten keine studienbedingten Maßnahmen an den Patienten, sodass alle inkludierten Patienten nach dem jeweilig geltenden Behandlungsstandard therapiert wurden.

PATIENTENKOLLEKTIV

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse von Patienten der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax-, Transplantations- und Kinderchirurgie des Universitätsklinikums Gießen, die im Zeitraum von Januar 2007 bis Dezember 2017 einer onkologischen, abdomino-thorakalen oder abdomino-thorakozervikalen Ösophagusresektion unterzogen wurden. Die Daten wurden pseudonymisiert aus den klinikumsinternen, prospektiv geführten Patientenadministrationssystemen

erfasst. Einschlusskriterien für die vorliegende Studie waren eine abdomino-thorakale (nach *Ivor Lewis*) oder eine abdomino-thorako-zervikale Ösophagusresektion (nach *McKeown*) aufgrund eines Malignoms (siehe Tabelle 8 hinsichtlich Ein- und Ausschlusskriterien). Patienten, die einer transhiatalen Ösophagusresektion mit Gastrektomie und Roux-Y-Rekonstruktion als Ösophagojejunostomie (n=145) unterzogen wurden, wurden aus der Studie ausgeschlossen und einem separatem Kollektiv zugeordnet, welches nicht Bestandteil dieser Arbeit ist. Weitere Ausschlusskriterien waren, Operationen aufgrund eines Ösophaguskarzinomrezidivs (n=2), Multiviszeralresektionen mit Pankreasresektion, aufgrund eines lokal weit fortgeschrittenen Karzinoms (n=2), Operationen aufgrund einer benignen Erkrankung (n=3), abdomino-zervikale Ösophagusresektionen ohne transthorakalen Operationsteil (n=2) und zervikale Ösophagusresektionen aufgrund eines Hypopharynxkarzinoms (n=2) (siehe Abbildung 3). Das Kollektiv wurde entsprechend des abdominellen Operationsverfahrens eingeteilt in: Konventionell-offene, abdomino-thorakale bzw. abdomino-thorako-zervikale Ösophagusresektionen (KÖ-Gruppe) und hybrid-minimalinvasiv, laparoskopisch-assistierte abdomino-thorakale bzw. abdomino-thorako-zervikale Ösophagusresektionen (LAÖ-Gruppe). Patienten (n=10), deren initial minimalinvasiv intendierter abdomineller Teil der Ösophagusresektion zur konventionell-offenen Operationstechnik konvertiert wurde, wurden zur weiteren Analyse schließlich der KÖ-Gruppe zugeordnet. Dies erfolgte aufgrund von Blutung (n=2), Verwachsungen (n=5) oder anderen operationstechnischen Überlegungen (n=3). Abbildung 3 zeigt die Bildung des Studienkollektivs gemäß des „*consort statement*“ als Flussdiagramm.

	Kriterien
Einschlusskriterien	-Zeitraum von 01/2007 bis 12/2017 -onkologische, abdomino-thorakale-(zervikale) Ösophagusresektion
Ausschlusskriterien	-abdomino-zervikale Ösophagusresektion ohne transthorakalen Operationsteil -Operationen aufgrund eines Ösophaguskarzinomrezidivs -Multiviszerale Operation mit Pankreasresektion -intraoperativ festgestellte Inoperabilität -andere Indikationen: benigne (Ösophagusperforation) -zervikale Ösophagusresektion aufgrund eines Hypopharynxkarzinom

Tabelle 8. Ein- und Ausschlusskriterien

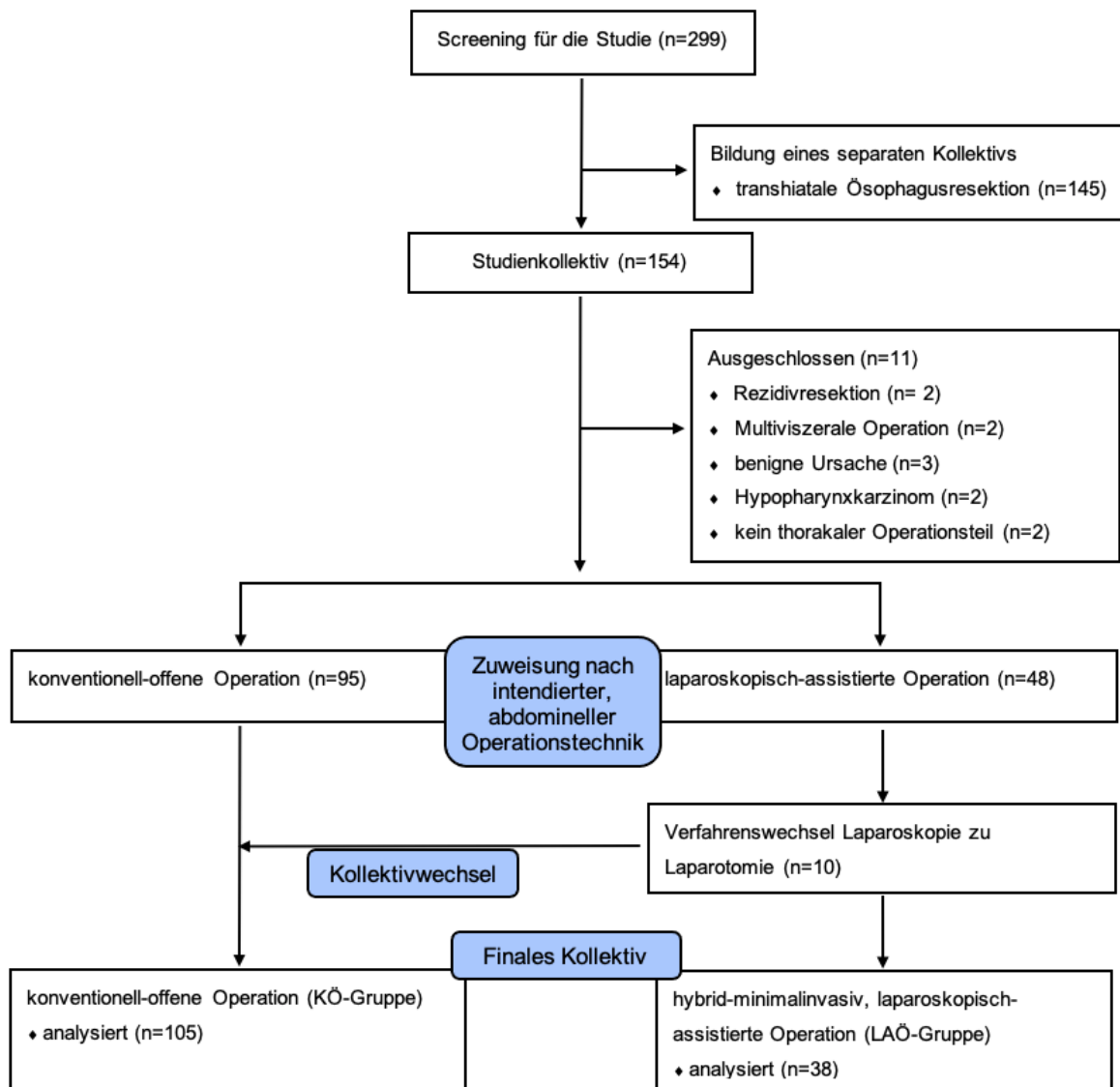


Abbildung 3. Flussdiagramm des Patientenkollektivs gemäß „consort statement“ als Flussdiagramm

OPERATIONSTECHNIK

Die Operationstechniken zur onkologischen Ösophagusresektion nach *Ivor Lewis* (abdomino-thorakal) und *McKeown* (abdomino-thorako-zervikal) sind Standardoperationen. Hierbei handelte es sich um ein zweischrittiges Operationsverfahren mit einem abdominellen, einem thorakalen und gegebenenfalls einem zervikalen Teil. Die Ösophagusresektion wurde bei allen Patienten einzeitig durchgeführt. In den meisten Fällen wurde zuerst der abdominelle Teil und darauffolgend der thorakale Teil operiert. Ein „*thorax-first approach*“ wurde bei einigen wenigen Patienten zur Determinierung der lokalen, thorakalen Operabilität des Tumors (z.B. bei fraglicher Trachealinfiltration) angewandt. Der thorakale Teil der Operation erfolgte bei allen eingeschlossenen Patienten im Untersuchungszeitraum über eine anterolaterale

Thorakotomie im 4. oder 5. Intercostalraum. Der Unterschied beider Gruppen lag in der Technik des abdominalen Teils, der entweder konventionell-offen über eine mediane Oberbauchlaparotomie (KÖ-Gruppe) oder laparoskopisch-assistiert erfolgte (hybrid-minimalinvasiv, laparoskopisch-assistiert: LAÖ-Gruppe). In der Regel wurde für die LAÖ eine Minilaparotomie im Bauchnabelbereich für den Kamerazugang und vier weitere Trokare als Zugangswege gesetzt. Die weitere Operation folgte denselben Prinzipien der offenen Operation. Kurz zusammengefasst wurde nach der Eröffnung der Bauchhöhle mit der Durchtrennung des Omentum minus begonnen und der peritoneale Überzug am ösophagogastralen Übergang gespalten, sowie die Bursa omentalis eröffnet. Die große Magenkurvatur wurde unter Erhalt der Arteria und Vena gastroepiploica dextra sowie der Arteria gastrica dextra von den umliegenden Organen gelöst und der Magenfundus von der Milz abgesetzt. Daraufhin erfolgte die partielle Mobilisation des Duodenums nach Kocher. Im nächsten Schritt wurde der Hiatus ösophageus erweitert, um den distalen Ösophagus bis in das hintere, untere Mediastinum zu mobilisieren. Während des abdominalen Operationsschrittes wurden die zugehörigen abdominalen Lymphknoten entfernt. Nach dem Bauchdecken- und Hautverschluss wurde der Patient zur rechtsseitigen anterolateralen Thorakotomie umgelagert und mit dem thorakalen Operationsschritt begonnen. Nach Eröffnung des Thorax wurde die V. azygos vor der Einmündung in die V. cava inferior durchtrennt und die Pleura mediastinalis ventral und caudal des Ösophagus eröffnet sowie der Ösophagus mitsamt Tumor präpariert und nach cranial mobilisiert. Nun konnte der Magenschlauch am distalen Ösophagus in den Thorax transloziert werden. Der Magenfundus und der proximale Ösophagus wurden abgesetzt und bei tumorfreien Absetzungsrandern in der Schnellschnittuntersuchung konnte eine möglichst spannungsfreie Anastomosierung des Magenschlauchs am proximalen Ösophagus, mit einem zirkularen Klammernahtgerät stattfinden. Bei zervikaler Anastomose erfolgte diese in der Regel über eine linkszervikale Inzision. Während des thorakalen Aktes wurden schließlich die zugehörigen mediastinalen Lymphknoten disseziert. Abschließend erfolgte der Verschluss der Thorakotomie.

Die Entscheidung welche Operationsart, konventionell-offen oder hybrid-minimalinvasiv, durchgeführt wurde, traf der verantwortliche Operateur in Zusammenschau aller Befunde, wie Tumorstadium oder lokaler Ausdehnung. Oftmals wurde bei dem bildgebenden Verdacht auf lokale Lymphknotenmetastasen oder bei lokal fortgeschrittenen Karzinomen die konventionell-offene Operationstechnik bevorzugt. Der Unterschied lag bei beiden Operationsmethoden (KÖ-Gruppe oder LAÖ-Gruppe) im Zugangsweg zum abdominalen Operationsgebiet, die Operationsprinzipien und wesentlichen Operationsschritte unterschieden sich nicht.

Ein Patient der Studienkohorte erhielt eine Kontinuitätsherstellung mittels Koloninterponat, da der Magen im Sinne einer Ösophagogastrektomie tumorbedingt mitentfernt werden musste. Die, zu onkologischen Operationen essenziell gehörende Lymphknotendisektion wurde als Zwei-Feld-Lymphknotendisektion bei der Operationsmethode nach *Ivor Lewis* und als erweiterte Lymphknotendisektion bei der Operationsmethode nach *McKeown* standardmäßig durchgeführt,

PERIOPERATIVE THERAPIE

In der postoperativen Phase wurden die Patienten anlehnend an die Prinzipien des „ERAS[®]“ (*enhanced recovery after surgery*) Protokolls behandelt (Rubinkiewicz et al., 2019). Dazu zählen eine möglichst frühe Extubation sowie der frühzeitige Beginn der enteralen Ernährung und die körperliche Mobilisation zum frühestmöglichen Zeitpunkt (Rubinkiewicz et al., 2019). In der Regel wurden die Patienten zumindest einen Tag intensivmedizinisch überwacht und bei guter kardialer und respiratorischer Funktion auf die „*intermediate care*“- oder Normalstation verlegt.

PATIENTENDATEN

Hauptzielparameter dieser Arbeit sind die postoperative Pneumonierate bis zum postoperativen Tag (POT) 30 und das perioperative Auftreten einer respiratorischen Insuffizienz, gemessen am Horovitz-Oxygenierungsindex bis POT 10. Weitere Patientendaten, die im Rahmen der Arbeit retrospektiv erhoben wurden, waren allgemeine Patientencharakteristika wie Alter, Vorerkrankungen, „*Body-Mass-Index*“ (BMI) und „*American Society of Anesthesiologists risk classification*“ (ASA-Klassifikation), Tumorcharakteristika, Operationscharakteristika, wie Dauer und zusätzliche Prozeduren sowie perioperative Inflammationsmarker (Leukozyten und C-reaktives Protein [CRP]), Parameter des pulmonalen *Outcome* (Beatmungsdauer, Reintubationsrate und Tracheotomierate), allgemeine Parameter zum perioperativen *Outcome* und Morbidität nach Ösophagusresektion (Dauer des Intensivstationaufenthalts, Krankenhausverweildauer, Anastomosenkomplikationen, Re-Operationen) und schließlich die 30-Tages und inhospitale Letalität. Als Anastomosenkomplikationen wurden therapiebedürftige Nahtinsuffizienzen und/oder Magenschlauchnekrosen, welche eine Intervention im Sinne einer Stenttherapie, Re-Operation oder Endo-Vakuumtherapie benötigten, angesehen. Um retrospektiv die Dauer des thorakalen Teils der abdomino-thorakalen Ösophagusresektion zu ermitteln, wurde entweder die thorakale „Schnitt-Naht-Zeit“ oder alternativ die Dauer der Einlungenventilation, je nach retrospektiver Verfügbarkeit der Daten, erfasst. Die Marker für perioperative Inflammation (Leukozyten und CRP) wurden präoperativ, unmittelbar

postoperativ, bei Eintreffen auf die Intensivstation (POT 0) sowie innerhalb der ersten zehn postoperativen Tage (POT 1-10) und bei Entlassung erfasst. Aus der klinischen Routine fehlende Werte sind in den Tabellen ersichtlich.

Die postoperative Reintubationsrate wurde definiert als eine Reintubation, aufgrund einer akuten respiratorischen Insuffizienz. Reintubationen aufgrund eines erneuten chirurgischen Eingriffs, mit unmittelbar danach erfolgter Extubation, wurden nicht als eigene Komplikation erfasst.

HOROVITZ-OXYGENIERUNGSINDEX

Der Horovitz-Oxygenierungsindex (HI) beschreibt den Quotient aus dem arteriellem Sauerstoffgehalt (PaO_2) und der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration (FiO_2) ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) (Ranieri et al., 2012). Er ist integraler Bestandteil der *Berlin Definition* des „acute respiratory distress syndrome“ (ARDS) und beschreibt das Ausmaß einer pulmonalen Funktionsstörung (mild: HI 201-300 mm Hg, moderat: HI 101-200 mm Hg, schwer: $\text{HI} \leq 100$ mm Hg) (Ranieri et al., 2012). Anlehnend daran wird für die vorliegende Arbeit ein $\text{HI} < 300$ mm Hg als das Kriterium für eine perioperative respiratorische Insuffizienz verwendet (Ranieri et al., 2012; Reichert et al., 2019). Der HI wurde zu verschiedenen Zeitpunkten erfasst: zum Beginn der invasiven Beatmung, d.h. vor Hautschnitt bzw. unter Doppellungenbeatmung, am Ende der Operation bzw. bei Eintreffen auf der Intensivstation (POT 0) und an den darauffolgenden zehn postoperativen Tagen (POT 1-10) (Reichert et al., 2019). Wurden FiO_2 und PaO_2 mehrmals am Tag bestimmt, wurden jeweils die ersten Werte des jeweiligen Tages für die Berechnung erfasst. Bei beatmeten (invasiv oder non-invasiv) Patienten entsprach die FiO_2 dem Gehalt des Sauerstoffs in der zugeführten Luft, bei nicht beatmeten Patienten wurde eine FiO_2 von 30 % festgelegt. Einer der Hauptgründe für die Verlegung der Patienten von Intensivstation auf Normalstation ist eine adäquate kardiopulmonale Funktionsfähigkeit, sodass die Erfassung des HI mit Verlegung auf die Normalstation endet. Um die Patienten auf Normalstation mit denen auf Intensivstation vergleichen zu können, wurde für Patienten auf Normalstation eine normale Oxigenierung mit einem $\text{HI} \geq 300$ mm Hg angenommen.

POSTOPERATIVE PNEUMONIE

Zur retrospektiven Erfassung der postoperativen Pneumonierate wurde der von van der Sluis et al. 2014 als „Utrecht pneumonia score“ zur Erfassung von Pneumonien nach Ösophagusresektion eingeführte und von Weijs et al. validierte und angepasste „revised uniform pneumonia score“ (rUPS) verwendet (Van Der Sluis et al., 2014; Weijs, Seesing, et al., 2016) (siehe Tabelle 9). Die vergebenen Punkte wurden addiert, denn ein

Punktwert von 2 oder höher weist, mit hoher Sensitivität (85,7 %) und Spezifität (97,1 %), auf eine postoperative Pneumonie nach Ösophagusresektion hin (Seesing et al., 2018). Es wurden diskrete Modifikationen in Anlehnung an die aktuellen „*International guidelines for the management of severe sepsis and septic shock*“ hinsichtlich der Schwellenwerte für die Körpertemperatur vorgenommen, sodass eine Körpertemperatur von $\leq 36,0$ °C und $\geq 38,5$ °C als Grenzwerte für den in dieser Arbeit verwendeten Score festgelegt wurden (siehe Tabelle 9) (Hecker et al., 2019; Reichert et al., 2019; Weijs, Seesing, et al., 2016).

Parameter	Revised Uniform Pneumonia Score	Punkte
Temperatur (°C)	$\geq 36,1$ und $\leq 38,4$	0
	$\leq 36,0$ oder $\geq 38,5^*$	1
Leukozyten ($\times 10^9/L$)	≥ 4 und ≤ 11	0
	< 4 oder > 11	1
Radiologische Auffälligkeiten der Lunge	Kein Infiltrat	0
	Diffuses Infiltrat	1
	Gut umschriebenes Infiltrat	2

Tabelle 9. *Revised Uniform Pneumonia Score* nach Weijs et al. (121,122).

* Modifizierung des Scores hinsichtlich der gemessenen Körpertemperatur in Anlehnung an die „*International guidelines for the management of severe sepsis and septic shock*“ (Hecker et al., 2019; Reichert et al., 2019). Ein Score von zwei oder höher, wobei mindestens einer aus dem Bereich des röntgenologischen Infiltratsnachweises sein muss, weist auf eine Pneumonie hin (Van Der Sluis et al., 2014; Weijs, Seesing, et al., 2016).

STATISTIK

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mithilfe des Statistikprogramms GraphPad Prism (Version 5.00 für Windows, GraphPad Software, San Diego California USA, www.graphpad.com). Hierfür wurde das Patientenkollektiv in eine Gruppe der konventionell-offenen Ösophagusresektionen und eine Gruppe der hybrid-minimalinvasiv, laparoskopisch-assistierten Ösophagusresektionen eingeteilt und miteinander verglichen. Die kategorialen Daten beider Patientengruppen werden in Kreuztabellen mithilfe des exakten Tests nach Fisher oder des Pearson's Chi-Quadrat Test analysiert und in n (%) angegeben.

Der Vergleich kontinuierlicher Variablen beider Gruppen erfolgte durch den Mann-Whitney-U-Test. Die Daten werden als Median und Spannweite (Minimum bis Maximum) angegeben. Patienten, die postoperativ verstorben sind, wurden ab dem Zeitpunkt des Todes aus der Statistik exkludiert und entsprechend in den Tabellen vermerkt.

Zusammenhänge zwischen Operationsdauer (gesamt, thorakal und abdominell) und perioperativem HI wurden mittels Spearman's Rho Rangkorrelation analysiert und als

Korrelationskoeffizient (r_{sp}) und dazugehörigem p-Wert angegeben.

Neben der Rate wurde die kumulative Inzidenz der postoperativen Pneumonie beider Patientengruppen innerhalb der POT 1-30 sowie die Inzidenz an postoperativer, respiratorischer Insuffizienz beider Patientengruppen, gemessen am HI < 300 mm Hg innerhalb von POT 1-10, mittels Kaplan-Meier-Kurve dargestellt und analysiert. Die Kaplan-Meier-Kurven wurden mittels Log-Rank-Test verglichen. Patienten, die innerhalb des jeweiligen Beobachtungszeitraums entlassen wurden, starben oder erneut operiert werden mussten, wurden aus der Kaplan-Meier Analyse ausgeschlossen. Diese zensierten Daten sind in den entsprechenden Abbildungen durch vertikale Häkchen gekennzeichnet. Ein HI < 300 mm Hg unmittelbar postoperativ, d.h. bei Eintreffen auf der Intensivstation (POT 0) wurde nicht als „Event“ gewertet und nicht in die Kalkulation mit einbezogen.

Ein p-Wert $\leq 0,05$ wird als statistisch signifikant angesehen. Aufgrund des deskriptiven Charakters der Studie erfolgte keine Adjustierung der p-Werte. Folgende Nullhypothese wurde aufgestellt: Das minimalinvasive Operationsverfahren für den abdominellen Akt bei der abdomino-thorakalen Ösophagusresektion senkt die postoperative Pneumonierate und beeinflusst die postoperativ pulmonale Morbidität positiv.

Die Alternativhypothese besagt, dass ein minimalinvasives Operationsverfahren für den abdominellen Akt keinen Einfluss auf die Minimierung der Pneumonierate und der postoperativ pulmonalen Morbidität hat.

ERGEBNISSE

DESKRIPTIVE STATISTIK

GESAMTPATIENTENKOLLEKTIV

Im Zeitraum von 01/2007 bis 12/2017 erfolgte bei 143 Patienten eine onkologische abdomino-thorakale (n=130) oder abdomino-thorako-zervikale (n=13) Ösophagusresektion. Bei 38 Patienten (26,6 %) wurde der abdominelle Teil der Operation hybrid-minimalinvasiv, laparoskopisch-assistiert beendet, bei 10 Patienten (6,9 %) erfolgte eine intraoperative Konversion des abdominellen Teils vom initial intendierten hybrid-minimalinvasiv, laparoskopisch-assistierten zum konventionell-offenen Operationsverfahren. Gründe für die Konversion waren: intraoperative Blutung (n=2), Adhäsionen (n=5) oder anderweitige operationstechnische Gründe (n=3). Anhand des abdominellen Operationsverfahrens wurde das Gesamtpatientenkollektiv in zwei Gruppen unterteilt (siehe Tabelle 10):

-KÖ-Gruppe: 105 Patienten (73,4 %)

-LAÖ-Gruppe: 38 Patienten (26,6 %)

PATIENTENCHARAKTERISTIKA

Bei prädominierendem männlichem Geschlecht und medianem Alter von 64,0 (40-86) Jahren in der KÖ-Gruppe und 62,5 (42-77) Jahren in der LAÖ-Gruppe waren die präoperativen Patienten- und Tumorcharakteristika der beiden Vergleichsgruppen weitgehend ausgeglichen (siehe Tabelle 10). Lediglich Patienten der KÖ-Gruppe litten häufiger an arterieller Hypertonie ($p=0,02$). Allerdings zeigten sich keine Unterschiede hinsichtlich der ASA-Klassifikation als ein Globalparameter für allgemeine Komorbiditäten der Patienten (Böhmer et al., 2021; Irlbeck et al., 2017; Wolters et al., 1996). Weitere relevante Vorerkrankungen und Tumorcharakteristika sowie Informationen zu onkologischen Vortherapien im betrachteten Patientenkollektiv sind in Tabelle 10 aufgeführt. Im Patientenkollektiv fanden sich fast ausschließlich primäre Ösophaguskarzinome als Operationsindikation, jedoch waren in der KÖ-Gruppe 3 Patienten (2,9 %) und in der LAÖ-Gruppe 2 Patienten (5,3 %) der Operation aufgrund anderer Malignome unterzogen worden (siehe Tabelle 10). Auch waren die Gruppen homogen hinsichtlich einer neoadjuvanten Therapie, sodass circa 50 % der Patienten beider Gruppen eine neoadjuvante (Radio-) Chemotherapie (KÖ-Gruppe: $n=57$ [54,3 %], LAÖ-Gruppe: $n=22$ [51,9 %], $p=0,85$) erhielten.

Variablen	Konventionell-offene Ösophagusresektion (n=105)	Hybrid-minimalinvasiv, laparoskopisch-assistierte Ösophagusresektion (n=38)	p-Wert
Geschlecht			0,62
männlich [n]	86 (81,9 %)	33 (86,8 %)	
weiblich [n]	19 (18,1 %)	5 (13,2 %)	
Alter [Jahre]	64,0 (40-86)	62,5 (42-77)	0,34
BMI [kg/m ²]	24,5 (15,6-41,3)	24,1 (16,2-31,7)	0,35
ASA [median]	3 (1-4)	2 (1-3)	0,43
1 [n]	5 (4,8 %)	2 (5,3 %)	
2 [n]	44 (41,9 %)	18 (47,4 %)	
3 [n]	52 (49,5 %)	18 (47,4 %)	
4 [n]	4 (3,9 %)	0 (0,0 %)	
Maligne Vorerkrankungen [n]	19 (18,1 %)	5 (13,2 %)	0,62
Arterielle Hypertension [n]	67 (63,8 %)	16 (42,1 %)	0,02
Koronare Herzkrankheit [n]	18 (17,1 %)	7 (18,4 %)	0,81
Chronische Lungenerkrankung [n]	19 (18,1 %)	7 (18,4 %)	1
Chronische Niereninsuffizienz [n]	7 (6,7 %)	3 (7,9 %)	0,73
Neoadjuvante Therapie [n]	57 (54,3 %)	22 (57,9 %)	0,85
Chemotherapie	22 (21,0 %)	9 (23,7 %)	
Radio-Chemotherapie	35 (33,3 %)	13 (34,2 %)	
Indikation [n]			0,65
Malignom	100 %	100 %	
Adenokarzinom	62 (59,0 %)	24 (63,2 %)	
Plattenepithelkarzinom	40 (38,1 %)	12 (31,6 %)	
Andere	3 (2,9 %) *	2 (5,3 %) #	
Pathologisches Tumorstadium [n] [§]			0,71
T0	13 (12,6 %)	7 (19,4 %)	
T1	13 (12,6 %)	3 (8,3 %)	
T2	30 (29,1 %)	11 (30,6 %)	
T3	46 (44,7 %)	14 (38,9 %)	
T4	1 (1,0 %)	1 (2,8 %)	
N0	52 (50,5 %)	18 (50,0 %)	1
N+	51 (49,5 %)	18 (50,0 %)	
M+ [§]	11 (10,7 %)	1 (2,3 %)	0,30

Tabelle 10. Allgemeine Patienten- und Tumorcharakteristika

* Neuroendokriner und gastrointestinaler Stromatumor (jeweils n=1), sowie eine malignomsuspekte Stenose 14 Jahre nach definitiver Radio-Chemo-Therapie eines Hypopharynxkarzinom. # Sarkom und Mukosamelanom (jeweils n=1). § Unter Berücksichtigung der aktuellen TNM-Klassifikation. \$ Intraoperativ festgestellte Oligometastasierung bei allen Patienten.

OPERATIVE CHARAKTERISTIKA

Bei einem Patienten aus der KÖ-Gruppe erfolgte die Wiederherstellung der Kontinuität mittels Koloninterponat nach Ösophagogastrektomie, bei allen anderen in die Studie eingeschlossenen Patienten wurde ein Magenschlauch zur Kontinuitätswiederherstellung verwendet. Bei 93 (88,6 %) Patienten in der KÖ-Gruppe und 37 (97,4 %) in der LAÖ-Gruppe wurde die Kontinuität mittels thorakaler Anastomose wiederhergestellt (siehe Tabelle 11). Bei 12 (11,4 %) Patienten der KÖ-Gruppe und bei einem Patienten (2,6 %) der LAÖ-Gruppe erfolgte eine zervikale Anastomose. Bei allen Patienten wurde eine standardisierte Lymphknotendisektion gemäß des Resektionsausmaßes (*Ivor Lewis* oder *McKeown*) als Zweifeld- oder erweiterte Lymphknotendisektion durchgeführt. Nachdem bereits initial Patienten, die einer multiviszeralen Resektion unterzogen wurden von der Studie ausgeschlossen wurden, wurden keine Unterschiede in Erweiterungen der Operation, zusätzlich zur Ösophagusresektion, im Sinne von chirurgischen „Minorprozeduren“ dargelegt. Es erfolgte bei 35 (33,3 %) der KÖ-Gruppe und 10 (26,3 %) der LAÖ-Gruppe eine zusätzliche Prozedur ($p=0,54$) (siehe Tabelle 11). Die Gesamtdauer der Operation war tendenziell ($p=0,07$), die Dauer des thorakalen Teils ($p=0,004$) war signifikant länger bei den Patienten der LAÖ-Gruppe verglichen mit der KÖ-Gruppe. Allerdings fand sich interessanterweise kein Unterschied in der Dauer des abdominalen Teils der Ösophagusresektion zwischen beiden Gruppen (KÖ-Gruppe: 161 [82-408] Minuten, LAÖ-Gruppe: 170 [90-276] Minuten, $p=0,66$), was zeigt, dass die hybrid-minimalinvasiv, laparoskopisch-assistierte Operationstechnik nicht mehr Zeit für den abdominalen Teil in Anspruch nimmt als die konventionell-offene Technik. Obwohl sich der intraoperative Blutverlust signifikant zwischen beiden Gruppen unterschied (KÖ-Gruppe: 600,0 [100-4800] ml, LAÖ-Gruppe: 432,5 [50-2500] ml, $p=0,01$), konnten keine Unterschiede in der Notwendigkeit einer intraoperativen Transfusion von Blut und/oder Blutbestandteilen (Erythrozyten-, Frischplasma- und Thrombozytenkonzentrate) festgestellt werden ($p=0,38$).

Variablen	Konventionell-offene Ösophagusresektion (n=105)	Hybrid-minimalinvasiv, laparoskopisch-assistierte Ösophagusresektion (n=38)	p-Wert
Ösophagusresektion mit -Thorakaler Anastomose * -Zervikaler Anastomose *	93 (88,6 %) 12 (11,4 %)	37 (97,4 %) 1 (2,6 %)	0,19
Systematische Lymphknoten-dissektion #	100 %	100 %	1
Relevante abdominelle oder thorakale Erweiterungen zusätzlich zur Ösophagusresektion [n]	n Patienten=35 (33,3 %) Ösophagogastrektomie: 1 (1,0 %) § Lungen-Majorresektion: 1 (1,0 %) Lungen-Minorresektion: 7 (6,7 %) Leberkeilresektion: 13 (12,4 %) Jejunalkatheter: 4 (3,8 %) Cholezystektomie: 3 (2,9 %) Kolonresektion: 1 (1,0 %) Appendektomie: 2 (1,9 %) Omentektomie: 4 (3,8 %) Linksseitige Adrenalektomie: 2 (1,9 %) Sonstiges: 3 (2,9%)	n Patienten=10 (26,3 %) Ösophagogastrektomie: 0 (0,0 %) Lungen-Majorresektion: 1 (2,6 %) Lungen-Minorresektion: 4 (10,5 %) Leberkeilresektion: 1 (2,6 %) Jejunalkatheter: 0 (0,0 %) Cholezystektomie: 1 (2,6 %) Kolonresektion: 2 (5,3 %) Appendektomie: 0 (0,0 %) Omentektomie: 1 (2,6 %) Linksseitige Adrenalektomie: 0 (0,0 %) Sonstiges: 2 (5,3 %)	0,54 1 0,46 0,48 0,11 0,57 1 0,17 1 1 1 0,61
Dauer des thorakalen Aktes ^	118 (45-304) §	146,5 (86-423)	0,004
Dauer des abdominalen Aktes	161 (82-408)	170 (90-276)	0,66

Gesamtdauer der Operation [min]	288 (177-537)	315 (190-635)	0,07
Intraoperativer Blutverlust [ml]	600,0 (100-4800)	432,5 (50-2500)	0,01
Intraoperative Transfusion [n Patienten] ^{&}	28 (26,7 %)	7 (18,4 %)	0,38
Periduralanästhesie [n]	76 (72,4 %)	30 (78,9 %)	0,52

Tabelle 11. Operationscharakteristika.

* Im Sinne einer abdomino-thorakalen (*Ivor Lewis*) bzw. einer abdomino-thorako-zervikalen (*McKeown*) Ösophagusresektion. # Gemäß des Resektionsausmaßes als Zwei- oder Drei-Feld Lymphknotendissektion. § Kontinuitätsherstellung des Speiseweges mit einem Koloninterponat nach Ösophagogastrektomie bei einem Patienten. \$ Retrospektiv bei zwei Patienten nicht erfassbar. ^ Dauer der Ein-Lungenventilation oder Gesamtdauer des thorakalen Aktes der Ösophagusresektion, abhängig von der retrospektiven Verfügbarkeit der Daten. & Inklusive Erythrozyten-, Frischplasma- und Thrombozytenkonzentrate.

PERIOPERATIVE INFLAMMATION

Tabelle 12 legt den perioperativen Verlauf der inflammatorischen Marker im Blut anhand von Leukozyten und CRP bis POT 10 dar. Signifikante Unterschiede in der Anzahl der Leukozyten im peripheren Blut konnten zwischen beiden Gruppen innerhalb der einzelnen untersuchten Tage nicht gefunden werden. Lediglich die Höhe der Leukozyten im Blut bei Entlassung war tendenziell höher in der KÖ-Gruppe (KÖ-Gruppe: 8,1 [3,1-19,0] giga/l, LAÖ-Gruppe: 6,9 [4,2-15,7] giga/l, $p=0,07$). Im Gegensatz dazu waren die CRP-Werte in der KÖ-Gruppe an POT 0 ($p=0,05$) signifikant sowie an POT 1 ($p=0,07$) im Vergleich zu denen der LAÖ-Gruppe zumindest tendenziell höher. Einen allgemeinen Anstieg des Serum-CRP ließ sich in beiden Gruppen an POT 2 und 3 beobachten (siehe Tabelle 12).

Variablen	Konventionell-offene Ösophagusresektion (n=105)		Hybrid-minimalinvasiv, laparoskopisch-assistierte Ösophagusresektion (n=38)		p-Wert
		fehlende Werte*		fehlende Werte*	
Leukozyten [giga/l]					
präoperativ	6,6 (2,0-16,4)	-	6,7 (3,6-15,5)	-	0,83
POT 0	9,3 (3,0-29,6)	-	7,8 (4,3-28,9)	1	0,54
POT 1	10,5 (4,0-23,6)	-	10,2 (6,2-19,1)	1	0,72
POT 2	11,4 (1,8-21,9)	-	11,4 (3,7-24,6)	-	0,85
POT 3	9,5 (1,9-34,1)	4	9,0 (5,5-21,5)	4	0,57
POT 4	8,1 (2,7-106,0)	12	7,9 (3,9-17,9)	6	0,37
POT 5	7,8 (3,4-22,0)	20	7,8 (3,9-16,3)	9	0,46
POT 6	9,1 (3,4-26,1)	24	9,0 (4,8-17,6)	14	0,40
POT 7	9,9 (3,0-29,0)	26	9,3 (5,4-23,0)	13	0,72
POT 8	11,0 (4,1-33,3)	32	10,0 (5,9-22,5)	17	0,41
POT 9	12,3 (4,5-49,7)	29	10,4 (5,3-30,2)	16	0,37
POT 10	12,6 (4,7-38,7)	36 [#]	10,4 (4,2-36,7)	18 [§]	0,29
vor Entlassung	8,1 (3,1-19,0)	13	6,9 (4,2-15,7)	2	0,07
C-reaktives Protein [mg/l]					
präoperativ	3,8 (0,5-159,1)	-	2,4 (0,5-124,4)	-	0,53
POT 0	6,8 (0,0-256,0)	5	3,1 (0,5-76,6)	2	0,05
POT 1	94,4 (31,6-226,2)	-	78,0 (31,2-205,2)	1	0,07
POT 2	199,2 (55,3-359,4)	-	192,9 (97,7-329,3)	-	0,60
POT 3	185,7 (26,3-403,9)	4	161,3 (69,2-359,5)	4	0,26
POT 4	159,8 (30,1-410,0)	12	129,0 (64,0-391,0)	6	0,15
POT 5	136,4 (25,4-539,1)	20	135,6 (32,7-287,7)	9	0,50
POT 6	129,8 (14,1-423,2)	23	119,7 (26,6-281,4)	14	0,66
POT 7	123,1 (8,3-445,1)	26	121,9 (27,4-333,4)	13	0,74
POT 8	144,5 (6,0-491,9)	33	131,5 (30,4-361,7)	17	0,72
POT 9	141,9 (5,6-446,9)	30	138,0 (27,1-283,6)	18	0,97
POT 10	153,4 (8,1-393,9)	36 [#]	109,3 (4,9-302,2)	18 [§]	0,19
vor Entlassung	32,0 (1,4-145,1)	13	34,4 (4,9-144,9)	2	0,31

Tabelle 12. Perioperative Leukozyten (giga/l) und C-reaktives Protein im peripheren Blut (mg/l)

* durch, im klinischen Standard, nicht erfolgte Laborabnahmen. # inklusive zwei Patienten die an POT 9 entlassen wurden. § inklusive 4 Patienten die an POT 9 entlassen wurden. Patienten, die verstarben, wurden ab dem Todeszeitpunkt von der Statistik ausgeschlossen. POT= postoperativer Tag

ALLGEMEINES POSTOPERATIVES OUTCOME

In der Auswertung konnten keine signifikanten Unterschiede bei der Dauer des initialen intensivstationären Aufenthaltes (KÖ-Gruppe: 5,0 [1-76] Tage, LAÖ-Gruppe: 4,0 [1-35] Tage, p=0,15), sowie des kumulativen Aufenthaltes auf Intensivstation, d.h. im Falle einer Wiederaufnahme von Normal- auf Intensivstation (KÖ-Gruppe: 5,5 [1-84] Tage,

LAÖ-Gruppe: 5,0 [1-35] Tage, $p=0,16$), und bei der gesamten postoperativen Krankenhausverweildauer (KÖ-Gruppe: 18,0 [9-141] Tage, LAÖ-Gruppe: 14,5 [9-75] Tage, $p=0,14$) gesehen werden (siehe Tabelle 13). Ebenso war kein Unterschied in der Rate an postoperativer Katecholamintherapie zu sehen (Abbildung 4). Auch in den Major-Komplikationsraten hinsichtlich postoperativer, therapiebedürftiger Anastomoseninsuffizienzen (KÖ-Gruppe: $n=20$ [19,0 %], LAÖ-Gruppe: $n=5$ [13,2 %], $p=0,47$) und der Letalität war kein Unterschied zwischen beiden Patientengruppen zu sehen (30-Tages Gesamtletalität: 7,0 % [$n=10$ Patienten]). In der KÖ-Gruppe verstarben an POT 4 und 5 jeweils eine Person, an POT 6,7,8 und 9 jeweils zwei Personen, an POT 10 drei Personen, insgesamt 13 bis zum Entlasstag, in der LAÖ-Gruppe verstarben bis zum Entlasstag (nach POT 10) zwei Personen.

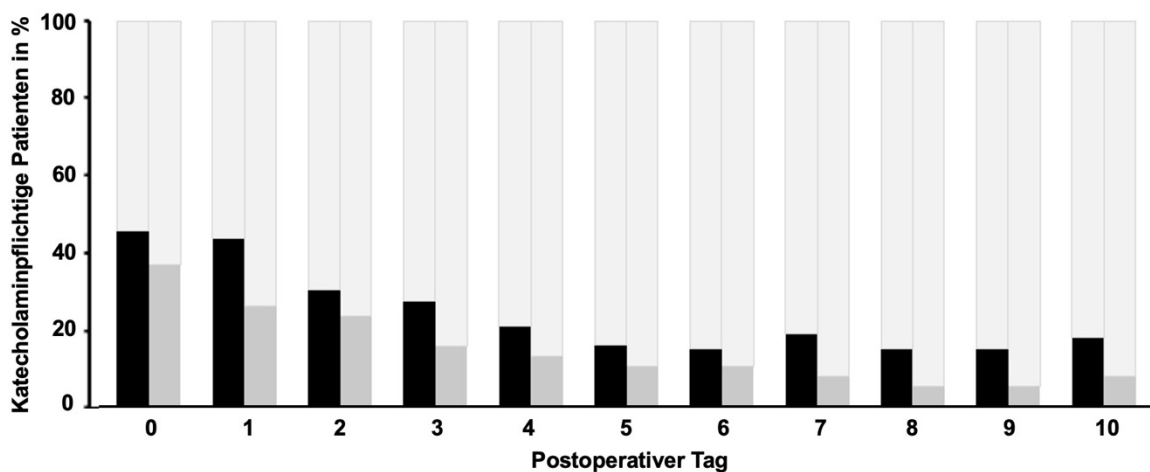


Abbildung 4. Rate an katecholaminpflichtigen Patienten im postoperativen Verlauf bis zum 10. postoperativen Tag (Dobutamin und/oder Arterenol). Unterschiede zwischen den Gruppen der konventionell-offenen ($n=105$, schwarze Balken) und hybrid minimalinvasiv, laparoskopisch-assistierten abdomino-thorakalen Ösophagusresektion ($n=38$, graue Balken) finden sich nicht. Patienten, die zwischen POT 0-10 verstarben, wurden ab dem Todeszeitpunkt von der Statistik ausgeschlossen.

Variablen	Konventionell-offene Ösophagusresektion (n=105)	Hybrid-minimalinvasiv, laparoskopisch-assistierte Ösophagusresektion (n=38)	p-Wert
Dauer des postoperativen Krankenhausaufenthalts [d]*	18,0 (9-141)	14,5 (9-75)	0,14
Dauer des initialen postoperativen Aufenthalts auf Intensivstation [d]*	5 (1-76)	4 (1-35)	0,15
Rückverlegung auf Intensivstation [n Patienten]	17 (16,2 %)	6 (15,8 %)	1
Kumulative Dauer des postoperativen Aufenthalts auf Intensivstation [d]*	5,5 (1-84)	5,0 (1-35)	0,16
Kumulative Dauer der perioperativen mechanischen Ventilation [h]	17,3 (4,8-2280,0)	12,6 (5,3-26,3)	0,05
Re-Operation (Revision) innerhalb POT 1-30	17 (16,2 %)	3 (7,9 %)	0,28
Anastomosenskomplika-tionen #	20 (19,0 %)	5 (13,2 %)	0,47
PO in-hospitale Letalität (inkl. 30d Letalität) [n]§	13 (12,4 %)	2 (5,3 %)	0,36

Tabelle 13. Perioperatives Outcome.

* Patienten, die in-hospital verstarben, wurden von der Analyse des postoperativen Gesamtaufenthalts ausgeschlossen. Patienten, die auf Intensivstation verstarben, wurden von der Analyse des Intensivaufenthalts ausgeschlossen.

Therapiebedürftige Anastomosenskomplika-tionen, z.B. Insuffizienz und/oder Magenschlauchnekrosen mit der Notwendigkeit einer Stent-, Endo-Vacuum- oder operativen Therapie). § weist auf die in-hospitale Mortalität hin, die die 30-Tage Gesamtmortalität sogar übersteigt. Die 30-Tage Gesamtmortalität war bei 7,0 % (n=10 Patienten). PO= Postoperativ, POT= Postoperativer Tag

POSTOPERATIVE PULMONALE MORBIDITÄT

Postoperative Beatmung

Nachdem in beiden Gruppen äquivalent viele Patienten unmittelbar postoperativ extubiert werden konnten, war die Re-Intubationsrate als Ausdruck einer akuten, respiratorischen Insuffizienz, im Verlauf nach Ösophagusresektion, bei den Patienten der KÖ-Gruppe (n=31 [29,5 %]) deutlich höher als in der LAÖ-Gruppe (n=5 [13,2 %], p=0,05) (Tabelle 14). Konsekutiv war die kumulative Dauer der perioperativen mechanischen Beatmung in der KÖ-Gruppe höher als bei Patienten aus der LAÖ-

Gruppe (KÖ-Gruppe: 17,3 [4,8-2280,0] h, LAÖ-Gruppe: 12,6 [5,3-26,3] h, $p=0,05$) (siehe Tabelle 13). Wie in Abbildung 5 ersichtlich, zeigten sich signifikante Unterschiede in der Rate an invasiver Beatmung zwischen den Patienten beider Gruppen an POT 3 und 7-10. Eine Tracheotomie, als Ausdruck einer chronischen respiratorischen Insuffizienz musste bei 19 (18,1 %) der Patienten der KÖ-Gruppe und bei den 2 Patienten der LAÖ-Gruppe (5,3 %, $p=0,06$) durchgeführt werden (Tabelle 14).

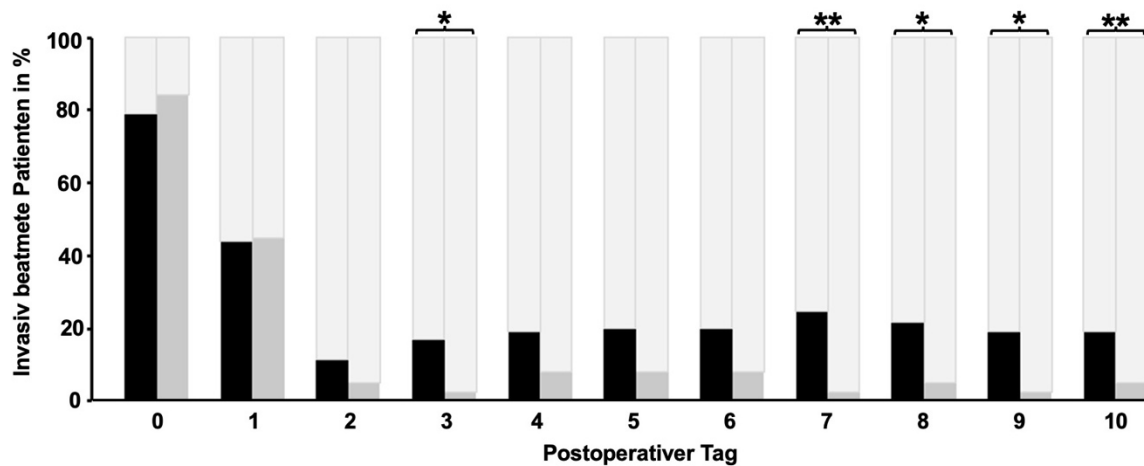


Abbildung 5. Rate an invasiver Beatmungspflichtigkeit im postoperativen Verlauf in den Gruppen der konventionell-offenen (n=105, schwarze Balken) und hybrid minimal-invasiv, laparoskopisch-assistierten abdomino-thorakalen Ösophagusresektion (n=38, graue Balken). * $p\leq 0,05$, ** $p\leq 0,01$. Patienten, die zwischen POT 0-10 verstarben, wurden ab dem Todeszeitpunkt von der Statistik ausgeschlossen.

Variablen	Konventionell-offene Ösophagusresektion (n=105)	Hybrid-minimalinvasiv, laparoskopisch-assistierte Ösophagusresektion (n=38)	p-Wert
Tracheotomie	19 (18,1 %)	2 (5,3 %)	0,06
Initiale Extubation innerhalb von 12h postoperativ	82 (78,1 %)	30 (78,9 %)	1
Re-Intubation *	31 (29,5 %)	5 (13,2 %)	0,05

Tabelle 14. Postoperatives pulmonales Outcome.

* Re-Intubation unabhängig von Re-Operationen.

Pneumonie

Unabhängig von Re-Operationen, Todesfällen und Entlassung aus dem Krankenhaus war die Pneumonierate in der KÖ-Gruppe mit 48 Patienten (45,7 %) signifikant höher als in der LAÖ-Gruppe (10 Patienten [26,3 %], $p=0,05$). Auch wurde die Diagnose der Pneumonie in der KÖ-Gruppe signifikant früher gestellt als in der LAÖ-Gruppe ($p=0,03$)

(siehe Tabelle 15). Diese Ergebnisse aus dem nativen Zwei-Gruppen Vergleich konnten durch die Kaplan-Meier Kurvenanalyse im Sinne einer kumulativen Inzidenz postoperativer Pneumonien bestätigt werden. Wie in Abbildung 6 ersichtlich, wurde die Inzidenz der Pneumonie nach Re-Operationen, Todesfällen und Entlassungen innerhalb der ersten postoperativen 30 Tage nach abdomino-thorakaler Ösophagusresektion adjustiert, sodass die kumulative Inzidenz der postoperativen Pneumonie in der KÖ-Gruppe signifikant höher war ($p=0,01$).

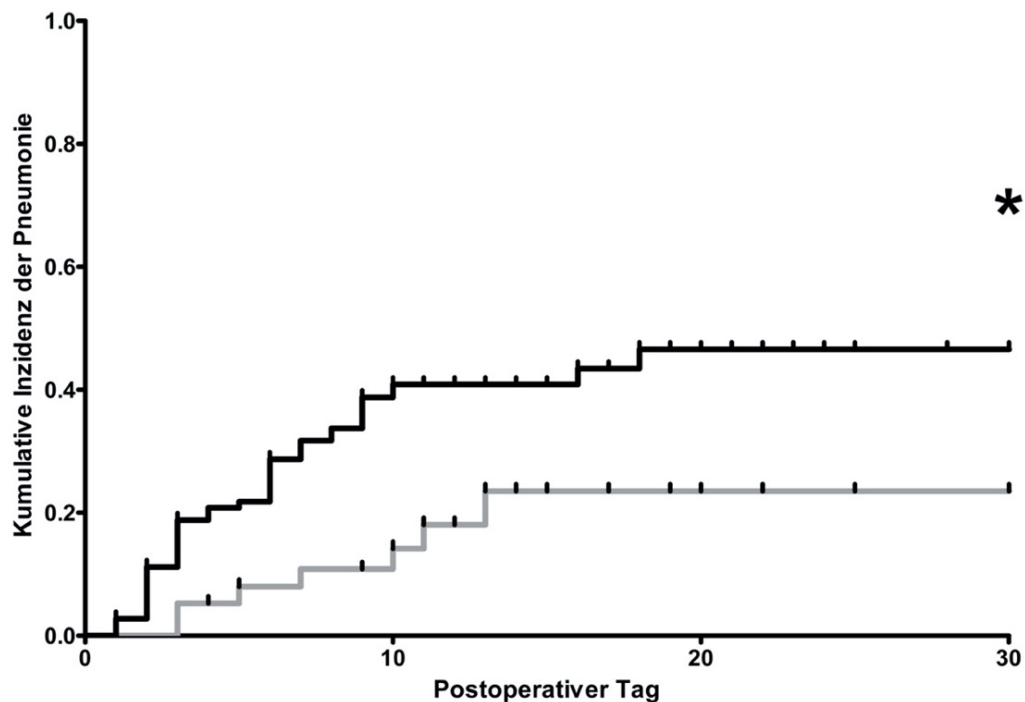


Abbildung 6. Kaplan-Meier Kurve der kumulativen Inzidenz der postoperativen Pneumonien in den Gruppen der konventionell-offenen ($n=105$, schwarze Linie) und hybrid-minimalinvasiv, laparoskopisch-assistierte abdomino-thorakalen Ösophagusresektion ($n=38$, graue Linie). * Zeigt den signifikanten Unterschied der kumulativen Inzidenz der postoperativen Pneumonie zwischen beiden Gruppen an POT 30 an ($p=0,01$). Vertikale Balken zeigen durch Tod, Re-Operation und Entlassung zensierte Patienten.

Variablen	Konventionell-offene Ösophagusresektion (n=105)	Hybrid-minimalinvasiv, laparoskopisch-assistierte Ösophagusresektion (n=38)	p-Wert
Pneumonie*	48 (45,7 %)	10 (26,3 %)	0,05
Pneumoniediagnose an POT	5,0 (1-25)	8,5 (3-14)	0,03

Tabelle 15. Postoperative Pneumonie

*Gesamtpneumonierate, unabhängig von Re-Operationen, Todesfällen und Entlassungen innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage. Pneumonien wurden retrospektiv nach dem „revised uniform pneumonia score“ erhoben (Seesing et al., 2018). POT=Postoperativer Tag.

Respiratorische Insuffizienz

Im postoperativen Zeitraum von POT 1-10 verzeichneten 78 Patienten (74,3 %) der KÖ-Gruppe und 32 Patienten (84,2 %) der LAÖ-Gruppe zumindest einmalig einen HI < 300 mm Hg im Sinne einer respiratorischen Insuffizienz (p=0,27). Die Rate an Patienten mit einem HI < 300 mm Hg an den einzelnen postoperativen Tagen ist in Abbildung 7 dargestellt. Nachdem zu Beginn der Operation lediglich wenige Patienten einen reduzierten HI hatten (KÖ-Gruppe: n=25 [24 %], LAÖ-Gruppe: n=5 [13,2 %], p=0,25), war die Rate an Patienten mit reduziertem HI im früh-postoperativen Verlauf (POT 0-2) in beiden Gruppen hoch (Abbildung 7), sodass keine Unterschiede in der Kaplan-Meier-Kurve in der kumulativen Inzidenz respiratorischer Insuffizienz zwischen beiden Patientengruppe zu sehen war (p=0,54) (Abbildung 8). Im Gegensatz dazu wurde bei den Patienten der LAÖ-Gruppe an POT 3 (p=0,01), POT 5 (p=0,04) und POT 10 (p=0,05) signifikant seltener ein HI < 300 mm Hg beobachtet, sowie tendenziell an POT 7 (p=0,07) und POT 9 (p=0,1).

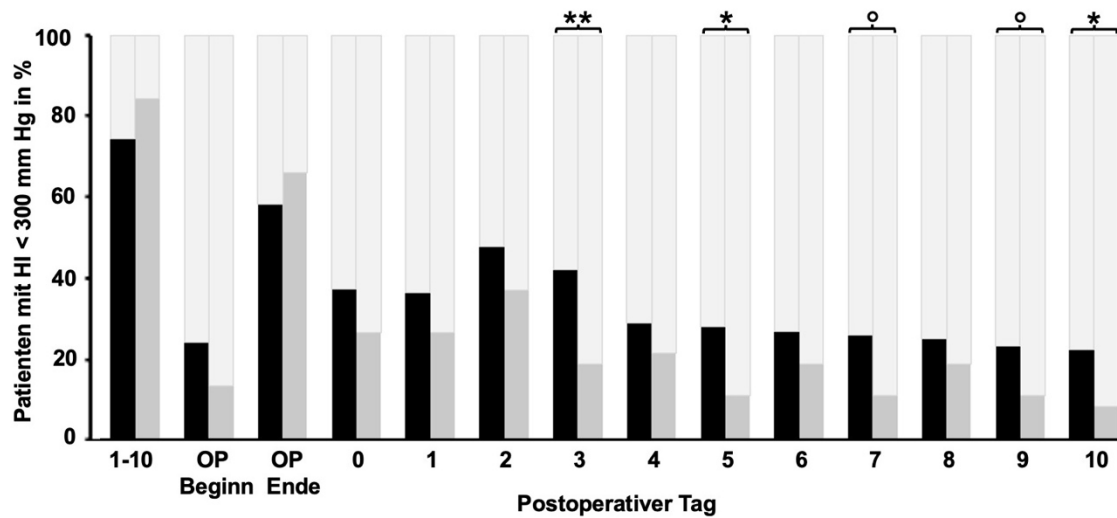


Abbildung 7. Horovitz-Oxygenierungsindex < 300 mm Hg in den Gruppen der konventionell-offenen (n=105, schwarze Balken) und hybrid-minimalinvasiv, laparoskopisch-assistierten abdomino-thorakalen Ösophagusresektion (n=38, graue Balken). °p≤0,1, *p≤0,05, **p≤0,01 Patienten, die zwischen POT 0-10 verstarben, wurden ab dem Todeszeitpunkt von der Statistik ausgeschlossen. Zu OP-Beginn und Ende konnte bei einem Patienten in der KÖ-Gruppe retrospektiv kein Horovitz-Oxygenierungsindex erhoben werden. OP=Operation.

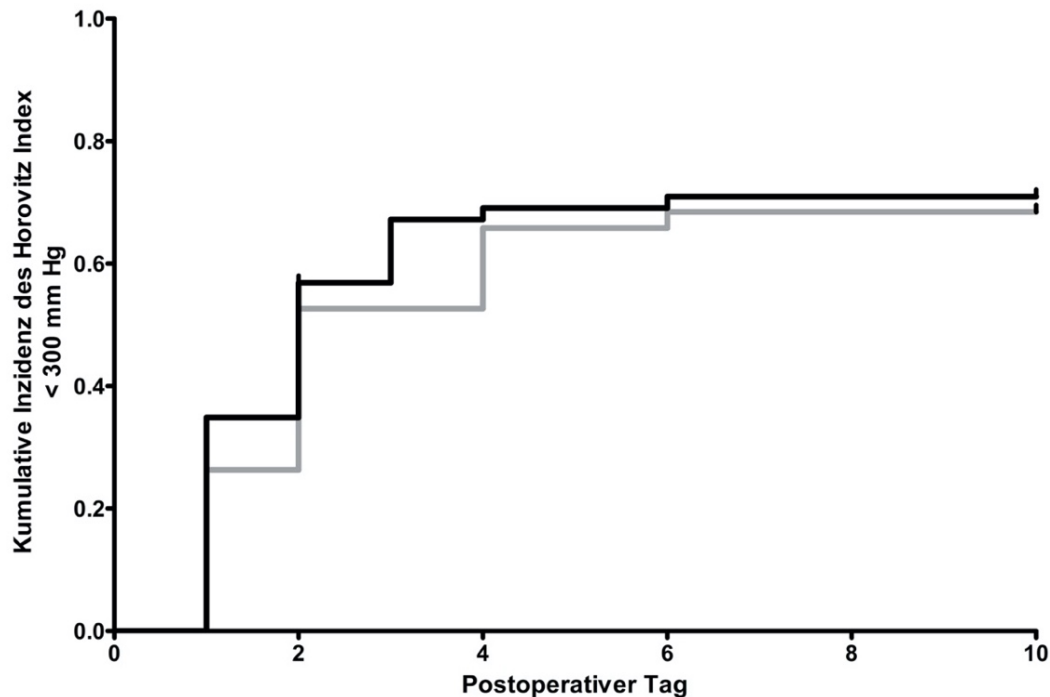


Abbildung 8. Kaplan-Meier Kurve der kumulativen Inzidenzen des Horovitz-Oxygenierungsindex (PaO_2/FiO_2) < 300 mm Hg, als ein Marker für eine respiratorische Insuffizienz in den Gruppen der konventionell-offenen (n=105, schwarze Linie) und hybrid-minimalinvasiv, laparoskopisch-assistierten abdomino-thorakalen Ösophagusresektion (n=38, graue Linie). Vertikale Balken zeigen durch Tod, Re-Operation und Entlassung zensierte Patienten. Ein HI < 300 mm Hg bei Eintreffen auf der Intensivstation (POT 0) wurde nicht der Auswertung zugeführt.

Korrelationsanalysen

Obwohl die Gesamtdauer der Operation bei LAÖ-Patienten im Zwei-Gruppen-Vergleich tendenziell länger war, zeigte sich eine negative Korrelation zwischen der gesamten Operationsdauer und einem HI < 300 mm Hg an den Tagen POT 2 und 3 ($r_{sp} = -0,194$, $p = 0,05$ und $r_{sp} = -0,267$, $p = 0,01$) in der KÖ-Gruppe (Tabelle 16). Gleiches war für die Dauer des abdominalen Teils der Operation in Korrelation mit einem HI < 300 mm Hg an POT 3 ($r_{sp} = -0,242$, $p = 0,01$) zu beobachten. Zudem zeigen sich negative Korrelationen bezüglich der Dauer des abdominalen Teils der Operation bei der KÖ-Gruppe an den Tagen POT 0-2 (POT 0: $r_{sp} = -0,035$, $p = 0,72$; POT 1: $r_{sp} = -0,098$, $p = 0,32$; POT 2: $r_{sp} = -0,114$, $p = 0,25$), jedoch mit schwächerem Effekt.

	Horovitz-Oxygenierungsindex (PaO ₂ /FiO ₂)				
	Letzter IO [mm Hg]	POT 0 [mm Hg]	POT 1 [mm Hg]	POT 2 [mm Hg]	POT 3 [mm Hg]
Gesamtdauer der Operation [min] KÖ-Gruppe Korrelationskoeffizient (r _{sp}) p-Wert	0,042 0,67	-0,017 0,87	-0,146 0,14	-0,194 0,05	-0,267 0,01
Gesamtdauer der Operation [min] LAÖ-Gruppe Korrelationskoeffizient (r _{sp}) p-Wert	-0,079 0,64	0,116 0,49	-0,047 0,78	-0,028 0,87	-0,187 0,26
Dauer des thorakalen Aktes [min] KÖ-Gruppe Korrelationskoeffizient (r _{sp}) p-Wert	-0,014 0,89	-0,017 0,87	-0,136 0,17	-0,128 0,20	-0,205 0,04
Dauer des thorakalen Aktes [min] LAÖ-Gruppe Korrelationskoeffizient (r _{sp}) p-Wert	-0,253 0,13	0,003 0,98	-0,050 0,77	-0,115 0,49	-0,008 0,96
Dauer des abdominellen Aktes [min] KÖ-Gruppe Korrelationskoeffizient (r _{sp}) p-Wert	0,017 0,86	-0,035 0,72	-0,098 0,32	-0,114 0,25	-0,242 0,01
Dauer des abdominellen Aktes [min] LAÖ-Gruppe Korrelationskoeffizient (r _{sp}) p-Wert	0,085 0,61	0,117 0,48	0,064 0,70	0,165 0,32	-0,178 0,29
IO Blutverlust [ml] KÖ-Gruppe Korrelationskoeffizient (r _{sp}) p-Wert	0,201 0,04	0,117 0,23	-0,062 0,53	-0,076 0,44	-0,209 0,03
IO Blutverlust [ml] LAÖ-Gruppe Korrelationskoeffizient (r _{sp}) p-Wert	0,073 0,66	0,011 0,95	-0,039 0,81	-0,045 0,79	0,056 0,74
IO Transfusionen [ml] KÖ-Gruppe Korrelationskoeffizient (r _{sp}) p-Wert	0,137 0,17	0,164 0,09	0,190 0,05	0,086 0,38	-0,090 0,36
IO Transfusionen [ml] LAÖ-Gruppe Korrelationskoeffizient (r _{sp}) p-Wert	0,170 0,31	0,160 0,34	0,245 0,14	0,121 0,47	0,174 0,30

Tabelle 16. Korrelationsanalysen der relevanten perioperativen Variablen mit perioperativen Oxygenierungsindices. IO=intraoperativ, POT=postoperativer Tag

DISKUSSION

Ösophagusresektionen sind Hochrisikoeingriffe. Respiratorische Komplikationen, besonders Pneumonien und respiratorische Insuffizienzen, sind ein großes Problem und ein wesentlicher Faktor für die Notwendigkeit intensivmedizinischer Betreuung sowie für eine gesteigerte Morbidität und auch Letalität nach der Operation (Avendano et al., 2002; Blencowe et al., 2012; Boshier et al., 2011, 2015; Ferguson & Durkin, 2002; Howells et al., 2016; Kinugasa et al., 2004; Klevebro et al., 2019; Law et al., 2004; Molena et al., 2014; Morita et al., 2008; K. U. Park et al., 2016; P.T. et al., 2000; Reichert et al., 2019; Seesing et al., 2018; Shiozaki et al., 2012; Zingg et al., 2011). Ebenso können Pneumonien durch einen längeren Krankenhausaufenthalt, verzögerte Genesung und dadurch möglicherweise ausbleibende adjuvante Therapien, das (onkologische) *Langzeitoutcome* negativ beeinflussen (Burt et al., 2017; Goense et al., 2019; Stahl, 2021). Ein besseres Verständnis der multifaktoriellen Pathogenese von postoperativen pulmonalen Komplikationen nach Ösophagusresektion ist essenziell für deren Prävention, aber auch für deren adäquate Behandlung und die Entwicklung neuer therapeutischer Maßnahmen (Molena et al., 2014).

Der Einfluss des offenen abdominellen Aktes der Ösophagusresektion wurde allerdings bislang nicht hinsichtlich der perioperativen Horovitz-Oxygenierungsindices ($HI \leq 300$ mm Hg) und dadurch resultierender respiratorischer Insuffizienzen in der frühen postoperativen Phase untersucht. Diese Lücke soll mit der vorliegenden Arbeit geschlossen werden. Es wird ein direkter Vergleich der abdominellen Operationstechniken (KÖ-Gruppe vs. LAÖ-Gruppe) bei Ösophagusresektionen betrachtet und der Horovitz-Oxygenierungsindex ≤ 300 mm Hg, als ein sehr sensibler Parameter für postoperative respiratorische Komplikationen verwendet. Anders als in bereits publizierten Studien wird in dieser Arbeit ein besonderer Fokus auf die frühe postoperative Phase gelegt (Booka et al., 2019; Briez et al., 2012; Glatz et al., 2017; Lee et al., 2011; Mariette et al., 2019; Yuan et al., 2019; Yun et al., 2019). Zusammenfassend wird in dieser retrospektiven Kohortenstudie untersucht, ob der abdominelle Teil der abdomino-thorakalen (-zervikalen) Ösophagusresektion eine Rolle in der Pathogenese pulmonaler Komplikationen, insbesondere einer Pneumonie und/oder respiratorischer Insuffizienz spielt.

POSTOPERATIVE PULMONALE KOMPLIKATIONEN

Die vorliegende Arbeit hat retrospektiv postoperative pulmonale Komplikationen in den verschiedenen Patientenkollektiven (konventionell-offen vs. hybrid-minimalinvasiv, laparoskopisch-assistierte Ösophagusresektion) untersucht. Postoperative pulmonale

Komplikationen sind sehr vielfältig und multifaktorieller Genese (D'Journo et al., 2010; Law et al., 2004; Shiozaki et al., 2012). Die häufigsten postoperativen pulmonalen Komplikationen sind postoperative Pneumonien, sowie das ARDS.

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass die kumulative Inzidenz postoperativer Pneumonien in der KÖ-Gruppe signifikant höher war ($p=0,01$). Zudem zeichnete sich eine signifikant höhere kumulative Inzidenz respiratorischer Insuffizienzen in der KÖ-Gruppe an den Tagen POT 3 ($p=0,01$), 5 ($p=0,04$) und 10 ($p=0,05$) ab. Konsekutiv waren Reintubationen ebenso wie die kumulative mechanische Ventilation in der KÖ-Gruppe häufiger aufgetreten. Hinsichtlich der postoperativen Pneumonien konnte eine signifikant höhere Rate in der KÖ-Gruppe (45,7 % versus 36,3 %) festgestellt werden. Ebenso traten Pneumonien im postoperativen Verlauf früher ($d=5$ versus $d=8,5$) in der KÖ-Gruppe ($p=0,03$) auf. Es zeigte sich, dass die Gesamtdauer der Operation und der thorakale Operationsteil in der LAÖ-Gruppe tendenziell sowie signifikant länger waren.

Bereits publizierte Arbeiten zu postoperativen Pneumonien nach Ösophagusresektion, wie die Arbeit von Mariette et al., legen in ihrer prospektiv randomisierten Studie eine deutlich geringere Rate postoperativer pulmonaler Komplikationen in ihrer LAÖ-Gruppe (18,0 %) als in ihrer KÖ-Gruppe (30,0 %) dar (Mariette et al., 2019). Der Grund für die hohe pulmonale Komplikationsrate bei Ösophagusresektionen konnte jedoch noch nicht endgültig geklärt werden.

Unsere Studie lässt vermuten, dass man zwei Phasen des postoperativen respiratorischen Versagens ausmachen kann. Eine frühe (POT 0-2) und eine späte (POT 3-10) postoperative Phase. Bisher wurde erwartet, dass sich die Auswirkungen des größeren abdominellen Traumas oder der chirurgisch provozierten Lungenschäden in der frühen postoperativen Phase bemerkbar machen, was die vorliegende Studie aber nicht beweisen konnte. Es ergab sich die Hypothese, dass das wider Erwarten überraschenderweise ähnliche respiratorische Versagen in der frühen postoperativen Phase, nicht vom Ausmaß des Traumas und der Schmerzen, die während der abdominellen Laparotomie oder des thorakalen Aktes entstehen, abhängt. Das spiegelt auch die Vorarbeit zu dieser Studie wider, denn es konnte beobachtet werden, dass Patienten nach *Ivor Lewis* Ösophagusresektion, verglichen mit Patienten nach einseitiger Lungenresektion, häufiger frühe postoperative respiratorische Insuffizienzen aufweisen (Reichert et al., 2019). Dieses Wissen über die verschiedenen Phasen ist essenziell wichtig für Behandlung der Patienten, ebenso für die Verlegungskriterien auf die Normalstation nach Ösophagusresektion. Obwohl es sicherlich noch weitere Faktoren gibt, die zu hohen Inzidenzen von postoperativer Pneumonie und

respiratorischer Insuffizienz nach abdomino-thorakaler Ösophagusresektion führen können, wurde beschlossen, keine multivariable Auswertung durchzuführen, sondern sich auf den Zwei-Gruppen-Vergleich, Inzidenzanalysen, Rangkorrelationen und deren Ergebnisse zu konzentrieren. Dadurch konnten statistische Übertreibungen in der vorliegenden Arbeit vermieden werden.

POSTOPERATIVE PNEUMONIE

Es können die Ergebnisse zahlreicher bisheriger Studien, unter anderem der aktuell prospektiv randomisierten MIRO-Studie, bestätigt werden, dass die kumulative Inzidenz postoperativ pulmonaler Komplikationen, insbesondere der Pneumonien in der KÖ-Gruppe signifikant höher als in der LAÖ-Gruppe war (Tabelle 17) (Booka et al., 2019; Briez et al., 2012; Glatz et al., 2017; Lee et al., 2011; Mariette et al., 2019; Nozaki et al., 2018; Yang et al., 2019).

Zur retrospektiven Beurteilung postoperativer Pneumonien wurde in dieser Arbeit der angepasste „*Revised Uniform Pneumonia Score*“ von Weijs et al. benutzt. Hier wurde in Anlehnung an die „*International guidelines for the management of severe sepsis and septic shock*“ die Temperaturrange sensibler definiert (< 36 °C und > 38,5 °C), was vermutlich der Grund war, weshalb eine leicht höhere Rate postoperativer Pneumonien, verglichen mit anderen Studien, festgestellt werden konnten (Seesing et al., 2018; Van Der Sluis et al., 2014; Weijs, Seesing, et al., 2016).

Die aktuelle Studienlage zeigt, dass Ösophagusresektionen prädisponierend für Pneumonien sind. In vielen Arbeiten, wie beispielsweise der von Briez et al konnte eine 50 % geringere Rate postoperativer Pneumonien in ihrer LAÖ-Gruppe gezeigt werden (KÖ-Gruppe: n=19 [13,5 %], LAÖ-Gruppe: n=7 [5 %]).

Als weiterer Erklärungsansatz zog man die traumabedingte Freisetzung so genannter *Damage-associated molecular pattern* (DAMPs) heran. Wie bereits erwähnt, ist deren direkte Auswirkung jedoch unwahrscheinlich. Unter DAMPs versteht man Moleküle, die Bestandteil des angeborenen Immunsystems sind und durch das größere abdominelle chirurgische Trauma freigesetzt werden, um körpereigene Abwehrmechanismen zu aktivieren (Murao et al., 2021). Obwohl die in der KÖ-Gruppe an POT 0 erhöhten CRP-Werte in dieser Arbeit auf eine erhöhte Freisetzung von DAMPs hinweisen könnten, ist eine direkte Wirkung Trauma bedingt freigesetzter DAMPs unwahrscheinlich, da sich der HI in der frühen postoperativen Phase zwischen den Gruppen nicht unterschied.

Die negative Korrelation zwischen der Operationsdauer und dem HI an POT 3 in der KÖ-Gruppe, spricht jedoch für die Theorie, dass die größeren freigesetzten Mengen an DAMPs während ausgedehnter Bauchoperation, das Risiko postoperativer Pneumonie

erhöhen (D'Journo et al., 2010; Katsuta et al., 1998; Okamura et al., 2015). Zudem konnte gezeigt werden, dass hybrid-minimalinvasiv, laparoskopische-assistierte Operationstechniken die Freisetzung von Zytokinen in den ersten postoperativen Tagen, verglichen mit konventionell-offenen Techniken verringern (Okamura et al., 2015).

Man könnte spekulieren, dass eine initial schwerere DAMP vermittelte systemische Entzündung die Pathogene der Wirtsabwehr gegen Pneumonien beeinträchtigt haben könnte. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich in der Studie von Babic et al. (Babic et al., 2020). In dieser zeigte sich in derer KÖ-Gruppe innerhalb der ersten beiden postoperativen Tage (POT 0-2) erhöhte inflammatorische Marker, gemessen an Leukozyten und CRP, verglichen mit der LAÖ-Gruppe (Babic et al., 2020). In ihrer Studie bewerteten sie frühzeitig, hohe postoperative CRP-Werte als positiven Vorhersagefaktor für die Entwicklung postoperativer Komplikationen, ebenso pulmonaler Komplikationen (Babic et al., 2020). Sollte sich dies bewahrheiten, sollte die hybrid-minimalinvasiv, laparoskopisch-assistierte Ösophagusresektion wann immer möglich bevorzugt werden.

Eine weitere mögliche Erklärung für die hohe Pneumonieinzidenz in der KÖ-Gruppe, könnte ein pulmonales Versagen durch eingeschränkte Atembewegung aufgrund größerer, schmerzhafter Narben sein, obwohl unser Zentrum großen Wert auf ein adäquates Schmerzmanagement legt (Bhayani et al., 2013; Glatz et al., 2017; Kinugasa et al., 2004; K. U. Park et al., 2016; Shiozaki et al., 2012).

Der abdominelle Akt der abdomino-thorakalen Ösophagusresektion, stellt den hauptsächlichen Unterschied zu anderen großen rechts-thorakalen Eingriffen dar. Bereits andere Arbeiten haben einen negativen Einfluss der konventionell-offenen abdomino-thorakalen Ösophagusresektion im Vergleich zu hybrid-minimalinvasiv, laparoskopisch-assistierten Operationsmethoden, hinsichtlich pulmonaler Komplikationen, gezeigt (Boshier et al., 2015; Briez et al., 2012; Molena et al., 2014; Morita et al., 2008; Nozaki et al., 2018; P.T. et al., 2000; Scarpa et al., 2016; Shiozaki et al., 2012; Sihag et al., 2012; Yun et al., 2019).

Da die kumulative Inzidenz an Pneumonien bei den LAÖ ähnlich denen der Patienten nach Lungenresektion (Reichert et al., 2019) war, lässt dies mutmaßen, dass der mit der Laparotomie verbundene Schaden, während der Ösophagusresektion für die erhöhte Pneumonieinzidenz in der KÖ-Gruppe verantwortlich sein kann.

Studie	Jahr	Design	Patientenanzahl	Gesamte Komplikationen	Pulmonale Komplikationen
Mariette et al.	2019	RCT	207	KÖ-Gruppe: 64,0 %, LAÖ-Gruppe: 36,0 %	KÖ-Gruppe: 30,0 %, LAÖ-Gruppe: 18,0 %
Glatz et al.	2017	Retrospektiv	120	KÖ-Gruppe: 60%, LAÖ-Gruppe: 50%	KÖ-Gruppe: 42,0 %, LAÖ-Gruppe: 20,0 %
Yang et al.	2019	Metaanalyse	2397	KÖ-Gruppe: 57,44 %, LAÖ-Gruppe: 46,55 %	KÖ-Gruppe: 31,23 %, LAÖ-Gruppe: 24,59 %
Briez et al.	2012	Retrospektiv	280	Nicht angegeben	KÖ-Gruppe: 42,9%, LAÖ-Gruppe: 15,7 %
Lee et al.	2011	Prospektiv	108	Nicht angegeben	KÖ-Gruppe: 30,0 %, LAÖ-Gruppe: 6,7 %
Tapias et al.	2016	Retrospektiv	130	KÖ-Gruppe: 54,8 %, LAÖ-Gruppe: 41,4 %	KÖ-Gruppe: 29,7 %, LAÖ-Gruppe: 8,9 %
Biere et al.	2012	RCT	115	Nicht angegeben	KÖ-Gruppe 34 %, LAÖ-Gruppe 12 %
Sluis et al.	2019	RCT	112	KÖ-Gruppe: 80,0 %, LAÖ-Gruppe: 59,0 %	LAÖ-Gruppe: RR 0,54 vs. KÖ-Gruppe

Tabelle 17. Studientabelle zum Vergleich konventionell-offene versus hybrid-minimalinvasiv, laparoskopisch-assistiert Operationstechnik bzgl. postoperativer Komplikationen (Biere et al., 2012; Briez et al., 2012; Glatz et al., 2017; Lee et al., 2011; Mariette et al., 2019; Tapias et al., 2016; van der Sluis et al., 2019; Yang et al., 2019)

POSTOPERATIVE RESPIRATORISCHE INSUFFIZIENZ

Als respiratorische Insuffizienz wurde in dieser Arbeit ein perioperativer HI < 300 mm Hg definiert. Die kumulative Inzidenz postoperativer respiratorischer Insuffizienzen (POT 0-10) im Sinne eines zumindest einmaligen HI < 300 mm Hg war in beiden Studiengruppen sehr hoch (KÖ-Gruppe: 74,3 %, LAÖ-Gruppe: 84,2 %). Werden dezidiert die tagesspezifischen Raten betrachtet, so zeigte sich beispielsweise in der LAÖ-Gruppe an POT 3 ($p=0,01$), POT 5 ($p=0,04$) und POT 10 ($p=0,05$) signifikant seltener ein HI < 300 mm Hg, sowie tendenziell an POT 7 ($p=0,07$) und POT 9 ($p=0,1$).

Es können zwei Phasen in der Entwicklung postoperativer respiratorischer Insuffizienz

unterschieden werden: eine frühe postoperative Phase (POT 0-2) und eine spätere Phase (POT 3-10).

Die frühe postoperative Phase innerhalb POT 0-2, zeigte eine sehr hohe Rate an Patienten mit HI < 300 mm Hg, unabhängig von der Operationsmethode. Durch die Beobachtung des HI < 300 mm Hg, als sensitiver Marker postoperativer respiratorischer Insuffizienz in der frühen postoperativen Phase (POT 0-2), zeigte sich kein Unterschied zwischen beiden Gruppen. In der späteren zweiten Phase liegt eine höhere Prävalenz an einem HI < 300 mm Hg in der KÖ-Gruppe vor, was vermutlich die höhere Inzidenz an postoperativen Pneumonien in diesem Teilkollektiv belegt. Die hohe Inzidenz an postoperativen Pneumonien und respiratorischer Insuffizienz in der KÖ-Gruppe verglichen mit der LAÖ-Gruppe ab POT 3 muss noch geklärt werden.

Zusätzlich zeigten sich auch signifikante Unterschiede in der Rate an invasiver Beatmung zwischen den Patienten beider Gruppen an POT 3 und POT 7-10 zugunsten der LAÖ-Gruppe. Dies zeigt, dass Patienten, die konventionell-offen operiert wurden, deutlich häufiger auf eine mechanische Beatmung im postoperativen Verlauf angewiesen waren.

Eine mögliche Erklärung dieses Phänomens ist, dass es aufgrund des thorakalen Aktes der Ösophagusresektion, durch eine Störung im autonomen Nervensystem, zu einer pulmonalen Dysbalance kommt. Dies kann durch vagale Nervenschädigung an der Lunge entstehen (Reichert et al., 2019; Weijs et al., 2015). Wie bereits zuvor erwähnt, scheint die Ösophagusresektion prädisponierender für respiratorische Insuffizienzen als beispielsweise eine einseitige Pneumektomie (Reichert et al., 2019).

Ein großer Unterschied zwischen abdomino-thorakaler Ösophagusresektion und einseitiger Lungenresektion ist zum einen die Durchtrennung des Nervus vagus auf Höhe der Vena azygos im oberen Thoraxdrittels bei der *Ivor Lewis* Operation bzw. höher bei der Operationstechnik nach *McKeown* (Reichert et al., 2019; Weijs et al., 2015). Dabei kommt es zu einer Abtrennung des dominanten Truncus vagalis posterior und des kleineren Truncus vagalis anterior, die jeweils Fasern aus beiden Nervi vagi (dexter und sinister) enthalten, was konsekutiv zu einer Denervierung von großen Teilen der Lunge, Bronchien und des Lungengefäßsystems führt und somit als Grundlage zur Diskussion postoperativer pulmonaler Komplikationen bleibt (Banki et al., 2002; Reichert et al., 2019; Weijs et al., 2015).

Wie bereits erwähnt, laufen ein anteriorer und ein posteriorer vagaler Truncus nahe dem Ösophagus, der durch die Lymphknotendissektion durchtrennt und verletzt wird. Diese Verletzungen am vagalen Schenkel können zu einem Ungleichgewicht in der frühen postoperativen Phase, ähnlich einem neurogenen Lungenödem, führen (Busl & Bleck,

2015; Reichert et al., 2019; Šedý et al., 2008). Bereits mehrere Studien zu einer ausgedehnten Schädigung der Lungenstrukturen durch vagale Schäden nach Lymphadenektomie oder transthorakalen Ösophagusresektionen im Allgemeinen und eventueller vagusschonender Operationstechniken sind beschrieben (Akiyama et al., 1994; Banki et al., 2002; Fujita et al., 1988; Peyre et al., 2008; Weijs et al., 2015; Weijs, Ruurda, et al., 2016).

Dennoch fürchten viele Operateure das Risiko einer geringeren onkologischen Radikalität durch vagusschonende Operationstechniken (Banki et al., 2002; DeMeester, 2010; Weijs et al., 2015; Weijs, Ruurda, et al., 2016). Das Ergebnis einiger weniger Studien mit kleiner Gruppenzahl zeigt eine reduzierte Prävalenz von Komplikationen aufgrund vagaler Schädigungen, ebenso pulmonaler Komplikationen nach Ösophagusresektion, wenn intraoperativ vagale Schädigungen minimiert werden (Akiyama et al., 1994; Banki et al., 2002; Fujita et al., 1988; Peyre et al., 2008; Weijs et al., 2015; Weijs, Ruurda, et al., 2016). Diese bereits veröffentlichten Studien zur vagusschonenden Operationstechnik wurden jedoch bisher nur an benignen oder präkanzerösen Indikationen durchgeführt (Banki et al., 2002; Peyre et al., 2007; Weijs, Ruurda, et al., 2016). Sollte eine Schädigung des Nervus vagus einer der Hauptgründe für pulmonale Schäden im Zusammenhang mit einer Ösophagusresektion sein, wäre dies eine Erklärung für die ähnlich, niedrigen HI < 300 mm Hg in beiden Gruppen (KÖ-Gruppe und LAÖ-Gruppe).

Aufgrund dessen sollten vagusschonende Operationstechniken in prospektiv, multizentrisch geführten Studien bewertet werden, da sie die Rate an pulmonalen Komplikationen nach Ösophagusresektion senken könnten.

Ein weiterer Erklärungsansatz hoher Raten respiratorischen Versagens könnte in dem intraoperativen Blutverlust und darauffolgender Bluttransfusionen liegen. In der vorliegenden Studie zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen in der Menge des intraoperativen Blutverlusts. Der wahrscheinlichste Zusammenhang zwischen intraoperativem Blutverlust und respiratorischer Insuffizienz, könnte ein *transfusion-associated circulatory overload* (TACO) oder eine *transfusion-related acute lung injury* (TRALI) sein (van den Akker et al., 2021). Theorien hierzu gehen von einer *two hit* Strategie aus, dem sogenannten *inflammatory hit* (van den Akker et al., 2021). Man geht hierbei von der Operation oder Massentransfusion als ersten *hit* aus, währenddessen der Körper in einen proinflammatorischen Zustand, ähnlich einer ersten Sepsis versetzt wird (van den Akker et al., 2021). Dadurch kommt es zu einem Einstrom entzündungsfördernder Zytokinen, die während des zweiten *hit* zu einer Aktivierung von Neutrophilen führen, welche die Lungengefäße schädigen und zu einer Extravasation in

die Lunge führen (van den Akker et al., 2021).

Leider konnte keine Korrelation zwischen Bluttransfusion und pulmonaler Insuffizienz gezeigt werden, die diese Theorie belegen könnte. Wie jedoch in Tabelle 16 ersichtlich, zeigte sich dennoch eine negative Korrelation zwischen Blutverlust und HI an POT 3 in der KÖ-Gruppe ($p=0,03$). POT 3 zeigt sich in unserer Arbeit als der Tag, mit dem höchsten Risiko für die Entwicklung eines respiratorischen Versagens in der KÖ-Gruppe. Aufgrund dessen sollten die immunologischen Auswirkungen und der intraoperative Blutverlust weiter untersucht werden.

FOLGEN PULMONALER KOMPLIKATIONEN IM KURZ- UND LANGZEITVERLAUF

Pneumonien und respiratorische Insuffizienzen im postoperativen Verlauf nach Ösophagusresektionen erhöhen die Morbidität und Letalität der betroffenen Patienten. Diese Arbeit zeigt beispielsweise im kurzen Verlauf bereits eine deutlich höhere Rate an Re-Intubationen, sowie Tracheotomien in der KÖ-Gruppe. Es lässt sich weiter diskutieren, ob die damit zusammenhängende prolongierte Heilung und Erholung von der Operation einen weiteren Einfluss auch auf den onkologischen Langzeitverlauf hat. Die Wichtigkeit einer adjuvanten Radio-/ Chemotherapie steht bei vielen Patienten nach Ösophagusresektion außer Frage (Burt et al., 2017; Zheng et al., 2013). Jedoch ist hierfür die Dauer von Operation bis Adjuvanz, sowie der körperliche Zustand ein entscheidender Faktor. Sollte es zu einer deutlich prolongierten Rekonvaleszenz kommen oder der physische Zustand stark reduziert sein, ist der Nutzen bzw. die Möglichkeit einer adjuvanten Therapie obsolet (Matsuda et al., 2021; L. Wu et al., 2020). Eine Studie von Wu et al. zeigte einen signifikanten Überlebensvorteil im fünf-Jahres Überleben von 43,3 % gegenüber 32,1 % und 31,5 %, wenn die adjuvante Radiochemotherapie bei Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus in einem Intervall von 5-8 Wochen nach der Resektion begonnen wird (L. Wu et al., 2020). Ob sich dies auch insgesamt auf das onkologische Outcome auswirkt, ist bislang nicht abschließend geklärt. Jedoch kann bei Patienten durch eine prolongierte Rekonvaleszenz aufgrund postoperativer Komplikationen, die Chance auf eine weitere kurativ intendierte Therapie oftmals nicht zeitadäquat erfolgen.

VORERKRANKUNGEN UND PRÄOPERATIVER ZUSTAND

Bestimmte Vorerkrankungen, insbesondere kardiorespiratorischer Genese, können Ursache für postoperativ respiratorische Insuffizienz und Pneumonie sein. In einer Muticenterstudie von Klevebro et al. mit 1590 Ösophagusresektionen konnte eine höhere Pneumonieinzidenz und pulmonale Komplikationsrate bei Patienten mit kardiorespiratorischen Vorerkrankungen gezeigt werden (Klevebro et al., 2019). Jedoch

zeigten sich in dieser Studie, bis auf einen erhöhten Anteil arterieller Hypertonien bei der KÖ-Gruppe, keine signifikanten Unterschiede diesbezüglich zwischen beiden Gruppen.

Auch eine neoadjuvante Therapie kann durch mögliche Lungenschädigungen als Grund für postoperativ pulmonale Funktionseinschränkungen und Risikofaktor für die Entstehung einer Pneumonie diskutiert werden. Allerdings zeigten sich keine deutlichen Unterschiede in der Rate an neoadjuvanten Therapien zwischen den Gruppen, weswegen beispielsweise eine strahleninduzierte Lungenschädigung, als Pneumonie fördernd ebenfalls ausgeschlossen werden kann (Reynolds et al., 2006; C. Schröder et al., 2019; Zingg et al., 2011).

Man könnte annehmen, dass aufgrund des retrospektiven und nicht randomisierten Charakters der vorliegenden Studie, hier die offene Operationstechnik oft bei Patienten mit fortgeschrittenen Tumorstadien und dadurch höheren Gesamtmorbidität angewandt wurde. Die vorliegenden Daten sprechen jedoch dagegen, denn beide Studiengruppen zeigten eine ausgeglichene Verteilung der Vorerkrankungen und der Tumorstadien, ausgenommen der arteriellen Hypertonie

POSTOPERATIVES *GESAMTOUTCOME*

Bereits mehrere Studien haben gezeigt, dass es ein insgesamt höheres und schwerwiegenderes allgemeines Komplikationsrisiko bei den Patienten der KÖ-Gruppe gibt (Biere et al., 2012; Briez et al., 2012; Glatz et al., 2017; Lee et al., 2011; Mariette et al., 2019, 2020; Tapias et al., 2016; van der Sluis et al., 2019; Yang et al., 2019). So konnte die Studie von Glatz et al. darlegen, dass sich zwar die Gesamtkomplikationsrate nicht signifikant unterschied, jedoch die Rate lebensbedrohlicher Komplikationen in ihrer KÖ-Gruppe deutlich höher war (KÖ-Gruppe: 12 % versus LAÖ-Gruppe: 2 %) (Glatz et al., 2017). Weiter zeigt eine Arbeit von Mariette et al. ein 77 % ($p < 0,001$) geringeres Risiko schwerwiegender intra- und postoperativer Komplikationen in der LAÖ-Gruppe verglichen mit der KÖ-Gruppe in den ersten 30 Tagen (Mariette et al., 2019). Dahingegen konnte in unserer Studie kein signifikanter Unterschied in der 30 Tage Mortalität, den Anastomoseninsuffizienzen, den Re-Operationen oder dem Aufenthalt auf der Intensivstation gezeigt werden. Dies legt dar, dass die Operationstechnik des abdominalen Aktes keinen signifikanten Einfluss auf die hohe postoperative Komplikationsrate und die Mortalität hat. Das *Gesamtoutcome* unterscheidet sich wider Erwartens nur geringfügig. Eine Studie von Rinieri et al. zeigt für die konventionell-offene Ösophagusresektion ein fünf-Jahres Überleben von 65 % und ein krankheitsfreies Überleben von 48 % gegenüber 73 % und 51 % bei der hybrid-minimalinvasiv, laparoskopisch-assistierten Ösophagusresektion (Rinieri et al., 2017). Dies zeigt, dass

das onkologische *Outcome* beider Operationstechniken nahezu identisch ist (Rinieri et al., 2017; Xiong et al., 2017). Bezüglich der postoperativen Pneumonien konnte gezeigt werden, dass diese in der späten postoperativen Phase geringer in der LAÖ-Gruppe sind. Ob dies jedoch vom abdominellen Trauma abhängig ist bleibt weiterhin fraglich.

LIMITATIONEN DER STUDIE

Die aktuelle Studie vergleicht die KÖ-Gruppe mit der LAÖ-Gruppe innerhalb einer kleinen, retrospektiven *Single Center* Studie mit deren bekannten Einschränkungen. Die geringe Fallzahl kann durch das hoch selektionierte Patientengut erklärt werden, denn Patienten mit transhiataler Ösophagusresektion wurden primär ausgeschlossen, um eine gute Homogenität zu gewährleisten. Neben dem retrospektiven Charakter der Studie, kann die Abschätzung eines FiO_2 von 30 % für die Berechnung des HI bei den Patienten, die nicht mechanisch beatmet wurden, sowie ein geschätzter HI von 300 mm Hg für Patienten auf der Normalstation als weitere Limitation genannt werden. Patienten auf der Normalstation, bei denen Werte für PaO_2 und FiO_2 nicht verfügbar waren, blieben dort meist ohne respiratorische Problematik im Sinne einer Insuffizienz. Für Intensivpatienten, die eine nasale Sauerstoffunterstützung benötigten wurde ebenfalls ein FiO_2 von 30 % festgelegt. Die vorliegenden Daten sollten mit Sorgfalt interpretiert werden und direkte Rückschlüsse auf die klinische Patientenversorgung sollten, aufgrund des kleinen Patientenkollektivs, vermieden werden. Dennoch können die Ergebnisse aus dieser Studie zur weiteren Hypothesengenerierung verwendet werden, um die retrospektiven Ergebnisse prospektiv zu evaluieren.

AUSBLICK

Zusammenfassend können wir mit unserer Arbeit zeigen, dass das pulmonale Versagen in der frühen postoperativen Phase am ehesten mit dem offenen thorakalen Akt zusammenhängt. Es konnte gezeigt werden, dass die hohe pulmonale Komplikationsrate unabhängig vom Ausmaß des abdominellen Traumas war. Höchstwahrscheinlich ist das leicht verzögerte Auftreten postoperativer Pneumonien abhängig vom ursprünglichen pulmonalen Schaden nach konventionell-offener und hybrid-minimalinvasiv, laparoskopisch-assistierter Ösophagusresektion. Es erscheint eher unwahrscheinlich, dass die Laparotomie ursächlich für die hohe Rate postoperativer Pneumonien ist. Jedoch werden sicherlich ergänzende prospektiv, randomisierte klinische Studien benötigt, um mehr Einblick in die Ursachen der hohen pulmonalen Komplikationsrate zu bekommen. Danach muss entschieden werden, ob ein minimal invasives thorakales Vorgehen oder sogar eine vagusschonende Operationstechnik gewinnbringend sein können.

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund: Weltweit gehört das Ösophaguskarzinom zu den häufigsten Karzinomen. Die Therapieansätze gestalten sich vielseitig und umfassen oftmals auch operative Ösophagusresektionen in kurativer Intention. Es gibt zwei große Operationsverfahren, zum einen das Verfahren nach *Ivor Lewis*, zum anderen das Verfahren nach *McKeown*. Es kann sowohl der thorakale, als auch der abdominelle Teil minimalinvasiv operiert werden. Das hohe postoperative Komplikationsrisiko bleibt jedoch bestehen. Die vorliegende Arbeit soll die Hypothese, dass abdominell minimalinvasive Operationsverfahren die Pneumonierate senken und sich positiv auf die postoperative pulmonale Morbidität auswirken, prüfen.

Methode: Es handelt sich um eine retrospektive Kohortenstudie mit insgesamt 143 Patienten, die sich einer konventionell-offenen (KÖ-Gruppe) (n=105) oder eine hybrid-minimalinvasiv, laparoskopisch-assistierten (LAÖ-Gruppe) (n=38) Ösophagusresektion unterzogen. Das Kollektiv wurde hinsichtlich postoperativ respiratorischer Insuffizienz (Horowitz-Oxygenierungsindex [HI] < 300 mm Hg) und Pneumonie untersucht.

Ergebnisse: Insgesamt wurden keine Unterschiede der kumulativen Inzidenz postoperativ respiratorischer Insuffizienz, bezüglich eines reduzierten HI, zwischen beiden Gruppe festgestellt. In der frühen postoperativen Phase (POT 0-2) gab es keine Unterschiede in Bezug auf HI. Dahingegen war die Rate an reduziertem HI in der KÖ-Gruppe an den Tagen 3, 5 und 10 signifikant ($p \leq 0,05$) und an den Tagen 7 und 9 tendenziell ($p \leq 0,1$) höher. Weiter konnte eine negative Korrelation zwischen Gesamtdauer der Operation und einem HI < 300 mm Hg an den postoperativen Tagen (POT) 2 und 3 in der KÖ-Gruppe gezeigt werden. Es wurde eine signifikant höhere Rate postoperativer Pneumonien (KÖ-Gruppe: 45,7 %, LAÖ-Gruppe: 26,3 %, $p=0,05$) und eine höhere kumulative Inzidenz ($p=0,01$) in der KÖ-Gruppe aufgezeigt. Auch der Tag der Diagnosestellung der Pneumonie in der KÖ-Gruppe war signifikant früher ($p=0,03$).

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse wurden im Kontext vieler Erklärungsansätze diskutiert. Eine Schädigung des Nervus Vagus könnte ursächlich für die hohe pulmonale Komplikationsrate sein. Der postoperative Schmerz, das größere abdominelle Trauma oder die chirurgisch provozierten Lungenschäden, können aktuell nicht als Ursache einer höheren Inzidenz pulmonaler Komplikationen bei der KÖ-Gruppe herangezogen werden (Mariette et al., 2019). Bislang wurden deren Auswirkungen in der frühen postoperativen Phase vermutet, was die vorliegende Studie nicht beweisen konnte. Zusammenfassend kann man sagen, dass die hohe pulmonale Komplikationsrate nicht im abdominellen Trauma vermutet wird, sondern eher im initial offen-operativ verursachten pulmonalen Schaden.

SUMMARY

Background: Worldwide, esophageal cancer is one of the most common carcinomas. Therapeutic approaches are varied and often include surgical esophageal resections with curative intent. There are two major surgical procedures, the *Ivor Lewis* procedure and the *McKeown* procedure. Both the thoracic and abdominal parts can be operated in a hybrid minimally invasive, laparoscopic-assisted surgery. However, the high postoperative risk of complications remains. This paper aims to test the hypothesis that abdominal minimally invasive surgical procedures reduce postoperative respiratory impairment and pneumonia rates and have a positive effect on postoperative pulmonary morbidity.

Method: It is based on a retrospective cohort study with a total of 143 patients who underwent conventional open (*KÖ*-group) (n=105) or hybrid minimally invasive laparoscopic-assisted abdomino-thoracic (*LAÖ*-group) (n=38) esophagectomy. The population was assessed for postoperative respiratory impairment ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio [HI] < 300 mm Hg) and postoperative pneumonia.

Results: Overall, no differences in the cumulative incidence of postoperative respiratory impairment, in terms of reduced HI, were observed between the two groups. There were no differences in HI in the early postoperative period (*POT* 0-2). However, the rate of reduced HI was significantly higher in the *KÖ*-group on day 3, 5 and 10 ($p \leq 0.05$) and tended to be higher on day 7 and 9 ($p \leq 0.1$). Furthermore, a negative correlation between total duration of surgery and a HI < 300 mm Hg on postoperative day (*POT*) 2 and 3 was seen in the *KÖ*-group, although the total duration of surgery tended to be longer in the *LAÖ*-group. A significant higher rate of postoperative pneumonia (*KÖ*-group: 45.7 %, *LAÖ*-group: 26.3 %, $p=0.05$) and a higher cumulative incidence ($p=0.01$) were demonstrated in the *KÖ*-group. The day of diagnosis of pneumonia in the *KÖ*-group was also significantly earlier (*KÖ*-group: d=5, *LAÖ*-group: d=8.5, $p=0.03$).

Conclusion: These results were discussed in the context of many explanatory approaches. Damage to the vagus nerve is a possible starting point, which may be the cause of the high pulmonary complication rate (Weijts, Ruurda, et al., 2016). The postoperative pain, higher abdominal trauma or surgically provoked lung damage are currently not implicated as the cause of a higher incidence of pulmonary complications in the *KÖ*-group (Boshier et al., 2015; Mariette et al., 2019; Molena et al., 2014). Until now, their effects were suspected in the early postoperative phase, which the present study could not prove as correct. In conclusion, the higher pulmonary complication rate is not suspected in the abdominal trauma, but rather in the initial open-operative pulmonary damage.

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

LAÖ	hybrid-minimalinvasiv, laparoskopisch assistierte Ösophagusresektion
KÖ	konventionell-offene Ösophagusresektion
engl.	Englisch
BMI	engl. <i>Body mass index</i>
HI	Horovitz Oxygenierungsindex
POT	postoperativer Tag
PaO ₂	arterieller Sauerstoffpartialdruck
FiO ₂	inspiratorische Sauerstoffkonzentration
ARDS	engl. <i>Acute respiratory distress syndrome</i>
CRP	C-reaktives Protein
rUPS	engl. <i>Revised uniform pneumonia score</i>
ERAS®	engl. <i>Enhanced recovery after surgery</i>
ITS	Intensivstation
PO	postoperativ
IO	intraoperativ
r _{Sp}	Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman's Rho
AEG	Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs
V.	Vene
A.	Arterie
TNM	engl. <i>Tumor, node, metastasis</i>
UICC	engl. <i>Union internationale contre le cancer</i>
DAMP	engl. <i>Damage associated molecular pattern</i>
ÖGD	Ösophago-Gastro-Duodenoskopie
V.a.	Verdacht auf
MDCT	Multidetector Computer Tomographie
ggf.	gegebenenfalls
MRT	Magnetresonanztomographie
KI	Kontraindikation
EUS	endoskopischer Ultraschall
FNP	Feinnadelpunktion
US	Ultraschall
CT	Computertomographie
cTNM	klinisches TNM-Stadium
pTNM	pathologisches TNM-Stadium

ICR	Intercostalraum
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
cm	Zentimeter
bzw.	beziehungsweise
G	Grading
L	Lymphgefäßinvasion
V	Veneninvasion
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
ASA	engl. <i>American Society of Anesthesiologists</i>
n	Anzahl
d	Tage
TRALI	Transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz
TACO	engl. <i>transfusion-associated circulatory overload</i>
m	männlich
w	weiblich
min	Minuten
h	Stunden
HNO	Hals-Nasen-Ohren
VC	Vitalkapazität
FEV1	Einsekundenkapazität
FEV1/VC	relative Einsekundenkapazität
bspw.	beispielsweise
vgl.	vergleichen

ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS

ABBILDUNGEN

Abbildung 1. Schematische Darstellung der Lage der Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs (AEG)	5
Abbildung 2. Algorithmus zum Staging des Ösophaguskarzinoms aus der aktuellen S3-Leitlinie des Ösophaguskarzinoms.....	9
Abbildung 3. Flussdiagramm des Patientenkollektivs gemäß „consort statement“ als Flussdiagramm.....	26
Abbildung 4. Rate an katecholaminpflichtigen Patienten im postoperativen Verlauf bis zum 10. postoperativen Tag (Dobutamin und/oder Arterenol)	38
Abbildung 5. Rate an invasiver Beatmungspflichtigkeit im postoperativen Verlauf	40
Abbildung 6. Kaplan-Meier Kurve der kumulativen Inzidenz der postoperativen Pneumonien	41
Abbildung 7. Horovitz-Oxygenierungsindex < 300 mm Hg.....	43
Abbildung 8. Kaplan-Meier Kurve der kumulativen Inzidenzen des Horovitz-Oxygenierungsindex ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) < 300 mm Hg.....	44

TABELLEN

Tabelle 1. Bekannte Risikofaktoren für die Entstehung des Ösophaguskarzinoms	3
Tabelle 2. Klinische Klassifikation der Ösophaguskarzinome, inklusive der Karzinome des gastroösophagealen Übergangs nach der 8. Edition der TNM-Klassifikation	6
Tabelle 3. Klinische Stadiengruppierung der 8. Edition der TNM-Klassifikation der Ösophaguskarzinome nach UICC.....	7
Tabelle 4. Pathologische Stadiengruppierung der 8. Edition der TNM-Klassifikation der Ösophaguskarzinome nach UICC.....	8
Tabelle 5. ASA-Klassifikation.....	13
Tabelle 6. Vor- und Nachteile der verschiedenen Operationsverfahren anlehnend an aktuelle Studienergebnisse	18
Tabelle 7. Komplikationen der Ösophagusresektion.....	20
Tabelle 8. Ein- und Ausschlusskriterien	25
Tabelle 9. <i>Revised Uniform Pneumonia Score</i> nach Wejs et al.	30
Tabelle 10. Allgemeine Patienten- und Tumorcharakteristika der aktuellen TNM-Klassifikation.....	33
Tabelle 11. Operationscharakteristika.....	36

Tabelle 12. Perioperative Leukozyten (giga/l) und C-reaktives Protein im peripheren Blut (mg/l).....	37
Tabelle 13. Perioperatives Outcome.....	39
Tabelle 14. Postoperatives pulmonales Outcome.....	40
Tabelle 15. Postoperative Pneumonie.....	42
Tabelle 16. Korrelationsanalysen der relevanten perioperativen Variablen mit perioperativen Oxygenierungsindices.	45
Tabelle 17. Studententabelle zum Vergleich konventionell-offene versus hybrid-minimalinvasiv, laparoskopisch-assistiert Operationstechnik bzgl. postoperativer Komplikationen.....	50

LITERATURVERZEICHNIS

- Akiyama, H., Tsurumaru, M., Ono, Y., Udagawa, H., & Kajiyama, Y. (1994). Esophagectomy without thoracotomy with vagal preservation. *Journal of the American College of Surgeons*.
- Aoyama, T., Atsumi, Y., Hara, K., Kazama, K., Tamagawa, H., Tamagawa, A., Komori, K., Maezawa, Y., Kano, K., Hashimoto, I., Oshima, T., Murakawa, M., Numata, M., Yukawa, N., Masuda, M., & Rino, Y. (2020). Postoperative bleeding after esophagectomy for esophageal cancer in patients receiving antiplatelet and anticoagulation treatment. *Anticancer Research*, 40(4). <https://doi.org/10.21873/anticanres.14204>
- Arozullah, A. M., Conde, M. v., & Lawrence, V. A. (2003). Preoperative evaluation for postoperative pulmonary complications. In *Medical Clinics of North America*. [https://doi.org/10.1016/S0025-7125\(02\)00151-7](https://doi.org/10.1016/S0025-7125(02)00151-7)
- Atkins, B. Z., & D'Amico, T. A. (2006). Respiratory Complications After Esophagectomy. In *Thoracic Surgery Clinics*. <https://doi.org/10.1016/j.thorsurg.2006.01.007>
- Avendano, C. E., Flume, P. A., Silvestri, G. A., King, L. B., & Reed, C. E. (2002). Pulmonary complications after esophagectomy. *Annals of Thoracic Surgery*. [https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(01\)03584-6](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(01)03584-6)
- Babic, B., Tagkalos, E., Gockel, I., Corvinus, F., Hadzijasufovic, E., Hoppe-Lotichius, M., Lang, H., van der Sluis, P. C., & Grimminger, P. P. (2020). C-reactive Protein Levels After Esophagectomy Are Associated With Increased

Surgical Trauma and Complications. *Annals of Thoracic Surgery*.
<https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2019.12.016>

Banki, F., Mason, R. J., DeMeester, S. R., Hagen, J. A., Balaji, N. S., Crookes, P. F., Bremner, C. G., Peters, J. H., & DeMeester, T. R. (2002). Vagal-sparing esophagectomy: A more physiologic alternative. *Annals of Surgery*.
<https://doi.org/10.1097/00000658-200209000-00009>

Bapoje, S. R., Whitaker, J. F., Schulz, T., Chu, E. S., & Albert, R. K. (2007). Preoperative evaluation of the patient with pulmonary disease. *Chest*.
<https://doi.org/10.1378/chest.07-0347>

Berlth, F., Plum, P. S., Chon, S. H., Gutschow, C. A., Bollschweiler, E., & Hölscher, A. H. (2018). Total minimally invasive esophagectomy for esophageal adenocarcinoma reduces postoperative pain and pneumonia compared to hybrid esophagectomy. *Surgical Endoscopy*.
<https://doi.org/10.1007/s00464-018-6257-2>

Bhayani, N. H., Gupta, A., Dunst, C. M., Kurian, A. A., Reavis, K. M., & Swanström, L. L. (2013). Esophagectomies with thoracic incisions carry increased pulmonary morbidity. *JAMA Surgery*.
<https://doi.org/10.1001/jamasurg.2013.2356>

Biere, S. S. A. Y., van Berge Henegouwen, M. I., Maas, K. W., Bonavina, L., Rosman, C., Garcia, J. R., Gisbertz, S. S., Klinkenbijn, J. H. G., Hollmann, M. W., de Lange, E. S. M., Bonjer, H. J., van der Peet, D. L., & Cuesta, M. A. (2012). Minimally invasive versus open oesophagectomy for patients with oesophageal cancer: A multicentre, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60516-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60516-9)

Blencowe, N. S., Strong, S., McNair, A. G. K., Brookes, S. T., Crosby, T., Griffin, S. M., & Blazeby, J. M. (2012). Reporting of short-term clinical outcomes after esophagectomy: A systematic review. In *Annals of Surgery*.
<https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3182480a6a>

Böhmer, A., Defosse, J., Geldner, G., Rossaint, R., Zacharowski, K., Zwißler, B., & Wappler, F. (2021). The updated ASA classification. *Anesthesiologie Und Intensivmedizin*, 62(5). <https://doi.org/10.19224/ai2021.223>

Bollschweiler, E., Baldus, S. E., Schröder, W., Schneider, P. M., & Hölscher, A. H. (2006). Staging of esophageal carcinoma: Length of tumor and number of

involved regional lymph nodes. Are these independent prognostic factors?
Journal of Surgical Oncology. <https://doi.org/10.1002/jso.20569>

Bollschweiler, E., Schröder, W., Hölscher, A. H., & Siewert, J. R. (2000).
Preoperative risk analysis in patients with adenocarcinoma or squamous cell
carcinoma of the oesophagus. *British Journal of Surgery*.
<https://doi.org/10.1046/j.1365-2168.2000.01474.x>

Bonavina, L., Scolari, F., Aiolfi, A., Bonitta, G., Sironi, A., Saino, G., & Asti, E.
(2016). Early outcome of thoracoscopic and hybrid esophagectomy:
Propensity-matched comparative analysis. *Surgery (United States)*.
<https://doi.org/10.1016/j.surg.2015.08.019>

Booka, E., Takeuchi, H., Nishi, T., Matsuda, S., Kaburagi, T., Fukuda, K.,
Nakamura, R., Takahashi, T., Wada, N., Kawakubo, H., Omori, T., &
Kitagawa, Y. (2015). The impact of postoperative complications on survivals
after esophagectomy for esophageal cancer. *Medicine (United States)*,
94(33). <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001369>

Booka, E., Tsubosa, Y., Haneda, R., & Ishii, K. (2019). Ability of Laparoscopic
Gastric Mobilization to Prevent Pulmonary Complications After Open
Thoracotomy or Thoracoscopic Esophagectomy for Esophageal Cancer: A
Systematic Review and Meta-analysis. In *World Journal of Surgery*.
<https://doi.org/10.1007/s00268-019-05272-9>

Boshier, P. R., Anderson, O., & Hanna, G. B. (2011). Transthoracic versus
transhiatal esophagectomy for the treatment of esophagogastric cancer: A
meta-analysis. In *Annals of Surgery*.
<https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3182263781>

Boshier, P. R., Huddy, J. R., Zaninotto, G., & Hanna, G. B. (2017). Dumping
syndrome after esophagectomy: A systematic review of the literature. In
Diseases of the Esophagus (Vol. 30, Issue 1).
<https://doi.org/10.1111/dote.12488>

Boshier, P. R., Marczin, N., & Hanna, G. B. (2015). Pathophysiology of acute lung
injury following esophagectomy. In *Diseases of the Esophagus*.
<https://doi.org/10.1111/dote.12295>

Brenkman, H. J. F., Parry, K., Noble, F., van Hillegersberg, R., Sharland, D.,
Goense, L., Kelly, J., Byrne, J. P., Underwood, T. J., & Ruurda, J. P. (2017).

- Hiatal Hernia After Esophagectomy for Cancer. *Annals of Thoracic Surgery*, 103(4). <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2017.01.026>
- Brierley, J. D., Gospodarowicz, M. K., & Wittekind, C. (2017). TNM classification of malignant tumours - 8th edition. *Union for International Cancer Control*. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201200111>
- Briez, N., Piessen, G., Bonnetain, F., Brigand, C., Carrere, N., Collet, D., Doddoli, C., Flamein, R., Mabrut, J. Y., Meunier, B., Msika, S., Perniceni, T., Peschard, F., Prudhomme, M., Triboulet, J. P., & Mariette, C. (2011). Open versus laparoscopically-assisted oesophagectomy for cancer: A multicentre randomised controlled phase III trial - the MIRO trial. *BMC Cancer*, 11. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-11-310>
- Briez, N., Piessen, G., Claret, A., Triboulet, J., & Mariette, C. (2010). Is minimally invasive oesophagectomy for cancer decreasing pulmonary complications? Results from a case-control study. *Journal of Clinical Oncology*, 28(15_suppl). https://doi.org/10.1200/jco.2010.28.15_suppl.4071
- Briez, N., Piessen, G., Torres, F., Lebuffe, G., Triboulet, J. P., & Mariette, C. (2012). Effects of hybrid minimally invasive oesophagectomy on major postoperative pulmonary complications. *British Journal of Surgery*. <https://doi.org/10.1002/bjs.8931>
- Bruns, C. J. (2017). Onkologische Chirurgie am Magen und Ösophagus. In *Chirurg*. <https://doi.org/10.1007/s00104-017-0550-9>
- Bundred, J. R., Hollis, A. C., Evans, R., Hodson, J., Whiting, J. L., & Griffiths, E. A. (2020). Impact of postoperative complications on survival after oesophagectomy for oesophageal cancer. *BJS Open*, 4(3). <https://doi.org/10.1002/bjs5.50264>
- Burt, B. M., Groth, S. S., Sada, Y. H., Farjah, F., Cornwell, L., Sugarbaker, D. J., & Massarweh, N. N. (2017). Utility of Adjuvant Chemotherapy after Neoadjuvant Chemoradiation and Esophagectomy for Esophageal Cancer. *Annals of Surgery*, 266(2). <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001954>
- Busl, K. M., & Bleck, T. P. (2015). Neurogenic pulmonary edema. In *Critical Care Medicine*. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001101>

- Câmara, R., & Griessenauer, C. J. (2015). Anatomy of the Vagus Nerve. In *Nerves and Nerve Injuries*. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-410390-0.00028-7>
- Curtis, N. J., Noble, F., Bailey, I. S., Kelly, J. J., Byrne, J. P., & Underwood, T. J. (2014). The relevance of the Siewert classification in the era of multimodal therapy for adenocarcinoma of the gastro-oesophageal junction. *Journal of Surgical Oncology*, 109(3). <https://doi.org/10.1002/jso.23484>
- D'Amico, T. A. (2007). Outcomes after surgery for esophageal cancer. *Gastrointestinal Cancer Research : GCR*.
- DeMeester, S. R. (2005). Endoscopic mucosal resection and vagal-sparing esophagectomy for high-grade dysplasia and adenocarcinoma of the esophagus. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 17(4). <https://doi.org/10.1053/j.semtcvs.2005.09.001>
- DeMeester, S. R. (2010). Vagal-Sparing Esophagectomy: Is It a Useful Addition? *Annals of Thoracic Surgery*. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2010.03.039>
- D'Journo, X. B., Michelet, P., Marin, V., Diesnis, I., Blayac, D., Doddoli, C., Bongrand, P., & Thomas, P. A. (2010). An early inflammatory response to oesophagectomy predicts the occurrence of pulmonary complications. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2009.11.033>
- Doyle, D. J., & Garmon, E. H. (2018). American Society of Anesthesiologists Classification (ASA Class). In *StatPearls*.
- Erhunmwunsee, L., Englum, B. R., Onaitis, M. W., D'Amico, T. A., & Berry, M. F. (2015). Impact of Pretreatment Imaging on Survival of Esophagectomy After Induction Therapy for Esophageal Cancer: Who Should be Given the Benefit of the Doubt?: Esophagectomy Outcomes of Patients with Suspicious Metastatic Lesions. *Annals of Surgical Oncology*, 22(3). <https://doi.org/10.1245/s10434-014-4079-6>
- Ferguson, M. K., & Durkin, A. E. (2002). Preoperative prediction of the risk of pulmonary complications after esophagectomy for cancer. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. <https://doi.org/10.1067/mtc.2002.120350>

- Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., Parkin, D. M., Forman, D., & Bray, F. (2015). Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer*. <https://doi.org/10.1002/ijc.29210>
- Fritz, A., Percy, C., Jack, A., Shanmugaratnam, K., Sobin, L., Parkin, D. M., & Whelan, S. (2013). International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O)- 3rd edition, 1st revision. In *Pathology*. [https://doi.org/10.1016/s0031-3025\(16\)36112-8](https://doi.org/10.1016/s0031-3025(16)36112-8)
- Fuchs, H. et al. (2016). Postoperative Komplikationen nach Ösophagektomie bei Karzinom: Verbesserung der Aufklärung mit einer einfachen Risikoskala. *133. Kongress Der Deutschen Gesellschaft Für Chirurgie*. <https://www.egms.de/static/de/meetings/dgch2016/16dgch292.shtml>
- Fujita, H., Hawahara, H., Yamana, H., Shirohazu, G., Yoshimura, Y., Minami, T., Negoto, Y., Irie, H., Shima, I., Machi, J., & Kakegawa, T. (1988). Mediastinal lymphnode dissection procedure during esophageal cancer operation- Carefully considered for preserving respiratory function. *The Japanese Journal of Surgery*. <https://doi.org/10.1007/BF02470843>
- Geldner, G., Mertens, E., Wappler, F., Kelm, M., Leschke, M., Meyer, C., Mössner, J., Obertacke, U., Schwenk, W., & Zwissler, B. (2010). Präoperative evaluation erwachsener patienten vor elektiven, nicht kardiochirurgischen eingriffen. In *Anesthesiologie und Intensivmedizin*. <https://doi.org/10.1007/s12181-010-0315-x>
- Glance, L. G., Lustik, S. J., Hannan, E. L., Osler, T. M., Mukamel, D. B., Qian, F., & Dick, A. W. (2012). The surgical mortality probability model: Derivation and validation of a simple risk prediction rule for noncardiac surgery. *Annals of Surgery*. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31824b45af>
- Glatz, T., Marjanovic, G., Kulemann, B., Sick, O., Hopt, U. T., & Hoeppe, J. (2017). Hybrid minimally invasive esophagectomy vs. open esophagectomy: a matched case analysis in 120 patients. *Langenbeck's Archives of Surgery*. <https://doi.org/10.1007/s00423-017-1550-4>
- Goense, L., Mezzani, J., Ruurda, J. P., & van Hillegersberg, R. (2019). Impact of postoperative complications on outcomes after oesophagectomy for cancer. *British Journal of Surgery*, *106*(1). <https://doi.org/10.1002/bjs.11000>

- Gooszen, J. A. H., Slaman, A. E., van Dieren, S., Gisbertz, S. S., & van Berge Henegouwen, M. I. (2018). Incidence and Treatment of Symptomatic Diaphragmatic Hernia After Esophagectomy for Cancer. *Annals of Thoracic Surgery*, 106(1). <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2018.02.034>
- Häussinger, D. (2018). Ösophagus. In *Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie*. <https://doi.org/10.1515/9783110602678-003>
- Hecker, A., Reichert, M., Reuß, C. J., Schmoch, T., Riedel, J. G., Schneck, E., Padberg, W., Weigand, M. A., & Hecker, M. (2019). Intra-abdominal sepsis: new definitions and current clinical standards. In *Langenbeck's Archives of Surgery*. <https://doi.org/10.1007/s00423-019-01752-7>
- Hölscher, A. H. (2001). Ösophaguskarzinom – Operative Therapie in Zentren. *Aerzteblatt.De*.
<https://www.aerzteblatt.de/archiv/28041/Oesophaguskarzinom-Operative-Therapie-in-Zentren>
- Howells, P., Thickett, D., Knox, C., Park, D., Gao, F., Tucker, O., Whitehouse, T., McAuley, D., & Perkins, G. (2016). The impact of the acute respiratory distress syndrome on outcome after oesophagectomy. *British Journal of Anaesthesia*. <https://doi.org/10.1093/bja/aew178>
- Irlbeck, T., Zwißler, B., & Bauer, A. (2017). ASA-Klassifikation: Wandel im Laufe der Zeit und Darstellung in der Literatur. *Anaesthesist*.
<https://doi.org/10.1007/s00101-016-0246-4>
- J. Wetzka, A. M. (n.d.). Ösophaguskarzinome. *Landesärztekammer Hessen*, 5.
- Kahrilas, P. J. (1997). Anatomy and physiology of the gastroesophageal junction. *Gastroenterology Clinics of North America*, 26(3).
[https://doi.org/10.1016/S0889-8553\(05\)70307-1](https://doi.org/10.1016/S0889-8553(05)70307-1)
- Katsuta, T., Saito, T., Shigemitsu, Y., Kinoshita, T., Shiraishi, N., & Kitano, S. (1998). Relation between tumour necrosis factor α and interleukin 1β producing capacity of peripheral monocytes and pulmonary complications following oesophagectomy. *British Journal of Surgery*.
<https://doi.org/10.1046/j.1365-2168.1998.00656.x>

- Kim, S. H., Lee, K. S., Shim, Y. M., Kim, K., Yang, P. S., & Kim, T. S. (2001). Esophageal resection: Indications, techniques, and radiologic assessment. *Radiographics*. <https://doi.org/10.1148/radiographics.21.5.g01se031119>
- Kinugasa, S., Tachibana, M., Yoshimura, H., Ueda, S., Fujii, T., Dhar, D. K., Nakamoto, T., & Nagasue, N. (2004). Postoperative pulmonary complications are associated with worse short- and long-term outcomes after extended esophagectomy. *Journal of Surgical Oncology*. <https://doi.org/10.1002/jso.20137>
- Klevebro, F., Boshier, P. R., Savva, K. v., Waller, A., Hage, L., Ni, M., Hanna, G. B., & Low, D. E. (2021). Severe Dumping Symptoms Are Uncommon Following Transthoracic Esophagectomy But Significantly Decrease Health-Related Quality of Life in Long-Term, Disease-Free Survivors. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 25(8). <https://doi.org/10.1007/s11605-020-04670-y>
- Klevebro, F., Elliott, J. A., Slaman, A., Vermeulen, B. D., Kamiya, S., Rosman, C., Gisbertz, S. S., Boshier, P. R., Reynolds, J. v., Rouvelas, I., Hanna, G. B., van Berge Henegouwen, M. I., & Markar, S. R. (2019). Cardiorespiratory Comorbidity and Postoperative Complications following Esophagectomy: a European Multicenter Cohort Study. *Annals of Surgical Oncology*. <https://doi.org/10.1245/s10434-019-07478-6>
- Kurokawa, Y., Sasako, M., Sano, T., Yoshikawa, T., Iwasaki, Y., Nashimoto, A., Ito, S., Kurita, A., Mizusawa, J., & Nakamura, K. (2015). Ten-year follow-up results of a randomized clinical trial comparing left thoracoabdominal and abdominal transhiatal approaches to total gastrectomy for adenocarcinoma of the oesophagogastric junction or gastric cardia. *British Journal of Surgery*. <https://doi.org/10.1002/bjs.9764>
- Kutup, A., Nentwich, M. F., Bollschweiler, E., Bogoevski, D., Izbicki, J. R., & Hölscher, A. H. (2014). What should be the gold standard for the surgical component in the treatment of locally advanced esophageal cancer: Transthoracic versus transhiatal esophagectomy. *Annals of Surgery*, 260(6). <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000000335>
- Lambertz, R., Drinhaus, H., Schedler, D., Bludau, M., Schröder, W., & Annecke, T. (2016). Perioperatives Management der transthorakalen Ösophagektomie. *Der Anaesthetist*. <https://doi.org/10.1007/s00101-016-0179-y>

- Law, S., Wong, K. H., Kwok, K. F., Chu, K. M., & Wong, J. (2004). Predictive factors for postoperative pulmonary complications and mortality after esophagectomy for cancer. *Annals of Surgery*.
<https://doi.org/10.1097/01.sla.0000143123.24556.1c>
- Lee, J. M., Cheng, J. W., Lin, M. T., Huang, P. M., Chen, J. S., & Lee, Y. C. (2011). Is there any benefit to incorporating a laparoscopic procedure into minimally invasive esophagectomy? the impact on perioperative results in patients with esophageal cancer. *World Journal of Surgery*.
<https://doi.org/10.1007/s00268-011-0955-4>
- Leers, J. M., Knepper, L., Van Der Veen, A., Schröder, W., Fuchs, H., Schiller, P., Hellmich, M., Zettelmeyer, U., Brosens, L. A. A., Quaas, A., Ruurda, J. P., Van Hillegersberg, R., & Bruns, C. J. (2020). The CARDIA-trial protocol: A multinational, prospective, randomized, clinical trial comparing transthoracic esophagectomy with transhiatal extended gastrectomy in adenocarcinoma of the gastroesophageal junction (GEJ) type II. *BMC Cancer*.
<https://doi.org/10.1186/s12885-020-07152-1>
- Lerut, T., Coosemans, W., de Leyn, P., van Raemdonck, D., Nafteux, P., & Moons, J. (2001). Optimizing treatment of carcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction. In *Surgical Oncology Clinics of North America*.
[https://doi.org/10.1016/s1055-3207\(18\)30037-1](https://doi.org/10.1016/s1055-3207(18)30037-1)
- Lerut, T., Nafteux, P., Moons, J., Coosemans, W., Decker, G., de Leyn, P., van Raemdonck, D., Ectors, N., Izbicki, & Wong. (2004). Three-field lymphadenectomy for carcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction in 174 R0 resections: Impact on staging, disease-free survival, and outcome: A plea for adaptation of TNM classification in upper-half esophageal carcinoma. *Annals of Surgery*.
<https://doi.org/10.1097/01.sla.0000145925.70409.d7>
- Lewis, I. (1945). Carcinoma of the Esophagus. Radical Resection with Esophago-Gastrostomy for a Midthoracic Growth by a Right Transpleural Approach. *Journal of the Royal Society of Medicine*.
<https://doi.org/10.1177/003591574503800909>
- Low, D. E., Kuppusamy, M. K., Alderson, D., Cecconello, I., Chang, A. C., Darling, G., Davies, A., D'Journo, X. B., Gisbertz, S. S., Griffin, S. M., Hardwick, R., Hoelscher, A., Hofstetter, W., Jobe, B., Kitagawa, Y., Law, S., Mariette, C.,

- Maynard, N., Morse, C. R., ... Wijnhoven, B. P. L. (2019). Benchmarking complications associated with esophagectomy. *Annals of Surgery*, 269(2). <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002611>
- Maas, K. W., Cuesta, M. A., van Berge Henegouwen, M. I., Roig, J., Bonavina, L., Rosman, C., Gisbertz, S. S., Biere, S. S. A. Y., & van der Peet, D. L. (2015). Quality of Life and Late Complications After Minimally Invasive Compared to Open Esophagectomy: Results of a Randomized Trial. *World Journal of Surgery*, 39(8). <https://doi.org/10.1007/s00268-015-3100-y>
- Macke, R. A., & Campos, G. M. (2016). Esophagectomy. In *Illustrative Handbook of General Surgery: Second Edition*. https://doi.org/10.1007/978-3-319-24557-7_16
- Mariette, C., Markar, S., Dabakuyo-Yonli, T. S., Meunier, B., Pezet, D., Collet, D., D'Journo, X. B., Brigand, C., Perniceni, T., Carrere, N., Mabrut, J. Y., Msika, S., Peschaud, F., Prudhomme, M., Bonnetain, F., & Piessen, G. (2020). Health-related quality of life following hybrid minimally invasive versus open esophagectomy for patients with esophageal cancer, analysis of a multicenter, open-label, randomized phase III controlled trial: The MIRO trial. *Annals of Surgery*, 271(6). <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003559>
- Mariette, C., Markar, S. R., Dabakuyo-Yonli, T. han S., Meunier, B., Pezet, D., Collet, D., D'Journo, X. B., Brigand, C., Perniceni, T., Carrère, N., Mabrut, J. Y., Msika, S., Peschaud, F., Prudhomme, M., Bonnetain, F., & Piessen, G. (2019). Hybrid minimally invasive esophagectomy for esophageal cancer. *New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1805101>
- Matsuda, S., Kawakubo, H., Mayanagi, S., Irino, T., & Kitagawa, Y. (2021). Surgery and adjuvant therapy after esophagectomy. In *Annals of Esophagus* (Vol. 3). <https://doi.org/10.21037/aoe-2020-41>
- McCulloch, P., Ward, J., & Tekkis, P. P. (2003). Mortality and morbidity in gastro-oesophageal cancer surgery: Initial results of ASCOT multicentre prospective cohort study. *British Medical Journal*. <https://doi.org/10.1136/bmj.327.7425.1192>
- McKeown, K. C. (1976). Total three-stage oesophagectomy for cancer of the oesophagus. *British Journal of Surgery*. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800630403>

- Molena, D., Mungo, B., Stem, M., & Lidor, A. O. (2014). Incidence and Risk Factors for Respiratory Complications in Patients Undergoing Esophagectomy for Malignancy: A NSQIP Analysis. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery*. <https://doi.org/10.1053/j.semtcvs.2014.12.002>
- Montagnani, F., Fornaro, L., Frumento, P., Vivaldi, C., Falcone, A., & Fioretto, L. (2017). Multimodality treatment of locally advanced squamous cell carcinoma of the oesophagus: A comprehensive review and network meta-analysis. In *Critical Reviews in Oncology/Hematology* (Vol. 114). <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.03.024>
- Morita, M., Yoshida, R., Ikeda, K., Egashira, A., Oki, E., Sadanaga, N., Kakeji, Y., Ichiki, Y., Sugio, K., Yasumoto, K., & Maehara, Y. (2008). Acute lung injury following an esophagectomy for esophageal cancer, with special reference to the clinical factors and cytokine levels of peripheral blood and pleural drainage fluid. *Diseases of the Esophagus*. <https://doi.org/10.1111/j.1442-2050.2007.00725.x>
- Murao, A., Aziz, M., Wang, H., Brenner, M., & Wang, P. (2021). Release mechanisms of major DAMPs. In *Apoptosis* (Vol. 26, Issues 3–4). <https://doi.org/10.1007/s10495-021-01663-3>
- Nimptsch, U., & Mansky, T. (2017). Hospital volume and mortality for 25 types of inpatient treatment in German hospitals: Observational study using complete national data from 2009 to 2014. *BMJ Open*. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-016184>
- Nozaki, I., Mizusawa, J., Kato, K., Igaki, H., Ito, Y., Daiko, H., Yano, M., Udagawa, H., Nakagawa, S., Takagi, M., & Kitagawa, Y. (2018). Impact of laparoscopy on the prevention of pulmonary complications after thoracoscopic esophagectomy using data from JCOG0502: a prospective multicenter study. *Surgical Endoscopy*. <https://doi.org/10.1007/s00464-017-5716-5>
- Okamura, A., Takeuchi, H., Matsuda, S., Ogura, M., Miyasho, T., Nakamura, R., Takahashi, T., Wada, N., Kawakubo, H., Saikawa, Y., & Kitagawa, Y. (2015). Factors Affecting Cytokine Change After Esophagectomy for Esophageal Cancer. *Annals of Surgical Oncology*. <https://doi.org/10.1245/s10434-014-4348-4>

- Ösophagus. (2018). In *Facharzt Gastroenterologie*. <https://doi.org/10.1016/b978-3-437-21251-2.00003-6>
- Parekh, K., & Iannettoni, M. D. (2007). Complications of Esophageal Resection and Reconstruction. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery*. <https://doi.org/10.1053/j.semtcvs.2006.11.002>
- Park, H. W., Shen, M. J., Lin, S. F., Fishbein, M. C., Chen, L. S., & Chen, P. S. (2012). Neural mechanisms of atrial fibrillation. In *Current Opinion in Cardiology*. <https://doi.org/10.1097/HCO.0b013e32834dc4e8>
- Park, K. U., Rubinfeld, I., Hodari, A., & Hammoud, Z. (2016). Prolonged Length of Stay after Esophageal Resection: Identifying Drivers of Increased Length of Stay Using the NSQIP Database. *Journal of the American College of Surgeons*. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2016.03.029>
- Park, S., Kang, C. H., Lee, H. J., Park, I. K., & Kim, Y. T. (2020). Prevalence and risk factors of reflux after esophagectomy for esophageal cancer. *Journal of Thoracic Disease*, 12(3). <https://doi.org/10.21037/jtd.2019.12.134>
- Pennathur, A., Awais, O., & Luketich, J. D. (2010). Technique of Minimally Invasive Ivor Lewis Esophagectomy. *Annals of Thoracic Surgery*. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2010.03.069>
- Pennathur, A., Gibson, M. K., Jobe, B. A., & Luketich, J. D. (2013). Oesophageal carcinoma. *The Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60643-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60643-6)
- Peyre, C. G., DeMeester, S. R., Rizzetto, C., Bansal, N., Tang, A. L., Ayazi, S., Leers, J. M., Lipham, J. C., Hagen, J. A., & DeMeester, T. R. (2007). Vagal-sparing esophagectomy: The ideal operation for intramucosal adenocarcinoma and Barrett with high-grade dysplasia. *Annals of Surgery*, 246(4). <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e318155a7a1>
- Peyre, C. G., Hagen, J. A., DeMeester, S. R., Altorki, N. K., Ancona, E., Griffin, S. M., Hölscher, A., Lerut, T., Law, S., Rice, T. W., Ruol, A., van Lanschot, J. J. B., Wong, J., & DeMeester, T. R. (2008). The number of lymph nodes removed predicts survival in esophageal cancer: An international study on the impact of extent of surgical resection. *Annals of Surgery*. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e318188c474>

- Pillet, J., Reigner, B., Lhoste, P., Pillet, J. C., Mercier, P., & Cronier, P. (1993). Arterial vascularization of the colon. The middle mesenteric artery. *Bulletin de l'Association Des Anatomistes*.
- Porschen, R., Fischbach, W., Gockel, I., Hollerbach, S., Hölscher, A., Jansen, P. L., Miehke, S., Pech, O., Stahl, M., Thuss-Patience, P., & Vanhoefer, U. (2019). S3-Leitlinie - Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus. In *Zeitschrift für Gastroenterologie*. <https://doi.org/10.1055/a-0833-5712>
- Porschen, R., Fischbach, W., Hollerbach, S., Hölscher, A., Lynen Jansen, P., Miehke, S., Pech, O., Stahl, M., & Vanhoefer, U. (2021). S3-Leitlinie - Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus. *Leitlinienprogramm Onkologie, 3.0*, 0–186.
- P.T., R., S.C., D., I.R., M., I.S., G., E., C., W., W., & M.V., M. (2000). Pulmonary endothelial permeability and circulating neutrophil-endothelial markers in patients undergoing esophagogastrectomy. In *Critical Care Medicine*.
- Ranieri, V. M., Rubenfeld, G. D., Thompson, B. T., Ferguson, N. D., Caldwell, E., Fan, E., Camporota, L., & Slutsky, A. S. (2012). Acute respiratory distress syndrome: The Berlin definition. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.5669>
- Reichert, M., Schistek, M., Uhle, F., Koch, C., Bodner, J., Hecker, M., Hörbelt, R., Grau, V., Padberg, W., Weigand, M. A., & Hecker, A. (2019). Ivor Lewis esophagectomy patients are particularly vulnerable to respiratory impairment - a comparison to major lung resection. *Scientific Reports*. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-48234-w>
- Reid, B. J., Levine, D. S., Longton, G., Blount, P. L., & Rabinovitch, P. S. (2000). Predictors of progression to cancer in Barrett's esophagus: Baseline histology and flow cytometry identify low- and high-risk patient subsets. *American Journal of Gastroenterology*. [https://doi.org/10.1016/S0002-9270\(00\)00988-6](https://doi.org/10.1016/S0002-9270(00)00988-6)
- Rentz, J., Bull, D., Harpole, D., Bailey, S., Neumayer, L., Pappas, T., Krasnicka, B., Henderson, W., Daley, J., Khuri, S., Ehrman, W., Wood, D., Rentz, & Rice, T. (2003). Transthoracic versus transhiatal esophagectomy: A

prospective study of 945 patients. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 125(5). <https://doi.org/10.1067/mtc.2003.315>

Reynolds, J. v., Ravi, N., Hollywood, D., Kennedy, M. J., Rowley, S., Ryan, A., Hughes, N., Carey, M., & Byrne, P. (2006). Neoadjuvant chemoradiation may increase the risk of respiratory complications and sepsis after transthoracic esophagectomy. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2006.05.015>

Rinieri, P., Ouattara, M., Brioude, G., Loundou, A., de Lesquen, H., Trousse, D., Doddoli, C., Thomas, P. A., & D'Journo, X. B. (2017). Long-term outcome of open versus hybrid minimally invasive Ivor Lewis oesophagectomy: A propensity score matched study. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 51(2). <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezw273>

Rizk, N. P., Ishwaran, H., Rice, T. W., Chen, L. Q., Schipper, P. H., Kesler, K. A., Law, S., Lerut, T. E. M. R., Reed, C. E., Salo, J. A., Scott, W. J., Hofstetter, W. L., Watson, T. J., Allen, M. S., Rusch, V. W., & Blackstone, E. H. (2010). Optimum lymphadenectomy for esophageal cancer. *Annals of Surgery*. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181b2f6ee>

Rubinkiewicz, M., Witowski, J., Su, M., Major, P., & Pędziwiatr, M. (2019). Enhanced recovery after surgery (ERAS) programs for esophagectomy. In *Journal of Thoracic Disease*. <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.11.56>

Sasako, M., Sano, T., Yamamoto, S., Sairenji, M., Arai, K., Kinoshita, T., Nashimoto, A., & Hiratsuka, M. (2006). Left thoracoabdominal approach versus abdominal-transhiatal approach for gastric cancer of the cardia or subcardia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncology*, 7(8). [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(06\)70766-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(06)70766-5)

Scarpa, M., Cavallin, F., Saadeh, L. M., Pinto, E., Alfieri, R., Cagol, M., da Roit, A., Pizzolato, E., Noaro, G., Pozza, G., & Castoro, C. (2016). Hybrid minimally invasive esophagectomy for cancer: impact on postoperative inflammatory and nutritional status. *Diseases of the Esophagus*. <https://doi.org/10.1111/dote.12418>

Schmidt, T., & Mönig, S. P. (2017). Therapeutisches Vorgehen beim oligometastasierten Magen- und Ösophaguskarzinom. In *Chirurg*. <https://doi.org/10.1007/s00104-017-0548-3>

- Schröder, C., Engenhardt-Cabillic, R., Kirschner, S., Blank, E., & Buchali, A. (2019). Changes of lung parenchyma density following high dose radiation therapy for thoracic carcinomas - An automated analysis of follow up CT scans. *Radiation Oncology*. <https://doi.org/10.1186/s13014-019-1276-2>
- Schröder, W., Bollschweiler, E., Kossow, C., & Hölscher, A. H. (2006). Preoperative risk analysis - A reliable predictor of postoperative outcome after transthoracic esophagectomy? *Langenbeck's Archives of Surgery*. <https://doi.org/10.1007/s00423-006-0067-z>
- Schünke, M., Schulte, E., Schumacher, U., Voll, M., & Wesker, K. (2012). Prometheus Lernatlas der Anatomie - Innere Organe. In *Prometheus Lernatlas der Anatomie - Innere Organe*.
- Šedý, J., Zicha, J., Kuneš, J., Jendelová, P., & Syková, E. (2008). Mechanisms of neurogenic pulmonary edema development. In *Physiological Research*.
- Seesing, M. F. J., Wirsching, A., Van Rossum, P. S. N., Weijs, T. J., Ruurda, J. P., Van Hillegersberg, R., & Low, D. E. (2018). Defining pneumonia after esophagectomy for cancer: Validation of the Uniform Pneumonia Score in a high volume center in North America. *Diseases of the Esophagus*. <https://doi.org/10.1093/dote/doy002>
- Shiozaki, A., Fujiwara, H., Okamura, H., Murayama, Y., Komatsu, S., Kuriu, Y., Ikoma, H., Nakanishi, M., Ichikawa, D., Okamoto, K., Ochiai, T., Kokuba, Y., & Otsuji, E. (2012). Risk factors for postoperative respiratory complications following esophageal cancer resection. *Oncology Letters*. <https://doi.org/10.3892/ol.2012.589>
- Siewert, J. R., & Stein, H. J. (1998). Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *British Journal of Surgery*, 85(11). <https://doi.org/10.1046/j.1365-2168.1998.00940.x>
- Sihag, S., Wright, C. D., Wain, J. C., Gaissert, H. A., Lanuti, M., Allan, J. S., Mathisen, D. J., & Morse, C. R. (2012). Comparison of perioperative outcomes following open versus minimally invasive Ivor Lewis oesophagectomy at a single, high-volume centre. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezs031>

- Smithers, B. M., Gotley, D. C., Martin, I., & Thomas, J. M. (2007). Comparison of the outcomes between open and minimally invasive esophagectomy. *Annals of Surgery*, 245(2). <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000225093.58071.c6>
- Sobin LH, Gospodarowicz MK, W. C. (2010). TNM classification of malignant tumors. 7th ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2010. *TNM Classification of Malignant Tumors. 7th Ed.* <https://doi.org/10.1016/B978-1-4377-0272-9.50014-0>
- Stahl, M. K. (2021). Ösophaguskarzinom: Die adjuvante Immuntherapie verbessert die Zeit bis zum Rezidiv bei Risikopatienten mit histologischem Tumorrest nach präoperativer CRT und Operation signifikant. *Kompass Onkologie*, 8(4). <https://doi.org/10.1159/000520866>
- Straatman, J., van der Wielen, N., Cuesta, M. A., Daams, F., Roig Garcia, J., Bonavina, L., Rosman, C., van Berge Henegouwen, M. I., Gisbertz, S. S., & van der Peet, D. L. (2017). Minimally Invasive Versus Open Esophageal Resection: Three-year Follow-up of the Previously Reported Randomized Controlled Trial: the TIME Trial. *Annals of Surgery*. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002171>
- Straatman, J., van der Wielen, N., Nieuwenhuijzen, G. A. P., Rosman, C., Roig, J., Scheepers, J. J. G., Cuesta, M. A., Luyer, M. D. P., van Berge Henegouwen, M. I., van Workum, F., Gisbertz, S. S., & van der Peet, D. L. (2017). Techniques and short-term outcomes for total minimally invasive Ivor Lewis esophageal resection in distal esophageal and gastroesophageal junction cancers: pooled data from six European centers. *Surgical Endoscopy*, 31(1). <https://doi.org/10.1007/s00464-016-4938-2>
- Sutcliffe, R. P., Forshaw, M. J., Tandon, R., Rohatgi, A., Strauss, D. C., Botha, A. J., & Mason, R. C. (2008). Anastomotic strictures and delayed gastric emptying after esophagectomy: Incidence, risk factors and management. *Diseases of the Esophagus*. <https://doi.org/10.1111/j.1442-2050.2008.00865.x>
- Tapias, L. F., Mathisen, D. J., Wright, C. D., Wain, J. C., Gaissert, H. A., Muniappan, A., Lanuti, M., Donahue, D. M., & Morse, C. R. (2016). Outcomes with open and minimally invasive ivor lewis esophagectomy after neoadjuvant therapy. *Annals of Thoracic Surgery*. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2015.09.062>

- Tatematsu, N., Park, M., Tanaka, E., Sakai, Y., & Tsuboyama, T. (2013). Association between physical activity and postoperative complications after esophagectomy for cancer: A prospective observational study. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 14(1).
<https://doi.org/10.7314/APJCP.2013.14.1.47>
- Thallinger, C. M. R., Kiesewetter, B., Raderer, M., & Hejna, M. (2012). Pre- and postoperative treatment modalities for esophageal squamous cell carcinoma. In *Anticancer Research* (Vol. 32, Issue 11).
- Turati, F., Tramacere, I., La Vecchia, C., & Negri, E. (2013). A meta-analysis of body mass index and esophageal and gastric cardia adenocarcinoma. In *Annals of Oncology*. <https://doi.org/10.1093/annonc/mds244>
- Ustaalioğlu, B. B. Ö., Tilki, M., Sürmelioğlu, A., Bilici, A., Gönen, C., Ustaalioğlu, R., Balvan, Ö., & Aliustaoğlu, M. (2017). The clinicopathologic characteristics and prognostic factors of gastroesophageal junction tumors according to Siewert classification. *Turkish Journal of Surgery*, 33(1).
<https://doi.org/10.5152/UCD.2017.3379>
- van den Akker, T. A., Grimes, Z. M., & Friedman, M. T. (2021). Transfusion-Associated Circulatory Overload and Transfusion-Related Acute Lung Injury. In *American Journal of Clinical Pathology* (Vol. 156, Issue 4).
<https://doi.org/10.1093/ajcp/aqaa279>
- van der Sluis, P. C., van der Horst, S., May, A. M., Schippers, C., Brosens, L. A. A., Joore, H. C. A., Kroese, C. C., Haj Mohammad, N., Mook, S., Vleggaar, F. P., Borel Rinkes, I. H. M., Ruurda, J. P., & van Hillegersberg, R. (2019). Robot-assisted Minimally Invasive Thoracoscopic Esophagectomy Versus Open Transthoracic Esophagectomy for Resectable Esophageal Cancer: A Randomized Controlled Trial. *Annals of Surgery*.
<https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003031>
- Van Der Sluis, P. C., Verhage, R. J. J., Van Der Horst, S., Van Der Wal, W. M., Ruurda, J. P., & Van Hillegersberg, R. (2014). A new clinical scoring system to define pneumonia following esophagectomy for cancer. *Digestive Surgery*.
<https://doi.org/10.1159/000357350>

- van Hillegersberg, R., Seesing, M. F. J., Brenkman, H. J. F., & Ruurda, J. P. (2017). Roboterassistierte minimal-invasive Ösophagektomie. *Chirurg, 88*(1). <https://doi.org/10.1007/s00104-016-0200-7>
- Wallner, B. (2009). Endoscopically defined gastroesophageal junction coincides with the anatomical gastroesophageal junction. *Surgical Endoscopy, 23*(9). <https://doi.org/10.1007/s00464-008-0238-9>
- Wappler, F. (2016). Präoperative Evaluation des kardiopulmonalen Risikopatienten. In *Anesthesiologie und Intensivmedizin*.
- Weijs, T. J., Ruurda, J. P., Luyer, M. D. P., Nieuwenhuijzen, G. A. P., van der Horst, S., Bleys, R. L. A. W., & van Hillegersberg, R. (2016). Preserving the pulmonary vagus nerve branches during thoracoscopic esophagectomy. *Surgical Endoscopy*. <https://doi.org/10.1007/s00464-015-4683-y>
- Weijs, T. J., Ruurda, J. P., Luyer, M. D. P., Nieuwenhuijzen, G. A. P., van Hillegersberg, R., & Bleys, R. L. A. W. (2015). Topography and extent of pulmonary vagus nerve supply with respect to transthoracic oesophagectomy. *Journal of Anatomy*. <https://doi.org/10.1111/joa.12366>
- Weijs, T. J., Seesing, M. F. J., van Rossum, P. S. N., Koëter, M., van der Sluis, P. C., Luyer, M. D. P., Ruurda, J. P., Nieuwenhuijzen, G. A. P., & van Hillegersberg, R. (2016). Internal and External Validation of a multivariable Model to Define Hospital-Acquired Pneumonia After Esophagectomy. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. <https://doi.org/10.1007/s11605-016-3083-5>
- Weltärztebund. (2013). WMA Deklaration von Helsinki -Ethische Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen. *WMA-Generalversammlung, 35*(53).
- Weltärztebundes, D. des. (2001). Ethische Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen. *Handbuch Der Deklarationen, Erklärungen Und Entschlüsse. Deutsche Fassung, 2002*(2002).
- Wiesing, U., & Parsa-Parsi, R. (2015). Die neue Deklaration von Helsinki. *Jahrbuch Für Wissenschaft Und Ethik, 19*(1). <https://doi.org/10.1515/jwiet-2015-0116>

- Wolters, U., Wolf, T., Stützer, H., & Schröder, T. (1996). ASA classification and perioperative variables as predictors of postoperative outcome. *British Journal of Anaesthesia*, 77(2). <https://doi.org/10.1093/bja/77.2.217>
- Woodard, G. A., Crockard, J. C., Clary-Macy, C., Zoon-Besselink, C. T., Jones, K., Korn, W. M., Ko, A. H., Gottschalk, A. R., Rogers, S. J., & Jablons, D. M. (2016). Hybrid minimally invasive Ivor Lewis esophagectomy after neoadjuvant chemoradiation yields excellent long-term survival outcomes with minimal morbidity. *Journal of Surgical Oncology*. <https://doi.org/10.1002/jso.24409>
- Wormuth, J. K., & Heitmiller, R. F. (2006). Esophageal Conduit Necrosis. In *Thoracic Surgery Clinics*. <https://doi.org/10.1016/j.thorsurg.2006.01.003>
- Wu, J., Chen, Q. X., Teng, L. S., & Krasna, M. J. (2014). Prognostic significance of positive circumferential resection margin in esophageal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Annals of Thoracic Surgery*. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2013.10.043>
- Wu, L., Zhang, Z., Li, S., Ke, L., Yu, J., & Meng, X. (2020). Timing of adjuvant chemoradiation in PT1-3N1-2 or pt4an1 esophageal squamous cell carcinoma after R0 esophagectomy. *Cancer Management and Research*, 12. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S276426>
- Xiong, W. L., Li, R., Lei, H. K., & Jiang, Z. Y. (2017). Comparison of outcomes between minimally invasive oesophagectomy and open oesophagectomy for oesophageal cancer. *ANZ Journal of Surgery*, 87(3). <https://doi.org/10.1111/ans.13334>
- Yang, J., Chen, L., Ge, K., & Yang, J. le. (2019). Efficacy of hybrid minimally invasive esophagectomy vs open esophagectomy for esophageal cancer: A meta-analysis. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v11.i11.1081>
- Yuan, M., Li, F., Xu, C., Fan, X., Xiang, B., Huang, L., Jiang, X., & Yang, G. (2019). Thoracoscopic treatment of late-presenting congenital diaphragmatic hernia in infants and children. *Journal of Laparoendoscopic and Advanced Surgical Techniques*. <https://doi.org/10.1089/lap.2018.0025>
- Yun, J. K., Chong, B. K., Kim, H. J., Lee, I.-S., Gong, C.-S., Kim, B. S., Lee, G. D., Choi, S., Kim, H. R., Kim, D. K., Park, S.-I., & Kim, Y.-H. (2019). Comparative

outcomes of robot-assisted minimally invasive versus open esophagectomy in patients with esophageal squamous cell carcinoma: a propensity score-weighted analysis. *Diseases of the Esophagus*.

<https://doi.org/10.1093/dote/doz071>

Zhai, C., Liu, Y., Li, W., Xu, T., Yang, G., Lu, H., & Hu, D. (2015). A comparison of short-term outcomes between Ivor-Lewis and McKeown minimally invasive esophagectomy. *Journal of Thoracic Disease*.

<https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2015.12.15>

Zheng, B., Zheng, W., Zhu, Y., Lin, X. Y., Xu, B. hua, & Chen, C. (2013). Role of adjuvant chemoradiotherapy in treatment of resectable esophageal carcinoma: A meta-analysis. *Chinese Medical Journal*, 126(6).

<https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0366-6999.20121798>

Zingg, U., Smithers, B. M., Gotley, D. C., Smith, G., Aly, A., Clough, A., Esterman, A. J., Jamieson, G. G., & Watson, D. I. (2011). Factors associated with postoperative pulmonary morbidity after esophagectomy for cancer. *Annals of Surgical Oncology*. <https://doi.org/10.1245/s10434-010-1474-5>

PUBLIKATIONSVERZEICHNIS

1. Reichert M, Lang M et al. Early Respiratory Impairment and Pneumonia after Hybrid Laparoscopically Assisted Esophagectomy - A Comparison with the Open Approach. *Journal of Clinical Medicine*. 2020.

2. Reichert M, Lang M et al. Perioperative statin medication impairs pulmonary outcome after abdomino-thoracic esophagectomy. *Perioper Med (Lond)*. 2022

Erklärung zur Dissertation

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Ort, Datum

Unterschrift

DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich während des Schreibens der Dissertation „ertragen“ und unterstützt haben und mir immer mit Rat und Tat zur Seite standen.

Ohne meinen Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Andreas Hecker, wäre die Erstellung dieser Arbeit nicht möglich gewesen. Für dies und die jederzeit rasche und freundliche Unterstützung, die konstruktive Kritik und Ratschläge danke ich ihm von Herzen.

Ich danke auch besonders meinem Betreuer, Herrn Dr. med. Martin Reichert, für das Promotionsthema, das in mich gesetzte Vertrauen, die hervorragende Betreuung, die geduldige Unterstützung und ständige Hilfsbereitschaft, selbst dann, wenn die freie Zeit knapp bemessen war. Auch für die zeitintensive Arbeit des Korrekturlesens möchte ich mich herzlich bedanken.

Bei meinen guten Freunden möchte ich mich besonders für deren offene Ohren und wertvollen Ratschläge bedanken. Danke auch, dass ihr mich während zwischenzeitlichen Tiefs immer weiter ermutigt und aufgebaut habt.

Weiter bedanke ich mich bei meinem Freund für seine liebevolle Unterstützung und dafür, dass er immer mit vollem Herzen hinter mir stand und mich stets aufgemuntert hat.

Bei meinen Eltern, Heinz und Katja, möchte ich mich ganz besonders herzlich für eure uneingeschränkte, liebevolle und vielseitige Unterstützung bedanken, ohne die diese Arbeit so nicht möglich gewesen wäre. Ich danke euch, dass ihr mir immer alles ermöglicht habt und ich durch euch zu der Person werden konnte, die ich heute bin. Als Zeichen der Wertschätzung und der unendlichen Liebe widme ich euch diese Arbeit.