Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie
(Direktor Universitätsprofessor Dr. med. Ulf Peter Neumann)

Kurz- und langfristige Prognose nach Ösophagusresektion in Abhängigkeit von der perioperativen Morbidität Evaluation spezifischer Risikofaktoren

Von der Medizinischen Fakultät
der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen
zur Erlangung des akademischen Grades
eines Doktors der Medizin
genehmigte Dissertation

vorgelegt von

Andreas Nagel

aus

Nienburg

Berichter: Herr Professor
Dr. med. Maximilian Schmeding

Herr Universitätsprofessor
Dr. med. Ph. D. Tom Lüdde

Tag der mündlichen Prüfung : 06.12.2018

Diese Dissertation ist auf den Internetseiten der Universitätsbibliothek online verfügbar.

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1 EINLEITUNG 1

1.1 Hintergrund 1

1.2 Der Ösophagus 2

1.3 Allgemeine Vorbemerkung 3

1.4 Ösophaguskarzinom 3

1.4.1 Epidemiologie 3

1.4.2 Anatomische Verhältnisse 8

1.4.3 Ursachen 10

1.4.4 Klinisches Bild 12

1.4.5 Diagnose 13

1.4.6 Klassifikation (Staging und Grading) 14

1.4.7 Therapie 17

1.5 Ösophagektomie 19

1.5.1 Geschichte der Ösophaguschirurgie 19

1.5.2 Die moderne Ösophaguschirurgie 20

1.5.3 Komplikationen 23

1.6 Zielsetzung 26

2 PATIENTEN UND METHODEN 27

2.1 Studiendesign und Datenerhebung 27

2.2 Patienten 27

2.3 Statistik 28

3 ERGEBNISSE 29

3.1 Ausgangsbefunde der Patienten 29

3.1.1 Alter und Geschlecht 29

3.1.2 Body-Mass-Index (BMI) 30

3.1.3 Hämoglobin (Hb-Werte) 31

3.1.4 Nierenfunktion (GFR) 32

3.1.5 Co-Morbiditäten 33

3.2 Tumor 35

3.2.1 Histologie 35

3.2.2 Lokalisation 35

3.2.3 Tumorstadium (T) 36

3.2.4 Lymphknotenstadium (N) 39

3.3 Operation 42

3.3.1 Art des operativen Eingriffes 42

3.3.2 OP-Dauer 42

3.3.3 Postoperative Beatmungsdauer 44

3.3.4 Weitere Maßnahmen 44

3.3.5 Neoadjuvante Therapie 45

3.3.6 Anastomoseninsuffizienz und Komplikationen 47

3.3.7 Krankenhausaufenthalt (Dauer) 48

3.4 Pneumonie und mögliche Pneumonie-Einflussgrößen 48

3.4.1 Zusammenhang mit Geschlecht 48

3.4.2 Zusammenhang mit Patientenalter 49

3.4.3 Zusammenhang mit BMI 50

3.4.4 Zusammenhang mit Hämoglobin (Hb) 51

3.4.5 Zusammenhang mit Nierenfunktion (GFR) 53

3.4.6 Zusammenhang mit anderen Co-Morbiditäten 54

3.4.7 Zusammenhang mit Tumor-Typ (Histologie) 54
3.4.8 Zusammenhang mit Lokalisation des Tumors 55
3.4.9 Zusammenhang mit T-Stadium (pT nach TNM-System) 55
3.4.10 Zusammenhang mit N-Stadium (pN nach TNM-System) 56
3.4.11 Zusammenhang mit dem OP-Verfahren (Zugangsweg) 57
3.4.12 Zusammenhang mit Operationsdauer 59
3.4.13 Zusammenhang mit der Beatmungsdauer 61
3.4.14 Zusammenhang mit Ernährungssonden 61
3.4.15 Zusammenhang mit Recurrensparese 62
3.4.16 Zusammenhang mit neoadjuvanter Therapie 63
3.4.17 Zusammenhang mit Anastomoseninsuffizienz 64
3.4.18 Zusammenhang mit Krankenhausaufenthaltsdauer 64
3.4.19 Zusammenhang mit Mortalität 66
3.4.20 Zusammenhang mit Antibiotikaprophylaxe 66
3.4.21 Zusammenhang mit Behandlungsjahr 68

3.5 Überleben (Kaplan-Meier-Analysen) 69

4 DISKUSSION 73

4.1 Problemstellung und Hintergrund 73

4.2 Alter und Geschlecht 74

4.3 Body Mass Index (BMI) 76

4.4 Co-Morbiditäten 79

4.5 Tumor-Typ (Histologie) 84

4.6 Lokalisation des Tumors 85

4.7 TNM-Stadium 86

4.8 Operationsverfahren 88

4.9 Operationsdauer 90

4.10 Postoperative Beatmungsdauer 92

4.11 Recurrensparese 92

4.12 Neoadjuvante Therapie 94

4.13 Anastomoseninsuffizienz und Krankenhausaufenthaltsdauer 95

4.14 Antibiotikaprophylaxe 96

4.15 Mortalität / Überleben 98

4.16 Schlussfolgerungen und Ausblick 101

5 ZUSAMMENFASSUNG 104

6 LITERATURVERZEICHNIS 106

7 DANKSAGUNG 117

8 ERKLÄRUNG ZUR DATENAUFBEWAHRUNG 118

9 EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG 119

10 CURRICULUM VITAE 120

Abkürzungsverzeichnis

ADCA ..... *Adenokarzinom*
BMI ..... *Body Mass Index*
COPD ..... *Chronisch obstruktive Lungenerkrankung*
CROSS-Studie ..... Chemotherapie and Radiation in Oesophageal Surgery Study
CT ..... *Computertomografie*
GERD ..... *Gastro-esophageal reflux disease*
GFR ..... *Glomeruläre Filtrationsrate*
Hb ..... *Hämoglobin*
HGD ..... *hochgradige Dysplasie*
KHK ..... *Koronare Herzkrankheit*
ÖGD ..... *Ösophago-Gastro-Duodenoskopie*
OP ..... *Operation*
PAP ..... *Perioperative Antibiotikaprophylaxe*
PECA ..... *Plattenepithelkarzinom*
PET ..... *Positronen-Emissions-Tomografie*
RCTx ..... Radio-*Chemo-Therapie*
RKI ..... *Robert Koch Institut*

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Der Ösophagus nach Entfernung von Lunge, Herz und lymphatischem Geflecht 2

Abb. 2: Inzidenz des Ösophaguskarzinoms in Deutschland zwischen 1995 und 2013 6

Abb. 3: Anatomische Lage des Ösophagus unter besonderer Berücksichtigung des lymphatischen Systems 9

Abb. 4: Klassifikation des Ösophaguskarzinoms nach TNM-System 15

Abb. 5: Überleben der Patienten mit ösophagealem Adenokarzinom in Abhängigkeit vom Tumorstadium 17

Abb. 6: Patientin nach Ösphagektomie 19

Abb. 7: En-Bloc-Resektion des Ösophagus 23

Abb. 8: Altersverteilung der Patienten in Dekaden 30

Abb. 9: Einteilung der Patienten in BMI-Gruppen 31

Abb. 10: Hb-Werte in Anämie-Gruppen 32

Abb. 11: Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) in 3 Gruppen 33

Abb. 12: Lokalisation des Tumors 36

Abb. 13: OP-Verfahren (operativer Zugangsweg) 42

Abb. 14: Prozentuale Patientenanteile in Abhängigkeit von der OP-Dauer 43

Abb. 15: Laparoskopisch platzierte Ernährungssonden 45

Abb. 16: Neoadjuvante Therapie 46

Abb. 17: Postoperative Pneumonie in Abhängigkeit von Altersdekaden 50

Abb. 18: Postoperative Pneumonie in Abhängigkeit vom Anämie-Grad 52

Abb. 19: Postoperative Pneumonie in Abhängigkeit der Niereninsuffizienz 53

Abb. 20: Postoperative Pneumonie in Abhängigkeit vom Tumor-Typ 54

Abb. 21: Postoperative Pneumonie in Abhängigkeit der Tumorlokalisation 55

Abb. 22: Postoperative Pneumonie in Abhängigkeit vom T-Stadium (pT) 56

Abb. 23: Postoperative Pneumonie in Abhängigkeit vom N-Stadium (pN) 57

Abb. 24: Postoperative Pneumonie in Abhängigkeit vom OP-Verfahren 58

Abb. 25: Postoperative Pneumonie in Abhängigkeit vom OP-Verfahren (1-zeitig vs. 2-zeitig) 59

Abb. 26: Postoperative Pneumonie in Abhängigkeit von der OP-Dauer 60

Abb. 27: Postoperative Pneumonie in Abhängigkeit der Ernährungssonden 62

Abb. 28: Postoperative Pneumonie in Abhängigkeit von neoadjuvanter Therapie 63

Abb. 29: Postoperative Pneumonie in Abhängigkeit von Aufenthaltsdauer 65

Abb. 30: Kumuliertes Überleben nach Kaplan-Meier 70

Abb. 31: Kumuliertes Überleben nach Kaplan-Meier (Worst-Case-Szenario) 71

Abb. 32: Kumulatives Überleben nach Kaplan-Meier (Pneumonie ja/nein) 72

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Risikofaktoren für die Entstehung von Ösophaguskarzinomen 11

Tab. 2: Stadieneinteilung des Ösophaguskarzinoms auf Basis der TNM-Klassifikation 16

Tab. 3: Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten 29

Tab. 4: Body-Mass-Index (BMI) der Patienten (präoperativ) 30

Tab. 5: Hämoglobin (Hb) der Patienten (präoperativ) 31

Tab. 6: Anzahl der präoperativen Co-Morbiditäten 34

Tab. 7: Histologischer Tumorbefund 35

Tab. 8: Tumorstadium (T) nach TNM-System (klinisch und pathologisch) 37

Tab. 9: Übereinstimmung zwischen pathologischem und klinischem T-Stadium 38

Tab. 10: Tumorstadium (T) nach TNM-System (nur Pat. ohne neoadjuvante Therapie) 38

Tab. 11: Übereinstimmung zwischen pathologischem und klinischem T-Stadium (nur Pat. ohne neoadjuvante Therapie) 39

Tab. 12: Lymphknotenstadium (N) nach TNM-System (klinisch und pathologisch) 39

Tab. 13: Übereinstimmung zwischen pathologischem und klinischem N-Stadium 40

Tab. 14: Lymphknotenstadium (N) nach TNM-System (nur Pat. ohne neoadj. Thx) 41

Tab. 15: Übereinstimmung zwischen pathologischem und klinischem N-Stadium (nur Pat. ohne neoadjuvante Therapie) 41

Tab. 16: Dauer des operativen Eingriffs 43

Tab. 17: Dauer der postoperativen Beatmung 44

Tab. 18: Anteil der neoadjuvant behandelten Patienten in Abhängigkeit vom pathologischen T-Stadium (pT) 46

Tab. 19: Anteil der neoadjuvant behandelten Patienten in Abhängigkeit vom pathologischen N-Stadium (pN) 47

Tab. 20: Dauer des Krankenhausaufenthalts 48

Tab. 21: Postoperative Pneumonie in Abhängigkeit vom Geschlecht 49

Tab. 22: Postoperative Pneumonie in Abhängigkeit vom Alter 49

Tab. 23: Postoperative Pneumonie in Abhängigkeit vom BMI 50

Tab. 24: Postoperative Pneumonie in Abhängigkeit der Gewichtsklassen 51

Tab. 25: Postoperative Pneumonie in Abhängigkeit vom präoperativen Hb 52

Tab. 26: Postoperative Pneumonie in Abhängigkeit von der OP-Dauer 59

Tab. 27: Postoperative Pneumonie in Abhängigkeit von der Beatmungsdauer 61

Tab. 28: Postoperative Pneumonie in Abhängigkeit von der Recurrensparese 63

Tab. 29: Postoperative Pneumonie in Abh. von der Krankenhausaufenthaltsdauer 65

Tab. 30: Postoperative Pneumonie in Abhängigkeit von 30-Tage-Mortalität 66

Tab. 31: Postoperative Pneumonie in Abhängigkeit von Antibiotikaprophylaxe 67

Tab. 32: Verwendete Antibiotika und Therapie-Versager (Pneumonie trotz AB) 67

Tab. 33: Pneumonien in Abhängigkeit vom Behandlungsjahr 68

Tab. 34: Anteil der Überlebenden (%) nach 12, 24, 36 und 60 Monaten 70

Tab. 35 Anteil der Überlebenden (%) nach 12, 24, 36 und 60 Monaten 71

1 Einleitung

1.1 Hintergrund

Die radikale Ösophagektomie stellt für die meisten Patienten mit Ösophaguskarzinom die einzige kurative Therapie dar. Trotz großer Fortschritte in der chirurgischen Behandlung und dem postoperativen Management ist der Eingriff jedoch noch immer mit einer hohen Morbidität und Mortalität verbunden. Insbesondere respiratorische Störungen, vornehmlich Pneumonien, können als schwerwiegendere postoperative Komplikationen bei bis zu 30 Prozent der Patienten auftreten; zum Teil kann diese Rate sogar noch höher liegen (Whooley et al. 2001, Ferguson u. Durkin 2002, Bailey et al. 2003, Law et al. 2004, Tachibana et al. 2005). Zum Vergleich: Bei anderen chirurgischen Eingriffen (thoraxchirurgische ausgenommen) betrug in bereits weiter zurückliegenden Studien die postoperative Morbidität lediglich 21 Prozent, und die Pneumonierate lag mit 1,5 Prozent auf niedrigem Niveau (Arozullah et al. 2001). Die Gründe hierfür sind vielfältiger Natur. Eine bedeutende Rolle spielt aber sicher der Umstand, dass es sich bei der Ösophagektomie um einen chirurgisch vergleichsweise komplizierten Zweihöhleneingriff handelt. Hinzu kommt, dass die Patienten nicht selten mit spezifischen Risikofaktoren behaftet sind (zum Bsp. durch Nikotinabusus) (Barrera et al. 2005, Shiozaki et al. 2012).

Problematisch ist, dass die postoperative Mortalitätsrate durch eine Pneumonie deutlich erhöht werden kann. In einer Studie lag bei 7 von 8 Patienten nach erweiterter Ösophagektomie (3-Feld-Lymphektomie[1]) eine Pneumonie vor. Hinzu kam, dass durch die Pneumonie auch das Langzeitüberleben signifikant verkürzt wurde (Kinugasa et al. 2004).

[1] Erläuterungen zur 3-Feld-Lymphektomie finden sich im Kapitel Ösophagektomie der Einleitung.

1.2 Der Ösophagus

Der Ösophagus hat auf den ersten Blick keine größere Bedeutung verglichen mit den Aufgaben des übrigen Verdauungstraktes. Er stellt lediglich eine Verbindung zwischen dem Oralraum bzw. dem Pharynx und dem Magen als erstem eigentlichen Verdauungsorgan dar. Dennoch handelt es sich bei diesem 25 bis 30 cm langen Verbindungsglied um ein hochkomplexes Gebilde mit spezifischen Aufgaben. So beginnt und endet dieses Organ beispielsweise mit zwei jeweils hocheffektiven Schließmuskeln, dem oberen und dem unteren Ösophagussphinkter. Vor allem aber handelt es sich beim Ösophagus um das einzige Organ, das drei verschiedene Körperabschnitte durchquert (Kopf-Hals-Bereich, Thorax und Abdomen). Dessen Weg führt hierbei an einer ganzen Reihe von vital wichtigen Organen vorbei, wie dem Herzen einschließlich der großen Blutgefäße, der Lunge einschließlich der Trachea sowie einem Geflecht aus Nerven und Lymphknoten. Und genau dies ist es, was die Ösophaguschirurgie zu einem vergleichsweise komplizierten Unterfangen macht (Maish 2012).

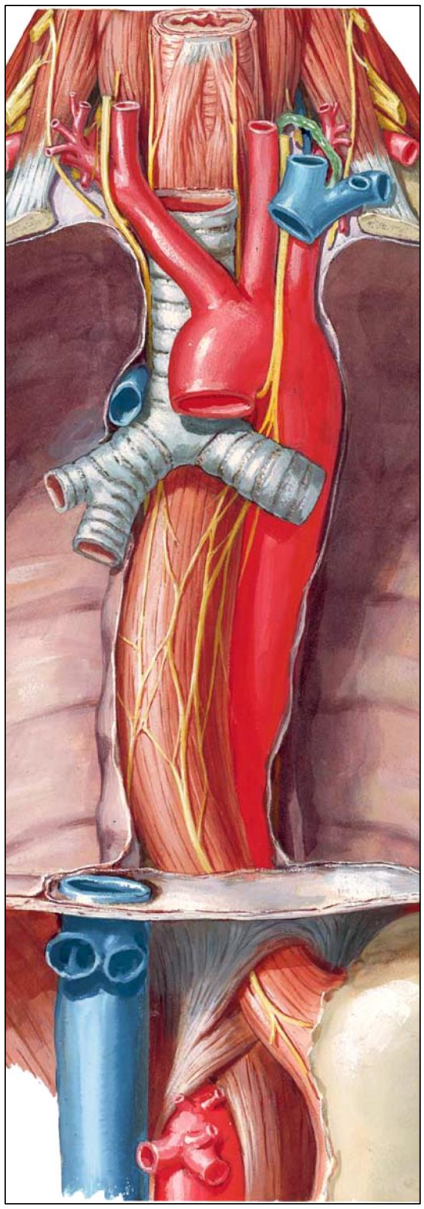


Abb. 1: Der Ösophagus nach Entfernung von Lunge, Herz und lymphatischem Geflecht.

Quelle: Modifiziert nach Swanstrom (2014).

1.3 Allgemeine Vorbemerkung

Ösophagektomien werden aufgrund der damit verbundenen hohen Morbidität fast ausschließlich bei Patienten mit Ösophaguskarzinomen vorgenommen (Swanstrom 2014). Deshalb wird in den folgenden Abschnitten auch lediglich auf diese Thematik eingegangen. Die sehr seltenen Indikationen, wie hochgradige Achalasien (Motilitätsstörungen im Endstadium) oder schwere therapierefraktäre Strikturen des Ösophagus (Swanstrom 2014) bleiben unberücksichtigt.

1.4 Ösophaguskarzinom

1.4.1 Epidemiologie

Bei nahezu allen ösophagealen Malignomen handelt es sich entweder um Plattenepithel- oder Adenokarzinome. Andere Typen (Melanome, Lymphome, Sarkome) spielen mit einem Anteil von etwa zwei Prozent nur eine untergeordnete Rolle (Maish 2012).

Wie die meisten Tumorerkrankungen tritt auch das Ösophaguskarzinom meist erst im höheren Alter auf. Am häufigsten wird es in der Altersgruppe zwischen 60 und 70 Jahren beobachtet (Maish 2012, Pennathur et al. 2013). In einer großen deutschen Erhebung aus den Jahren 1997 bis 2006 lag das mediane Alter bei 64 Jahren (Hiripi et al. 2012). Zu berücksichtigen ist, dass das ösophageale Plattenepithelkarzinom etwa 10 Jahre früher auftritt als das Adenokarzinom (Siewert u. Stein 2012).

Das Ösophaguskarzinom gehört mit einer Inzidenz von weltweit 9,0 pro 100.000 Einwohnern bei den Männern bzw. 3,1 pro 100.000 Einwohnern bei den Frauen zu den selteneren Tumoren. Der prozentuale Anteil unter allen Malignomen beträgt 3,2 Prozent, womit es an achter Stelle in der Häufigkeitsliste steht. Im Vergleich dazu: Die drei häufigsten Malignome (Lungen-, Mamma- und kolorektales Karzinom) machen etwa ein Drittel aller Krebserkrankungen aus. Allein das kolorektale Karzinom tritt mit einem Anteil von 9,7 % etwa dreimal häufiger auf als das Ösophaguskarzinom (Forman u. Ferlay 2014).

Problematisch beim Ösophaguskarzinom ist allerdings nicht die vergleichsweise geringe Inzidenz. Das Problem ist vielmehr, dass es sich bei diesem Karzinom um einen sehr aggressiven Tumor mit hoher Mortalität handelt. Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt lediglich 15 bis 25 Prozent (Pennathur et al. 2013, Domper Arnal et al. 2015). Dementsprechend rückt das Ösophaguskarzinom in der Tumor-Sterblichkeits-Liste auf Rang sechs vor. Der Anteil der Sterblichkeitsfälle an allen Malignomen beträgt weltweit 4,9 Prozent. Zum Vergleich: Das weit häufiger auftretende Mammakarzinom weist gemessen an allen Malignomen nur einen Sterblichkeits-Anteil von 6,4 Prozent auf (Forman u. Ferlay 2014).

Der Sachverhalt wird besonders deutlich, wenn man sich die absoluten Zahlen betrachtet. Im Jahr 2012 erkrankten zum Beispiel weltweit ca. 456.000 Patienten an einem Ösophaguskarzinom, im selben Jahr verstarben aber auch rund 400.000 an diesem Malignom. Nochmals zum Vergleich das Mammakarzinom: Von den ca. 1,7 Millionen erkrankten, verstarben nur etwa 512.000 in diesem Zeitraum (Forman u. Ferlay 2014).

Diese schlechte Quote ist übrigens auch in industrialisierten Ländern zu beobachten. So verstarben zum Beispiel im Jahr 2009 in den USA ca. 14.500 Patienten bei ca. 16.500 Neuerkrankten (Jemal et al. 2009). Diese Quote blieb auch im Jahr 2016 weitgehend unverändert (ca. 17.000 Neuerkrankungen und 13.500 Todesfälle) (Siegel et al. 2016).

Ein weiterer Aspekt, der die Bedeutung des Ösophaguskarzinoms hervorhebt, ist, dass dessen Inzidenz in den letzten Jahren beträchtlich zugenommen hat. Gemäß epidemiologischer Daten aus England und Wales hatte sich zwischen 1971 und 2001 die Inzidenz des Ösophaguskarzinoms um fast 40 Prozent erhöht (Pennathur et al. 2013). Ein ähnlicher Trend wurde auch in anderen westeuropäischen Ländern, wie Frankreich, Finnland und den Niederlanden beobachtet (Crane et al. 2007, Eslick 2009).

Dramatisch sind die Daten, wie sie in den USA erhoben wurden. Hier erhöhte sich die Inzidenz des Ösophagusadenokarzinoms von 0,4 pro 100.000 in den 1970er Jahren auf 2,6 pro 100.000 im Jahr 2009 (NCI-Daten; National Cancer Institute, USA). Dies entsprach einer Steigerung der jährlichen Inzidenzrate von 6,1 % bei den Männern und 5,9 % bei den Frauen (Hur et al. 2013).

Für das Jahr 2015 wird die Inzidenz des Ösophaguskarzinom insgesamt in den USA laut dem National Cancer Institute mit 4,0 pro 100.000 angegeben.

Die internationalen Ergebnisse spiegeln sich auch in den epidemiologischen Daten für Deutschland wider. Im Jahr 2012 erkrankten hier 5.030 Männer und 1.510 Frauen an einem Ösophaguskarzinom[2]. Verstorben waren im selben Zeitraum 5.260 von den insgesamt 6.540 Patienten.

Für das Jahr 2016 wurden vom Robert Koch-Institut ca. 7.200 Neuerkrankungen prognostiziert. Die 5-Jahresüberlebensrate wurde mit etwa 20 Prozent angegeben[3], die 10-Jahresüberlebensrate lag bei etwa 15 Prozent (RKI 2015).

Trotz der schlechten Prognose sei an dieser Stelle angemerkt, dass die 5-Jahresüberlebensrate Anfang der 1990er Jahre noch unter 10 Prozent lag (5-Jahre: 8,7 %; 10-Jahre: 5,6 %), und sich insofern immerhin verdoppelt hat (Brenner et al. 2005). Außerdem scheint es große Unterschiede zwischen verschiedenen Kliniken zu geben. So lag zum Beispiel in einer Studie aus dem Universitätsklinikum Freiburg die 5-Jahresüberlebensrate über einen längeren Beobachtungszeitraum bei 37 Prozent. Darüber hinaus konnte in jener Studie die Rate zwischen 1988 und 2012 von 12 auf 62 Prozent gesteigert werden (Glatz et al. 2015). Ähnliches konnte auch in anderen Untersuchungen aus den USA und Europa gezeigt werden (Portale et al. 2006, Ruol et al. 2009). Mit ein Grund für solche Entwicklungen scheint die Zunahme des Adenokarzinoms in den westlichen Ländern zu sein, da dieser Typ als prognostisch günstiger identifiziert werden konnte (Glatz et al. 2015). Außerdem ließen aktuellere Studien erkennen, dass durch eine prä- bzw. perioperative Radio-Chemo-Therapie (RCTx) eine deutlich bessere Prognose erreicht werden kann (Lada u. Peters 2014). So konnte in der CROSS-Studie (Chemotherapie and Radiation in Oesophageal Surgery Study) gezeigt werden, dass die 5-Jahresüberlebensdauer von 34 Prozent bei alleiniger Chirurgie auf 47 Prozent bei RCTx plus Chirurgie gesteigert wurde;

[2] Zum Vergleich: Aktuell erkranken in Deutschland etwa 285.000 Menschen an einem Malignom (RKI 2016a).

[3] Zum Vergleich: Aktuell liegt die 5-Jahresüberlebensrate aller Malignompatienten bei etwa 65 % (RKI 2016a).

die R0-Resektionsrate erhöhte sich von 69 auf 92 Prozent (van Hagen et al. 2012). Ähnliche Ergebnisse konnten auch in der Studie von Portale et al. (2006) erreicht werden.

Wie bereits für die weltweite sowie die europaweite Ebene gezeigt, stieg auch in Deutschland die Zahl der Fälle von Ösophaguskarzinomen deutlich an. Zwischen 1995 und 2015 erhöhte sich die Inzidenz von 5,4 auf 8,2 pro 100.000 Einwohner, was einer Zunahme von rund 50 Prozent entsprach. In der folgenden Liniengrafik ist dieser Sachverhalt anschaulich dargestellt. Die enge Beziehung bzw. die Nähe der Erkrankungs- zur Mortalitätsrate verdeutlicht hierbei noch einmal die meist ungünstige Prognose dieses Malignoms (Abb. 2).

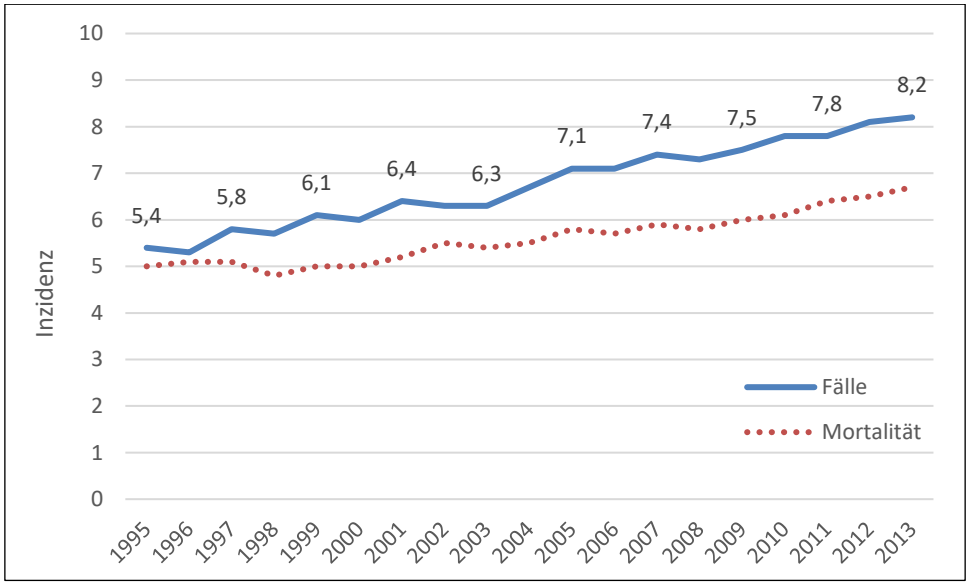


Abb. 2: Inzidenz des Ösophaguskarzinoms in Deutschland zwischen 1995 und 2013.

Inzidenz = Krankheitsfälle pro 100.000 Personen.

Quelle: Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (RKI 2016b).

Im Hinblick auf die stark gestiegene Inzidenz des Ösophaguskarzinoms sei an dieser Stelle noch darauf hingewiesen, dass diese nur in sehr bedingtem Maße die Folge der immer älter werdenden Gesellschaft ist. Beispielhaft wird dies deutlich, wenn man sich die Daten für die Malignome des Verdauungstraktes insgesamt betrachtet (ICD-Code: C15 bis C26). Die Inzidenz erhöhte sich hier zwischen 1996 und 2013 um lediglich 14,1 Prozent (im Gegensatz zu den fast 50 % beim Ösophaguskarzinom) (RKI 2016b).

Ferner sei abschließend noch erwähnt, dass die Zunahme der Inzidenz in den westlichen Ländern in erster Linie auf das ösophageale Adenokarzinom zurückzuführen ist. Die Inzidenz des früher dominierenden Plattenepithelkarzinoms hingegen ist in den vergangenen drei bis vier Jahrzehnten zunehmend rückläufig (Thrift 2016). So konnte in einer deutschen Studie gezeigt werden, dass die Rate der Adenokarzinome von 21 Prozent in den Jahren 1988 bis 1994 auf 64 Prozent in den Jahren 2007 bis 2012 angestiegen ist; Plattenepithelkarzinome reduzierten sich entsprechend von 79 auf 36 Prozent (Glatz et al. 2015). Weltweit war im Jahr 2012 das Plattenepithelkarzinom mit einem Anteil von 87 Prozent allerdings nach wie vor führend (Arnold et al. 2015). In den westlichen Ländern hingegen handelt es in bei etwa 70 Prozent der Fälle um Adenokarzinome, mit vermutlich noch weiter steigender Tendenz (Maish 2012).

Die Ursachen für die Zunahme des ösophagealen Adenokarzinoms sind noch ungeklärt. Da jedoch in den westlichen Ländern in den letzten Jahrzehnten auch das Problem der Übergewichtigkeit sowie die Refluxkrankheit zugenommen haben, und diese wiederum Risikofaktoren für das Adenokarzinom des Ösophagus darstellen, lässt sich dies vermutlich zumindest teilweise erklären (Thrift 2016). Vor dem Hintergrund, dass über 70 Prozent all dieser Malignome auf die drei Risikofaktoren Refluxkrankheit, Übergewicht und Zigarettenrauchen zurückzuführen sein sollen, erscheint diese Annahme auch hinreichend plausibel (Engel et al. 2003, Olsen et al. 2011). Allerdings ist die Kausalität zwischen einer alleinigen Adipositas und dem erhöhten Tumorrisiko nicht ganz unumstritten (Kong et al. 2011, Kroep et al. 2014). Letzteres könnte jedoch damit zusammenhängen, dass als Maß für das Übergewicht meist der BMI herangezogen wurde und nicht der Bauchumfang bzw. die abdominale Adipositas, die letztlich das eigentliche Problem beim Übergewicht darstellen soll. Gleichzeitig würde dies erklären, weshalb der Männeranteil unter den Patienten mit Ösophaguskarzinom wesentlich größer ist - die abdominale Adipositas ist bei den Männern häufiger zu beobachten als bei den Frauen, die oft ein günstigeres Fettverteilungsmuster aufweisen (Thrift 2016).

1.4.2 Anatomische Verhältnisse

Der Ösophagus lässt sich in drei Abschnitte einteilen: Den zervikalen Ösophagus oder das obere Drittel (distaler Abstand von den oberen Schneidezähnen 15 cm), das mittlere Drittel (distaler Abstand von den oberen Schneidezähnen 30 bis 31 cm) und das untere Drittel (die unteren 10 cm des Ösophagus). Malignome kommen am häufigsten im unteren Drittel vor (40-45 %), gefolgt vom mittleren Drittel (35-40 %) und dem oberen Drittel (10-15 %). Plattenepithelkarzinome können in allen drei Abschnitten auftreten, Adenokarzinome finden sich meist im unteren Drittel oder dem gastroösophagealen Übergang (Tobias u. Hochhauser 2015).

Der Ösophagus ist von einem dichten Lymphknotennetz überzogen. Dies erklärt, weshalb der Tumor sehr frühzeitig in regionale und entfernte Lymphknoten metastasiert, und deshalb oft eine schlechte Prognose aufweist (Stahl u. Meyer 2010, Siewert u. Stein 2012). In Abhängigkeit von der Tiefenausbreitung des Tumors liegen bei bis zu 70 Prozent der Patienten Lymphknotenmetastasen vor (Siewert u. Stein 2012). Die anatomische Lage des Ösophagus in Bezug zu anderen mediastinalen Strukturen ist zur Veranschaulichung in der folgenden Grafik dargestellt (Abb. 3).

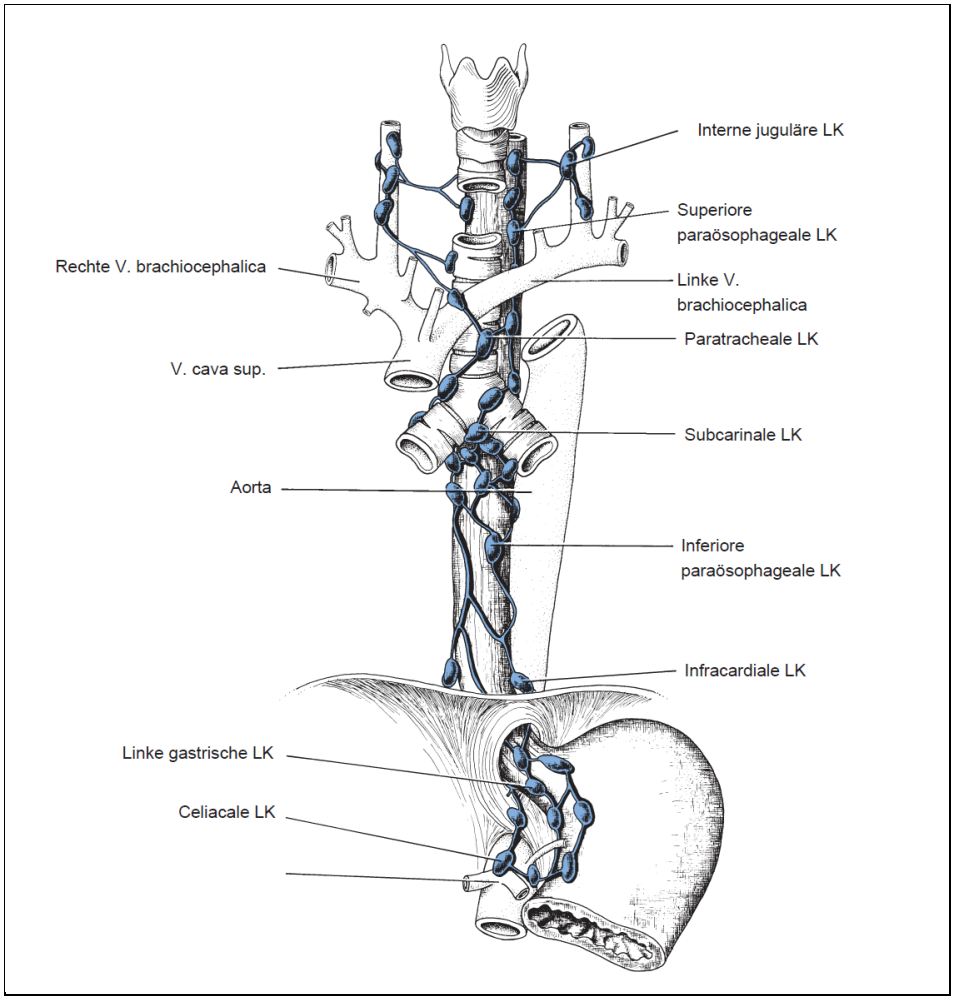


Abb. 3: Anatomische Lage des Ösophagus unter besonderer Berücksichtigung des lymphatischen Systems.

Quelle: Adaptiert nach Hirano (2016).

Eine wichtige anatomische Orientierungslinie liegt auf Höhe der trachealen Bifurkation. Tumore, die oberhalb dieser Linie liegen, sind wegen der engen lokalen Beziehung zum Tracheobronchialsystem oft nicht mehr radikal resezierbar. Unterhalb liegende Tumore hingegen sind aufgrund der anatomisch günstigeren Lage meist besser chirurgisch anzugehen (Siewert u. Stein 2012). Vor dem Hintergrund, dass Adenokarzinome in den westlichen Ländern heute deutlich häufiger vorkommen, als noch vor wenigen Jahrzehnten, ist die infrabifurkale Lage dieser Tumore folglich ein eher positiver Aspekt (vgl. Kap. 1.4.1 Epidemiologie; S. 3 ff.).

1.4.3 Ursachen

Wie die meisten soliden Tumoren ist auch das Ösophaguskarzinom eine Erkrankung des höheren Alters. Insofern stellt das Alter einen nicht beeinflussbaren Risikofaktor da. Die Analyse epidemiologischer Daten konnte dies eindrucksvoll aufzeigen. So ist zum Beispiel das Risiko für die Entwicklung eines ösophagealen Adenokarzinoms bei 50- bis 69-jährigen Menschen bereits um den Faktor 20 erhöht; bei den über 70-jährigen liegt dieses Risiko sogar bereits bei etwa 45 (Nordenstedt u. El-Serag 2011). Andere nicht beinflussbare Faktoren sind das Geschlecht oder die ethnische Herkunft. So können zum Beispiel Männer bis zu 7-mal häufiger betroffen sein als Frauen (Thrift 2016).

Als grundsätzlich beinflussbare potentielle Ursachen scheinen vor allem lokale Reize bzw. Schleimhautirritationen zu gelten, wie sie etwa durch Zigarettenrauchen, Alkoholabusus oder rezidivierende orale Infektionen ausgelöst werden können (Tobias u. Hochhauser 2015). Eine tragende Rolle spielt in diesem Zusammenhang auch die gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD; Gastro-Esophageal Reflux Disease), wobei der Magensäurereflux symptomatisch zu Sodbrennen und klinisch-pathologisch zur Schädigung der Ösophagusschleimhaut führt. Im Zusammenhang mit einer Refluxkrankheit soll das Risiko für die Entwicklung eines Adenokarzinoms des Ösophagus etwa 8-fach erhöht sein. Bei langjähriger Symptomatik kann sich dieses Risiko sogar bis auf den Faktor von 40 oder mehr erhöhen. Für das ösophageale Plattenepithelkarzinom konnte dieser Zusammenhang allerdings nicht gezeigt werden (Lagergren et al. 1999).

Insbesondere der Barrett-Ösophagus, als Folge einer langanhaltenden Schleimhautreizung, stellt also einen bedeutsamen Risikofaktor für die Entwicklung eines Ösophaguskarzinoms dar (Sharma u. Ho 2016). Allerdings ist das Risiko auch bereits dann erhöht, wenn lediglich ein Reflux ohne Ösophagitis vorliegt (Stahl u. Meyer 2010). Unabhängig davon ist bei Vorliegen eines Barrett-Ösophagus das Risiko für die Entwicklung eines ösophagealen Adenokarzinoms mindestens um den Faktor 10 erhöht, wie in einer Studie mit ca. 11.000 Patienten gezeigt werden konnte (Hvid-Jensen et al. 2011). Siewert u. Stein (2012) gehen sogar von einem bis zu 125-fach erhöhten Risiko gegenüber der Normalbevölkerung aus.

Maish (2012) beziffert das Risiko mit dem Faktor 40 allerdings wiederum etwas moderater.

Da die Refluxkrankheit das Risiko für ein Ösophaguskarzinom erhöht, stellen im Übrigen grundsätzlich alle GERD-Faktoren auch ein erhöhtes Karzinomrisiko dar, wie zum Beispiel eine Adipositas oder eine Hiatushernie (Hyun u. Bak 2011, Tobias u. Hochhauser 2015). Die Adipositas ist darüber hinaus ein unabhängiger Faktor, der in Bezug auf viele Tumoren einen Risikofaktor darstellt, was auch für das Ösophaguskarzinom gilt (Cook et al. 2009). Bei adipösen Männern erwies sich das Risiko beispielsweise um den Faktor 2,4 erhöht (Kubo u. Corley 2006).

In der folgenden Tabelle sind die wichtigen bekannten exogenen Risikofaktoren für die Entwicklung eines Ösophaguskarzinoms zusammenfassend dargestellt (Tab. 1).

Tab. 1: Risikofaktoren für die Entstehung von Ösophaguskarzinomen.

Histologischer Typ	**Risikofaktoren**
Plattenepithelkarzinom	Hochprozentiger Alkohol
	Lang dauernder Nikotinabusus
	Geringe Aufnahme an Obst und Gemüse
	Mangelernährung scheint das Erkrankungsrisiko noch zu erhöhen
Adenokarzinom	Gastroösophagealer Reflux mit konsekutiver Epithelmetaplasie (Endobrachyösophagus oder Barrett-Ösophagus)
	Nikotinabusus
	Übergewicht
	Geringe Aufnahme an Obst und Gemüse
	Es erkranken vor allem Männer weißer Rasse; Alkoholabusus hat keine Bedeutung

Quellen: (Stahl u. Meyer 2010, Thrift 2016).

Vereinfacht ausgedrückt kann man sagen, dass die Ätiologie des Plattenepithelkarzinoms meist durch exogene Noxen verursacht wird (Alkohol, Nikotin), das Adenokarzinom hin-

gegen ist vielfach die Folge einer zellulären Entartung auf dem Boden eines Barrett-Ösophagus und insofern die Folge einer chronischen Refluxerkrankung (Siewert u. Stein 2012). Dieser Umstand erklärt zumindest teilweise, weshalb in den westlichen Ländern das Plattenepithelkarzinom zunehmend vom Adenokarzinom verdrängt wird bzw. weshalb Letzteres bis heute beträchtlich häufiger vorkommt als früher.

1.4.4 Klinisches Bild

Klinisch manifestiert sich das Ösophaguskarzinom zunächst vielfach eher wenig beeinträchtigend für den Patienten. Stärkere Schmerzen, die einen Anlass zur intensiveren Abklärung sein könnten, manifestieren sich meist erst relativ spät. Typischerweise treten in den früheren Phasen leichte oder mäßige Schluckstörungen auf, die jedoch von den Patienten oftmals durch eine Änderung des Ernährungsverhaltens kupiert werden – etwa durch langsameres Essen bzw. besseres Kauen oder durch Vermeidung bestimmter fester Nahrungsmittel zugunsten von flüssiger oder eher breiiger Kost. Damit verbunden sein kann eine leichte Gewichtsreduktion in der Größenordnung von etwa zehn Prozent, wobei dieser Effekt vielfach von den Patienten als positiv empfunden wird. Daneben können Beschwerden wie Husten (trockener Reizhusten), ausgelöst durch Aspiration, oder Heiserkeit, ausgelöst durch eine Beeinträchtigung des Nervus recurrens, auftreten. Vor diesem Hintergrund wird die Diagnose meist erst spät gestellt, nämlich zum Beispiel dann, wenn der Patienten über ausgeprägte Schluckstörungen oder Schmerzen klagt (Maish 2012, Siewert u. Stein 2012, Tobias u. Hochhauser 2015).

Letztlich führen bei etwa 90 Prozent der Patienten die Symptome der Dysphagie, ggf. in Verbindung mit einem Gewichtsverlust, zur Verdachtsdiagnose des Ösophaguskarzinoms, wobei man bei Schluckstörungen im Grunde bereits von Spätsymptomen reden muss, da diese meist erst dann auftreten, wenn das Ösophaguslumen zum überwiegenden Teil durch den Tumor verlegt ist. Ein Globusgefühl oder leichte bis mäßige Schmerzen beim Schlucken gehen der ärztlichen Abklärung meist mehrere Monate voraus; sie tragen

deshalb kaum zur rechtzeitigen Diagnosestellung bei (Stahl u. Meyer 2010, Siewert u. Stein 2012, Lada u. Peters 2014).

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass das Ösophaguskarzinom durch chronische Reize bzw. Irritationen der Schleimhaut ausgelöst wird, die mit entzündlichen Veränderungen einhergehen. Vereinfacht ausgedrückt kommt eine Kaskade von Entzündung, Zellproliferation, Metaplasie und Dysplasie in Gang, die in letzter Konsequenz zum Tumor führen kann (Yoshida 2007). In frühen Stadien werden Ösophaguskarzinome meist nur im Rahmen von Zufallsbefunden oder im Rahmen der regelmäßigen Überwachung von Patienten mit Barrett-Ösophagus diagnostiziert (Siewert u. Stein 2012).

1.4.5 Diagnose

Die Verdachtsdiagnose wird primär mittels Endoskopie verifiziert, die als Goldstandard betrachtet werden kann. Mit dieser Methode lassen sich auch präkanzeröse Läsionen identifizieren. Die Detektionsrate ist mit etwa 80 Prozent relativ hoch, kann durch Lugol-Färbung oder Chromo-Endoskopie aber noch auf über 90 Prozent erhöht werden (Lao-Sirieix u. Fitzgerald 2012, Domper Arnal et al. 2015). Daneben besteht heute auch die Möglichkeit der Endomikroskopie. Bei diesem Verfahren können verdächtige Veränderungen während der Endoskopie bis auf die zelluläre Auflösung dargestellt werden (Goetz et al. 2011).

Um die Früherkennungsrate zu verbessern wird in der aktuellen Leitlinie zum Ösophaguskarzinom empfohlen, dass alle Patienten mit neu aufgetretener Dysphagie, gastrointestinaler Blutung, rezidivierendem Erbrechen und Dyspepsie einer umgehenden Ösophago-Gastro-Duodenoskopie (ÖGD) zugeführt werden sollen (Hölscher et al. 2016).

Eine Sonderstellung hinsichtlich der Diagnostik nehmen die asiatischen Länder ein (Ostasien), wo das ösophageale Plattenepithelkarzinom eine etwa 10-fach höhere Inzidenz ausweist als in europäischen Ländern oder den USA. Man spricht in diesem Zusammenhang sogar vom ösophagealen Krebsgürtel (esophageal cancer belt), da zum Beispiel über die Hälfte aller Karzinome dieses Typs in China auftreten (Arnold et al. 2015). Aus diesem Grund wurden in den Ländern mit besonders hoher Inzidenz Programme durchgeführt, um mittels endoskopischer Prophylaxe den Tumor frühzeitig erkennen zu können (Yang et al. 2012, Kim u. Shah 2017).

Sofern die Diagnose eines Karzinoms histologisch bestätigt werden kann, ist als nächster Schritt die Frage eines Lymphknotenbefalls bzw. die Frage von Fernmetastasen zu klären. Zu diesem Zweck eignet sich am besten eine Positronen-Emissions-Tomografie (PET) oder die Kombination aus Computer-Tomografie (CT) und PET, dem sog. PET-CT. Die weitere lokale Abklärung des Tumors lässt sich mittels endoskopischer Sonografie durchführen, mit deren Hilfe sich die Infiltrationstiefe feststellen lässt (Maish 2012, Siewert u. Stein 2012).

1.4.6 Klassifikation (Staging und Grading)

Die Vorstufe des Ösophaguskarzinoms stellt die hochgradige Dysplasie (HGD) dar. Diese ist noch mittels lokalem bzw. endoösophagealem Eingriff zu therapieren. Bei allen anderen Formen ist in der Regel eine offen-chirurgische Resektion bzw. Ösophagektomie erforderlich, da bereits das Tumorstadium T1 bei ca. 20 Prozent der Patienten mit einem Lymphknotenbefall (N1) einhergeht. Im Falle einer höhergradigen submukosomalen (sm2) Infiltration ist sogar bei etwa der Hälfte der Patienten mit einem N1-Stadium zu rechnen. Unabhängig davon sind grundsätzlich fast alle Tumoren bis zum Stadium T4a – dies schließt eine Infiltration von Pleura, Perikard, Zwerchfell und Peritoneum ein - operabel, sofern keine Fernmetastasen oder eine Infiltration von Aorta, Wirbelkörper und Trachea vorliegen (Maish 2012, Pennathur et al. 2013).

In der folgenden Grafik ist die Einteilung gemäß TNM-System schematisch dargestellt (Abb. 4).

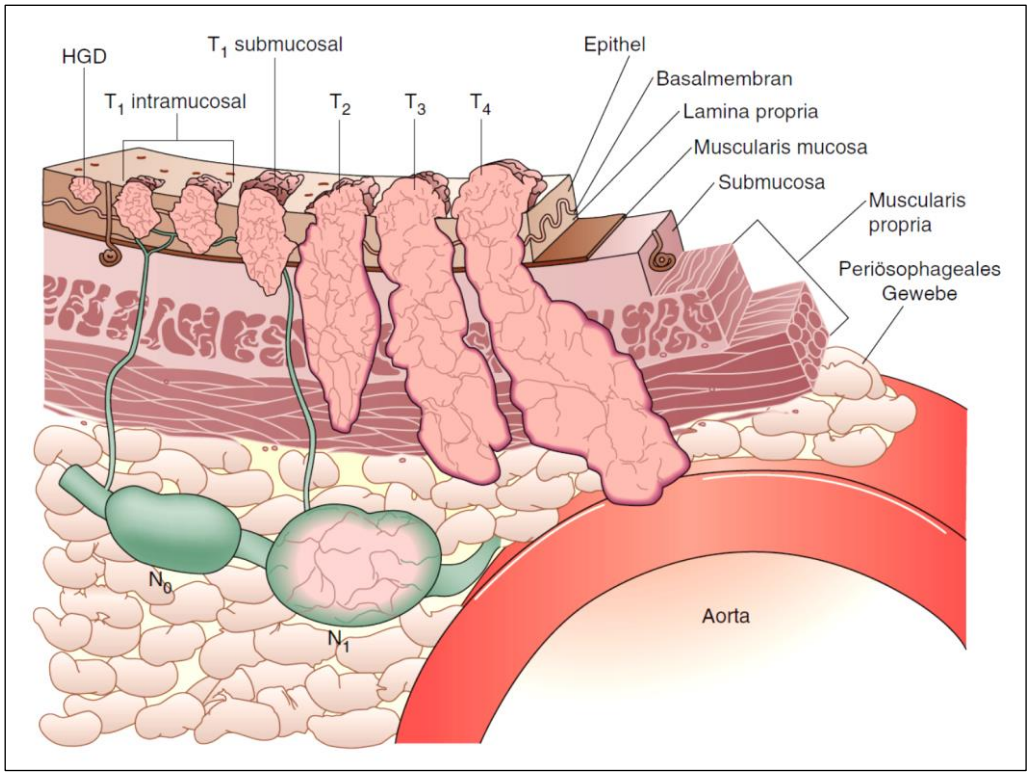


Abb. 4: Klassifikation des Ösophaguskarzinoms nach TNM-System.

HGD = Hochgradige Dysplasie.
Quelle: Modifiziert nach Maish (2012).

Das TNM-System, wie es oben kurz dargestellt wurde, bildet die Grundlage für die Stadieneinteilung bzw. das Grading (Tab. 2).

Tab. 2: Stadieneinteilung des Ösophaguskarzinoms auf Basis der TNM-Klassifikation.

Stadium	Primär-tumor (T)	Regionale Lymphknoten (N)	Fern-metastasen (M)	Histologische Differenzierung (G)	Lokalisation
Plattenepithelkarzinom					
0	Tis (HGD)	N0	M0	G1	Jede
IA	T1	N0	M0	G1	Jede
IB	T1	N0	M0	G2–3	Jede
	T2–3	N0	M0	G1	Unteres Drittel
IIA	T2–3	N0	M0	G1	Oberes, mittleres Drittel
	T2–3	N0	M0	G2–3	Unteres Drittel
IIB	T2–3	N0	M0	G2–3	Oberes, mittleres Drittel
	T1–2	N1	M0	Jedes	Jede
IIIA	T1–2	N2	M0	Jedes	Jede
	T3	N1	M0	Jedes	Jede
	T4a	N0	M0	Jedes	Jede
IIIB	T3	N2	M0	Jedes	Jede
IIIC	T4a	N1–2	M0	Jedes	Jede
	T4b	Jedes	M0	Jedes	Jede
	Jedes	N3	M0	Jedes	Jede
IV	Jedes	Jedes	M1	Jedes	Jede
Adenokarzinom					
0	Tis (HGD)	N0	M0	G1	Jede
IA	T1	N0	M0	G1–2	
IB	T1	N0	M0	G3	
	T2	N0	M0	G1–2	
IIA	T2	N0	M0	G3	
IIB	T3	N0	M0	Jedes	
	T1–2	N1	M0	Jedes	
IIIA	T1–2	N2	M0	Jedes	
	T3	N1	M0	Jedes	
	T4a	N0	M0	Jedes	
IIIB	T3	N2	M0	Jedes	
IIIC	T4a	N1–2	M0	Jedes	
	T4b	Jedes	M0	Jedes	
	Jedes	N3	M0	Jedes	
IV	Jedes	Jedes	M1	Jedes	

Quelle: Kiesslich et al. (2012)

Von der Stadieneinteilung bzw. dem Grading hängt letztlich die Prognose ab. Es liegt auf der Hand, dass mit zunehmendem Tumorstadium das Überleben verkürzt wird. In welchem Umfang dies der Fall sein kann, ist exemplarisch in der folgenden Liniengrafik dargestellt (Abb. 5).

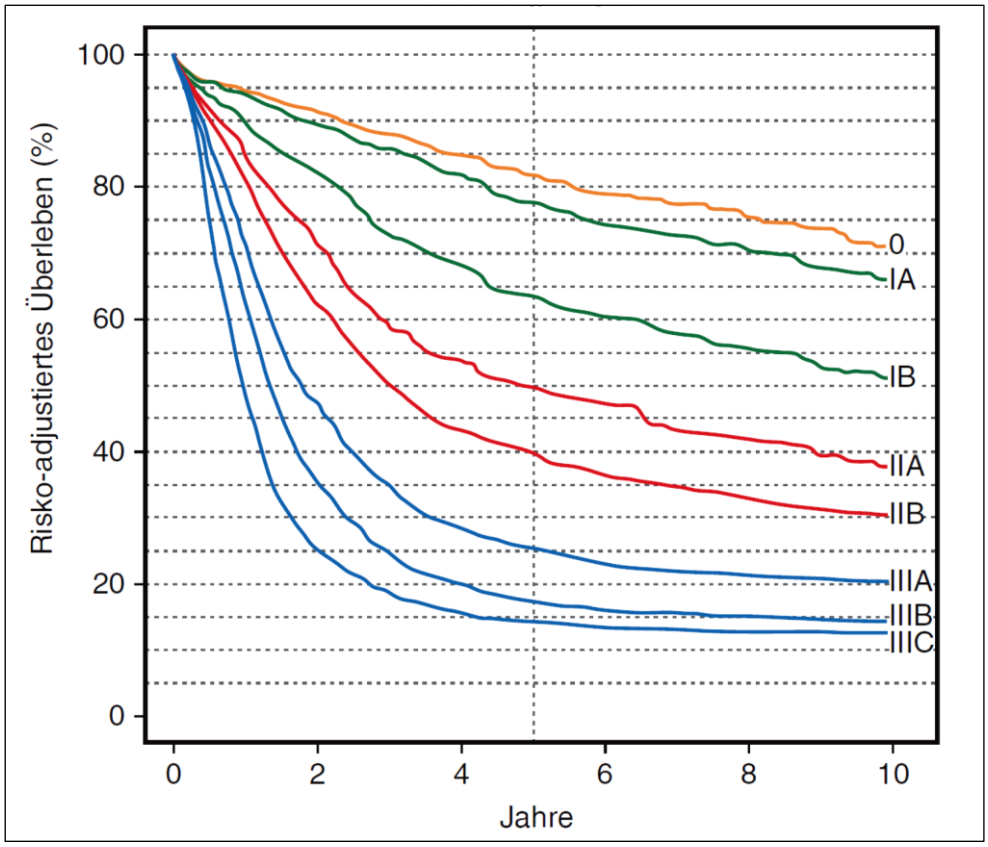


Abb. 5: Überleben der Patienten mit ösophagealem Adenokarzinom in Abhängigkeit vom Tumorstadium.

Quelle: Adaptiert nach Lada u. Peters (2014).

Das Stadium IV (Fernmetastasen) ist wegen fehlender Operabilität nicht mit aufgeführt; die Verlaufskurven für das Plattenepithelkarzinom sind ähnlich.

1.4.7 Therapie

Bis zu zwei Drittel der Patienten, die sich wegen eines Ösophaguskarzinoms in Behandlung begeben, weisen einen Tumor auf, der noch operabel ist, wobei allerdings gut die Hälfte jener Patienten bei Diagnosestellung bereits einen Befall der Lymphknoten aufweist (Lada u. Peters 2014).

Da es sich beim Ösophaguskarzinom bzw. dessen Therapie um ein komplexes Geschehen handelt, ist eine interdisziplinäre Zusammenarbeit aus Chirurgen, Anästhesisten und Intensivmedizinern, Onkologen, Gastroenterologen, Pathologen und Radiologen bzw. Radioonkologen (Diagnose und Therapie) dringend anzustreben, um optimale Bedingun-

gen für den Behandlungserfolg zu schaffen (Kiesslich et al. 2012). Unabhängig davon, sollte die chirurgische Therapie nach Möglichkeit in spezialisierten Zentren mit entsprechender Erfahrung stattfinden. Und dies alleine schon deshalb, weil Faktoren wie postoperative Morbidität, Mortalität und Überlebensraten stark von der Zahl der durchgeführten Eingriffe der Operateure abhängen (Birkmeyer et al. 2003, Dimick et al. 2005).

1.5 Ösophagektomie

1.5.1 Geschichte der Ösophaguschirurgie

Erste Versuche zur Resektion des Ösophagus wurden bereits im Jahr 1871 von Billroth unternommen. Die erste Resektion eines Ösophaguskarzinoms wurde wenige Jahre später, nämlich im Jahr 1877, von Czerny in Heidelberg durchgeführt. Als eigentlicher Vater der modernen Ösophaguschirurgie gilt allerdings Franz Torek (1861-1938), dem vor über 100 Jahren (1913) die erfolgreiche Entfernung des gesamten Ösophagus gelang. Es handelte sich um eine Patientin mit Ösophaguskarzinom, die den Eingriff um beachtenswerte 13 Jahre überlebte (Siewert u. Stein 2012, Swanstrom 2014) (Abb. 6).

Abb. 6: Patientin nach Ösphagektomie.

Es handelt sich um eine Patientin mit Ösophaguskarzinom, bei der es dem Chirurgen Franz Torek (USA) erstmals gelang, eine komplette Ösophagektomie erfolgreich durchzuführen.

Quelle: Siewert und Stein (2012).

Der erste Versuch, den Magen als Ersatz für den resezierten Ösophagus zu verwenden, geht im Jahr 1920 auf den Chirurgen Leipzin zurück. Erfolgreiche Anwendung fand dieses Verfahren allerdings erst 13 Jahre später durch Oshava (Maish 2012). Im Jahr 1946 führte

schließlich Ivor Lewis die nach ihm benannte und heute noch angewandte transthorakale Ösophagektomie ein (Ivor-Lewis-Ösophagektomie; kurz: Ivor-Lewis) (Morris-Stiff u. Hughes 2003). Die ebenfalls heute noch gebräuchliche transhiatale Ösophagektomie (OP ohne Thoraxeröffnung) hingegen konnte sich erst in jüngerer Zeit etablieren, nachdem das Verfahren durch Orringer und Sloan verbessert worden war (Orringer u. Sloan 1978).

Echte Bedeutung erlangte die Ösophaguschirurgie erst um die 1950er Jahre, nachdem durch Einführung der Intubationsnarkose sichere intrathorakale Eingriffe vorgenommen werden konnten. Lange Zeit war die Ösophagektomie bzw. Resektion jedoch mit einer sehr hohen Morbidität und Mortalität belastet, weshalb die chirurgische Therapie des Ösophaguskarzinoms vielfach als nicht erfolgreich durchführbar betrachtet wurde. Es wurde deshalb meist nur eine palliative Strahlentherapie vorgenommen. Nachdem allerdings die chirurgischen Verfahren zur Resektion des Ösophagus in den letzten drei bis vier Jahrzehnten immer sichererer und effektiver geworden sind, gewann die chirurgische Therapie des Ösophaguskarzinoms zunehmend an Anerkennung (Siewert u. Stein 2012).

1.5.2 Die moderne Ösophaguschirurgie

Nachdem sich die Ösophagektomie etabliert hatte, war sie über einen langen Zeitraum die vorrangige Therapie beim Ösophaguskarzinom. Chemo- oder radiotherapeutische Verfahren kamen nur dann zum Einsatz, wenn der Patient als inoperabel eingestuft wurde. Heute werden jedoch zunehmend auch multimodale Therapien angewandt, das heißt, dass die Patienten prä- oder perioperativ mit Strahlen- oder Chemotherapie oder mit einer Kombination aus beiden behandelt werden. Ziel dabei ist es vor allem, die Zahl der Lymphknotenmetastasen zu verringern, die bei etwa 80 Prozent der Tumore im lokal fortgeschrittenen Stadium vorliegen (Stahl u. Meyer 2010). Wie weiter oben bereits ausgeführt, können durch eine optimierte multimodale Therapie heute 5-Jahresüberlebensraten von deutlich über 50 Prozent erreicht werden (Glatz et al. 2015). Dies konnte auch in anderen Studien bestätigt werden (Siewert et al. 2005). Aufgrund der

Ergebnisse mehrerer Metaanalysen wird die präoperative Kombination aus Radio- und Chemotherapie seit einigen Jahren vielfach als Standard betrachtet (Fiorica et al. 2004, Stahl u. Meyer 2010). Insbesondere Patienten mit ösophagealem Adenokarzinom scheinen von diesem Verfahren zu profitieren (Stahl u. Meyer 2010), und hierbei vor allem jene Patienten, bei denen ein Lymphknotenbefall vorliegt (Pennathur et al. 2013).

Sofern eine kurative bzw. chirurgische Intervention möglich erscheint, besteht im Falle eines sehr frühen Stadiums (T1), bei gut bis mäßig differenziertem Tumor ohne lymphovaskuläre Invasion, die Option, eine endoskopische Resektion vorzunehmen (Manner et al. 2013, Hoppo u. Jobe 2015). In allen anderen Fällen ist eine chirurgische Intervention erforderlich.

Zur chirurgischen Resektion stehen als zwei grundsätzliche Verfahren der Weg über das Abdomen (transhiatale Dissektion) sowie der Weg über den Thorax zur Wahl (Ivor Lewis Ösophagektomie), wobei der thorakale Zugang das größere Operationsrisiko aufweist, die transhiatale Dissektion hingegen nur eine eingeschränkte Radikalität ermöglicht (Stahl u. Meyer 2010, Kutup et al. 2014). Sofern der thorakale Zugang gewählt wird, ist im Zuge der Ösophagektomie gleichzeitig auch eine Laparotomie notwendig, da das fehlende Organ durch Hochziehen des Magens (1. Wahl) oder aber durch Interposition von tiefer gelegenen Darmabschnitten (2. Wahl) ersetzt werden muss. Es handelt sich bei der Ösophagektomie deshalb um eine der kompliziertesten und invasivsten Eingriffe des Gastrointestinaltrakts, was das Risiko für intra- oder postoperative Komplikationen deutlich erhöht (Hoppo u. Jobe 2015, Hölscher et al. 2016). Im Rahmen einer umfangreichen Metaanalyse mit fast 6.000 Patienten konnte gezeigt werden, dass die transthorakale Ösophagektomie mit einer postoperativen Mortalitätsrate von 10,6 Prozent assoziiert war, die transhiatale hingegen nur mit einer Rate von 7,2 Prozent ($p<0,001$). Die 5-Jahresüberlebensrate lag mit etwa 26 Prozent bei beiden Verfahren auf fast identischem Niveau (Boshier et al. 2011).

Zur möglichen Verminderung des Operationsrisikos können beide Verfahren heute auch minimal-invasiv durchgeführt werden, wobei die Effektivität im Hinblick auf den therapeutischen Erfolg (R0-Resektion) nicht beeinträchtigt wird (Sgourakis et al. 2010,

Yibulayin et al. 2016, Gockel u. Lorenz 2017). In einer aktuelleren Studie konnte sogar bei 96 Prozent der Patienten eine R0-Resektion erreicht werden; die 3-Jahresüberlagensrate lag bei knapp 60 Prozent (Luketich et al. 2015). Hinsichtlich der 30-Tage-Mortalität konnte in einer aktuelleren Studie eine Rate von 2,1 Prozent festgestellt werden (Luketich et al. 2015). Postoperative Komplikationen, wie zum Beispiel die Pneumonie, konnten von 23 auf 15 Prozent gesenkt werden, wie eine Metaanalyse zeigte (Verhage et al. 2009).

Erstmalig zur Anwendung kam das minimal-invasive Verfahren im Zusammenhang mit einer Ösophagektomie übrigens bereits Anfang der 1990er Jahre, eingeführt durch Alfred Cuschieri, der 1992 die ersten fünf Patienten mit dieser Methode behandelte (Cuschieri et al. 1992). Trotz einiger Erfolge wird das Verfahren in der aktuellen Leitlinie zur Ösophaguskarzinom noch eher zurückhaltend beurteilt. Der Nutzen sei noch nicht abschließend zu bewerten (Hölscher et al. 2016). Es ist wohl im Übrigen davon auszugehen, dass aufgrund der Komplexität die minimal-invasive Chirurgie nur spezialisierten Zentren vorbehalten sein wird (Götzky u. Jähne 2015).

Sofern das Ösophaguskarzinom thorakal liegt, ist in der Regel auch ein transthorakaler Zugang erforderlich (Thorakotomie), der im Idealfall durch eine Entfernung der intramediastinalen regionalen Lymphknoten ergänzt wird - die sog. En-Bloc-Ösophagektomie (Siewert u. Stein 2012). Dies ist gemäß der aktuellen Leitlinie zum Ösophaguskarzinom vor allem beim Plattenepithelkarzinom notwendig (Hölscher et al. 2016) (Abb. 7).

Sehr distal gelegene Karzinome (meist Adenokarzinome) können mittels transmediastinaler bzw. transhiataler Ösophagektomie behandelt werden. Eine Thorakotomie ist in diesen Fällen nicht notwendig, allerdings können aus diesem Grund auch nur die Lymphknoten im unteren Mediastinum und im Bauchraum sowie ggf. im zervikalen Bereich entfernt werden (Siewert u. Stein 2012, Hölscher et al. 2016). Die transhiatale Ösophagektomie ist deshalb vornehmlich bei eher gut differenzierten und eher wenig fortgeschrittenen Tumoren mit hinreichendem Erfolg durchführbar (Swanstrom 2014).

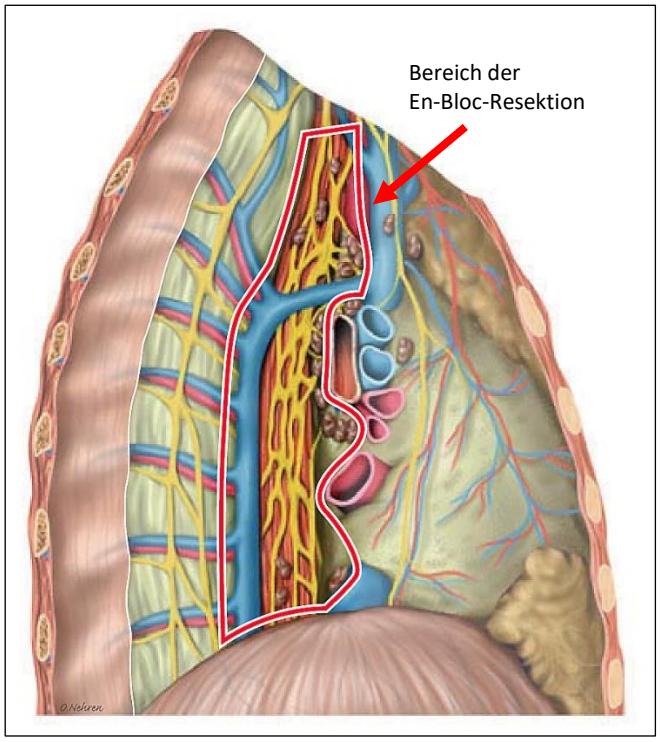


Abb. 7: En-Bloc-Resektion des Ösophagus.

Quelle: Modifiziert nach Siewert und Stein (2012).

Sofern eine komplette Ausräumung aller Lymphknoten erforderlich erscheint, werden neben den mediastinalen Lymphknoten (En-Bloc-Resektion) auch jene im abdominellen Abflussbereich entfernt; man spricht hierbei von einer 2-Feld-Lymphadenektomie. Bei Tumoren im Bereich des proximalen Ösophagus werden außerdem die zervikal gelegenen Lymphknoten entfernt (3-Feld-Lymphadenektomie; abdominal, thorakal, zervikal) (Siewert u. Stein 2012, Hölscher et al. 2016). Als Orientierungslinie kann hierbei die Lage der Trachealbifurkation betrachtet werden (Schuhmacher et al. 2007).

1.5.3 Komplikationen

Die Ösophagektomie stellt beim Ösophaguskarzinom die einzig mögliche kurative Therapieoption dar. Sie ist allerdings auch mit einer hohen Rate an postoperativen Komplikationen verbunden. Gemäß einer aktuelleren Studie traten diese bei fast der Hälfte der

operierten Patienten auf. Die Mortalitätsrate wurde mit 4,3 Prozent angegeben (Luc et al. 2015).

Lagarde et al. (2008) konnten zeigen, dass postoperative Komplikationen nach Ösophagektomie mit einer früheren Sterblichkeit, bedingt durch ein früheres Tumorrezidiv, assoziiert sein können. Ferner ließ diese Studie erkennen, dass insbesondere schwerere Komplikationen die Überlebensdauer verkürzen (leichtere vs. schwerere Komplikationen: 5-Jahresüberleben: ca. 50 vs. ca. 10 %; p=0,006).

Insbesondere Pneumonien treten im Zusammenhang mit einer Ösophagektomie relativ häufig auf und stellen hierbei ein hohes Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko dar. Aus diesem Grund gehört diese Problematik zu den bedeutsamsten postoperativen Komplikationen der Ösophagektomie (Avendano et al. 2002, Atkins et al. 2004, Hanyu et al. 2011, Kiesslich et al. 2012).

Gemäß einer aktuelleren Studie wird die Pneumonierate mit 22,5 Prozent angegeben. Als problematisch wurde hierbei nicht nur das Mortalitätsrisiko betrachtet, sondern vielmehr auch die Beobachtung, dass durch eine Pneumonie die 5-Jahres-Überlebensrate negativ beeinflusst werden kann (Booka et al. 2015).

Das Mortalitätsrisiko im Zusammenhang mit einer Pneumonie nach Ösophagektomie kann im Übrigen beträchtlich sein. Es versterben zwar nicht alle Patienten an dieser postoperativen Komplikation, jedoch konnte in einer Studie gezeigt werden, dass bei allen verstorbenen Patienten eine Pneumonie vorlag (Shirinzadeh u. Talebi 2011).

Insgesamt ist damit zu rechnen, dass etwa 20 bis 30 Prozent der Patienten im Zusammenhang mit einer Ösophagektomie eine Pneumonie entwickeln, wobei etwa jeder Fünfte an dieser Komplikation versterben kann (Atkins et al. 2004, Shirinzadeh u. Talebi 2011, Shiozaki et al. 2012, Jimbo et al. 2016). In einer aktuellen Studie lag die Rate der Pneumonien nach transthorakaler Ösophagektomie sogar bei 38 Prozent (Goense et al. 2016).

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die Pneumonie im Zusammenhang mit einer Ösophagektomie zu den schwerwiegendsten postoperativen Komplikationen ge-

hört, die gleichzeitig als Hauptursache für die Mortalität während des stationären Aufenthaltes betrachtet werden kann (Whooley et al. 2001, Law et al. 2004, Jimbo et al. 2016, Weijs et al. 2016).

1.6 Zielsetzung

Die postoperative Pneumonie ist eine häufige Komplikation in der Chirurgie. Sie geht einher mit einer bedeutsamen Morbidität und Mortalität (Chughtai et al. 2017). Derzeit gehört die postoperative Pneumonie zu den dritthäufigsten Komplikationen unter allen chirurgischen Eingriffen, wobei Mortalität und Morbidität eine zunehmende Tendenz aufweisen (Kazaure et al. 2014). Besonders oft tritt die Pneumonie bei der Ösophagektomie auf, wobei Morbidität und Mortalität hier ganz besondere Probleme darstellen (Atkins et al. 2004, Akutsu u. Matsubara 2009). Aus diesem Grunde ist es wichtig, Infektionsanzeichen frühzeitig zu erkennen und über potentielle Risikofaktoren möglichst gut informiert zu sein.

Die Pathogenese der postoperativen Pneumonie beruht im Wesentlichen auf drei Faktoren: Der Besiedelung des aero-digestiven Traktes, der Aspiration von kontaminiertem Material, der eingeschränkten Atemmechanik und der Abwehrschwäche des Patienten (Co-Morbiditäten oder Medikamente) (Ishida et al. 2015, Chughtai et al. 2017). All diese Faktoren spielen gerade beim Ösophaguskarzinom bzw. der Ösophagektomie eine besondere Rolle, da es sich um einen invasiven Eingriff handelt (Akutsu u. Matsubara 2009). Kaum eine andere OP stellt eine größere Herausforderung dar als die ösophageale Resektion (Togo et al. 2010). Nicht zuletzt aus diesem Grund ist der Eingriff mit den höchsten perioperativen Mortalitätsraten verbunden.

Eine herausragende Rolle kommt in diesem Zusammenhang der postoperativen Pneumonie zu, die wesentlich zur Mortalität beiträgt. Ziel dieser retrospektiven Analyse war es deshalb, Faktoren zu identifizieren, die einen Einfluss auf die postoperative Pneumonie im Zuge einer Ösophagektomie haben könnten, um auf diese Weise zur Verbesserung der Prognose beitragen zu können.

2 Patienten und Methoden

2.1 Studiendesign und Datenerhebung

Bei der vorliegenden Untersuchung handelte es sich um eine retrospektive Studie.

Die Datenerhebung erfolgte im Rahmen der Zertifizierung für die Chirurgie von Ösophagus und Magen durch die CAOGI (Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft für den Oberen Gastrointestinaltrakt).

2.2 Patienten

In die Studie eingeschlossen waren alle Patienten, bei denen im Zeitraum zwischen dem 1. Januar 2011 und dem 31. Dezember 2016 in der Klinik für Chirurgie am Klinikum Dortmund eine onkologisch indizierte Ösophagusresektion vorgenommen worden war.

In Ergänzung der Daten, wie sie im Rahmen der Zertifizierung erhoben worden waren, wurden Befunde aus dem klinikinternen Datenpool entnommen. Hierzu wurde das hauseigene Krankenhaus-Informations-System IMedOne verwendet. Die Patienten wurden hierbei anhand der OPS-Codes selektiert, wobei alle nicht-onkologischen Indikationen ausgeschlossen wurden. Ferner wurden für die Studie nur Erwachsene im Alter über 18 Jahre berücksichtigt. Darüber hinaus gab es keine weiteren Ein- und Ausschluss-Kriterien.

Insgesamt konnten die Daten von 127 Patienten im Alter zwischen 42 und 86 Jahren ausgewertet werden.

Die Parameter, die für die Datenanalyse zur Anwendung kamen, sind im Ergebnisteil ausführlich dargestellt.

2.3 Statistik

Die Daten wurden zunächst mittels Microsoft Excel® erfasst und anschließend zur Auswertung in ein Statistikprogramm übertragen.

Alle Berechnungen wurden mit der Statistiksoftware IBM SPSS Statistics Version 24 (IBM Deutschland GmbH, Ehningen) durchgeführt.

Die errechneten Durchschnittswerte wurden als Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD) angegeben. Sofern sinnvoll wurden auch Minimal- und Maximalwerte aufgeführt. Wo absolute Zahlen dargestellt wurden, findet sich auch stets eine Angabe in Prozent.

Für den Vergleich von Parametern zwischen zwei Gruppen (z.B. Pneumonie ja vs. Pneumonie nein) wurde der T-Test für unabhängige Stichproben angewandt; allerdings nur dann, wenn es sich um intervall-skalierte Daten handelte und von einer Normalverteilung ausgegangen werden konnte. In allen anderen Fällen kam bei Vergleich zwischen zwei Gruppen ein Testverfahren für nicht parametrische Daten zum Einsatz (Mann-Whitney-U-Test).

Die Überprüfung auf das Vorliegen einer Normalverteilung erfolgte mittels Kolmogororov-Smirnov- und Shapiro-Wilk-Test. Bei p-Werten < 0,05 wurde eine Normalverteilung ausgeschlossen.

Einfache Zahlenvergleiche wurden mit dem Chi-Quadrat-Test (Fisher's Exact Test) durchgeführt.

Das Signifikanz-Niveau wurde in allen Fällen mit $p<0,05$ festgelegt (zweiseitig).

3 Ergebnisse

3.1 Ausgangsbefunde der Patienten

3.1.1 Alter und Geschlecht

Im Rahmen dieser Studie konnten die Daten von insgesamt 127 Patienten ausgewertet werden. Zum Zeitpunkt der OP lag das durchschnittliche Alter der Gesamtgruppe bei 64,4±9,3 Jahren (42 bis 86 Jahre); ein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern bestand bezüglich des Alters nicht.

Auffällig war, dass der Anteil der Männer mit 84,0 Prozent etwa fünfmal so hoch war wie jener der Frauen mit 16,0 Prozent (p<0,001) (Tab. 33).

Tab. 3: Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten.

	Anzahl	Prozent	Alter der Patienten in Jahren				
			Mittelwert	SD	Median	Minimum	Maximum
Männlich	107	84,0*	63,9**	9,4	64,0	42	83
Weiblich	20	16,0*	67,2**	8,8	65,5	49	86
Gesamt	127	100	64,4	9,3	65,0	42	86

SD = Standardabweichung
*p<0,001 (Chi-Quadrat-Test); **nicht signifikant: p=0,187 (Mann-Whitney-Test)

Mit einem Anteil von 37,0 % war die 6. Alters-Dekade (61 bis 70 Jahre) am häufigsten vertreten, gefolgt von der 7. Dekade (71 bis 80 Jahre) und der 5. Dekade (51 bis 60 Jahre) mit 29,9 bzw. 22,0 %. Patienten im Alter über 80 Jahre spielten mit einem Anteil von 1,6 % (n=2) nur eine untergeordnete Rolle (Abb. 8).

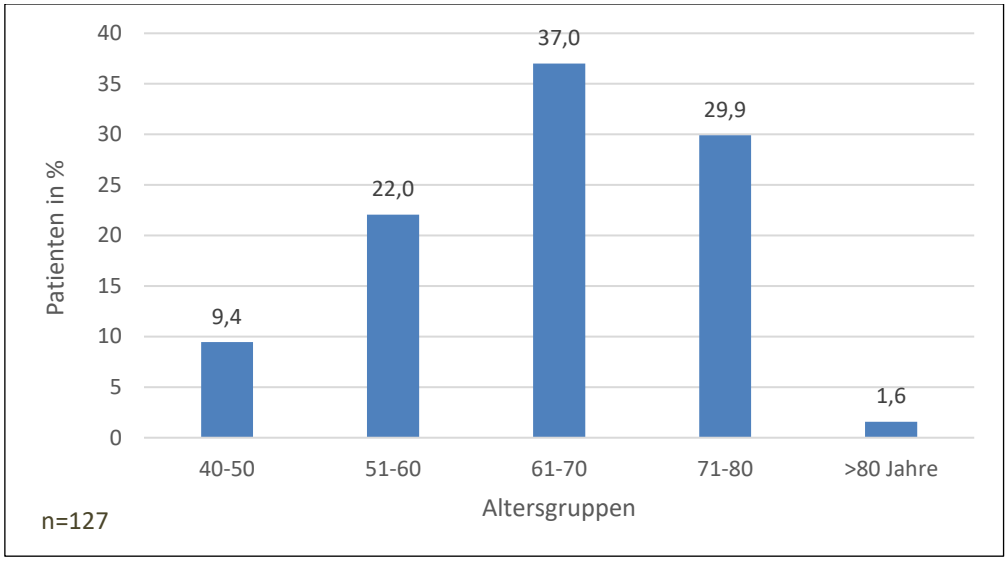


Abb. 8: Altersverteilung der Patienten in Dekaden.

3.1.2 Body-Mass-Index (BMI)

Der durchschnittliche BMI (Body-Mass-Index) betrug in der Gesamtgruppe 24,8±4,3 kg/m². Signifikante geschlechtsspezifische Unterschiede lagen nicht vor (Tab. 4).

Tab. 4: Body-Mass-Index (BMI) der Patienten (präoperativ).

	Anzahl	BMI der Patienten in kg/m²				
		Mittelwert	SD	Median	Minimum	Maximum
Männlich	107	25,0*	3,9	24,8	16,3	36,8
Weiblich	20	23,6*	6,0	23,7	15,8	39,1
Gesamt	127	24,8	4,3	24,8	15,8	39,1

SD = Standardabweichung
*nicht signifikant: p=0,192 (T-Test)

Fast die Hälfte der Patienten (46,5 %) wies gemäß BMI-Einteilung ein normales Gewicht auf (BMI 18,5 bis 24,9 kg/m²). Übergewicht (BMI 25 bis 29,9 kg/m²) lag bei 37 % vor. Der Anteil der Patienten mit Adipositas betrug 10,3 % (Grad I und II). Eine 3.-gradige Adipositas lag in keinem Fall vor. 6,3 % der Patienten waren untergewichtig (Abb. 9).

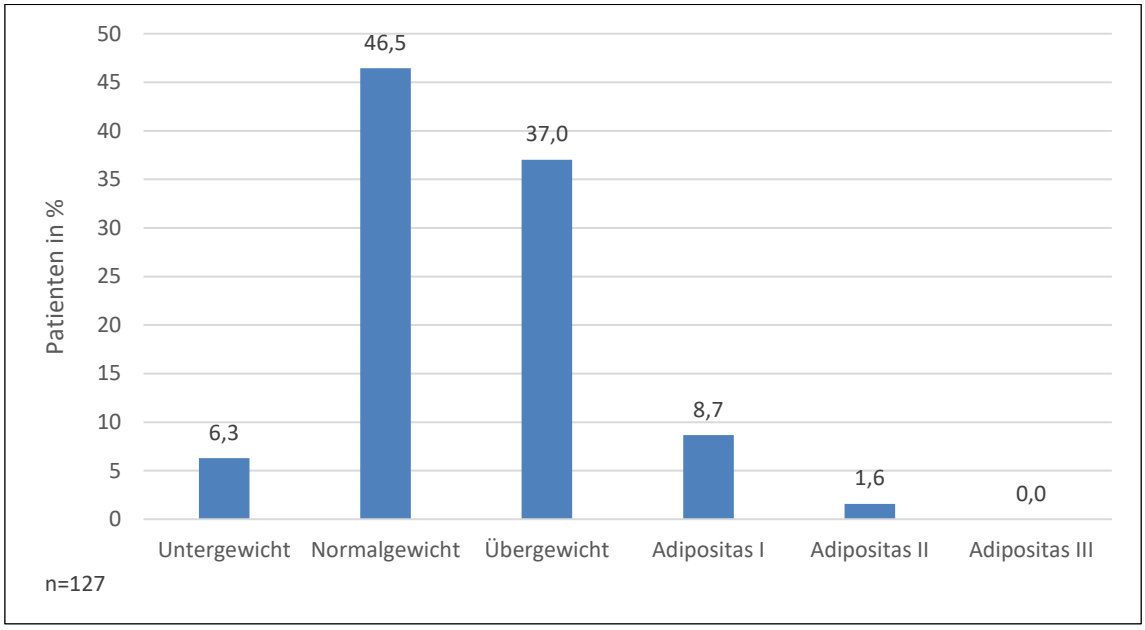


Abb. 9: Einteilung der Patienten in BMI-Gruppen.

Untergewicht < 18,5 kg/m²; Normalgewicht 18,5-24,9 kg/m²; Übergewicht 25-29,9 kg/m²;
Adipositas: Grad I 30-34,9 kg/m²; Grad II 35-39,9 kg/m²; Grad III ≥ 40 kg/m².

3.1.3 Hämoglobin (Hb-Werte)

Die präoperativen Hb-Werte lagen im Mittel bei 12,3±1,8 mg/dl. Die weiblichen Patienten wiesen hierbei signifikant geringere Werte auf, als die männlichen (11,2±1,5 vs. 12,5±1,8 mg/dl; p=0,003) (Tab. 5).

Tab. 5: Hämoglobin (Hb) der Patienten (präoperativ).

	Anzahl	Hb der Patienten in mg/dl				
		Mittelwert	SD	Median	Minimum	Maximum
Männlich	107	12,5*	1,8	12,6	7,9	18,2
Weiblich	20	11,2*	1,5	11,0	8,8	14,3
Gesamt	127	12,3	1,8	12,3	7,9	18,2

SD = Standardabweichung
*p=0,003 (T-Test)

Bei gut der Hälfte der Patienten (54,3 %) lagen die Hb-Werte mit mehr als 12 mg/dl in einem Bereich, der dem Normalbefund oder allenfalls einer leichten Anämie entsprach. Bei etwa einem Drittel (32,3 %) konnte eine mäßige, bei den übrigen Patienten (13,4 %) eine eindeutige oder ausgeprägtere Anämie festgestellt werden (Abb. 10).

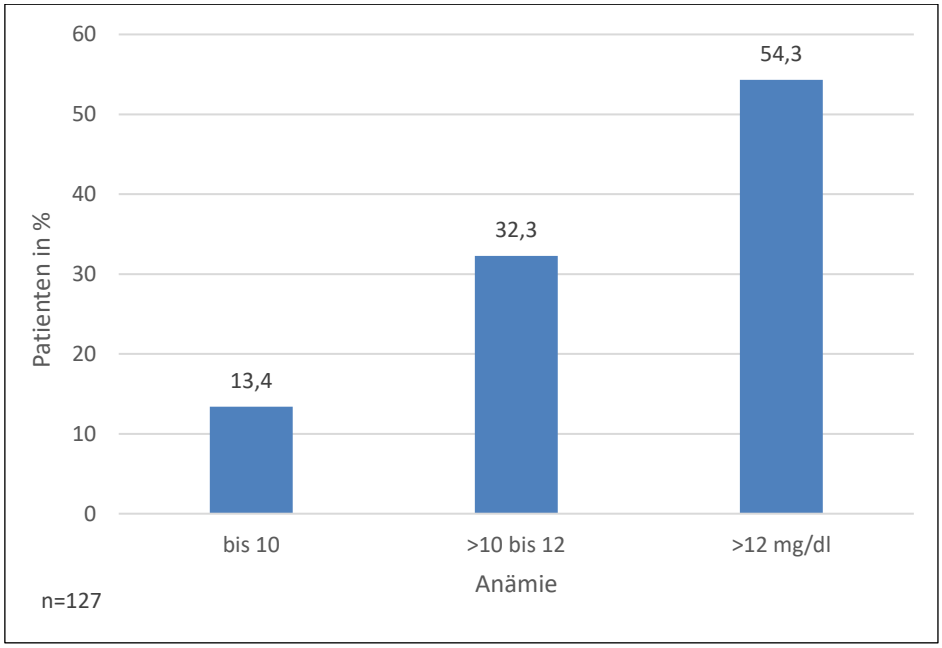


Abb. 10: Hb-Werte in Anämie-Gruppen.

Hb bis 10 mg/dl = eindeutige/ausgeprägte Anämie; Hb 10-12 mg/dl = mäßige Anämie;
Hb > 12 mg/dl = Normalbefund oder allenfalls leichte Anämie.

3.1.4 Nierenfunktion (GFR)

Die Nierenfunktion wurde anhand der glomerulären Filtrationsrate (GFR) bestimmt. Allerdings lagen hierbei nur für 42 der 127 Patienten konkrete Werte vor. Bei den übrigen 85 fand sich lediglich die Angabe, dass die GFR größer als 60 ml/min war.

Der Durchschnittswert der 42 Patienten mit konkreten Werten lag bei 65,5±17,3 ml/min (Median: 59,1 ml/min; Spanne: 40,0 bis 131,3 ml/min).

Für die Gesamtgruppe ergab sich folgendes Bild: 17,3 % der Patienten wiesen eine GFR von maximal 60 ml/min auf (definitive chron. Niereninsuffizienz). Bei den Übrigen 82,7 % lag die GFR oberhalb von 60 ml/min.

In der folgenden Säulengrafik ist die Verteilung in drei Gruppen dargestellt. Zwei Drittel der Patienten wiesen eine GFR zwischen 60 und 70 ml/min auf (Abb.11).

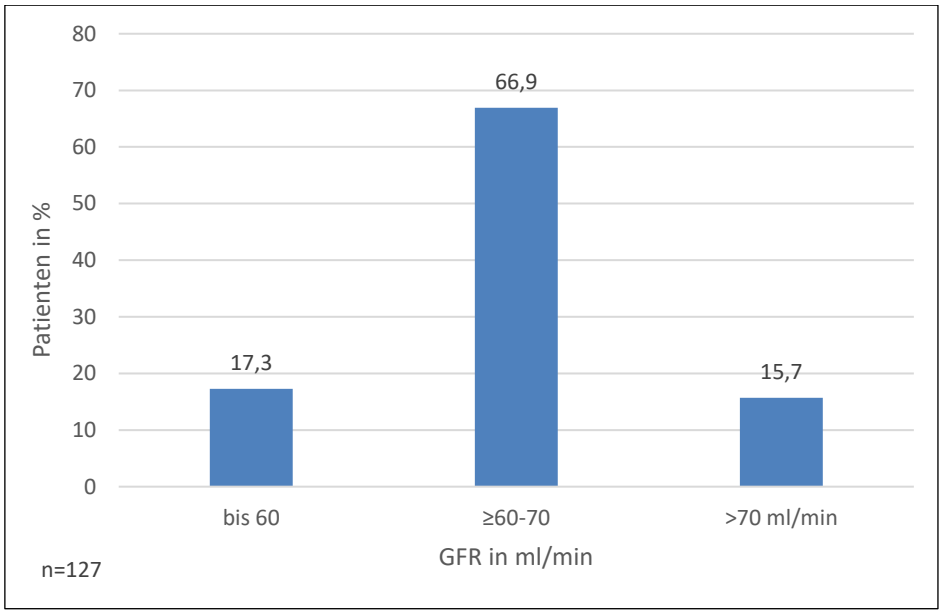


Abb. 11: Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) in 3 Gruppen.

3.1.5 Co-Morbiditäten

In der Gesamtgruppe der 127 Patienten waren präoperativ in unterschiedlichem Ausmaß Co-Morbiditäten wie KHK (koronare Herzkrankheit), Herz-, Nieren- oder Leberinsuffizienz dokumentiert worden. Bei etwa der Hälfte (49,6 %) wurde keine dieser Entitäten beschrieben, bei etwa einem Drittel (33,9 %) lag eine dieser Co-Morbiditäten vor, bei 14,2 % der Patienten waren es zwei. Signifikante geschlechtsspezifische Unterschiede konnten nicht festgestellt werden (Tab. 6).

Tab. 6: Anzahl der präoperativen Co-Morbiditäten.

Anzahl Co-Morbiditäten	Weibliche Patienten (n=20)		Männliche Patienten (n=107)		Gesamtgruppe (n=127)	
	n	%	n	%	n	%
0	9	45,0	54	50,5	63	49,6
1	7	35,0	36	33,6	43	33,9
2	4	20,0	14	13,1	18	14,2
3	0	0,0	2	1,9	2	1,6
4	0	0,0	1	0,9	1	0,8

Keine geschlechtsspezifischen Unterschiede: p=0,871 (Chi-Quadrat-Test nach Pearson).

Zusätzlich zur Anzahl der obigen Co-Morbiditäten wurde auch ermittelt, wie oft eine chronische Lungenerkrankung im Sinne einer COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disorder) dokumentiert worden war. Hierbei zeigte sich, dass eine COPD bei 13,4 % der Patienten (n=17 von 127) vorlag.

3.2 Tumor

3.2.1 Histologie

In der überwiegenden Zahl der Fälle handelte es sich beim Tumor histologisch um ein Adenokarzinom (62,2 %). Das Plattenepithelkarzinom war mit einem Anteil von 37,8 % etwas seltener.

Das Adenokarzinom wurde bei den männlichen Patienten häufiger beobachtet (60,7 vs. 40,0 %); das Plattenepithelkarzinom hingegen dominierte bei den Frauen (60,0 vs. 33,6 %). Die Unterschiede zwischen den Geschlechtern erreichten allerdings mit p=0,065 nur eine tendenzielle Signifikanz (Tab. 7).

Tab. 7: Histologischer Tumorbefund.

Histologie	Weibliche Patienten (n=20)		Männliche Patienten (n=107)		Gesamtgruppe (n=127)	
	n	%	n	%	n	%
ADCA	8	40,0	71	66,3	79	62,2
PECA	12	60,0	36	33,6	48	37,8

Tendenzielle geschlechtsspezifischen Unterschiede: p=0,065 (Chi-Quadrat-Test nach Pearson).
ADCA = Adenokarzinom; PECA = Plattenepithelkarzinom.

3.2.2 Lokalisation

Bei den meisten Patienten war das Karzinom im unteren Drittel der Speiseröhre lokalisiert (70,3 %), wobei es sich in 6,3 % dieser Fälle um Tumore im Bereich des gastro-ösophagealen Überganges handelte. Das proximale Drittel war nur vereinzelt betroffen (Abb.12).

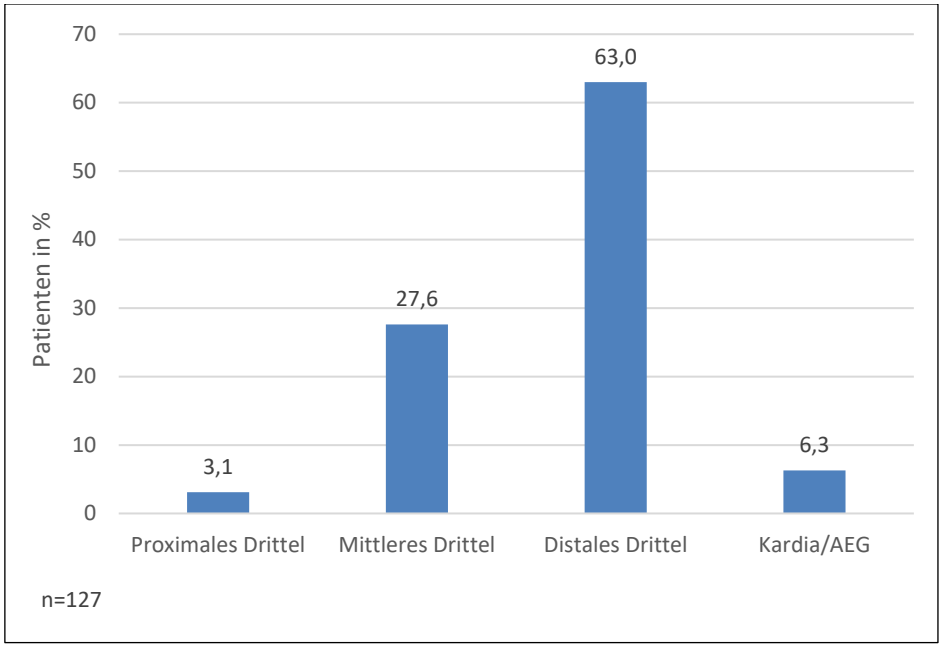


Abb. 12: Lokalisation des Tumors.

AEG = Adenokarzinom des gastro-ösophagealen Überganges.

Bei den Tumoren im proximalen Drittel handelte es sich ausschließlich um Plattenepithelkarzinome (n=4). Im mittleren Abschnitt des Ösophagus fanden sich 24 Plattenepithel- und 11 Adenokarzinome. Im distalen Drittel sowie im gastro-ösophagealen Übergang dominerten mit n=62 die Adenokarzinome, gefolgt von den Plattenepithelkarzinomen mit n=20 Fällen (bei 8 der 62 Adenokarzinome handelte es sich um AEGs).

3.2.3 Tumorstadium (T)

In der folgenden Tabelle ist das Tumorstadium T (TNM-System) für die klinische sowie die pathologische Befunderhebung dargestellt. Die klinische Einschätzung ließ hierbei ein scheinbar deutlich ungünstigeres Ergebnis erkennen als der später erhobene pathologische Befund. Während beispielsweise kein einziger Patient klinisch mit cT0 beurteilt worden war, lag diese Rate hinsichtlich der pathologischen Begutachtung (pT0) bei 34,6 %. Ähnliches galt auch für T1. Umgekehrt wiesen klinisch deutlich mehr Patienten ein T3-Stadium auf, als dies für die pathologische Befundung der Fall war (64,6 vs. 24,4 %). Zu

berücksichtigen ist bei dieser Betrachtung allerdings, dass bei den meisten Patienten (83,5 %) nach Erhebung des klinischen Befundes eine neoadjuvante Therapie durchgeführt worden war, die einen positiven Einfluss auf den später erhobenen pathologischen Befund hatte (Tab. 8).

Tab. 8: Tumorstadium (T) nach TNM-System (klinisch und pathologisch).

T-Stadium	Klinisch (c)		Pathologisch (p)	
	n	%	n	%
T0	0	0,0	44	34,6
T1	9	7,1	27	21,3
T2	28	22,0	23	18,1
T3	82	64,6	31	24,4
T4	2	1,6	1	0,8
Tx	6	4,7	1	0,8

Tx = nicht beurteilbar.

In der folgenden Tabelle ist das pathologische T-Stadium (als Goldstandard) den klinischen Befunden gegenübergestellt, um die Übereinstimmungen aufzeigen zu können. Die größte Übereinstimmung fand sich hinsichtlich T3, das klinisch in 83,9 % der Fälle korrekt ermittelt worden war. Die Stadien T1 und T2 hingegen wurden in den meisten Fällen klinisch zu hoch eingestuft. Wiederum ist allerdings zu berücksichtigen, dass vor Erhebung des pathologischen Befundes bei den meisten Patienten eine neoadjuvante Therapie stattfand (Tab. 9).

Tab. 9: Übereinstimmung zwischen pathologischem und initialem klinischem T-Stadium.

T-Stadium pathologisch	T-Stadium klinisch (%)					
	cT0	cT1	cT2	cT3	cT4	cTx
pT0 (n=44)	**0,0**	6,8	18,2	70,5	2,3	2,3
pT1 (n=27)	0,0	**14,8**	33,3	44,4	3,7	3,7
pT2 (n=23)	0,0	4,3	**34,8**	52,2	0,0	8,7
pT3 (n=31)	0,0	3,2	9,7	**83,9**	0,0	3,2
pT4 (n=1)	0,0	0,0	0,0	100	**0,0**	0,0
pTx (n=1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	**100**

Um den Einfluss des Effektes der neoadjuvanten Therapie auf das Ergebnis des pathologischen Befundes beurteilen zu können, sind im Folgenden die beiden obigen Auswertungen noch einmal dargestellt, allerdings ohne jene Patienten, die eine neoadjuvante Therapie erhalten hatten (n=21). Die Übereinstimmung zwischen klinischem und pathologischem Befund ist nunmehr größer, wobei aber nach wie vor Abweichungen vorhanden sind (Tab. 10 und Tab. 11).

Tab. 10: Tumorstadium (T) nach TNM-System (nur Pat. ohne neoadjuvante Therapie).

T-Stadium	Klinisch (c)		Pathologisch (p)	
	n	%	n	%
T0	0	0,0	2	9,5
T1	8	38,1	8	38,1
T2	8	38,1	3	14,3
T3	4	19,0	7	33,3
T4	0	0,0	0	0,0
Tx	1	4,8	1	4,8

Tx = nicht beurteilbar.

Tab. 11: Übereinstimmung zwischen pathologischem und klinischem T-Stadium (nur Pat. ohne neoadjuvante Therapie).

T-Stadium pathologisch	T-Stadium klinisch (%)					
	cT0	cT1	cT2	cT3	cT4	cTx
pT0 (n=2)	**0,0**	100	0,0	0,0	0,0	0,0
pT1 (n=8)	0,0	**50,0**	50,0	0,0	0,0	0,0
pT2 (n=3)	0,0	33,3	**66,7**	0,0	0,0	0,0
pT3 (n=7)	0,0	14,3	28,6	**57,1**	0,0	0,0
pT4 (n=0)	-	-	-	-	-	-
pTx (n=1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	**100**

3.2.4 Lymphknotenstadium (N)

Auch das Lymphknotenstadium (N) ließ keine gute Übereinstimmung zwischen pathologischem (Goldstandard) und klinischem Befund erkennen. Pathologisch wiesen fast drei Viertel der Patienten (73,8 %) einen negativen N-Status auf (pN0). Klinisch hingegen war dies bei lediglich 16,7 % der Fall (Cave! Neooadjuvante Therapie vor Erhebung des pathologischen Befundes) (Tab. 12).

Tab. 12: Lymphknotenstadium (N) nach TNM-System (klinisch und pathologisch).

N-Stadium	Klinisch (c)		Pathologisch (p)	
	n	%	n	%
N0	21	16,7	93	73,8
N1	67	53,2	22	17,5
N2	4	3,2	5	4,0
N3	2	1,6	5	4,0
N3+	22	17,5	0	0,0
Nx	10	7,9	1	0,8

Nx = nicht beurteilbar; Daten von je einem Pat. fehlend (n=1 klinisch; n=1 pathologisch).

Das obige Ergebnis spiegelte sich auch im direkten Vergleich zwischen dem pathologischen N-Stadium (als Goldstandard) und dem klinischen Befund wider. Die größte Übereinstimmung zeigte sich beim N1-Stadium, wobei von den n=22 pN1-Fällen 59,1 % (n=13) auch klinisch ein N1-Stadium aufgewiesen hatten. (Cave! Neooadjuvante Therapie vor Erhebung des pathologischen Befundes) (Tab. 13).

Tab. 13: Übereinstimmung zwischen pathologischem und klinischem N-Stadium.

N-Stadium pathologisch	N-Stadium klinisch (%)					
	cN0	**cN1**	**cN2**	**cN3**	**cN4**	**cNx**
pN0 (n=93)	**19,6**	50,1	3,3	1,1	17,4	7,6
pN1 (n=22)	9,1	**59,1**	0,0	4,5	18,2	9,1
pN2 (n=5)	20,0	20,0	**20,0**	40,0	0,0	0,0
pN3 (n=5)	0,0	0,0	0,0	**0,0**	0,0	0,0
pN3+ (n=0)	0,0	0,0	0,0	0,0	**0,0**	0,0
pNx (n=1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	**100**

Um den Einfluss des Effektes der neoadjuvanten Therapie auf das Ergebnis des pathologischen Befundes beurteilen zu können, sind im Folgenden wiederum die beiden obigen Auswertungen noch einmal dargestellt, allerdings ohne jene Patienten, die eine neoadjuvante Therapie erhalten hatten (n=21). Die Übereinstimmung zwischen klinischem und pathologischem Befund ist nunmehr größer, wobei aber nach wie vor Abweichungen vorhanden sind (Tab. 14 und Tab. 15).

Tab. 14: Lymphknotenstadium (N) nach TNM-System (nur Pat. ohne neoadj. Thx).

N-Stadium	Klinisch (c)		Pathologisch (p)	
	n	%	n	%
N0	10	50,0	11	52,4
N1	5	25,0	8	38,1
N2	0	0,0	1	4,8
N3	0	0,0	0	0,0
N3+	2	10,0	0	0,0
Nx	3	15,0	1	4,8

Nx = nicht beurteilbar; Daten von einem Pat. fehlend (n=1 klinisch).

Tab. 15: Übereinstimmung zwischen pathologischem und klinischem N-Stadium (nur Pat. ohne neoadjuvante Therapie).

N-Stadium pathologisch	N-Stadium klinisch (%)					
	cN0	cN1	cN2	cN3	cN4	cNx
pN0 (n=11)	**70,0**	10,0	0,0	0,0	0,0	20,0
pN1 (n=8)	25,0	**50,0**	0,0	0,0	25,0	0,0
pN2 (n=1)	100	0,0	**0,0**	0,0	0,0	0,0
pN3 (n=0)	-	-	-	-	-	-
pN3+ (n=0)	-	-	-	-	-	-
pNx (n=1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	**100**

3.3 Operation

3.3.1 Art des operativen Eingriffes

Der operative Zugang erfolgte in den meisten Fällen auf abdominal-transthorakalem Weg (63,8 %). Die übrigen Verfahren spielte eine vergleichsweise untergeordnete Rolle. Bei etwa einem Viertel der Patienten (27,5 %) wurde der Eingriff 2-zeitig durchgeführt (Abb. 13).

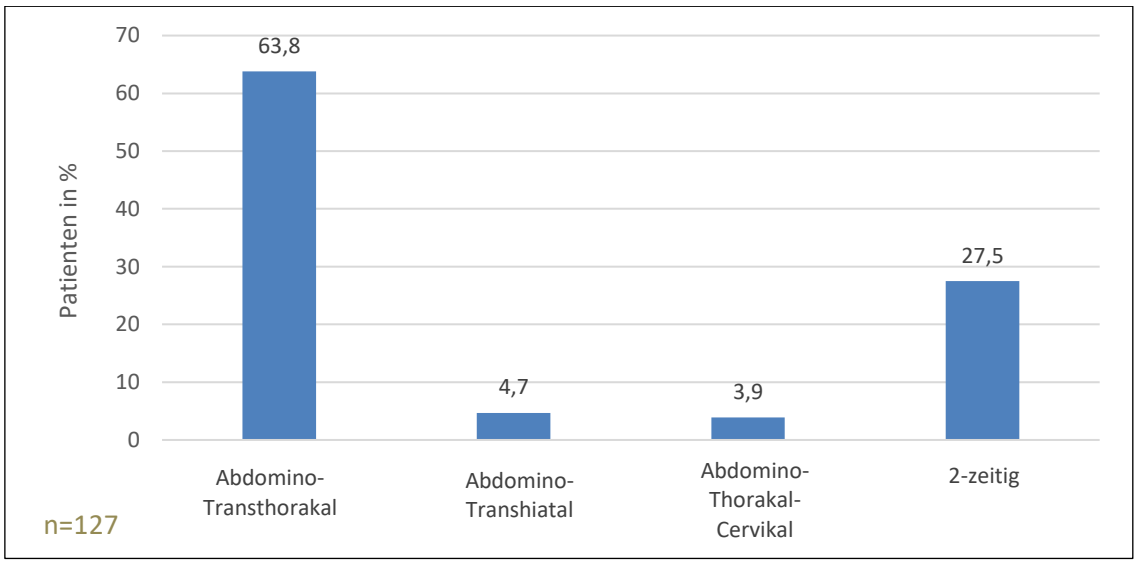


Abb. 13: OP-Verfahren (operativer Zugangsweg).

2-zeitig: n=25 (19,7 %) Magenschlauch); n=4 (3,1 %) Koloninterponat; n=6 (4,7 %) Transthorakale Resektion.

3.3.2 OP-Dauer

Die durchschnittliche Dauer des operativen Eingriffs betrug 318±87 Minuten, bei einer maximalen OP-Dauer von fast 10 Stunden. Bei männlichen Patienten dauerte die OP im Mittel deutlich über eine Stunde länger als bei den weiblichen (330±85 vs. 253±66 Minuten; $p<0,001$) (Tab. 16).

Tab. 16: Dauer des operativen Eingriffs.

	Anzahl	OP-Dauer in Minuten				
		Mittelwert	SD	Median	Minimum	Maximum
Männlich	107	330*	85	335	104	595
Weiblich	20	253*	66	230	166	385
Gesamt	127	318	87	330	104	595

SD = Standardabweichung
*p<0,001 (Mann-Whitney-Test)

Die Einteilung der OP-Dauer in vier Gruppen (bis 4 h, 4 bis 5 h, 5 bis 6 h und mehr als 6 h) erbrachte in etwa gleich große Patientenanteile, wobei jene Gruppe mit 29,1 % den größten Anteil stellte, deren OP-Dauer am längsten war (über 6 Stunden) (Abb.14).

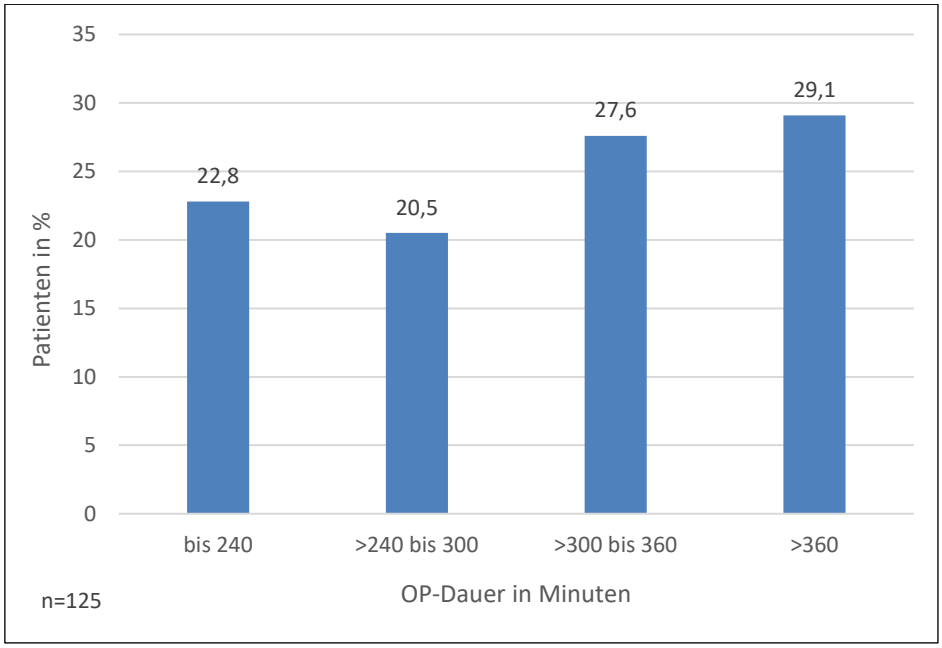


Abb. 14: Prozentuale Patientenanteile in Abhängigkeit von der OP-Dauer.

3.3.3 Postoperative Beatmungsdauer

Die mediane postoperative Beatmungsdauer lag bei 10,0±7,3 Stunden. Geschlechtsspezifische Unterschiede konnten nicht festgestellt werden (Tab. 17).

Tab. 17: Dauer der postoperativen Beatmung.

	Anzahl	Beatmungsdauer in Stunden				
		Mittelwert	SD	Median	Minimum	Maximum
Männlich	105	13,6*	14,1	10,5	4,0	121,0
Weiblich	20	12,5*	15,8	7,0	3,5	75,0
Gesamt	125	13,5	14,3	10,0	3,5	121,0

SD = Standardabweichung; n=2 bei den männlichen Pat. fehlend
*nicht signifikant: p=0,106 (Mann-Whitney-Test)

3.3.4 Weitere Maßnahmen

Bei den meisten Patienten wurde präoperativ eine Ernährungssonde angelegt; bei 41,7 % eine laparoskopische Jejunostomie (PLJ) und bei 28,3 % eine laparoskopische Gastrostomie (28,3 %). Etwa ein Drittel der Patienten konnte ohne Sonde versorgt werden (Abb.15).

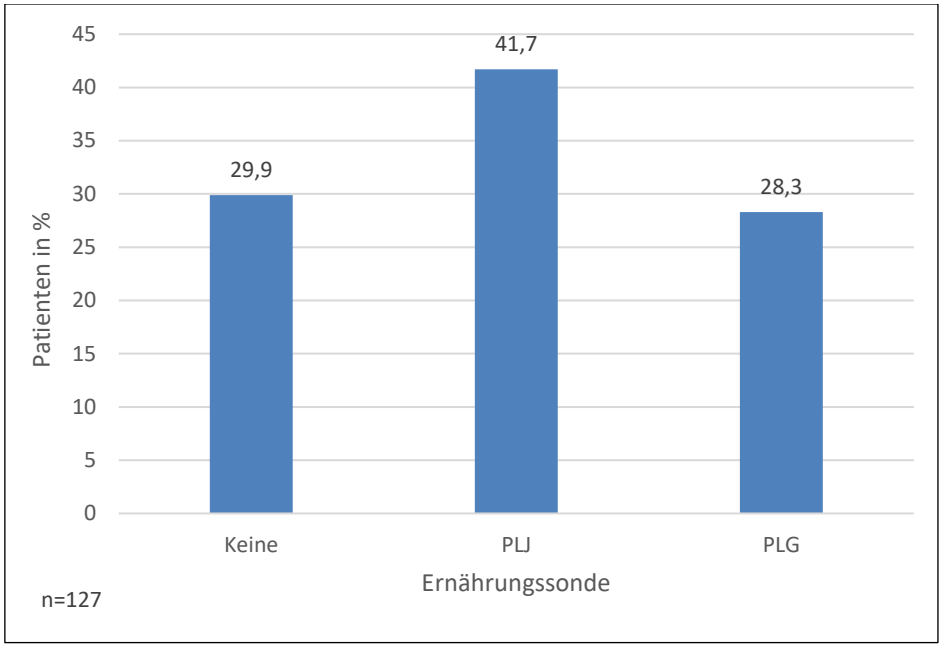


Abb.15: Laparoskopisch platzierte Ernährungssonden.

PLJ = Laparoskopische Jejunostomie-Anlage; PLG = Laparoskopische Gastrostomie-Anlage.

3.3.5 Neoadjuvante Therapie

Bei den meisten Patienten wurde außerdem eine neoadjuvante Therapie durchgeführt; in drei Viertel der Fälle (74,8 %) eine kombinierte Radio-Chemotherapie und in 8,7 % der Fälle eine reine Chemotherapie (Abb.).

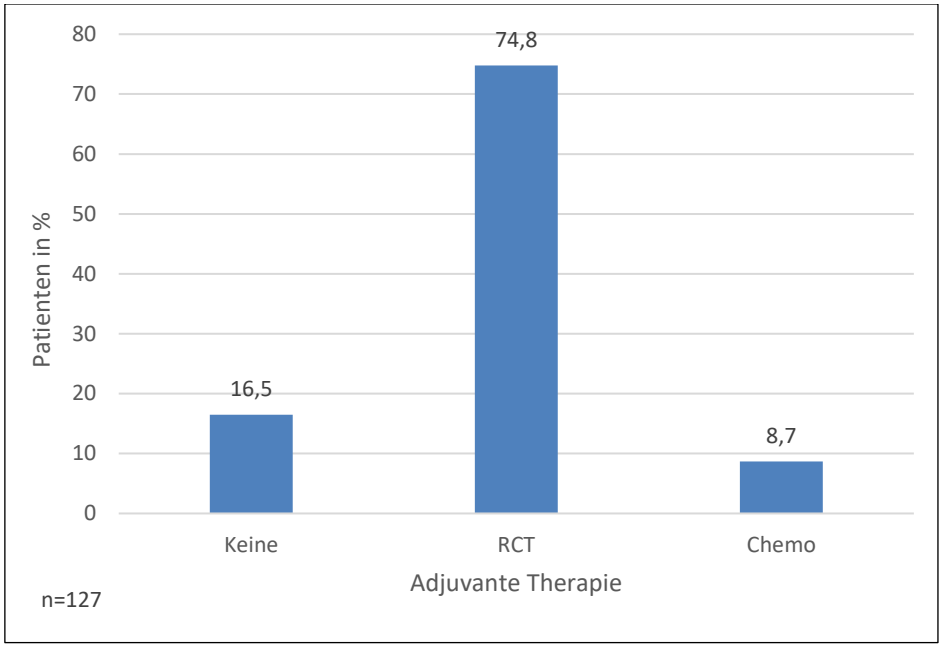


Abb. 16: Neoadjuvante Therapie.

RCT = Radio-Chemotherapie; Chemo = Chemotherapie.

In den folgenden beiden Tabellen ist der Anteil der neoadjuvant behandelten Patienten (RTC oder CT) in Abhängigkeit vom pathologischen T- bzw. N-Stadium dargestellt (Tab. 18 und Tab. 19).

Tab. 18: Anteil der neoadjuvant behandelten Patienten in Abhängigkeit vom pathologischen T-Stadium (pT).

	Keine		RTC		Chemo		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%	n	%
pT0	2	4,5	41	93,2	1	2,3	44	100
pT1	8	29,6	18	66,7	1	3,7	27	100
pT2	3	13,0	17	73,9	9	13,0	23	100
pT3	7	22,6	19	61,3	5	16,1	31	100
pT4	0	0,0	0	0,0	1	100	1	100
pTx	1	100	0	0,0	0	0,0	1	100

Tab. 19: Anteil der neoadjuvant behandelten Patienten in Abhängigkeit vom pathologischen N-Stadium (pN).

	Keine		RTC		Chemo		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%	n	%
pN0	11	11,8	74	79,6	8	8,6	93	100
pN1	8	36,4	14	63,9	0	0,0	22	100
pN2	1	20,0	6	60,0	1	20,0	5	100
pN3	0	0,0	3	60,0	2	40,0	5	100
pTx	1	100	0	0,0	0	0,0	0	100

3.3.6 Anastomoseninsuffizienz und Komplikationen

Bei 104 der 127 Patienten (81,9 %) konnte der Eingriff erfolgreich durchgeführt werden. Bei den übrigen 23 Patienten (18,1 %) zeigte sich eine Anastomoseninsuffizienz und es waren Maßnahmen erforderlich wie im Folgenden aufgeführt:

- Stent (n=8; 6,3 %)
- Over the scope clip (OTSC) (n=5; 3,9%)
- Bougierung (n=4; 3,1 %)
- Totale parenterale Ernährung (n=3; 2,4 %)
- Endosponge (n=1; 0,8%)
- Sonstige (n=2; 1,6 %)

*Die Anastomosen-Insuffizienz wurde in 5 Fällen mittels OTSC (Over-The-Scope-Clip; 2 x plus Stent) und in einem Fall mittels Endosponge behandelt.

Bei fünf Patienten (3,9 %) trat im postoperativen Verlauf eine Chylusfistel auf. Eine Recurrens-Parese als weitere postoperative Komplikation wurde bei 12 der 127 Patienten (9,5 %) beobachtet. Bemerkenswert war, dass 11 der 12 Paresen bei den männlichen Patienten aufgetreten waren (5,0 % bei den Frauen und 10,3% bei den Männern; p=0,403; Chi-Quadrat-Test, exakter Test nach Fischer).

39 der 127 Patienten (30,7 %) entwickelten im postoperativen Verlauf eine Pneumonie.

Die 30-Tages-Mortalität lag bei 7,1 % (n=9).

Zur 1-Jahres-Überlebensrate lagen nur begrenzte Daten vor. In etwa der Hälfte der Fälle (50,4 %) war diese Frage nicht zu beantworten, da zum 1-Jahres-Überlebensstatus keine Angaben vorlagen. Etwa 11,8 % der Patienten waren definitiv verstorben, die übrigen 37,8 % lebten nach einem Jahr noch.

Lässt man die unklaren Fälle außer Acht, so ergab sich eine 1-Jahres-Überlebensrate von 76,2 %.

3.3.7 Krankenhausaufenthalt (Dauer)

Die mediane Aufenthaltsdauer im Krankenhaus lag bei 25,0±18,5 Tagen. Ein signifikanter geschlechtsspezifischer Unterschied konnte nicht festgestellt werden (Tab. 20).

Tab. 20: Dauer des Krankenhausaufenthalts.

	Anzahl	Krankenhausaufenthalt in Tagen				
		Mittelwert	SD	Median	Minimum	Maximum
Männlich	107	34,1*	33,2	23,0	10	258
Weiblich	20	37,5*	26,6	29,5	13	121
Gesamt	127	34,6	32,2	25,0	10	258

SD = Standardabweichung
*nicht signifikant: p=0,147 (Mann-Whitney-Test)

3.4 Pneumonie und mögliche Pneumonie-Einflussgrößen

3.4.1 Zusammenhang mit Geschlecht

Der Fokus dieser Studie war auf die Frage gerichtet, welche Faktoren möglicherweise einen Einfluss auf das Problem der Pneumonie haben könnten, die im Zusammenhang mit einer Ösophagektomie relativ häufig beobachtet werden kann. Zu diesem Zweck wurde

zunächst die Häufigkeit jener Infektionskomplikation bestimmt. Hierbei zeigte sich, dass bei fast einem Drittel der Patienten (30,7 %) eine postoperative Pneumonie aufgetreten war. Auffällig war hierbei, dass das Phänomen bei Männern gut doppelt so häufig zu beobachten war, wie bei den Frauen, wobei die statistische Signifikanz allerdings knapp verfehlt wurde (33,6 vs. 15,0 %; p=0,077) (Tab. 21).

Tab. 21: Postoperative Pneumonie in Abhängigkeit vom Geschlecht.

Pneumonie	Weibliche Patienten (n=20)		Männliche Patienten (n=107)		Gesamtgruppe (n=127)	
	n	%	n	%	n	%
ja	3	15,0*	36	33,6*	39	30,7
nein	17	85,0	71	66,4	88	69,3

*tendenziell signifikant: p=0,077 (Chi-Quadrat-Test; exakter Test nach Fischer).

3.4.2 Zusammenhang mit Patientenalter

Patienten, die im postoperativen Verlauf eine Pneumonie entwickelt hatten, wiesen ein signifikant höheres Alter auf, als pneumoniefreie Patienten (67,9±10,3 vs. 62,8±8,5 Jahre; p=0,002). Im Median waren die Pneumoniepatienten 7 Jahre älter (Tab. 22).

Tab. 22: Postoperative Pneumonie in Abhängigkeit vom Alter.

Pneumonie	Anzahl	Alter der Patienten in Jahren				
		Mittelwert	SD	Median	Minimum	Maximum
ja	39	67,9*	10,3	71,0	42	86
nein	88	62,8*	8,5	64,0	43	77

SD = Standardabweichung
*p=0,002 (Mann-Whitney-Test)

Das obige Ergebnis spiegelte sich auch bei Betrachtung der Altersdekaden wider. Während in der Altersgruppe der 71- bis 80-jährigen nahezu die Hälfte der Patienten eine Pneumonie entwickelt hatte, war dies in den jüngeren Dekaden nur in etwa 20 bis 30 %

der Fall. Bei den über 80-jährigen betrug die Pneumonierate sogar 100 %, bei allerdings nur n=2 Patienten in dieser Subgruppe (Abb. 17).

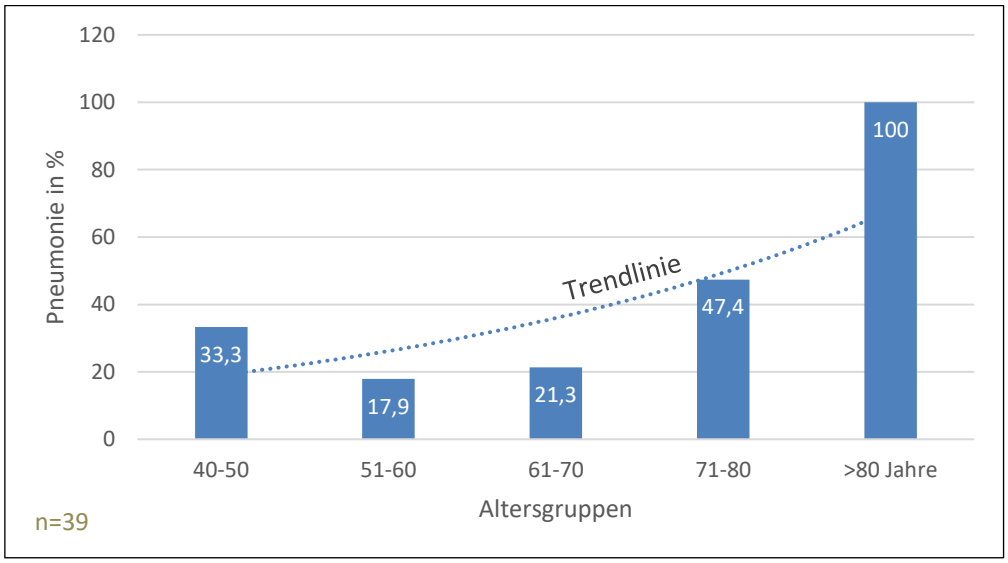


Abb. 17: Postoperative Pneumonie in Abhängigkeit von Altersdekaden.

p=0,009 (Chi-Quadrat-Test nach Pearson)

3.4.3 Zusammenhang mit BMI

Der Body-Mass-Index (BMI) hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Pneumonierate. Der mittlere BMI war bei den Pneumoniepatienten nur unwesentlich höher (Tab.23).

Tab. 23: Postoperative Pneumonie in Abhängigkeit vom BMI.

Pneumonie	Anzahl	BMI der Patienten in kg/m²				
		Mittelwert	SD	Median	Minimum	Maximum
ja	39	25,2*	4,3	24,9	17,6	36,8
nein	88	24,6*	4,4	24,8	15,8	39,1

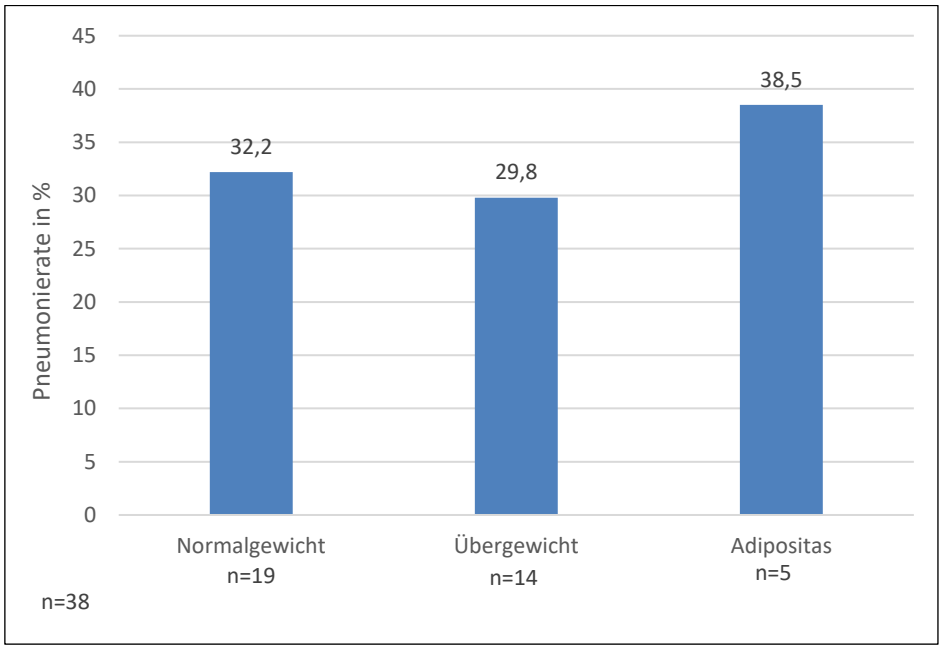
SD = Standardabweichung

*nicht signifikant: p=0,560 (Mann-Whitney-Test)

Auch bei Betrachtung der einzelnen Gewichts- bzw. BMI-Klassen (Normalgewicht, Übergewicht, Adipositas) ließen sich keine signifikanten Auffälligkeiten erkennen. Die Pneu-

monierate war zwar bei den Patienten mit Übergewicht etwas geringer als bei den Normalgewichtigen und den Adipösen, die Differenz blieb jedoch ohne statistische Signifikanz (Tab. 24).

Tab. 24: Postoperative Pneumonie in Abhängigkeit der Gewichtsklassen.



nicht signifikant: p=0,638 (Chi-Quadrat-Test nach Pearson)

3.4.4 Zusammenhang mit Hämoglobin (Hb)

Der Hämoglobinwert (Hb) hatte keinen erkennbaren Einfluss auf das Pneumonierisiko. Die mittleren Hb-Werte waren bei Patienten mit bzw. ohne Pneumonie auf nahezu identischem Niveau (Tab. 25).

Tab. 25: Postoperative Pneumonie in Abhängigkeit vom präoperativen Hb.

Pneumonie	Anzahl	Hb der Patienten in mg/dl				
		Mittelwert	SD	Median	Minimum	Maximum
ja	39	12,0*	1,8	11,9	7,9	16,1
nein	88	12,4*	1,8	12,5	8,7	18,2

SD = Standardabweichung
*nicht signifikant: p=0,333 (Mann-Whitney-Test)

Patienten mit einem normalen oder allenfalls leicht erniedrigten Hb (>12 mg/dl) wiesen eine Pneumonierate auf, die etwa 5 bis 6 Prozentpunkte niedriger lag, als bei den anämischen Patienten (Hb <12 mg/dl). Die Differenzen erreichten allerdings keine statistische Signifikanz (Abb. 18).

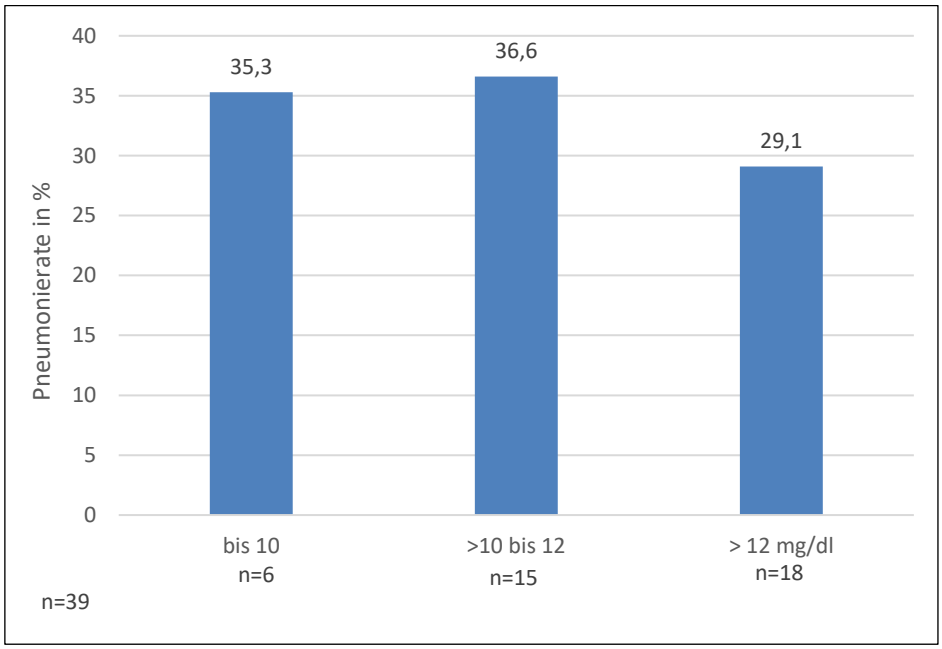


Abb. 18: Postoperative Pneumonie in Abhängigkeit vom Anämie-Grad.

nicht signifikant: p=0,466 (Chi-Quadrat-Test nach Pearson)

3.4.5 Zusammenhang mit Nierenfunktion (GFR)

Als Maß für die Nierenfunktion wurde die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) herangezogen. Im Hinblick auf die Pneumonierate zeigte sich, dass die 22 Patienten mit einer GFR <60 ml/min (eindeutige chron. Niereninsuffizienz) häufiger von der Infektion betroffen waren als die übrigen 105 Patienten; die Differenz blieb allerdings ohne statistische Signifikanz (40,9 vs. 28,6 %; p=0,186; Chi-Quadrat-Test, exakter Test nach Fischer).

Auch bei Einteilung der GFR in 3 Gruppen ([1] Niereninsuffizienz: GFR bis 60 ml/min; [2] grenzwertige Niereninsuffizienz: GFR 60 bis 70 ml/min; [3] Übrige: GFR > 70 ml/min) hatte sich kein richtungsweisender Befund ergeben. Vielmehr fand sich die höchste Pneumonierate nicht bei jenen Patienten mit eindeutiger Niereninsuffizienz, sondern vielmehr bei der Gruppe mit grenzwertigem Befund. Außerdem blieben wiederum die Unterschiede zwischen den Gruppen ohne statistische Signifikanz (Abb. 19).

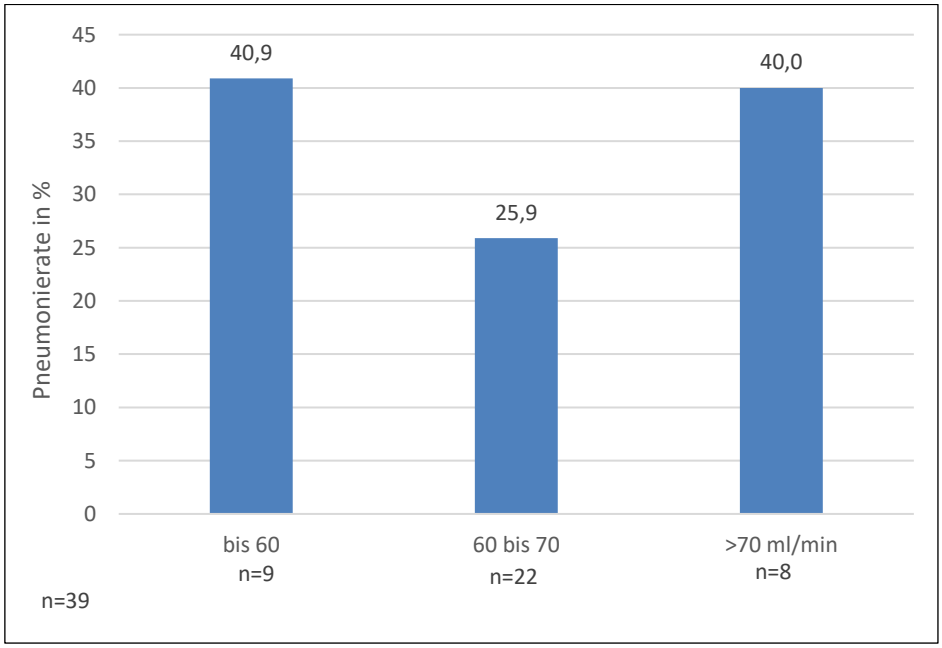


Abb. 19: Postoperative Pneumonie in Abhängigkeit der Niereninsuffizienz.

nicht signifikant: p=0,244 (Chi-Quadrat-Test nach Pearson)

3.4.6 Zusammenhang mit anderen Co-Morbiditäten

Ähnlich der Nierenfunktion hatten auch andere Co-Morbiditäten keinen sichtlichen Einfluss auf das Pneumonierisiko. Zwar war die Pneumonierate etwas geringer, wenn Co-Morbiditäten wie die KHK (koronare Herzkrankheit), Herz-, Nieren- oder Leberinsuffizienz *nicht* dokumentiert worden waren, der Unterschied zu Patienten mit einer oder mehrerer dieser Entitäten war jedoch statistisch nicht signifikant (28,6 vs. 32,8 %; p=0,373; Chi-Quadrat-Test, exakter Test nach Fischer).

3.4.7 Zusammenhang mit Tumor-Typ (Histologie)

Auch in Bezug auf die Art des Tumors konnte kein signifikanter Zusammenhang mit der Pneumonierate festgestellt werden. Die Infektionsrate war beim Adeno- und beim Plattenepithelkarzinom in etwa gleichermaßen groß (29,1 und 33,3 %; p=0,617). (Abb. 20).

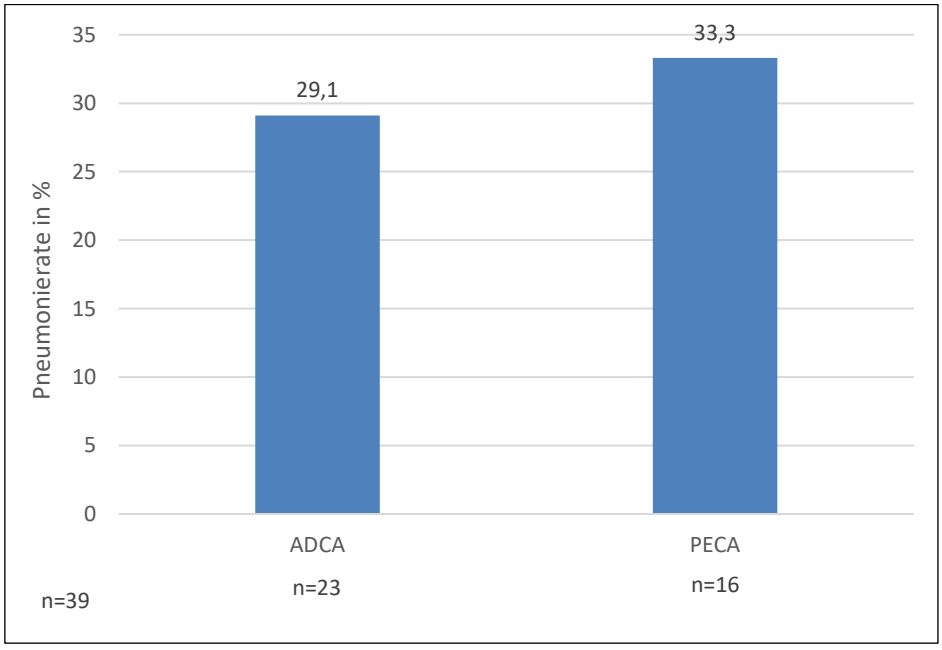


Abb. 20: Postoperative Pneumonie in Abhängigkeit vom Tumor-Typ.

ADCA = Adenokarzinom; PECA = Plattenepithelkarzinom;
nicht signifikant: p=0,617 (Chi-Quadrat-Test nach Pearson).

3.4.8 Zusammenhang mit Lokalisation des Tumors

Im Hinblick auf die Lokalisation des Ösophaguskarzinoms zeigte sich, dass distal gelegene Tumore das geringste Pneumonierisiko aufwiesen. Nur etwa ein Viertel der Patienten mit Tumoren im distalen Drittel hatten postoperativ eine Pneumonie entwickelt. Bezüglich der anderen Lokalisationen waren die Raten mit ca. 35 bis 50 % deutlich größer. Allerdings blieben auch hier wiederum die Unterschiede zwischen den Subgruppen ohne statistische Signifikanz (Abb. 21).

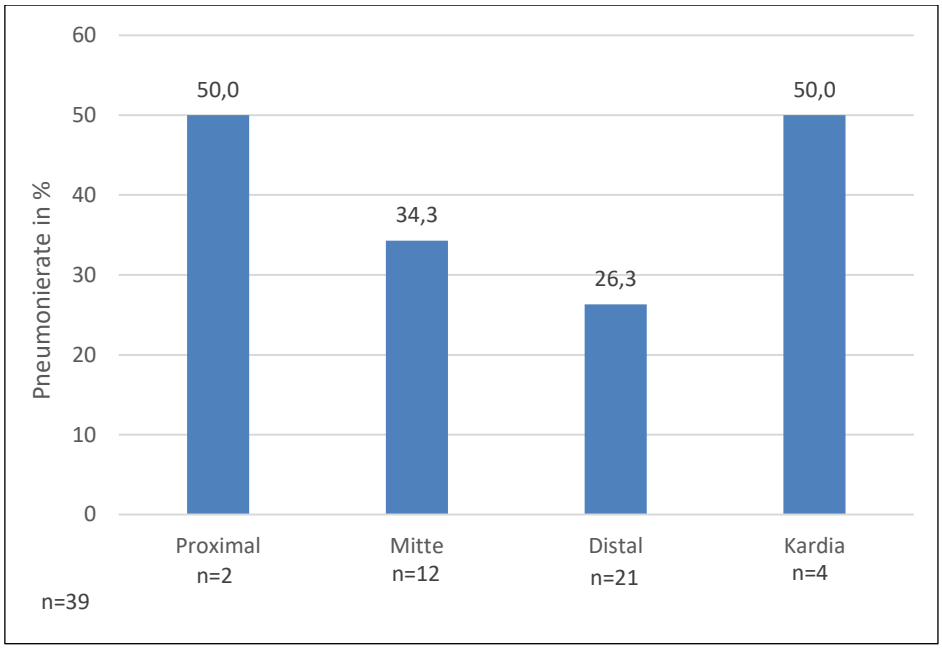


Abb. 21: Postoperative Pneumonie in Abhängigkeit der Tumorlokalisation.

Kardia = Tumore des gastro-ösophagealen Übergangs
nicht signifikant: p=0,383 (Chi-Quadrat-Test nach Pearson)

3.4.9 Zusammenhang mit T-Stadium (pT nach TNM-System)

Auch in Bezug auf das T-Stadium (pT gemäß TNM-System) konnte kein Zusammenhang mit der postoperativen Pneumonierate aufgezeigt werden. Höhere T-Stadien waren nicht mit einer höheren Infektionsrate assoziiert. Die scheinbar hohe Rate beim Stadium pT4 ist

irrelevant, da nur ein einzelner Patient in dieser Subgruppe vertreten war. Dasselbe gilt für pTx (Abb. 22).

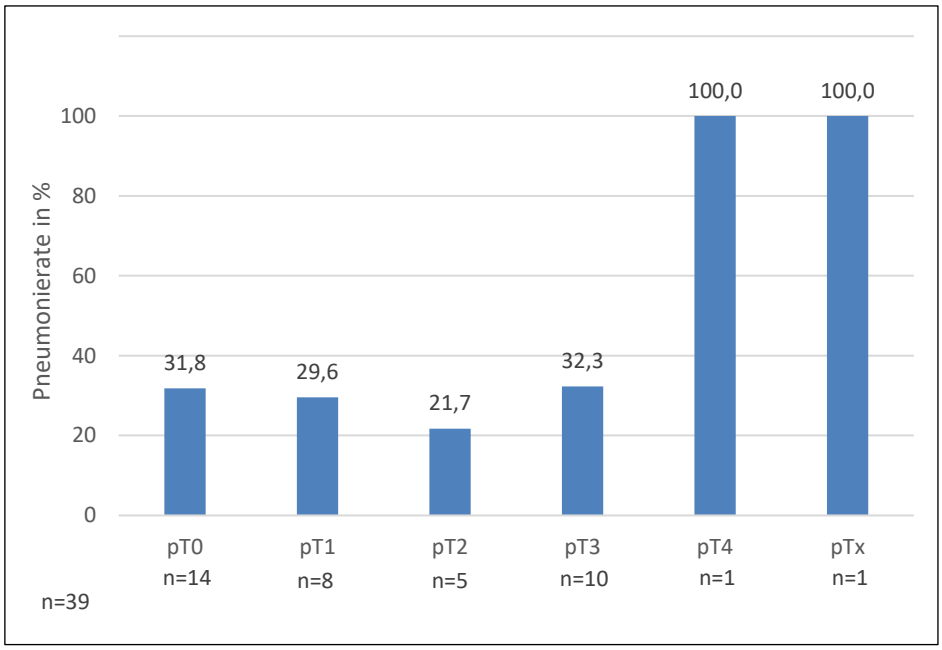


Abb. 22: Postoperative Pneumonie in Abhängigkeit vom T-Stadium (pT).
nicht signifikant: p=0,636 (Chi-Quadrat-Test nach Pearson)

3.4.10 Zusammenhang mit N-Stadium (pN nach TNM-System)

Bei Betrachtung der Pneumonie-Häufigkeit in Abhängigkeit vom Lymphknoten-Status (pN) fiel eine fallende Tendenz mit zunehmendem N-Stadium auf. Während Patienten mit den Stadien pN0 und pN1 noch Pneumonieraten von ca. 30 % aufwiesen, betrug diese bei Patienten mit pN2-Stadium lediglich noch 20 %. Von den insgesamt fünf Patienten mit Stadium pN3 wies sogar keiner eine Pneumonie auf. Trotz der zum Teil deutlichen Tendenz lag jedoch auch bei diesem Vergleich keine statistische Signifikanz vor (Abb. 23).

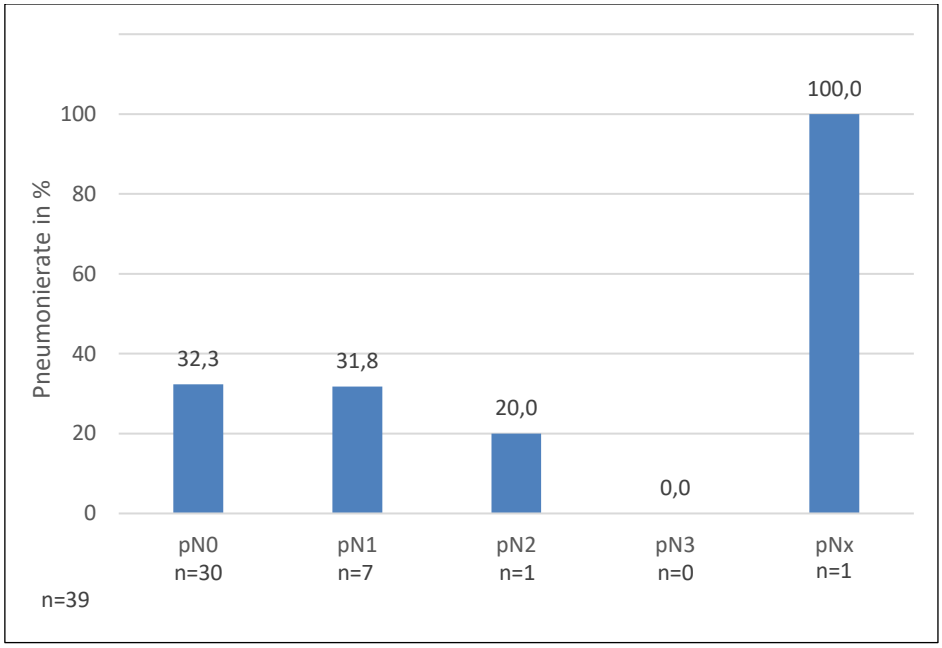


Abb. 23: Postoperative Pneumonie in Abhängigkeit vom N-Stadium (pN).

nicht signifikant: p=0,305 (Chi-Quadrat-Test nach Pearson)

Ein signifikanter Befund blieb hier auch dann aus, wenn die Patienten in nur zwei Gruppen eingeteilt wurden (pN0 vs. pN≥1). Die Pneumonierate betrug bei den pN0-Patienten 32,3 % und bei den N≥1-Patienten 28,1 % (p=0,421; Chi-Quadrat-Test, exakter Test nach Fischer).

3.4.11 Zusammenhang mit dem OP-Verfahren (Zugangsweg)

Der abdominothorakale Zugang war in dieser Studie die häufigste Operationsform. Es war gleichzeitig auch das Operationsverfahren mit der geringsten Pneumonierate. Von den insgesamt 81 Patienten dieser Subgruppe entwickelten 25,9 % (n=21) eine postoperative Pneumonie. Bei den anderen Verfahren (transhiatal etc.) lag die Rate mit fast 50 % deutlich höher. Ebenfalls höher lag die Rate bei 2-zeitigen Eingriffen (34,5 %). Trotz der größeren Unterschiede wurde jedoch auch bei diesem Vergleich die statistische Signifikanz nicht erreicht. Sofern man beim Vergleich allerdings die 29 Patienten mit 2-zeitiger OP unberücksichtigt ließ, erreichte der Unterschied zwischen den beiden verbleibenden

Gruppen immerhin noch tendenziell einen signifikanten Befund (25,9 vs. 47,1 %; p=0,077) (Abb. 24).

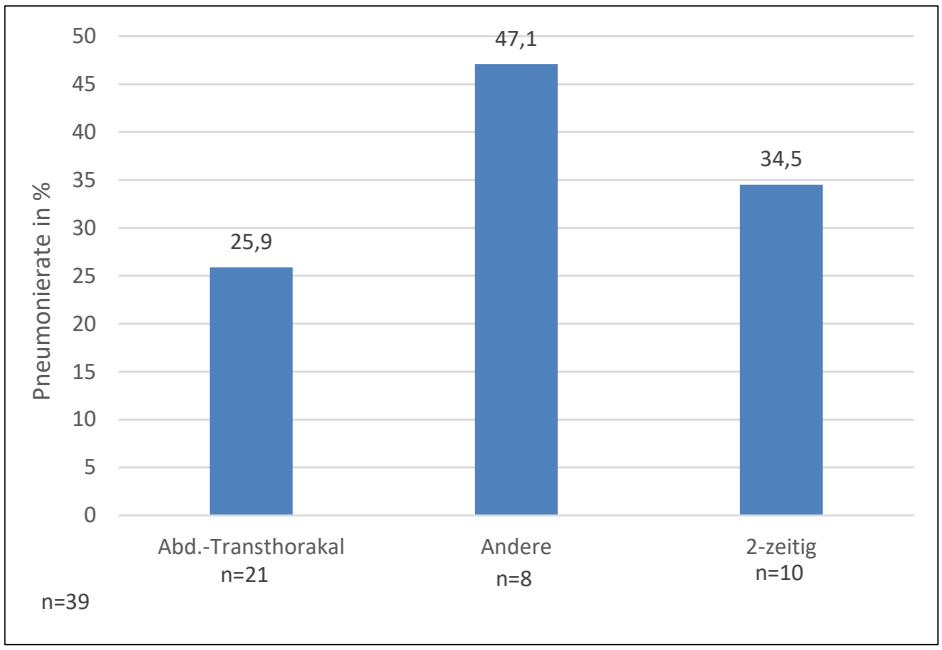


Abb. 24: Postoperative Pneumonie in Abhängigkeit vom OP-Verfahren.

Abd.-Transthorakal = Abdominal-Transthorakaler Zugang; Andere = alle anderen Zugangswege;
2-zeitig = 2-zeitiger Eingriff bei Pat. mit erhöhter Morbidität.
Alle 3 Gruppen: nicht signifikant: p=0,202 (Chi-Quadrat-Test nach Pearson)
Nur Gruppe 1 und 2 (ohne 2-zeitig): Tendenz: p=0,077 (Chi-Quadrat-Test, exakter Test nach Fischer)

In der folgenden Säulengrafik ist die Pneumonierate bei 1-zeitiger vs. 2-zeitiger dargestellt. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen konnte nicht festgestellt werden (Abb. 25).

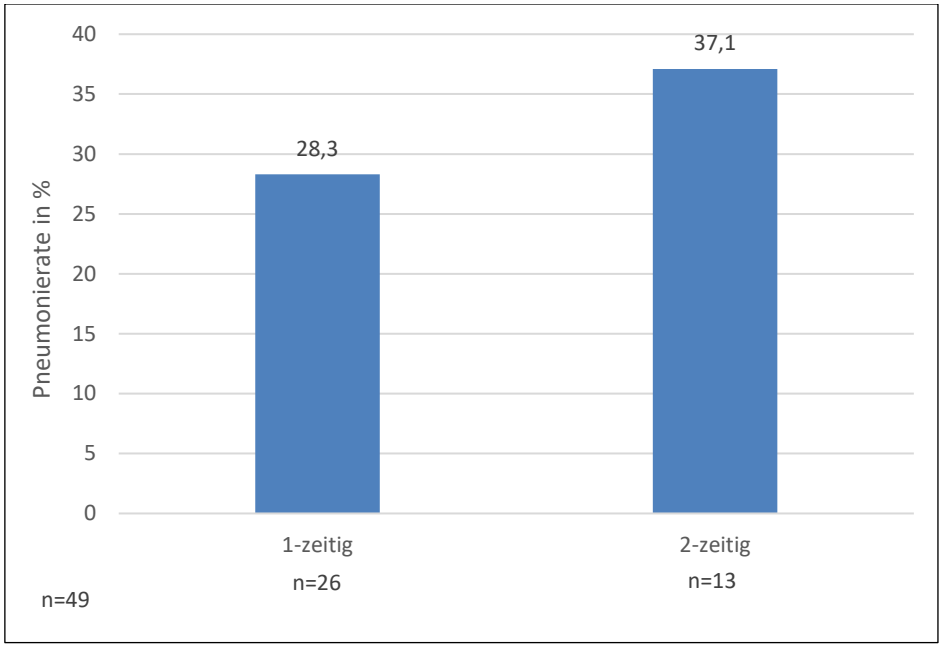


Abb. 25: Postoperative Pneumonie in Abhängigkeit vom OP-Verfahren (1-zeitig vs. 2-zeitig).

p=0,224 (Chi-Quadrat-Test, exakter Test nach Fischer)

3.4.12 Zusammenhang mit Operationsdauer

Die Operationsdauer hatte einen paradoxen Einfluss auf das Pneumonierisiko. Patienten mit postoperativer Pneumonie wiesen im Mittel eine signifikant kürzere OP-Dauer auf als die pneumoniefreien Patienten (297±97 vs. 237±81 Minuten). Mit zunehmender OP-Dauer reduzierte sich folglich das Pneumonierisiko. Die Differenz erreichte allerdings nur eine tendenzielle Signifikanz (p=0,077) (Tab. 26).

Tab. 26: Postoperative Pneumonie in Abhängigkeit von der OP-Dauer

Pneumonie	Anzahl	OP-Dauer in Minuten				
		Mittelwert	SD	Median	Minimum	Maximum
ja	39	297*	97	285	104	595
nein	88	327*	81	338	166	559

SD = Standardabweichung
*p=0,077 (T-Test)

Anhand der folgenden Säulengrafik ist der paradoxe Zusammenhang zwischen OP-Dauer und Pneumonierate noch einmal anschaulich dargestellt. Es wird deutlich, dass sich die Pneumonierate mit zunehmender Dauer der OP kontinuierlich verringerte. Trotz des scheinbar eindeutigen Verlaufes blieb jedoch auch hier der Verlauf zwischen den vier Gruppen ohne statistische Signifikanz (Abb. 26).

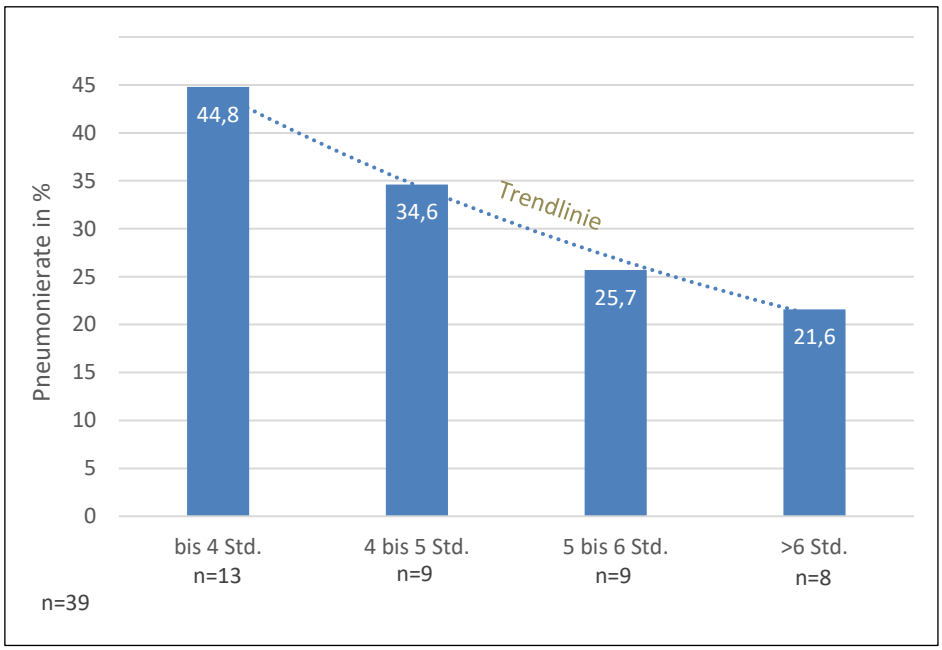


Abb. 26: Postoperative Pneumonie in Abhängigkeit von der OP-Dauer.

nicht signifikant: p=0,191 (Chi-Quadrat-Test nach Pearson)

Dass jedoch vermutlich trotz der fehlenden Signifikanz bei den obigen Vergleichen ein statistisch signifikanter Zusammenhang bestand, ließ sich anhand einer weiteren Analyse aufzeigen.

Beim Einteilen der OP-Dauer in 2 anstatt in 4 Subgruppen ergab sich folgendes Bild: Patienten mit einer OP-Dauer von mehr als 5 Stunden wiesen im Vergleich zu den Übrigen (OP-Dauer $\leq$ 5 Std.) eine nur etwa halb so hohe Pneumonierate auf (23,6 vs. 40,0 %; p=0,037; Chi-Quadrat-Test, exakter Test nach Fischer).

3.4.13 Zusammenhang mit der Beatmungsdauer

Die Dauer der postoperativen Dauer der Beatmung bzw. Nachbeatmung könnte ein Indiz für Komplikationen sein. Es konnte im Rahmen dieser Studie allerdings nicht gezeigt werden, dass die Beatmungsdauer einen ungünstigen Einfluss auf die Pneumonie hatte. Im Gegenteil: Die pneumoniefreien Patienten wurden im Mittel sogar etwas länger beatmet. Allerdings blieb die Differenz zu den Pneumoniepatienten ohne statistische Signifikanz (11,0±8,4 vs. 9;3±6;1 Stunden; p=0,236) (Tab. 27).

Tab. 27: Postoperative Pneumonie in Abhängigkeit von der Beatmungsdauer.

Pneumonie	Anzahl	Beatmungsdauer in Stunden				
		Mittelwert	SD	Median	Minimum	Maximum
ja	39	11,6*	9,5	9,3	4,0	53,5
nein	88	14,3*	15,9	11,0	3,5	121,0

SD = Standardabweichung
*nicht signifikant; p=0,236 (Mann-Whitney-Test)

3.4.14 Zusammenhang mit Ernährungssonden

Die Frage, ob und welche postoperativen Ernährungssonden ggf. zum Einsatz kamen, hatte keinen erkennbaren Einfluss auf die Pneumonierate. Sondenfreie Patienten waren hier nicht begünstigt. Im Übrigen waren die Unterschiede zwischen den Subgruppen statistisch nicht signifikant (Abb. 27).

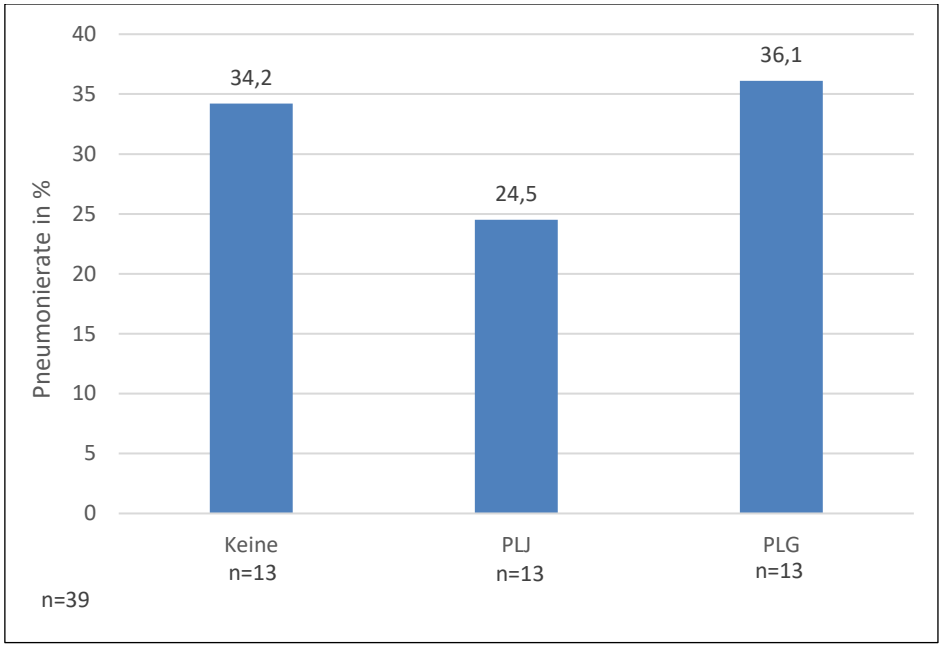


Abb. 27: Postoperative Pneumonie in Abhängigkeit der Ernährungssonden.

PLJ = Laparoskopische Jejunostomie-Anlage; PLG = Laparoskopische Gastrostomie-Anlage.
nicht signifikant: p=0,435 (Chi-Quadrat-Test nach Pearson)

3.4.15 Zusammenhang mit Recurrensparese

Ein statistisch hochsignifikanter Zusammenhang konnte mit der Recurrensparese festgestellt werden, die häufig als postoperative Komplikation beobachtet wird. Von den 12 Patienten, bei denen eine Recurrensparese aufgetreten war, entwickelten 9 (75 %) eine Pneumonie. Bei den Patienten ohne Recurrensparese lag diese Rate mit 26,1 % deutlich niedriger (Tab. 28).

Tab. 28: Postoperative Pneumonie in Abhängigkeit von der Recurrensparese.

Pneumonie	Recurrensparese ja (n=12)		Recurrensparese nein (n=115)		Gesamtgruppe (n=127)	
	n	%	n	%	n	%
ja	9	75*	30	26,1*	39	30,7
nein	3	25*	85	73,9*	88	69,3

SD = Standardabweichung
*p=0,001 (Chi-Quadrat-Test, exakter Test nach Fischer)

3.4.16 Zusammenhang mit neoadjuvanter Therapie

Patienten unter neoadjuvanter Chemotherapie entwickelten weniger häufig eine Pneumonie als unbehandelte Patienten oder solche unter Radio-Chemo-Therapie. Die Unterschiede zwischen den drei Subgruppen blieben jedoch ohne statistische Signifikanz (Abb. 28).

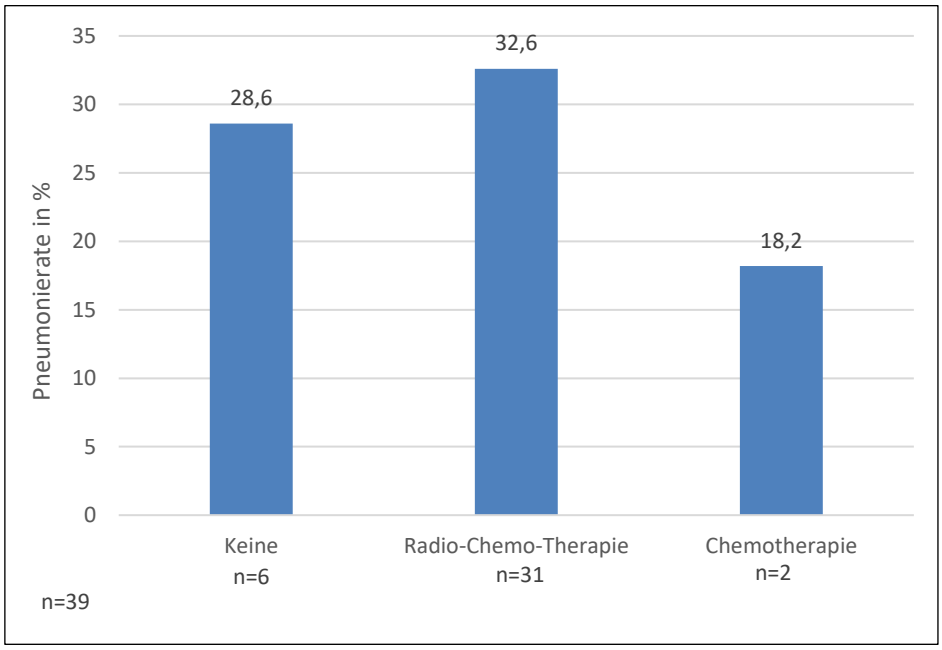


Abb. 28: Postoperative Pneumonie in Abhängigkeit von neoadjuvanter Therapie.

nicht signifikant: p=0,600 (Chi-Quadrat-Test nach Pearson)

3.4.17 Zusammenhang mit Anastomoseninsuffizienz

Wie weiter oben bereits dargestellt wurde, konnte der Eingriff bei den meisten Patienten erfolgreich durchgeführt werden (vgl. Kap.3.3.6, S. 47). Bei 23 Patienten (18,1 %) waren jedoch Maßnahmen zur Therapie einer Anastomoseninsuffizienz wie Stenteinlage (n=8), Behandlung mit OTS-Clip (n=5) oder Bougierung (n=4) notwendig geworden.

Im Hinblick auf die Pneumonie konnte gezeigt werden, dass bei den 23 Patienten mit Anastomoseninsuffizienz dieses Problem signifikant häufiger aufgetreten war als bei den übrigen Patienten (47,8 vs. 26,9 %; p=0,046; Chi-Quadrat-Test, exakter Test nach Fischer).

Konkrete Tendenzen hinsichtlich bestimmter Faktoren ließen sich allerdings nicht erkennen. Von den 8 Patienten mit Stent entwickelten 4 eine Pneumonie. Von den 6 Patienten, bei denen die Anastomoseninsuffizienz mit OTSC oder Endosponge behandelt wurde, entwickelte ebenfalls genau die Hälfte eine Pneumonie. Etwas auffällig war lediglich der Faktor Bougierung. Von den 4 Patienten, bei denen diese Maßnahme durchgeführt worden war, trat bei 3 Patienten eine Pneumonie auf.

3.4.18 Zusammenhang mit Krankenhausaufenthaltsdauer

Ein deutlicher und statistisch hochsignifikanter Zusammenhang bestand zwischen der Dauer des stationären Aufenthaltes und der Pneumonierate. Patienten mit Pneumonie waren im Durchschnitt mehr als doppelt so lange in stationärer Behandlung (46,0$\pm$33,9 vs. 18,0$\pm$10,0 Tage; p<0,001) (Tab. 29).

Tab. 29: Postoperative Pneumonie in Abh. von der Krankenhausaufenthaltsdauer.

Pneumonie	Anzahl	Aufenthaltsdauer in Tagen				
		Mittelwert	SD	Median	Minimum	Maximum
ja	39	58,6*	46,8	46,0	10	258
nein	88	24,0*	13,2	18,0	11	79

SD = Standardabweichung
*p<0,001 (Mann-Whitney-Test)

Das obige Ergebnis spiegelte sich auch in der folgenden Säulengrafik wider, in welcher die Dauer des stationären Aufenthaltes in Gruppen dargestellt ist. Während Patienten mit einer Aufenthaltsdauer von bis zu zwei Wochen nur selten eine Pneumonie entwickelten (4,3 %), stieg dieser Rate nahezu kontinuierlich an. Bei einer Aufenthaltsdauer von mehr als fünf Wochen lag die Pneumonierate bereits bei 63,2 % (p<0,001) (Abb. 29).

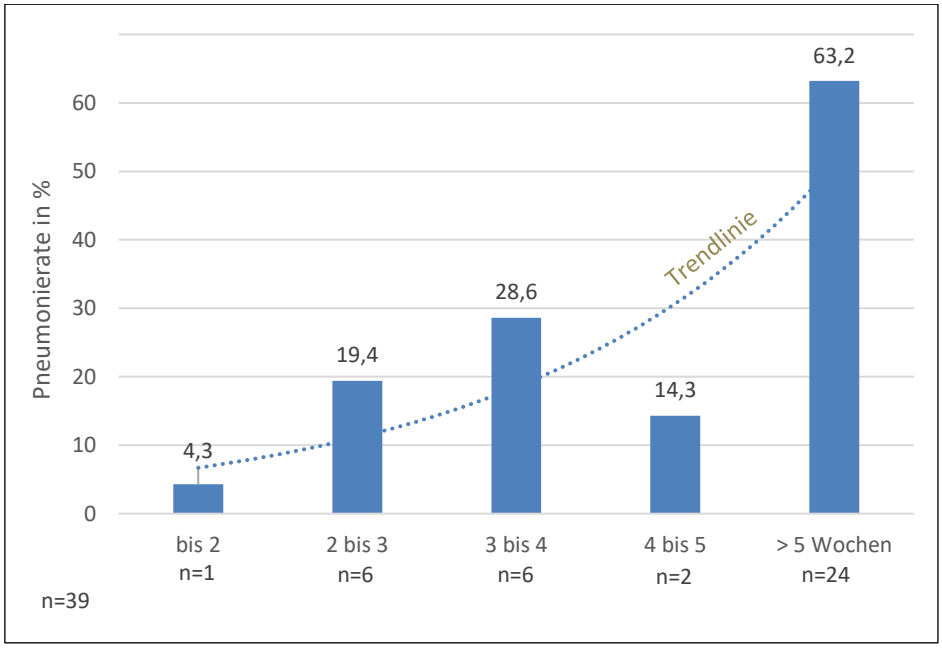


Abb. 29: Postoperative Pneumonie in Abhängigkeit von Aufenthaltsdauer.

p<0,001 (Chi-Quadrat-Test nach Pearson)

3.4.19 Zusammenhang mit Mortalität

Zwischen der 30-Tage-Mortalität und der Pneumonie konnte insofern ein Zusammenhang aufgezeigt werden, als dass von den 9 Patienten, die innerhalb 30 Tagen verstorben waren, überdurchschnittlich viele eine Pneumonie entwickelt hatten. Die Pneumonierate lag hier bei 66,7 % und war im Vergleich zu den übrigen Patienten (nach 30 Tagen noch lebend) gut doppelt so hoch (66,7 vs. 28,0 %; p=0,024) (Tab.).

Tab. 30: Postoperative Pneumonie in Abhängigkeit von 30-Tage-Mortalität.

Pneumonie	Verstorben ja (n=9)		Verstorben nein (n=118)		Gesamtgruppe (n=127)	
	n	%	n	%	n	%
ja	6	66,7*	33	28,0*	39	30,7
nein	3	33,3*	85	72,0*	88	69,3

SD = Standardabweichung
*p=0,024 (Chi-Quadrat-Test, exakter Test nach Fischer)

3.4.20 Zusammenhang mit Antibiotikaprophylaxe

Alle 127 Patienten erhielten eine prä- bzw. perioperative Antibiotikaprophylaxe. Bei den meisten (n=87; 68,5 %) erfolgte diese Prophylaxe in Form einer Einmal-Applikation bzw. als sog. Singleshot-Verfahren. Bei den übrigen Patienten wurde die Antibiose zur Prophylaxe über den Operationstag hinaus appliziert (Multi-Applikation).

Nach Singleshot trat eine Pneumonie häufiger auf, als nach Multi-Applikation; die Differenz erreichte allerdings keine statistische Signifikanz (34,5 vs. 22,5 %; p=0,124) (Tab. 31).

Tab. 31: Postoperative Pneumonie in Abhängigkeit von Antibiotikaprophylaxe.

Pneumonie	Singleshot (n=87)		Multi-Applikation (n=40)		Gesamtgruppe (n=127)	
	n	%	n	%	n	%
ja	30	34,5*	9	22,5*	39	30,7
nein	57	65,5*	31	77,5*	88	69,3

*nicht signifikant: p=0,124 (Chi-Quadrat-Test; exakter Test nach Fischer).

Die meisten Patienten (n=106 von 127) wurden mit dem Antibiotikum Cefuroxim prophylaktisch versorgt. Andere Präparate oder Präparate-Kombinationen spielten eine eher untergeordnete Rolle.

Eine Pneumonie trotz Prophylaxe trat unter Cefuroxim in 33 % der Fälle auf. Nahezu identisch war die Versagerquote unter Ceftriaxon. Deutlich effektiver war die Prophylaxe unter Cefuroxim/Metronidazol (Pneumonierate 12,5 %) sowie unter Piperacillin/Tazobactam (Pneumonierate 11,1 %) (Tab. 32).

Tab. 32: Verwendete Antibiotika und Therapie-Versager (Pneumonie trotz AB).

Präparat	Anzahl beh. Patienten	Anzahl mit Pneumonie	% mit Pneumonie
Cefuroxim	106	35	33,0*
Cefuroxim/Metronidazol	8	1	12,5*
Ceftriaxon	3	1	33,3*
Piperacillin/Tazobactam	9	1	11,1*
Imipenem/Cilastin + Ciprofloxacin	1	1	100*

*nicht signifikant: p=0,334 (Chi-Quadrat-Test)

Sofern man die beiden weniger effektiveren Antibiotika Cefuroxim und Ceftriaxon den übrigen gegenüberstellte (ohne Imipenem bei nur einem hiermit behandelten Patienten), ergab sich folgendes Bild: Die Pneumonierate unter den weniger effektiven Antibiotika

betrug 33,3 %, die Rate unter den Übrigen 11,8 %. Bei diesem Vergleich konnte statistisch zumindest eine Tendenz aufgezeigt werden (p=0,062; Chi-Quadrat-Test, exakter Test nach Fischer).

3.4.21 Zusammenhang mit Behandlungsjahr

Es fiel auf, dass die Pneumonierate in den letzten beiden Behandlungsjahren (2015 und 2016) mit 25,0 und 18,5 % deutlich geringer war als in den Jahren zuvor, in denen die Pneumonieraten zwischen ca. 33 und knapp 40 % lagen (Tab. 33).

Tab. 33: Pneumonien in Abhängigkeit vom Behandlungsjahr.

Behandlungsjahr	Anzahl beh. Patienten	Anzahl mit Pneumonie	% mit Pneumonie
2011	11	4	36,4
2012	26	9	34,6
2013	26	10	38,5
2014	21	7	33,3
2015	16	4	25,0
2016	27	5	18,5

*nicht signifikant: p=0,166 (Chi-Quadrat-Test)

Bei Einteilung in zwei Gruppen (2015/16 vs. 2011-2014) ergab sich folgendes Bild: Die in den letzten beiden Jahren behandelten Patienten wiesen eine Pneumonierate von 20,9 % auf, die zwischen 2011 und 2014 behandelten eine fast doppelt so hohe Rate von 35,7 % (p=0,064; Chi-Quadrat-Test, exakter Test nach Fischer).

3.5 Überleben (Kaplan-Meier-Analysen)

Die Beobachtungsdauer der Patienten lag bei maximal 58 Monaten. In diesem Zeitraum waren 16 der 127 Patienten verstorben; 14 davon innerhalb der ersten drei Monate nach der Operation.

Eine systematische Nachbeobachtung hatte nicht stattgefunden. Von 20 Patienten fehlten Angaben zum letzten Kontakt nach der OP bzw. zum möglichen Todeszeitpunkt. Die übrigen Patienten stellten sich nach der OP eher sporadisch vor.

44 Patienten konnten noch für die Dauer von mindestens 12 Monaten nachbeobachtet werden bzw. stellten sich innerhalb dieses Zeitraumes noch einmal vor oder waren nachweislich verstorben. 24 Patienten konnten mindestens 24 Monate nach der OP beobachtet werden.

22 der 127 Patienten überlebten nachweislich bis zu 58 Monaten nach der OP. Nach diesem Intervall stellte sich keiner der Patienten mehr in der Klinik vor.

In der folgenden Abbildung und der zugehörigen Tabelle ist das kumulative Überleben nach Kaplan-Meier dargestellt. Nach 12 bzw. 24 Monaten lebten gemäß dieser Analyse noch 84,9 % bzw. 82,2 % der Patienten (Abb. 30 und Tab. 34).

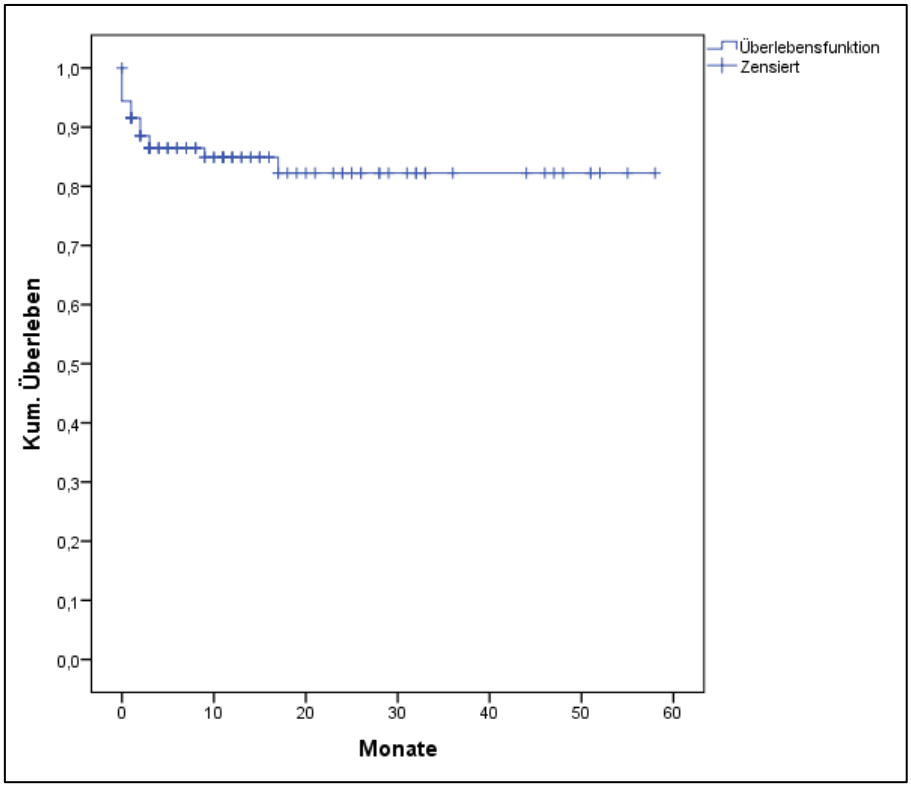


Abb. 30: Kumuliertes Überleben nach Kaplan-Meier.

Schätzung mittleres Überleben: 48,4 Mon. (95% CI: 44,0 bis 52,9).

Tab. 34: Anteil der Überlebenden (%) nach 12, 24, 36 und 60 Monaten.

12 Mon.	24 Mon.	36 Mon.	60 Mon.
84,9	82,2	82,2	82,2

In der folgenden Grafik ist das Ergebnis der Kaplan-Meier-Analyse dargestellt, wenn der letzte Zeitpunkt der Vorstellung in der Klinik so gewertet wird, als sei der Patient unmittelbar danach verstorben. Es handelt sich also um eine Art Worst-Case-Analyse. Gemäß dieser Analyse lebten nach 12, 24 und 36 Monaten noch 57,9, 20,6 und 8,4 % der Patienten. Das Ergebnis ist in der folgenden Grafik und der zugehörigen Tabelle dargestellt (Abb. 31 und Tab. 35).

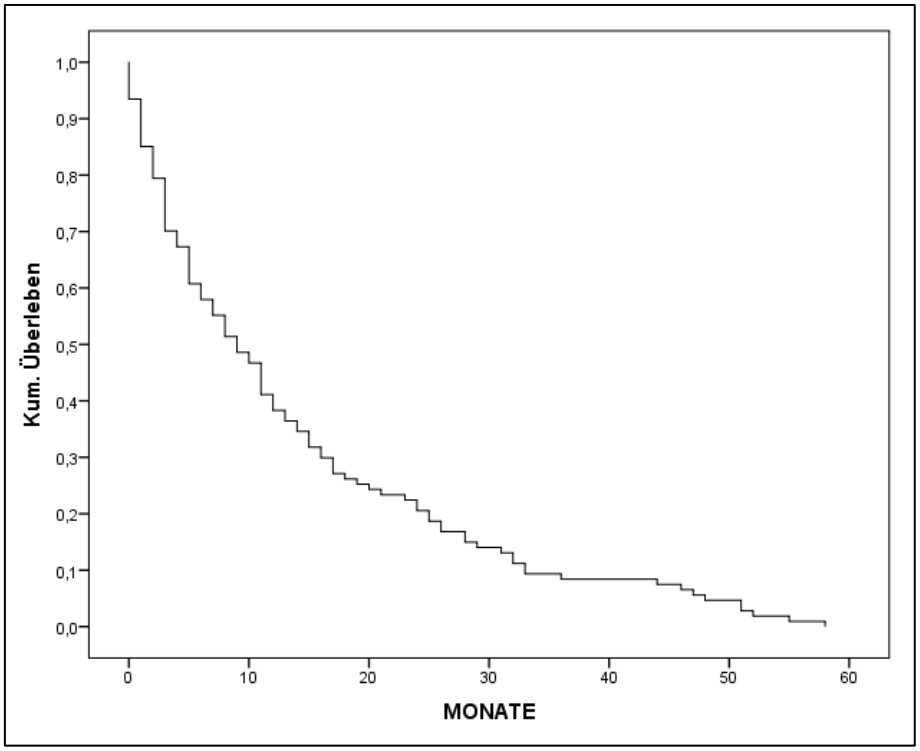


Abb. 31: Kumuliertes Überleben nach Kaplan-Meier (Worst-Case-Szenario).

Schätzung medianes Überleben: 9,0 Mon. (95% CI: 6,3 bis 11,7).

Tab. 35 Anteil der Überlebenden (%) nach 12, 24, 36 und 60 Monaten.

12 Mon.	24 Mon.	36 Mon.	60 Mon.
57,9	20,6	8,4	0,0

In der folgenden Abbildung ist das Überleben nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit vom Vorliegen einer Pneumonie dargestellt. Patienten mit Pneumonie wiesen gemäß Kaplan-Meier-Schätzung ein signifikant geringeres mittleres Überleben auf (32,2 vs. 54,1 Monate; p<0,001) (Abb. 32).

In Abwesenheit einer Pneumonie lebten nach 12 und 24 Monaten noch 96,0 bzw. 92,1 % der Patienten. Sofern eine Pneumonie vorlag betrugen die entsprechenden Raten 65,3 bzw. 61,5 %.

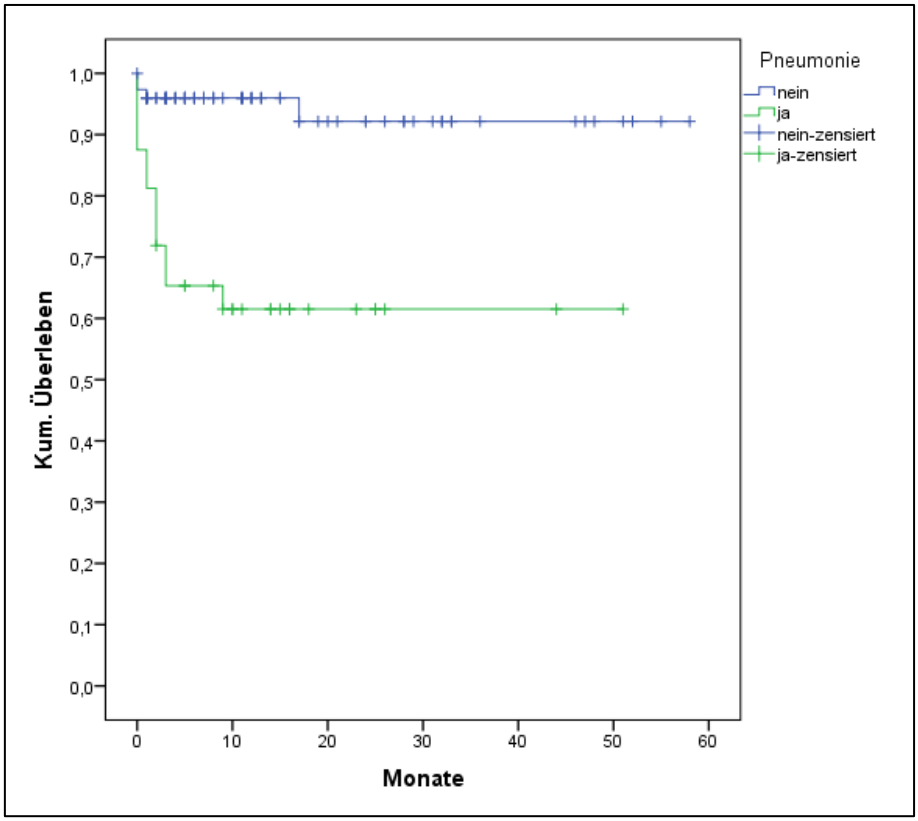


Abb. 32: Kumulatives Überleben nach Kaplan-Meier (Pneumonie ja/nein).

Schätzung mittleres Überleben: Pneumonie (nein): 54,1 Monate (95% CI: 50,2 bis 58,0); Pneumonie (ja): 32,2 Monate (95% CI: 4,3 bis 23,7); p<0,001 (Log Rank, Mantel-Cox).

4 Diskussion

4.1 Problemstellung und Hintergrund

Die Ösophaguschirurgie hat sich in den letzten Jahrzehnten von einer palliativen Maßnahme zur Behandlung von Dysphagien zur kurativen Intervention entwickelt. Zwar waren die ersten Resektionsversuche noch mit einer hohen Morbiditäts- und Mortalitätsrate verbunden und die Aussicht auf Heilung war gering, in der Zwischenzeit haben allerdings die Fortschritte in der Ösophaguschirurgie zu einer deutlichen Verbesserung der Prognose geführt. Faktoren wie Staging, verbesserte präoperative Untersuchung und Vorbereitung, sowie die verbesserte postoperative Versorgung haben maßgeblich hierzu beigetragen (Rice 2012).

Während die Fortschritte des perioperativen Managements dazu beigetragen haben, die 30-Tage-Mortalität zu senken und auch das Überleben zu verbessern, ist die Ösophagektomie noch immer mit einer vergleichsweise hohen Komplikationsrate verbunden; höher als bei anderen komplexen Operationen wie Pankreatektomie oder Gastrektomie (Dimick et al. 2005, Togo et al. 2010). Und pulmonale Komplikationen tragen noch immer wesentlich zur hohen Mortalitätsrate bei (Togo et al. 2010).

Die Pneumonie ist die dritthäufigste postoperative Komplikation nach einer Ösophagektomie. Sie ist nach wie vor mit einer hohen Morbidität und Mortalität verbunden und verursacht hohe Kosten (Sihag et al. 2012, Kazaure et al. 2014).

Im eigenen Patientengut trat bei 39 der 127 Patienten (30,7 %) eine postoperative Pneumonie auf. Ziel dieser Studie war es, Faktoren zu ermitteln, die einen Einfluss auf das Auftreten dieser potentiell lebensbedrohlichen Komplikation haben könnten. Die Ergebnisse dieser Analysen und die Überlegungen dazu sind im Folgenden ausführlich dargestellt.

4.2 Alter und Geschlecht

Das durchschnittliche Alter der 127 Patienten dieser Studie lag bei 64,4±9,3 Jahren (Spannweite: 42 bis 86; Median: 65,0 Jahre). Dies entsprach weitgehend dem Befund, wie er im Rahmen einer großen US-amerikanischen Multicenter-Studie mit 4.321 Patienten nach Ösophagektomie erhoben worden war (63,6±9,5 Jahre) (Raymond et al. 2016). Ein ähnliches Ergebnis fand sich auch in einer etwas länger zurückliegenden monozentrischen Studie aus den USA mit ca. 290 Patienten (60,1±10,8 Jahre) (Ferguson u. Durkin 2002).

Etwas geringer war das mediane Alter der Ösophagektomiepatienten in einer chinesischen Studie mit 378 Patienten (58; 36 bis 83 Jahre) (Togo et al. 2010). Bei der Beurteilung des Alters ist jedoch zu berücksichtigen, dass dieses eine starke Abhängigkeit vom histologischen Typ aufweist. Das Adenokarzinom manifestiert sich etwa 10 Jahre später als das Plattenepithelkarzinom und vor allem in westlichen Ländern tritt das Adenokarzinom mit immer größerer Dominanz auf (Siewert u. Stein 2012). Dies erklärt gewisse Diskrepanzen, wie etwa das etwas jüngere Durchschnittsalter in der o.g. Studie aus China, wo bisher noch das Plattenepithelkarzinom vorherrschend ist.

Auch hinsichtlich der Altersgruppenverteilung konnte eine Übereinstimmung mit den Daten aus der Literatur festgestellt werden. In einer US-amerikanischen Studie mit knapp 3.000 Ösophagektomiepatienten war die größte Altersgruppe jene der 60- bis 69-jährigen, welcher 35,9 % angehörten (Molena et al. 2014). In der eigenen Untersuchung lag die Quote der 61- bis 70-jährigen bei 37,0 % und somit auf vergleichbarem Niveau.

Auffällig war, dass der Männeranteil mit 84 % um ein Mehrfaches größer war, als jener der weiblichen Patienten mit Ösophaguskarzinom, was einem Verhältnis von 1 zu 5,25 entsprach. Auch dies war jedoch in guter Übereinstimmung mit den Daten anderer epidemiologischer Erhebungen. So konnte zum Beispiel für Nord- und Westeuropa ein Geschlechterverhältnis von 1 zu 5,7 festgestellt werden. Ähnliche Verhältnisse wurden auch in anderen Regionen der Welt beobachtet (Andrici u. Eslick 2015).

Hinsichtlich der postoperativen Pneumonie konnte in der eigenen Studie eine signifikante Altersabhängigkeit gezeigt werden. Das mediane Alter der Pneumoniepatienten lag um sieben Jahre höher (71,0 vs. 64,0 Jahre; p=0,002). Während in den beiden Altersgruppen der 51- bis 60-jährigen sowie der 61- bis 70-jährigen Patienten die Pneumonierate bei etwa 20 % lag, war diese in der Gruppe der 71- bis 80-jährigen mit 47,4 % bereits mehr als doppelt so hoch. Bei den über 80-jährigen waren sogar alle Patienten von einer postoperativen Pneumonie betroffen.

Apparent war auch der relativ hohe Anteil bei der jüngsten Altersgruppe (40-50 Jahre), der bei 33,3 % lag. Es könnte sich einerseits um einen Zufallsbefund gehandelt haben, andererseits könnte es aber auch ein Indiz dafür sein, dass man bei vergleichsweise jungen Patienten nicht mit einem Ösophaguskarzinom rechnet und die Diagnose deshalb noch später gestellt wird, als dies ohnehin bereits meist der Fall ist.

Unabhängig von solchen Überlegungen ist die Beobachtung des Zusammenhangs zwischen Alter und Pneumonierate nicht überraschend. Es ist bekannt, dass im Allgemeinen das Risiko für die Entwicklung einer Pneumonie mit dem Alter ansteigt. Bei älteren Patienten gehört die bakterielle Pneumonie sogar mit zu den häufigsten Infektionen überhaupt (Marrie u. File Jr 2016). Dass dies folglich auch für postoperative Pneumonien gilt, ist naheliegend (Diez-Sebastian et al. 2012).

Im Übrigen konnte in zahlreichen pro- und retrospektiven Studien gezeigt werden, dass beim Ösophaguskarzinom das postoperative Risiko für pulmonale Komplikationen mit dem Alter signifikant ansteigt. Interessant hierbei ist, dass es offensichtlich nicht die altersbedingte Zunahme der Morbidität sein muss, die für dieses Phänomen verantwortlich ist. Vielmehr konnte in multivariaten Analysen belegt werden, dass das Alter einen unabhängigen Faktor darstellt (Raymond 2017). Dies bedeutet, dass ältere Patienten auch dann ein erhöhtes Infektionsrisiko aufweisen, wenn keine wesentlichen Co-Manifestationen vorliegen.

Dass die postoperative Pneumonierate bei Patienten mit Ösophaguskarzinom mit dem Alter zunimmt, konnte auch in anderen Studien gezeigt werden (Kleinberg et al. 2014, Studer et al. 2016). In einer etwas weiter zurückliegenden Untersuchung konnte ebenfalls

gezeigt werden, dass Ösophaguskarzinompatienten mit pulmonalen Komplikationen signifikant älter waren (62,2 vs. 59,3 Jahre; p=0,035) (Ferguson u. Durkin 2002), wenngleich der Altersunterschied kleiner war als in der eigenen Studie.

Wie weiter oben bereits ausgeführt, sind Männer deutlich häufiger von einem Ösophaguskarzinom betroffen als Frauen. Interessant war vor diesem Hintergrund, dass die männlichen Patienten in der eigenen Studie etwa doppelt so häufig eine postoperative Pneumonie entwickelten (33,6 vs. 15,0 %; p=0,077). Der Befund verfehlte zwar die statistische Signifikanz, dies könnte jedoch methodisch bedingt gewesen sein. Die Subgruppe der Patienten mit Pneumonie war mit n=20 relativ klein und in der Gruppe der weiblichen Patienten fanden sich lediglich drei Pneumoniefälle. Im Übrigen konnte auch von anderen Autoren bestätigt werden, dass die Pneumonierate bei den Männern signifikant höher ist und zwar sowohl im Allgemeinen als auch postoperativ beim Ösophaguskarzinom (Diez-Sebastian et al. 2012, Kleinberg et al. 2014, Marrie u. File Jr 2016).

Der Grund dafür, weshalb Männer häufiger von einem Ösophaguskarzinom betroffen sind, lässt sich vermutlich, zumindest teilweise, aufgrund der unterschiedlichen Lebensstile der Geschlechter erklären (z.B. Nikotin- und Alkoholkonsum). Denkbar wären auch genetische Faktoren. Insgesamt ging man bisher in der Literatur allerdings auf diese Frage nicht ein, so dass alle Überlegungen rein hypothetischer Natur bleiben. Dies gilt auch für die Beobachtung, dass Männer mit Ösophaguskarzinom häufiger von einer postoperativen Pneumonie betroffen sind.

4.3 Body Mass Index (BMI)

Der mittlere BMI lag in der Studiengruppe bei 24,8$\pm$4,3 kg/m² (Spannweite: 15,8 bis 39,1; Median: 24,8 kg/m²). Fast die Hälfte der Patienten (46,5 %) wies hierbei Normalgewicht auf. Übergewichtig waren 37,0 %. Eine Adipositas (BMI $\geq$ 30) fand sich bei lediglich 10,3 %.

Diese BMI-Verteilung entsprach nicht den epidemiologischen Verhältnissen, wie man sie heute in der westlichen Welt vorfindet. So war zum Beispiel in den USA bereits um das

Jahr 2010 gut ein Drittel der Erwachsenen adipös (Flegal et al. 2012), also etwa 3-mal so viele wie in der eigenen Studie. In Deutschland lag die Adipositas-Rate bei 27,2 % für die Männer und bei 26,5 % für die Frauen (Mensink et al. 2013) und somit mehr als doppelt so hoch wie bei den Patienten dieser Studie.

Diese Diskrepanz überrascht zunächst, da man den starken Anstieg, insbesondere den des ösophagealen Adenokarzinoms in den westlichen Ländern, zumindest teilweise auf die Lebensstilveränderungen und die BMI-Zunahme in den letzten Jahrzehnten zurückgeführt hatte. Als ursächlich wurde eine Zunahme der gastroösophagealen Refluxkrankheit (GERD) und dem damit verbundenen Barrett-Ösophagus angenommen, da hier ein Zusammenhang mit der Adipositas angenommen werden kann (Kleinberg et al. 2014, Andrici u. Eslick 2015). Tatsächlich konnte im Rahmen einer umfassenden Metaanalyse auch nachgewiesen werden, dass mit zunehmendem BMI das Ösophaguskarzinomrisiko ansteigt. Die Analyse ergab, dass ab einem BMI > 30 kg/m² das Risiko mehr als doppelt so hoch war als bei Normalgewichtigen (RR: 2,34; 95% CI: 1,95 bis 2,81) (Turati et al. 2013). Ein fast identisches Ergebnis hatte bereits auch eine frühere Metaanalyse aufzeigen können (Hampel et al. 2005). Und zu ganz ähnlichen Ergebnissen war man auch in einer weiteren Studie gelangt, wobei hier tatsächlich demonstriert werden konnte, dass die Adipositas das Refluxrisiko erhöht und dass darüber hinaus insbesondere Patienten mit einer Kombination aus Refluxkrankheit und Adipositas einem höheren Ösophagusadenokarzinomrisiko unterlagen. Patienten mit Adipositas ohne Reflux wiesen ein erhöhtes Karzinomrisiko von 2,2 auf, Patienten mit Adipositas und Reflux ein erhöhtes Risiko von 16,5 - jeweils im Vergleich zu Normalgewichtigen ohne Refluxkrankheit (Whiteman et al. 2008). Dass eher der Reflux bzw. die Kombination aus Reflux und Adipositas den eigentlichen Risikofaktor darstellt, konnte außerdem in einer etwas länger zurückliegenden schwedischen Studie gezeigt werden (Lagergren et al. 1999).

Vor diesem Hintergrund wäre folglich zu erwarten, dass Patienten mit Ösophagusadenokarzinom eher übergewichtig oder adipös sein sollten. Dass dies im Rahmen der eigenen Studie nicht der Fall war, dürfte sich dadurch erklären, dass ein Ösophaguskarzinom meist

erst im späteren Stadium diagnostiziert wird und bei den Patienten aus diesem Grunde bereits eine gewisse Tumorkachexie vorliegt.

Dass Tumorerkrankungen in der Regel mit einem markanten Gewichtsverlust assoziiert sind, scheint hinlänglich bekannt und bedarf kaum der weiteren Erläuterung. Im Falle eines Ösophaguskarzinoms kommt allerdings noch der Umstand hinzu, dass die Patienten meist unter einer Dysphagie leiden, was den Gewichtsverlust noch beschleunigen dürfte. Insofern erscheint es hinreichend plausibel, weshalb die BMI-Verteilung bei Patienten mit Ösophaguskarzinom nicht mit der Verteilung in der Normalbevölkerung übereinstimmt. Der vergleichsweise geringe Anteil adipöser Patienten in der eigenen Studie stellt insofern auch keinen Widerspruch zu der Vermutung dar, dass die Adipositas grundsätzlich einen Risikofaktor für das Ösophaguskarzinom darstellen kann.

Was das Pneumonierisiko betrifft, so konnte anhand der eigenen Analysen kein signifikanter Zusammenhang mit dem BMI gezeigt werden. Die Ösophaguskarzinompatienten mit postoperativer Pneumonie wiesen nur einen geringfügig höheren mittleren BMI auf (25,2±4,3 vs. 24,6±4,4; p=0,560). Adipöse Patienten wiesen zwar einen höheren Pneumonieanteil auf als Übergewichtige oder Normalgewichtige, die Unterschiede erreichten jedoch keine statistische Signifikanz (38,5 vs. 29,8 vs. 32,2 %; p=0,638). Es kann allerdings nicht ausgeschlossen werden, dass die fehlende Signifikanz, wie weiter oben bereits ausgeführt, methodisch bedingt war, da die Subgruppen nur geringe Fallzahlen beinhalteten. So wiesen zum Beispiel in der Adipositassubgruppe nur fünf Patienten eine Pneumonie auf. Insofern kann nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden, dass die Adipositas keinen Einfluss auf das postoperative Pneumonierisiko hat. Andererseits konnte auch in anderen Studien ein solcher Zusammenhang nicht belegt werden (Ferguson u. Durkin 2002, Togo et al. 2010, Sood et al. 2015). Bemerkenswert ist an dieser Stelle, dass es sich bei der Studie von Sood et al. um eine Population von immerhin 140.000 Patienten handelte, wobei es sich hier allerdings um chirurgische Eingriffe im Allgemeinen handelte und nicht nur um Patienten mit operiertem Ösophaguskarzinom.

Vor diesem Hintergrund scheint folglich dem Übergewicht bzw. der Adipositas kein erhöhtes Risiko für pulmonale postoperative Komplikationen zuzukommen. Vielmehr scheint es eher der Fall zu sein, dass Patienten mit eher geringem BMI oder Untergewicht hier einem erhöhten Risiko unterliegen, wie in einer japanischen Studie gezeigt werden konnte. Patienten mit eher geringem BMI waren hier einem signifikant höheren postoperativen Pneumonierisiko nach Ösophagektomie ausgesetzt (Okamura et al. 2016). Diese Beobachtung ist in Übereinstimmung mit einer anderen japanischen Studie, in der Ösophaguskarzinompatienten mit Sarkopenie (Verminderung der Muskelmasse) ein etwa 3-fach höheres postoperatives Pneumonierisiko aufwiesen (37,9 vs. 17,3 %; p=0,04) (Makiura et al. 2016). In der Studie von Molena et al. (2014), die fast 3.000 Ösophaguskarzinompatienten umfasste, hatte der Gewichtsverlust allerdings keinen nennenswerten Einfluss auf das Risiko von postoperativen pulmonalen Komplikationen. Bei Patienten mit Untergewicht lag der Patientenanteil mit 25,7 % nur mäßig höher als in der Gesamtgruppe mit 23,3 % (Molena et al. 2014).

Zusammenfassend kann also festgestellt werden, dass Übergewicht oder Adipositas nicht mit einem erhöhten postoperativen Pneumonierisiko einhergehen, sondern dass dies vielmehr eher auf Patienten mit geringen Gewicht bzw. Untergewicht zutrifft. Dies lässt gewisse Parallelen zum sog. Adipositasparadoxon erkennen, wonach insbesondere ältere Menschen mit Übergewicht oder leichter Adipositas eine höhere Lebenserwartung aufweisen können bzw. bei diesen Patienten die postoperative Morbidität und Mortalität vermindert sein kann (Reuser et al. 2009).

4.4 Co-Morbiditäten

Hinsichtlich der Co-Morbiditäten wurden als mögliche Einflussgrößen die Nierenfunktion anhand der glomerulären Filtrationsrate (GFR), der Hämoglobinwert (Hb) sowie die Anzahl der Co-Morbiditäten als Solches erfasst.

Die Beurteilung der Nierenfunktion war jedoch leider nur begrenzt möglich, da nur für 42 der 127 Patienten konkrete Werte vorlagen. Hierbei wiesen 17,3 % eine GFR von maximal

60 ml/min auf, so dass von einer Niereninsuffizienz ausgegangen werden konnte. Bei zwei Drittel (66,9 %) lag die GFR zwischen 60 und 70 ml/min und somit im grenzwertigen Bereich. Bei den übrigen Patienten fand sich eine GFR von mehr als 70 ml/min. Bei den Patienten ohne konkreten Wert lag eine GFR > 60 ml/min vor, so dass hier zumindest spekulativ von einer normalen Nierenfunktion ausgegangen werden konnte.

Insgesamt wiesen also die meisten Patienten vermutlich eine normale Nierenfunktion auf, was in Übereinstimmung mit der weiter oben bereits zitierten US-amerikanischen Studie von Raymond et al. (2016) war, die 4.321 Ösophaguskarzinompatienten umfasste. Die Rate der Patienten mit renaler Dysfunktion lag dort bei 1,3 %. Zu berücksichtigen ist bei solchen Vergleichen allerdings stets die Methodik bzw. die Definition der einzelnen Variablen. So wurde in der genannten Studie die Nierenfunktion vom Kreatininspiegel oder vom Vorliegen einer Dialysepflichtigkeit abhängig gemacht, so dass sich ein direkter Vergleich mit den Daten der eigenen Untersuchung verbietet, da hier die GFR als Maß diente.

Unabhängig davon ergaben sich weder in der eigenen Studie noch in jener von Raymond et al. Hinweise darauf, dass Funktionsstörungen der Niere mit einem erhöhten Risiko für eine postoperative Pneumonie einhergehen könnten. Auch in der Übersichtsarbeit von Rice (2012) fanden sich keine entsprechenden Hinweise. Allerdings traf dies nicht auf alle Studien zu. In einer australischen Untersuchung mit 394 Ösophaguskarzinompatienten ließ sich zeigen, dass die renale Co-Morbidität mit einem 1,8-fach höheren Pneumonierisiko assoziiert war (p=0,037) (Zingg et al. 2011). Wie die renale Co-Morbidität definiert wurde, ließ sich aus jener Publikation jedoch leider nicht entnehmen, so dass nochmals auf die methodische Problematik bei derartigen Vergleichen hingewiesen werden muss.

Obwohl die Datenlage anhand der dargestellten Ergebnisse nicht eindeutig zu beantworten ist, kann vermutlich dennoch davon ausgegangen werden, dass Nierenfunktionsstörungen bei Patienten mit Ösophaguskarzinom ein Risiko für postoperative Pneumonien darstellen. Zumindest konnte in einer großen epidemiologischen Erhebung mit etwa 15.000 Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz gezeigt werden, dass bei jenen Patienten das Pneumonierisiko etwa um den Faktor 2 erhöht war (HR: 1,97; 95% CI: 1,89 bis

2,05; p<0,001) (Chou et al. 2014). Außerdem ist bekannt, dass chronische Nierenerkrankungen mit einer erhöhten Infektanfälligkeit verbunden sind (Foley 2007).

Etwa die Hälfte der Patienten wies einen Hämoglobinwert (Hb) auf, der mit mindestens 12 mg/dl noch im Bereich des Normalbefundes lag oder der allenfalls einer leichten Anämie entsprach. Bei etwa einem Drittel fand sich mit Werten zwischen 10 und 12 mg/dl eine moderate Anämie, die übrigen Patienten (13,4 %) waren mit Hb-Werten von maximal 10 mg/dl moderat bist stark anämisch.

Insgesamt lag der mittlere Hb-Wert in der Studiengruppe bei 12,3±1,8 mg/dl (Spannweite: 7,9 bis 18,2; Median: 12,3 mg/dl), wobei die weiblichen Patienten etwas geringere Werte als die männlichen aufwiesen (11,2±1,5 vs. 12,5±1,5; p=0,003).

In der etwas weiter zurückliegenden US-amerikanischen Studie von Ferguson und Durkin (2002) fand sich bei 279 Ösophaguskarzinompatienten ein präoperativer Hb-Wert von 13,1±2,0 mg/dl, der somit noch im Bereich dessen lag, was auch bei den eigenen Patienten festgestellt werden konnte. In anderen größeren Studien oder Metaanalysen, die im Rahmen der Recherchen herangezogen wurden, fanden sich leider keine Angaben zur Anämie oder zum Hb-Wert. Unabhängig davon dürfte jedoch hinreichend bekannt sein, dass Anämien zu den bekannten Symptomen bei Tumorerkrankungen gehören. Die Anämie gehört sogar zu den häufigsten hämatologischen Begleiterscheinungen; die in der Literatur berichteten Prävalenzraten liegen bei 30 bis 90 % (Sharma u. Sharma 2014). In einer groß angelegten multinationalen europäischen Erhebung wurde festgestellt, dass etwa 40 % der Tumorpatienten einen Hb-Wert unterhalb von 12 mg/dl aufwiesen (Ludwig et al. 2004), eine Quote, die in etwa den eigenen Beobachtungen entsprach. Werte zwischen 10 und 12 fanden sich bei knapp 30 %, Werte zwischen 8 und 10 bei 8,7 % (Ludwig et al. 2004). Auch dies entsprach in etwa den eigenen Befunden.

Hinsichtlich des postoperativen Pneumonierisikos hatten sich in der eigenen Studie keine Hinweise ergeben, dass dieses durch eine Anämie oder durch den Hb-Wert im Allgemei-

nen beeinflusst wird. Die mittleren Hb-Werte der Patienten mit bzw. ohne Pneumonie lagen auf fast identischem Niveau. Patienten mit Hb-Werten $\leq$ 10 mg/dl wiesen mit 35,3 % zwar einen etwas höheren Pneumonie-Anteil auf als Patienten mit Werten > 12 mg/dl (Pneumonierate: 29,1 %), die Differenz erreichte allerdings keine statistische Signifikanz.

Zu einem ganz ähnlichen Befund kamen auch Ferguson und Durkin (2002), bei denen Patienten mit pulmonalen Komplikationen einen nahezu identischen mittleren Hb-Wert aufwiesen wie Patienten ohne solche Komplikationen.

Abgesehen von diesen Ergebnissen konnten Togo et al. (2010) bei deren 378 Ösophaguskarzinompatienten zeigen, dass ein intraoperativer Blutverlust bzw. die Bluttransfusion mit einer erhöhten Rate pulmonaler Komplikationen verbunden war. Besonders interessant war in diesem Zusammenhang die Beobachtung, dass auch die präoperative Bluttransfusion mit einem signifikant höheren Risiko für pulmonale Komplikationen einherging (Togo et al. 2010). Dies lässt die vorsichtige Schlussfolgerung zu, dass man mit der Verabreichung von Blutkonserven zurückhaltend sein sollte, zum Beispiel im Falle einer präoperativen leichten bis moderaten Anämie. Das sog. Auftransfundieren, um den Patienten in einen stabileren Zustand zu versetzten, könnte unter Umständen zum gegenteiligen Effekt werden. Dies ist auch Grund dafür, weshalb das Transfusionsmanagement in den letzten Jahren durchaus kontrovers diskutiert wird und einige Autoren eher zum zurückhaltenden Einsatz mit Blutkonserven raten (Malone et al. 2003).

Neben den o.g. Co-Morbiditäten waren im Rahmen dieser Studie auch Begleiterkrankungen im Allgemeinen bzw. deren Häufigkeit analysiert worden. Nach Datenlage wies etwa die Hälfte der Patienten keine Co-Morbiditäten auf. Eine, zwei, drei oder vier Co-Morbiditäten fanden sich bei 33,9 bzw. 14,2 bzw. 1,6 bzw. 0,8 % der Patienten.

Hinsichtlich der Anzahl der Co-Morbiditäten war das eigene Ergebnis in guter Übereinstimmung mit der Studie von Zingg et al. (2010), in der 858 Ösophaguskarzinompatienten untersucht wurden. Hier wiesen 53,7 % keine Co-Morbidität auf; eine, zwei, drei und vier

Begleiterkrankungen fanden sich bei 30,2 bzw. 12,1 bzw. 3,9 bzw. 0,1 % (Zingg et al. 2011).

Ein Zusammenhang zwischen der Anzahl der Co-Morbiditäten und dem postoperativen Pneumonierisiko konnte in der eigenen Studie nicht festgestellt werden. Patienten ohne Co-Morbidität wiesen zwar eine etwas geringere Pneumonierate auf als solche mit 1 bis 4 Co-Morbiditäten, die Differenz war jedoch vergleichsweise gering und erreichte keine statistische Signifikanz (28,6 vs. 32,8 %; p=0,373).

Dieses Ergebnis erscheint nicht plausibel, da man annehmen sollte, dass mit den Co-Morbiditäten auch das postoperative Komplikationsrisiko (Morbidität und Mortalität) ansteigt. In der weiter oben zitierten Studie von Zingg et al. (2010) mit über 850 Ösophaguskarzinompatienten konnte diese Vermutung auch bestätigt werden. Hier konnte gezeigt werden, dass das Risiko für postoperative Pneumonien mit der Anzahl der Co-Morbiditäten hochsignifikant ansteigt (p<0,001). Das Risiko (OR; Odds Ratio) wurde hierbei mit 1,44 (95% CI: 1,20 bis 1,72) angegeben (Zingg et al. 2011). Eine detaillierte Aufschlüsselung, wie hoch die Pneumonierate in Abhängigkeit von der Anzahl der Co-Manifestationen war, fand sich in jener Publikation leider nicht.

Insgesamt betrachtet dürfte hinsichtlich der Co-Morbiditäten weniger die reine Anzahl von Relevanz sein, als vielmehr deren Art und Schwere, so dass der prädiktive Wert dieses Faktors vermutlich eine eher untergeordnete Rolle spielt. Grundsätzlich sollte jedoch allen Begleiterkrankungen, inklusive Nikotin- oder Alkoholabusus, große Aufmerksamkeit zuteilwerden, vor allem dann, wenn die Möglichkeit besteht, hier kurzfristig intervenieren zu können. Jede Verminderung der präoperativen Morbidität dürfte auch das postoperative Risiko verringern, insbesondere jenes der pulmonalen Komplikationen, die bekanntlich mit einer hohen Mortalitätsrate einhergehen. So konnte zum Beispiel in einer Studie gezeigt werden, dass bei Ösophaguskarzinompatienten alleine durch eine professionelle präoperative Mundpflege die postoperative Pneumonierate von 29,9 auf 19,1 % gesenkt werden konnte (Akutsu u. Matsubara 2009). Grund hierfür dürfte unter anderem sein, dass infolge der dentalen Plaque bzw. des Biofilms die Wirksamkeit der präoperativen

Antibiotikaprophylaxe in deren Wirkung eingeschränkt ist, ein Phänomen, das schon seit längerem ins Interesse der Wissenschaft gerückt ist (Melander u. Melander 2015, Wilhelm et al. 2016). Daneben spielen auch Faktoren wie zum Beispiel ein Diabetes mellitus eine wichtige Rolle. In der Ösophaguskarzinomstudie von (Molena et al. 2014), in die fast 3.000 Patienten eingeschlossen waren, lag das Risiko für postoperative pulmonale Komplikationen bei Diabetespatienten um fast 10 Prozentpunkte höher als in der Gesamtgruppe (32,0 vs. 23,3 %). Die multivariate Analyse ergab eine Risikoerhöhung um 30 % (RR: 1,30; 95% CI: 1,10 bis 1,55; p=0,003) (Molena et al. 2014).

4.5 Tumor-Typ (Histologie)

In der überwiegenden Zahl der Fälle handelte es sich um ösophageale Adenokarzinome (ADCA). Diese waren bei etwa zwei Drittel der Patienten vorhanden (62,2 %).

Das Ergebnis entsprach den aktuelleren epidemiologischen Untersuchungen, wonach in den westlichen Ländern das Plattenepithelkarzinom (PECA) zwischenzeitlich deutlich an Relevanz verloren hat bzw. das ADCA deutlich dominiert (vgl. Kap. 1.4.1 der Einleitung, Epidemiologie, Seite3 ff.). Auch in der australischen Studie von Zingg et al. mit über 800 Patienten dominierte das ösophageale Adenokarzinom mit 78,9 % deutlich (Zingg et al. 2011). Und in den USA soll es sich bereits bis in 80 % der Fälle um Adenokarzinome handeln. Als mögliche Ursachen wurden Adipositas, Refluxkrankheit und Barrett-Ösophagus diskutiert (Swanstrom 2014).

Auf das postoperative Pneumonierisiko hatten die beiden Tumortypen im eigenen Patientengut keinen erkennbaren Einfluss. Die Pneumonierate lag beim Adeno- und beim Plattenepithelkarzinom bei 30,1 bzw. 33,1 %. Dieser Befund war in guter Übereinstimmung mit der oben zitierten Studie von Zingg et al. (2011), in der ebenfalls keine Abhängigkeit zwischen postoperativem Pneumonierisiko und histologischem Befund (ADCA vs. PECA) aufgezeigt werden konnte. Ebenfalls ohne statistische Signifikanz blieb der entsprechende Vergleich in der Studie von Ferguson und Durkin (2002). In der mit über 4.000 Patienten

sehr groß angelegten Untersuchung von Raymond et al. (2016), die eine vergleichsweise geringe Pneumonierate von 12,2 % aufwies, wurde leider kein Vergleich im Hinblick auf die Tumortypen durchgeführt. Es zeigte sich hier lediglich, dass beim Plattenepithelkarzinom die Mortalität und die Morbidität gegenüber dem Adenokarzinom signifikant größer war (OR Mortalität: 1,68; p=0,03; OR: Morbidität: 1,45; p<0,001) (Raymond et al. 2016).

4.6 Lokalisation des Tumors

Über zwei Drittel der Tumore (70,3 %) waren im distalen Drittel des Ösophagus lokalisiert, wobei es sich in 6,3 % um Karzinome im gastro-ösophagealen Übergang handelte (AEG-Tumore; A = Adeno; E = Esophageal; G = Gastric). Im mittleren Drittel waren 27,6 % lokalisiert, die übrigen 3,1 % im proximalen Teil der Speiseröhre.

Dass der größte Teil der Karzinome im distalen Bereich lokalisiert war, ist insofern nicht weiter überraschend, als dass es sich bei solchen Tumoren meist um Adenokarzinome handelt (Tobias u. Hochhauser 2015), und diese wiederum dominierten in der eigenen Studie deutlich, wie weiter oben ausgeführt. Im Übrigen waren auch in der Ösophaguskarzinomstudie von Raymond et al. (2016) 61 % der Tumore im distalen Drittel lokalisiert, was das eigene Ergebnis zusätzlich untermauert.

Im Hinblick auf die postoperative Pneumonie wiesen die Patienten mit Tumoren im distalen Drittel (ohne AEG) deutlich geringere Infektionsraten auf als Patienten mit Tumoren im mittleren Bereich (26,3 vs. 34,3 %; p=0,255). Der Unterschied erreichte allerdings keine statistische Signifikanz, wobei dies möglicherweise durch zu geringe Fallzahlen in den Subgruppen bedingt gewesen sein könnte.

In den verfügbaren größeren Studien und Metaanalysen wurde auf diesen Aspekt leider kaum eingegangen, so dass ein Vergleich mit der Literatur hier, soweit beurteilbar, nur bedingt möglich war. Zwar wurde in der groß angelegten und aktuellen Studie von Raymond et al. (2016) eine Einteilung nach der Lokalisation vorgenommen, der Einfluss auf

postoperative Pneumonien oder postoperative Komplikationen im Allgemeinen wurde allerdings nicht analysiert (Raymond et al. 2016). Allerdings wurde in einer retrospektiven Studie aus Japan, in die etwa 400 Ösophaguskarzinompatienten eingeschlossen waren, kein signifikanter Zusammenhang zwischen den drei Lokalisationen (oberes, mittleres und unteres Drittel) und dem postoperativen Pneumonierisiko festgestellt (Booka et al. 2015). Weitere Studien dieser Art konnten im Zuge der umfassenden Recherchen allerdings nicht ermittelt werden.

4.7 TNM-Stadium

Das TNM-Stadium stellte insofern ein Problem dar, als dass vielfach eine größere Diskrepanz zwischen dem klinischen und dem pathologischen Befund (cT und pT bzw. cN und pN) vorlag. Während zum Beispiel klinisch keiner der Patienten ein T0-Stadium aufwies, war dies bei der späteren pathologischen Befundung bei immerhin 34,6 % der Fall. Für das T1-Stadium war das Verhältnis ähnlich. Klinisch fand sich bei nur 7,1 % ein T1-, pathologisch hingegen bei 21,3 % ein T1-Stadium.

Ähnliche Verhältnisse zeigten sich im Hinblick auf den Lymphknotenstatus. Klinisch wurden nur 16,7 % der Patienten mit N0 beurteilt, tatsächlich lag diese Quote mit 73,8 % jedoch weit höher (pN0).

Dies spiegelte sich auch im direkten Vergleich zwischen klinischem und pathologischem Befund wider. So fand sich beispielsweise für T1 nur eine Übereinstimmung von 14,8 %. Klinisch wurden alle Patienten zuvor einem höheren T-Stadium zugeteilt. Ähnliches galt wiederum auch für das N-Stadium. Das N0-Stadium stimmte lediglich in 19,6 % der Fälle überein. Die meisten Patienten wurden klinisch so beurteilt, als läge ein LK-Befall vor, was nicht dem pathologischen Befund entsprach.

Insgesamt wurden vor allem die niedrigeren Stadien klinisch überschätzt bzw. als zu weit fortgeschritten diagnostiziert.

Bei der Beurteilung dieser Analysen ist allerdings zu berücksichtigen, dass bei den meisten Patienten nach Bestimmung der klinischen Stadien (cT und cN) eine neoadjuvante Therapie durchgeführt wurde. Die pathologischen Stadien (pT und pN) standen folglich unter dem Einfluss dieser Therapie. Und vor diesem Hintergrund lässt sich erklären, weshalb die Ergebnisse (klinisch vs. pathologisch) so stark voneinander abwichen bzw. die pathologischen Ergebnisse den positiveren Befund aufzeigten.

Um den Einfluss der adjuvanten Therapie eliminieren zu können, wurden mit der kleinen Subgruppe jener Patienten (n=21), die keine adjuvante Therapie erhalten hatten, die Analysen noch einmal durchgeführt. Die Übereinstimmungen waren hierbei deutlich größer als bei den vorherigen Vergleichen, wobei allerdings immer noch Abweichungen vorhanden waren. So wiesen zum Beispiel 38,1 % dieser Subgruppe klinisch das Stadium T2 auf, demgegenüber fand sich jedoch nur ein Anteil von 14,3 % pT. Insgesamt ergab sich für weniger als 50 % der Fälle eine vollständige Übereinstimmung, wobei die Stadien klinisch zum Teil über-, aber auch unterschätzt wurden.

Für die Entscheidungsfindung könnten solche Fehleinschätzungen in der Praxis folgenschwere Konsequenzen haben, nämlich dann, wenn man von einer chirurgischen Resektion absieht, weil die Prognose anhand des TNM-Stadiums als zu schlecht eingestuft wurde. Möglicherweise ist dies der Grund, weshalb in den hier diskutierten Vergleichsstudien das TNM-System praktisch keine Berücksichtigung fand. Eher wurde vereinzelt das allgemeine Tumorstadium (Grading) angegeben, wobei dieses wiederum in der eigenen Untersuchung nicht erfasst wurde. Unabhängig davon wiesen bereits Nishimaki et al. (1999) darauf hin, dass sich das klinische T- und N-Stadium nur bedingt für das präoperative Staging eignen, weil diese nur eine geringe Sensitivität und Spezifität aufweisen. Hinzu kommt, dass in einer aktuelleren japanischen Studie mit ca. 400 Ösophaguskarzinompatienten kein Einfluss des Grading auf das Risiko der postoperativen Pneumonie gezeigt werden konnte (Booka et al. 2015).

Im Hinblick auf das postoperative Pneumonierisiko konnte weder für pT noch für pN ein signifikanter Zusammenhang aufgezeigt werden.

Da, wie oben ausgeführt, das TNM-System in der Literatur soweit beurteilbar kaum Berücksichtigung fand, ist an dieser Stelle ein entsprechender Vergleich nur bedingt möglich. Soweit beurteilbar wurde das TNM-Stadium nur in der Studie von Booka et al. (2015) erfasst, wobei hier weder für pT, noch für pN, noch für pM ein signifikanter Einfluss auf das postoperative Pneumonierisiko gezeigt werden konnte.

4.8 Operationsverfahren

Der operative Zugang erfolgte in den meisten Fällen (63,8 %) abdominothorakal. Bei weiteren 22,8 % der Fälle handelte es sich um einen zweizeitigen Eingriff im Sinne einer vorangestellten Anlage einer zervikalen Speichelfistel. Die übrigen Verfahren spielten in dieser Studie nur eine untergeordnete Rolle. Dies galt insbesondere für den transhiatalen Zugangsweg, der mit lediglich 4,7 % vertreten war.

Verglichen mit anderen größeren Studien stellte diese Verteilung eine Abweichung dar. So war zum Beispiel in der Untersuchung von Molena et al. (2014) bei 31 % ein transhiatales Verfahren zur Anwendung gekommen, in der Untersuchung von Raymond et al. (2016) waren es 21,7 %. In beiden Studien dominierte allerdings das Ivor-Lewis-Verfahren mit 46 bzw. 33 %, so dass diesbezüglich eine gewisse Übereinstimmung mit den eigenen Befunden vorlag.

In Bezug auf die postoperativen Pneumonien zeigte sich die geringste Rate bei den Patienten nach abdominothorakaler OP, die gegenüber den anderen Verfahren (2-zeitige ausgenommen) deutlich niedriger lag (25,9 vs. 47,1 %). Der Unterschied konnte jedoch nur als Tendenz gewertet werden, weil die statistische Signifikanz mit p=0,077 knapp verfehlt wurde. Vor dem Hintergrund, dass sich in der Subgruppe der anderweitigen OPs nur acht Patienten mit Pneumonie befanden, könnte die verfehlte Signifikanz jedoch methodisch bedingt gewesen sein (Subgruppenproblem; zu wenige Patienten).

Überraschend selten traten pulmonale postoperative Komplikationen in der US-amerikanischen Studie von Molena et al. (2014) auf, in die fast 3.000 Patienten mit Ösophaguskarzinom eingeschlossen waren. Die Raten lagen je nach Verfahren zwischen ca. 5 und 6,5 %, wobei ein signifikanter Unterschied zwischen den OP-Gruppen nicht festgestellt werden konnte. Postoperative Pneumonien wurden in jener Studie sogar noch seltener beobachtet (ca. 3 bis 4 %) (Molena et al. 2014).

Wie diese große Diskrepanz gegenüber der eigenen Studie oder auch gegenüber anderen Studien zu erklären ist, in denen sich deutlich höhere Pneumonieraten oder pulmonale Komplikationen im Allgemeinen fanden, lässt sich nur schwer erklären. Vermutlich dürften methodische Gründe die Ursache sein, weil sowohl bei Pneumonien und noch mehr bei pulmonalen Komplikationen im Allgemeinen ein großer Spielraum besteht, was die jeweiligen Definitionen betrifft (Dalhoff et al. 2012).

Relativ geringe postoperative Pneumonieraten fanden sich auch in der Studie von Raymond et al. (2016), die mit 12,2 % deutlich niedriger als in der eigenen Studie lagen. Auf den Zusammenhang zwischen OP-Verfahren und Pneumonie wurde hier allerdings leider nicht eingegangen, so dass ein weiterer Vergleich nicht möglich war. Allerdings konnte gezeigt werden, dass hinsichtlich der allgemeinen postoperativen Mortalität signifikante Unterschiede vorlagen. Transhiatale Eingriffe wiesen gegenüber abdominothorakalen Operationen ein signifikant geringeres Risiko auf (Raymond et al. 2016), was wiederum im Widerspruch zu den eigenen Beobachtungen stand. Möglicherweise erklärend wurden auch die pulmonal besonders vorerkrankten Patienten im eigenen Kollektiv bewusst nur von abdominal operiert und hatten daher eben aufgrund des individuellen Risikoprofils eine höhere Pneumonierate.

Ebenfalls im Widerspruch zu den eigenen Befunden waren die Ergebnisse einer etwas weiter zurückliegenden Metaanalyse. Auch hier erwiesen sich die abdominothorakalen Eingriffe im Hinblick auf pulmonale Komplikationen als risikoreicher, vergleichen mit dem transhiatalen Verfahren (18,7 vs. 12,7 %), wobei allerdings trotz sehr hoher Patientenzahlen eine Signifikanz ausblieb (Hulscher et al. 2001). Zu einem qualitativ ähnlichen Ergebnis waren die Autoren im Zuge einer prospektiven Studie gekommen, die ein Jahr später

publiziert worden war. Pulmonale Komplikationen waren hier nach abdominothorakaler OP in 26 % der Fälle aufgetreten, nach transhiataler OP hingegen nur bei 16 % der Patienten, wiederum allerdings ohne eine statistische Signifikanz zu erreichen (Hulscher et al. 2002). Ggf. liegt auch hier ein Selektionsphänomen vor, da nur körperlich ausreichend belastbare Patienten einen Zweihöhleneingriff erhalten.

Auf den Aspekt der minimal-invasiven Chirurgie wurde im Zuge der eigenen Untersuchung nicht eingegangen. Es soll an dieser Stelle dennoch nicht unerwähnt bleiben, dass dieses Verfahren offensichtlich in der Lage ist, das postoperative Pneumonierisiko zu verringern. So konnte zum Beispiel in einer kleineren aktuellen Studie aus China gezeigt werden, dass postoperative Pneumonien nach offener OP etwa doppelt so häufig auftraten wie nach minimal-invasivem Eingriff (25,4 vs. 10,6 %; p=0,028) (Hsu et al. 2014). Zu einem ähnlichen Ergebnis kam auch eine später durchgeführte Metaanalyse (Xiong et al. 2017). Kein signifikanter Unterschied konnte in dieser Hinsicht allerdings von Rahmen einer Cochrane-Metaanalyse gezeigt werden (Sgourakis et al. 2010).

4.9 Operationsdauer

Bei Ösophagektomien handelt es sich um extrem anspruchsvolle Operationen, die zu den kompliziertesten chirurgischen Eingriffen überhaupt gehören. Dies spiegelt sich nicht nur in der hohen Zahl postoperativer Komplikationen wider, sondern auch im Zeitaufwand für die Operation selbst.

Im Rahmen dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die mittlere Dauer der OP bei ca. sechs Stunden lag (318$\pm$87 Min.). Auffällig war, dass die OP-Dauer bei Frauen signifikant kürzer war (253$\pm$66 vs. 330$\pm$85 Min; p<0,001) - im Mittel also etwa eine Stunde weniger.

Im Hinblick auf postoperative Komplikationen, wie zum Beispiel eine Pneumonie, sollte man vermuten, dass das Risiko umso größer ist, je länger der Eingriff dauert. Paradoxerweise konnte im Zuge der eigenen Studie allerdings der gegenteilige Effekt beobachtet

werden. Patienten mit einer OP-Dauer von maximal fünf Stunden wiesen eine signifikant höhere postoperative Pneumonierate auf als Patienten längerer OP-Dauer (23,6 vs. 40,0 %; p=0,037).

Dieses Ergebnis steht im Widerspruch zu den Erfahrungen, wie man sie im Rahmen der allgemeinen Chirurgie machen konnte und wo gezeigt werden konnte, dass die OP-Dauer das Risiko für postoperative Komplikationen (McAlister et al. 2003) bzw. Pneumonien erhöht (Diez-Sebastian et al. 2012). Allerdings fiel auch bei Diez-Sebastian et al. eine gewisse Paradoxität auf. Zwar fand sich der geringste Anteil der frühen postoperativen Pneumonien bei jenen Patienten, deren OP-Dauer maximal eine Stunde betrug, und der größte Anteil bei den Patienten mit einer OP-Dauer von 1 bis 3 Stunden (17,6 und 59,5 %), bei Patienten mit noch längerer OP-Dauer lag der Anteil mit 23,0 % jedoch wieder deutlich darunter. Sehr lange OP-Zeiten waren also auch hier mit einem vergleichsweise geringen Pneumonierisiko verbunden (Diez-Sebastian et al. 2012).

Zu erklären ist diese paradoxe Diskrepanz nur schwer. Vorstellbar wäre jedoch einerseits, dass gerade bei Hochrisikopatienten eine kürzere Operationszeit angestrebt wird, sowie andererseits, dass man im Zuge einer längeren OP-Dauer mit einem anderen Antibiotika-Regime arbeitet, etwa dergestalt, dass man hier auch intraoperativ eine Prophylaxe durchführt. Ein Hinweis in diese Richtung fand sich tatsächlich auch in einem Positionspapier zur perioperativen Antibiotikaprophylaxe, in der die Empfehlung ausgesprochen wird, bei einer OP-Dauer von mehr als drei Stunden die Antibiotika-Applikation zu wiederholen (Maier et al. 2015).

Ob diese Hypothese tatsächlich zutreffend ist, sollte dringend im Rahmen künftiger Studien überprüft werden, insbesondere bei der Ösophagektomie, die mit einem besonders hohen postoperativen Pneumonierisiko einhergeht.

Dies gilt umso mehr, als dass in den vorliegenden Studien und Metaanalysen mit dem Thema der chirurgischen Therapie des Ösophaguskarzinoms auf den Zusammenhang zwischen OP-Dauer und postoperativen Komplikationen bisher noch nicht eingegangen wurde.

4.10 Postoperative Beatmungsdauer

Die mediane postoperative Beatmungsdauer lag bei 10,0±7,3 Stunden (Spannweite: 3,5 bis 121). Ein negativer Einfluss auf die Rate der postoperativen Pneumonien konnte hierbei nicht festgestellt werden. Die 39 Pneumoniepatienten wiesen keine längere Beatmungsdauer auf.

Aus diesem Befund lässt sich selbstverständlich nicht ableiten, dass die Beatmungsdauer kein erhöhtes Risiko für eine postoperative Pneumonie darstellt. Die eigene Beobachtung deutet lediglich darauf hin, dass die Pneumonien hier andere Ursachen hatten, denn gerade bei der Ösophagektomie sind die postoperativen Ursachen pulmonaler Komplikationen sehr vielfältig (McKevith u. Pennefather 2010). Davon abgesehen ist es mehr als plausibel, dass eine Korrelation zwischen Beatmungs- bzw. Intubationsdauer und Pneumonie vorliegt. Aus diesem Grunde wurde von einer deutschen Expertengruppe auch einstimmig empfohlen, die Beatmungsdauer nach Ösophagektomie so kurz wie möglich zu halten (Palmes et al. 2011). Auch andere Autoren haben auf das Pneumonierisiko im Zusammenhang mit der Intubationsdauer hingewiesen (Chandrashekar et al. 2003).

4.11 Recurrensparese

Die Recurrensparese ist eine Komplikation, die im Zusammenhang mit einer Ösophagektomie relativ häufig beobachtet werden kann (Koyanagi et al. 2015), wobei dieses Problem bei bis zu 50 % der Patienten auftritt (Pertl et al. 2011). Vor dem Hintergrund der komplexen anatomischen Verhältnisse, die in jener Region vorherrschen, ist dies nicht weiter verwunderlich (vgl. Kap. 1.4.2 in der Einleitung, Seite 8 ff.).

Störungen am physiologischen Schluckprozess stellen ein Risiko für eine Aspirationspneumonie dar. Da mehr als 30 Muskeln und Nerven am Schluckprozess beteiligt sind, kann es nicht überraschen, dass insbesondere die Ösophagektomie ein besonderes Problem darstellt, weshalb gerade bei diesen Patienten Aspirationspneumonien keine Seltenheit darstellen (Moore 2017).

In der eigenen Untersuchung trat bei 12 der 127 Patienten (9,5 %) eine Recurrensparese auf. Bei Pertl et al. (2011) wurde diese Komplikation in Form einer transienten Parese bei knapp 30 % beobachtet; eine permanente Recurrensparese fand sich bei 10,7 %, was in etwa dem eigenen Ergebnis entsprach.

Im Hinblick auf die postoperative Pneumonie erwies sich die Recurrensparese als signifikanter Risikofaktor. Patienten mit Parese waren etwa dreimal so oft von einer Pneumonie betroffen (75,0 vs. 26,1 %; p=0,001).

Qualitativ war das eigene Ergebnis in Übereinstimmung mit der Studie von Koyanagi et al. (2015), in der respiratorische Komplikationen bei Recurrensparese etwa doppelt so häufig auftraten wie bei den Patienten ohne Parese (36,7 vs. 18,8 %; p<0,001). In einer japanischen Studie mit über 600 Ösophagektomiepatienten wurde die Recurrensparese mit einer Häufigkeit von 36 % festgestellt, wobei es sich in 12 % der Fälle um permanente Paresen handelte. Die Rate der postoperativen Pneumonien lag bei diesen Patienten bei 22 %. Im Falle von beidseitigen Paresen sogar bei 42 %. Patienten ohne Recurrensparese hingegen wiesen eine Pneumonierate von lediglich 10 % auf (p<0,001) (Taniyama et al. 2015).

Zusammenfassend kann also festgestellt werden, dass die Recurrensparese hinsichtlich der postoperativen Pneumonie einen bedeutsamen Risikofaktor darstellt. Hierbei dürfte es sich in erster Linie um Aspirationspneumonien handeln. Immunologische Prozesse im Sinne einer allgemein erhöhten Infektanfälligkeit erscheinen in diesem Zusammenhang eher zweitrangig.

Wegen der Komplikationen, die mit einer Recurrensparese verbunden sein können, wird diese auch als OP-Kontraindikation betrachtet, sofern sie präoperativ bereits vorhanden ist (Stahl u. Meyer 2010).

4.12 Neoadjuvante Therapie

Die neoadjuvante Therapie des Ösophaguskarzinoms, meist im Sinne einer präoperativen kombinierten Radio-Chemo-Therapie (RCTx), ist in den vergangenen ein bis zwei Jahrzehnten vermehrt ins Interesse der möglichen Strategien gerückt, da hierdurch die Chance auf eine R0-Resektion verbessert werden kann (Stahl u. Meyer 2010).

In der eigenen Studie wurden etwa drei Viertel der Patienten (83,5%) einer neoadjuvanten Tumortherapie unterzogen, wobei es sich fast ausnahmslos (74,8 %) um die kombinierte Radio-Chemo-Therapie handelte. Eine deutlich geringere Quote (22,2 %) wurde in der Studie von Booka et al. (2015) beschrieben.

Nur etwa halb so viele Patienten (12 %) wurden sogar in der großen US-amerikanischen Studie von Molena et al. (2014) neoadjuvant therapiert (251 von 2.945). Deutlich höher hingegen war die Quote mit 30,2 % in der australischen Studie von Zingg et al. (2010), in die über 800 Patienten eingeschlossen waren.

Patienten, die einer neoadjuvanten Therapie (RCTx) unterzogen worden waren, wiesen ein etwas höheres Risiko für postoperative Pneumonien auf, als nicht vorbehandelte Patienten, wobei die Differenz allerdings keine statistische Signifikanz erreichte (32,6 vs. 28,6 %; p=0,600). Da die Subgruppe der nicht vorbehandelten Patienten mit postoperativer Pneumonie mit n=6 Patienten sehr klein war, könnte die fehlende Signifikanz allerdings methodisch bedingt gewesen sein, wie dies auch für andere Faktoren angenommen wurde, wie weiter oben bereits mehrfach ausgeführt. Insofern konnten die eigenen Befunde ein erhöhtes Risiko nicht sicher ausschließen.

In der Studie von Booka et al. (2015) hatte sich im Vergleich zum eigenen Ergebnis ein umgekehrter Befund gezeigt. Die RCTx-Patienten wiesen ein geringeres Pneumonierisiko auf, wobei auch hier allerdings die statistische Signifikanz verfehlt wurde (17,2 vs. 23,6 %; p=0,274). Letzteres könnte jedoch wiederum an der kleinen Subgruppe der RCT-Patienten mit Pneumonie gelegen haben, die nur n=11 Patienten umfasste (Booka et al. 2015). Allerdings fand sich auch in der Studie von Molena et al. (2014), die immerhin fast 3.000

Ösophaguskarzinompatienten einschloss, kein signifikanter Unterschied, wobei einschränkend anzumerken ist, dass hier nicht das Pneumonierisiko, sondern vielmehr das Risiko pulmonaler Komplikationen im Allgemeinen untersucht wurde. Bei den Patienten, die einer RCTx unterzogen worden waren, traten bei 11,4 % pulmonale Komplikationen auf, von den nicht vorbehandelten Patienten waren 12,3 % betroffen (p=0,595) (Molena et al. 2014). Zu einem vergleichbaren Befund kamen schließlich auch Zingg et al. (2010), in deren uni- und multivariaten Analyse kein signifikant höheres oder geringeres postoperatives Pneumonierisiko für RCTx-Patienten gezeigt werden konnte (OR univariat: 1,09; 95% CI: 0,78 bis 1,53; p=0,604).

Wenngleich es in der Literatur vereinzelt auch Hinweise auf ein erhöhtes Pneumonierisiko im Zusammenhang mit einer neoadjuvanten Therapie bei Ösophaguskarzinompatienten gegeben haben mag (Avendano et al. 2002), wie auch in der Übersicht von Stahl und Meyer (2010) dargelegt, so muss man vor dem Hintergrund der obigen Ergebnisse schlussendlich doch davon ausgehen, dass die RCTx in der Praxis kein solches Risiko darstellt; vor allem dann nicht, wenn von einer adäquaten Strahlendosis (Abou-Jawde et al. 2005) und einer angemessenen Chemotherapie unter Berücksichtigung der neueren medizinischen Erfahrungen ausgegangen werden kann. Vielmehr fällt in diesem Zusammenhang ins Gewicht, dass die RCTx mit einer signifikanten Verbesserung der R0-Resektionsrate sowie mit einer Verlängerung des Überlebens assoziiert ist (Sjoquist et al. 2011, van Hagen et al. 2012, Zanoni et al. 2013, Kleinberg et al. 2014).

4.13 Anastomoseninsuffizienz und Krankenhausaufenthaltsdauer

Bei 23 der 127 Patienten (18,1 %) entwickelten sich Anastomoseninsuffizienzen, die eine Nachbehandlung erforderlich machten (Stent, Behebung einer Anastomoseninsuffizienz, Bougierung). Dies hatte zur Folge, dass postoperative Pneumonien häufiger auftraten als bei den Patienten mit primär erfolgreicher Therapie (47,8 vs. 26,9 %; p=0,046).

Vor dem Hintergrund der Plausibilität zwischen solchen Folgeeingriffen und dem erhöhten postoperativen Infektionsrisiko, soll dies jedoch nicht weiter diskutiert werden. Dasselbe gilt auch für den Faktor Krankenhausaufenthaltsdauer.

Patienten mit postoperativer Pneumonie wiesen eine mehr als doppelt so lange Aufenthaltsdauer auf (46,0 vs. 18,0 Tage; $p<0,001$). Auch dies entbehrt im Grunde nicht der Plausibilität, denn je länger ein Patient hospitalisiert ist, desto höher wird auch das Infektionsrisiko sein. Umgekehrt ist auch die Annahme naheliegend, dass die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus wiederum durch die Pneumonie selbst verlängert wird. Schließlich handelt es sich um eine potentiell lebensbedrohliche Komplikation, die der eigehendenden Überwachung und Therapie bedarf. Insofern kann also festgehalten werden: Die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus erhöht das Pneumonierisiko, gleichzeitig verlängert die Pneumonie die Aufenthaltsdauer. Was im Einzelfall letztlich ausschlaggebend war, ist an dieser Stelle nur schwer zu klären. Vermutlich ist es im Falle von Ösophaguskarzinompatienten jedoch primär die postoperative Pneumonie, die zur Verlängerung des stationären Aufenthaltes führt und nicht der verlängerte Aufenthalt per se.

Abgesehen von diesen Überlegungen ist es aus der Literatur bestens bekannt, dass chirurgische Eingriff das Pneumonierisiko erhöhen. Gleichzeitig ist auch beschrieben worden, dass sich infolge einer Pneumonie die stationäre Aufenthaltsdauer im Median um 7 bis 9 Tage verlängern kann (Chughtai et al. 2017). Bei Ösophaguskarzinompatienten verlängerten postoperative pulmonale Komplikationen den stationären Aufenthalt sogar von durchschnittlich 16 auf 29 Tage ($p<0,001$) (Zingg et al. 2011). Zu ganz ähnlichen Ergebnissen kam auch eine groß angelegte Studie mit ca. 13.000 allgemein-chirurgischen Patienten (Diez-Sebastian et al. 2012).

4.14 Antibiotikaprophylaxe

Um das Risiko einer postoperativen Pneumonie möglichst gering zu halten, ist vielfach eine prä- oder perioperative Antibiotikaprophylaxe (PAP) angeraten (AWMF 2012). Dies gilt in ganz besonderem Maße bei der Ösophagektomie, die mit einem hohen Pneumo-

nierisiko assoziiert ist (Atkins et al. 2004, Shirinzadeh u. Talebi 2011, Shiozaki et al. 2012, Jimbo et al. 2016).

In der eigenen Studie wurde bei ausnahmslos allen Patienten eine PAP durchgeführt, wobei diese in etwa zwei Drittel der Fälle als Einmalapplikation mit repetitiven Gaben während der Operation verbreicht wurde (Single-Shot-Verfahren). Beim übrigen Drittel wurde die Antibiotikatherapie über die Operation hinaus fortgeführt.

Sofern die eigenen Patienten lediglich mittels Single-Shot versorgt wurden, trat häufiger eine postoperative Pneumonie auf als bei den Patienten nach multipler Applikation (34,5 vs. 22,5 %; p=0,124). Die fehlende Signifikanz könnte auch in diesem Fall wieder methodisch bedingt gewesen sein, da sich in der Subgruppe der Pneumoniepatienten mit Multi-Applikation nur n=9 Patienten befanden.

Vor dem Hintergrund der fehlenden statistischen Signifikanz lässt sich die Frage Single-Shot oder multiple Applikation nicht sicher beantworten. Wie weiter oben jedoch bereits ausführlicher dargestellt, ist bei Ösophagektomien mit vergleichsweisen langen OP-Zeiten zu rechnen, die meist deutlich über vier Stunden liegen. Ferner geht aus einem deutschen Konsensus-Papier die Empfehlung hervor, dass bei Ösophagektomien die Antibiose nach 2,5 Stunden wiederholt werden sollte (Palmes et al. 2011). In der Praxis würde dies bedeuten, dass zumindest zwei Antibiotikagaben zu erfolgen hätten.

Aus dem genannten Konsensus-Report von Palmes et al. geht überdies hervor, dass die Antibiose mittels einer Kombination aus zwei Präparaten erfolgen sollte. Konkret wird ein Cephalosporin der 2. Generation (z.B. Cefuroxim) in Verbindung mit Nitroimidazol vorgeschlagen (Palmes et al. 2011). Ähnliche Empfehlungen wurden hinsichtlich der Ösophaguschirurgie auch vom Paul-Ehrlich-Institut vorgeschlagen, wobei die Kombination Piperacillin/Tazobactam nicht explizit benannt wurde (Wacha et al. 2010). Allerdings wird von der PEG diese Kombination im Rahmen einer kalkulierten Antibiose bei Vorliegen eine Pneumonie empfohlen, was den Einsatz in der eigenen Studie begründet (Bodmann et al. 2010).

Tatsächlich konnte im Rahmen der eigenen Studie auch gezeigt werden, dass die Kombinationen Cefuroxim/Metronidazol und Piperacillin/Tazabactam eine deutlich geringere Pneumonierate aufwiesen als die Monotherapien mit Cefuroxim und Ceftriaxon (11,8 vs. 33,3 %; p=0,062). Dass die statistische Signifikanz hier knapp verfehlt wurde und der Befund insofern nur als Tendenz gewertet werden kann, könnte wiederum ohne Weiteres das Ergebnis der zu kleinen Subgruppen gewesen sein. Zumindest scheint die deutlich geringere Pneumonierate unter der Antibiotikakombination von großer klinischer Relevanz, die dringend näher abgeklärt bzw. verifiziert werden sollte.

4.15 Mortalität / Überleben

Da es sich bei der Ösophagektomie um eine sehr komplexe Operation handelt, ist diese auch mit einer relativ hohen intrahospitalen Mortalität verbunden. Im eigenen Patientengut waren innerhalb von 30 Tagen nach dem Eingriff 9 der 127 Patienten (7,1 %) verstorben.

In der etwas länger zurückliegenden Studie von Ferguson und Durkin (2002) war die Mortalitätsrate mit 13,7 % sogar fast doppelt so hoch, woraus sich zumindest vorsichtig ableiten lässt, dass sich die Verfahren in den letzten ein bis zwei Jahrzehnten verbessert haben.

Eine vergleichsweise geringe 30-Tage-Mortalität von nur 2,7 % fand sich in der Studie von Molena et al. (2014), in die fast 3.000 Patienten mit Ösophaguskarzinom eingeschlossen waren und der von daher eine große Aussagekraft zukommt. Ähnlich gering war diese Rate mit 3,4 % auch in der Studie von Togo et al. (2010) (n=13 von 378 Patienten) sowie in der Studie von Booka et al. (2015) mit 2,8 %.

Etwa in der Größenordnung der eigenen Befunde war hingegen wiederum das Resultat der Metaanalyse von Hulscher et al. (2001), in der sich eine intra-Hospital-Mortalitätsrate von 7,5 % ergeben hatte.

Bemerkenswerter als das 30-Tages-Mortalitätsrisiko war die Beobachtung, dass sich unter den Verstorbenen doppelt so viele Patienten mit Pneumonie befanden. Von den 9 Verstorbenen wiesen 6 eine Pneumonie auf (66,7 vs. 33,3 %; p=0,024) und trotz der eher geringen Subgruppen-Zahlen erwies sich dieser Unterschied als statistisch signifikant.

Das eigene Ergebnis war in guter Übereinstimmung mit der Studie von Molena et al. (2014). Sofern postoperativ respiratorische Probleme aufgetreten waren, lag die 30-Tages-Mortalität um ein Vielfaches höher (8,3 vs. 1,0 %; p<0,001). Ähnliches galt hier auch für die Morbidität (71 vs. 30 %; p<0,001) (Molena et al. 2014).

Auch in der etwas länger zurückliegenden Studie von Ferguson und Durkin (2002) fand sich qualitativ ein vergleichbares Ergebnis. Im Falle pulmonaler Komplikationen betrug die Mortalität 32,1 %, sofern diese nicht vorlagen, war sie mit 7,0 % signifikant geringer (p<0,001).

Insgesamt kann also festgestellt werden, dass die postoperative Pneumonie oder pulmonale Komplikationen im Allgemeinen einen bedeutenden Risikofaktor für die 30-Tages-Mortalität darstellen. Von Raymond (2017) konnte die Pneumonie im Rahmen einer multivariaten Analyse auch als unabhängiger Faktor für die postoperative Mortalität bei Patienten mit Ösophaguskarzinom identifiziert werden. Vorrangiges Ziel sollte es deshalb sein, Pneumonien bei Patienten mit Ösophaguskarzinom so weit wie nur irgend möglich zu verhindern.

Es ist gut bekannt und durch zahlreiche Studien belegt, dass das Langzeitüberleben der Patienten nach Operation eines Ösophaguskarzinoms, verglichen mit vielen anderen Tumoren, eher gering ist. Anhand der eigenen retrospektiven Daten konnte hinsichtlich dieses Aspektes allerdings nur bedingt eine Aussage gemacht werden, da methodisch bedingt eine längerfristige systematische Nachbeobachtung nicht möglich war.

Die maximale Beobachtungsdauer lag bei knapp fünf Jahren (58 Monate). Danach fand keine Patientenvorstellung mehr statt. Nachweislich verstorben waren in diesem Zeitraum 16 Patienten. Abgesehen von den verstorbenen Patienten konnten 44 Patienten für die Dauer der ersten 12 Monate nach der OP nachbeobachtet werden bzw. stellten sich

noch einmal in der Klinik vor. Für den Zeitraum von 24 Monaten nach der OP waren es nur noch 24 Patienten.

Die durchgeführte Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier ergab eine 12-Monats-Überlebenrate von 84,9 %. Nach 24 Monaten lebten gemäß dieser Analyse noch 82,2 %. Die weiteren Schätzungen waren aufgrund mangelnder Daten irrelevant. Und auch die 12- und 24-Monats-Überlebensraten waren nur mit Zurückhaltung zu interpretieren, da für viele Patienten der tatsächliche Status (noch lebend oder bereits verstorben) nicht bekannt war. Die Analyse stellte vor diesem Hintergrund folglich eher eine Art Maximal-variante des Überlebens dar. Die tatsächlichen Überlebensraten nach 12 und 24 Monaten dürften geringer gewesen sein.

Aufgrund dieser Einschränkungen wurde eine zusätzliche Überlebensanalyse durchgeführt, wobei der jeweils letzte Vorstellungstermin als putativer Todeszeitpunkt gewertet wurde, da unklar war, wie lange die Patienten danach tatsächlich noch lebten. Es handelte sich folglich um eine Art Worst-Case-Analyse, etwa im Sinne einer ITC-Analyse (Intention to Treat), bei der die Variablen der Drop-Outs mit denen des jeweils schlechtesten Einzelbefundes gleichgesetzt werden. Die Nicht-Wieder-Vorstellung wurde folglich als verstorben gewertet. Im Gegensatz zur obigen Analyse, die eine Art Maximalvariante des Überlebens darstellte, handelte es sich bei dieser Variante also um das Gegenteil - eine Maximalvariante der Sterblichkeit.

Die Analyse dieser Worst-Case-Annahme ergab, dass nach 12 Monaten nur noch 57,9 % der Patienten lebten, nach 24 Monaten 20,6 % und nach 36 Monaten 8,4 %. Das entsprechende mediane Überleben lag bei 9,0 Monaten (95% CI: 6,3 bis 11,7 Monate). Die klassische Kaplan-Meier-Analyse, wie oben dargestellt hatte ein mittleres Überleben von 48,4 Monaten (96% CI: 44,0 bis 52,9 Monate) erbracht. Es bedarf an dieser Stelle nicht der weiteren Erläuterung, dass die tatsächlichen Werte irgendwo in der Mitte zwischen diesen beiden Analyse-Varianten lagen.

Dass diese Annahme zutreffend ist, ließ sich zum Beispiel anhand einer retrospektiven Analyse mit ca. 1.500 Patienten nach transhiataler Ösophagektomie aufzeigen. Die Überlebensraten nach Kaplan-Meier lagen hier nach 12, 24, 36 und 60 Monaten bei 70, 51, 40

und 29 % (Orringer et al. 2007). Dieses Ergebnis war auch in Übereinstimmung mit der Übersicht von Andrici u. Eslick (2015), die für die USA ein 5-Jahres-Überleben von 19 % ermittelten bzw. für Europa eines von 12 %. Als positiver Aspekt kann betrachtet werden, dass gerade für das im Zunehmen begriffene Adenokarzinom die Überlebensraten in den letzten Jahren deutlich verbessert werden konnten (Andrici u. Eslick 2015). Im Übrigen können in spezialisierten Zentren, bei der richtigen Patientenauswahl und optimaler Therapie heute auch Überlebensraten von 30 % und weit darüber erreicht werden (van Hagen et al. 2012).

Wiederum einen negativen Einfluss hatte allerdings die postoperative Pneumonie auf das Überleben der Patienten. Die Kaplan-Meier-Analyse ergab für Patienten mit Pneumonie eine signifikant geringere mediane Überlebensdauer (32,2 vs. 54,1 Monate; $p<0,001$). Zu einem ganz ähnlichen Ergebnis kamen auch Booka et al. (2015) in deren retrospektiven Analyse von ca. 400 Ösophaguskarzinompatienten.

Die postoperative Pneumonie ist also ganz offensichtlich nicht nur ein Problem, das sich auf die zeitnahe Mortalität bezieht, vielmehr hat sie - aus allerdings nicht näher bekannten Gründen – auch nach Herausrechnen der frühen pneumoniebedingten Todesfälle einen Einfluss auf das Langzeitüberleben. Möglicherweise entwickeln manche Patienten eine postoperative Pneumonie, weil sie per se eine gewisse immunologische Abwehrschwäche aufweisen, die auch über das akute Ergebnis der operativen Prozedur hinaus bestehen bleibt. Dies könnte zu einem früheren Rezidiv und somit zu einer erhöhten Sterblichkeitsrate führen.

4.16 Schlussfolgerungen und Ausblick

Im Rahmen dieser retrospektiven Datenanalyse konnte noch einmal eindrucksvoll dargestellt werden, dass die postoperative Pneumonie zu den bedeutendsten Risikofaktoren bei der Ösophagektomie gehört. Die Beeinflussung aller Faktoren, die in diesem Zusammenhang ein erhöhtes Risiko darstellen könnten, ist deshalb von größter Relevanz. Durch jede Vermeidung einer postoperativen Pneumonie wird nicht nur die unmittelbare peri-

operative Mortalität verbessert, vielmehr scheint sich dadurch auch das Langzeitüberleben positiv beeinflussen zu lassen.

Im Zuge der sehr umfangreichen Analysen, die in diesem Maße bisher noch nicht durchgeführt wurden, konnten einige Faktoren ermittelt werden, die einen möglichen Einfluss auf das Problem der postoperativen Pneumonie haben könnten. Auch wenn die Ergebnisse nicht immer statistisch signifikante Befunde aufwiesen, so scheint es doch lohnenswert, diese im Zuge weiterer möglichst prospektiver Studien mit hinreichend großer Fallzahl zu überprüfen.

Eine besondere Relevanz scheint der perioperativen Antibiotikaprophylaxe zuzukommen, die möglicherweise künftig etwas progressiver gestaltet werden sollte. Man sollte sich hier vermutlich eher an den Richtlinien der Kardiochirurgie orientieren als an jenen der allgemeinen Chirurgie, da letztere den besonderen Umständen, wie sie bei der Ösophagektomie vorherrschen, vermutlich nicht gerecht werden. In künftigen Studien sollte überprüft werden, inwiefern Antibiotika-Kombinationen überlegen sind und inwiefern eine etwas längerfristig angelegte Prophylaxe zusätzlichen Nutzen bringen könnte, etwa im Sinne einer 24- oder gar 48-Stunden-Prophylaxe.

Klärungsbedarf besteht zum Beispiel sicherlich auch hinsichtlich der Frage, weshalb Männer häufiger von postoperativen Pneumonien betroffen sind als Frauen. Unabhängig davon, inwiefern diese Frage zu klären ist, sollten diese Patienten als Risikogruppe betrachtet werden, bei der im Zweifelsfalle frühe Interventionen erfolgen sollten, etwa im Sinne einer angemessenen bzw. progressiven Antibiose.

Eine Verbesserung der Gesamtsituation dürfte künftig vermutlich auch im Zuge der minimalinvasiven Chirurgie möglich sein, die sich zunehmend durchsetzt.

Insgesamt sollte es im Zusammenhang mit dem Ösophaguskarzinom das Ziel sein, möglichst effektiv all jene Patienten zu identifizieren, die mutmaßlich von einer Ösophagektomie im Sinne einer kurativen Therapie profitieren könnten. Der Identifikation von Risikofaktoren für eine postoperative Pneumonie dürfte hierbei eine besondere Rolle zukommen.

Im Übrigen wird künftig ferner auch der multidisziplinären Kooperation aus Onkologen, Chirurgen, Anästhesisten und Radiologen eine besondere Bedeutung zukommen, wenn es darum geht, die Situation der Patienten mit Ösophaguskarzinom zu optimieren.

5 Zusammenfassung

Hintergrund: Das Ösophaguskarzinom gehört zu den Tumoren mit der höchsten Mortalitätsrate. Gleichzeitig ist dieser Tumor mit einer der höchsten Raten an postoperativen Pneumonien assoziiert, die wiederum per se ein hohes Mortalitätsrisiko darstellen.

Zielsetzung: Ziel dieser Studie war es, Faktoren zu ermitteln, die einen Einfluss auf das Risiko postoperativer Pneumonien haben könnten.

Methodik: Zu diesem Zweck wurden retrospektiv die Daten von 127 Patienten mit Ösophaguskarzinom analysiert, bei denen in den Jahren 2011 bis 2016 eine Ösophagektomie durchgeführt worden war. Als Basis dienten die Daten, die im Rahmen der Zertifizierung als Zentrum für Chirurgie von Ösophagus und Magen (CAOGI) erhoben worden waren. Im Zuge dieser Studie wurden jene Parameter durch die Erhebung weiterer Daten aus dem klinikinternen Datenpool (Patientenakten etc.) erweitert.

Ergebnisse: Der Männeranteil war mit 84,0 % etwa 5-mal höher als jener der Frauen ($p<0,001$). Die männlichen Patienten waren ferner etwa doppelt so oft von einer postoperativen Pneumonie betroffen (33,6 vs. 15,0 %; $p=0,077$). Als weiterer Risikofaktor konnte das Alter der Patienten identifiziert werden. Pneumoniepatienten waren im Median 7 Jahre älter ($p=0,002$). Hinsichtlich der Co-Morbiditäten (soweit erfasst) bzw. deren Anzahl konnte kein Zusammenhang festgestellt werden. Dies galt auch für den Tumortyp. Das TNM-Stadium erwies sich ebenfalls nicht als aussagekräftiger Faktor. Hinsichtlich des OP-Verfahrens erwies sich tendenziell der abdominothorakale Zugang dem transhiatalen überlegen; postoperative Pneumonien wurden hier seltener beobachtet (25,9 vs. 47,1 %; $p=0,077$). Entgegen der Erwartung fiel auf, dass das Pneumonierisiko bei längerer OP-Dauer (>5 h) geringer war (23,6 vs. 40,0 %; $p=0,037$). Hinsichtlich der neoadjuvanten Tumortherapie konnte kein negativer Effekt festgestellt werden. Bei der perioperativen Antibiotikaprophylaxe erwiesen sich die Kombinationen als effektiver (11,8 vs. 33,3 %; $p=0,062$); ähnliches galt für die Multi-Applikation gegenüber dem Single-Shot-Verfahren. Die 30-Tage-Mortalität war bei den Pneumoniepatienten signifikant höher (66,7 vs. 33,3 %; $p=0,024$). Darüber hinaus hatte die postoperative Pneumonie einen negativen

Einfluss auf das Langzeitüberleben (mittleres Überleben nach Kaplan-Meier: 32,2 vs. 54,1 Monate; $p<0,001$).

Schlussfolgerung: Im Rahmen dieser Studie konnten einige Faktoren identifiziert werden, die einen negativen Einfluss auf das Risiko postoperativer Pneumonien haben oder zumindest haben könnten. Bei einigen dieser Faktoren handelte es sich hierbei um beeinflussbare Größen. Im Rahmen einer prospektiven Studie müsste überprüft werden, welche Wertigkeit diesen Faktoren klinisch zukommt. Dies gilt vor allem für jene Faktoren, bei denen sich kein eindeutiger Befund ergeben hatte bzw. die statistische Signifikanz grenzwertig war.

6 Literaturverzeichnis

1. Abou-Jawde RM, Mekhail T, Adelstein DJ, Rybicki LA, Mazzone PJ, Caroll MA, Rice TW (**2005**) Impact of Induction Concurrent Chemoradiotherapy on Pulmonary Function and Postoperative Acute Respiratory Complications in Esophageal Cancer. Chest 128:250-255

2. Akutsu Y, Matsubara H (**2009**) Perioperative management for the prevention of postoperative pneumonia with esophageal surgery. Ann Thorac Cardiovasc Surg 15:280-285

3. Andrici J, Eslick GD (2015) Epidemiology and Risk Factors for Esophageal Cancer. In: Saba NF, El-Rayes BF (Hrsg) Esophageal Cancer: Prevention, Diagnosis and Therapy. Springer, Swizerland, S. 1-23

4. Arnold M, Soerjomataram I, Ferlay J, Forman D (**2015**) Global incidence of oesophageal cancer by histological subtype in 2012. Gut 64:381-387

5. Arozullah AM, Khuri SF, Henderson WG, Daley J (**2001**) Development and validation of a multifactorial risk index for predicting postoperative pneumonia after major noncardiac surgery. Ann Intern Med 135:847-857

6. Atkins BZ, Shah AS, Hutcheson KA, Mangum JH, Pappas TN, Harpole DH, Jr., D'Amico TA (**2004**) Reducing hospital morbidity and mortality following esophagectomy. Ann Thorac Surg 78:1170-1176; discussion 1170-1176

7. Avendano CE, Flume PA, Silvestri GA, King LB, Reed CE (**2002**) Pulmonary complications after esophagectomy. Ann Thorac Surg 73:922-926

8. AWMF (**2012**) Perioperative Antibiotikaprophylaxe. Hyg Med 37:88-91

9. Bailey SH, Bull DA, Harpole DH, Rentz JJ, Neumayer LA, Pappas TN, Daley J, Henderson WG, Krasnicka B, Khuri SF (**2003**) Outcomes after esophagectomy: a ten-year prospective cohort. Ann Thorac Surg 75:217-222; discussion 222

10. Barrera R, Shi W, Amar D, Thaler HT, Gabovich N, Bains MS, White DA (**2005**) Smoking and timing of cessation: impact on pulmonary complications after thoracotomy. Chest 127:1977-1983

11. Birkmeyer JD, Stukel TA, Siewers AE, Goodney PP, Wennberg DE, Lucas FL (**2003**) Surgeon volume and operative mortality in the United States. N Engl J Med 349:2117-2127

12. Bodmann KF, Grabein B, Expertenkommission PEG (**2010**) Empfehlungen zur kalkulierten parenteralen Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen. Chemother J 19:179-255

13. 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 (Baltimore) 94:e1369

14. Boshier PR, Anderson O, Hanna GB (**2011**) Transthoracic versus transhiatal esophagectomy for the treatment of esophagogastric cancer: a meta-analysis. Ann Surg 254:894-906

15. Brenner H, Stegmaier C, Ziegler H (**2005**) Long-term survival of cancer patients in Germany achieved by the beginning of the third millenium. Ann Oncol 16:981-986

16. Chandrashekar MV, Irving M, Wayman J, Raimes SA, Linsley A (**2003**) Immediate extubation and epidural analgesia allow safe management in a high-dependency unit after two-stage oesophagectomy. Results of eight years of experience in a specialized upper gastrointestinal unit in a district general hospital. Br J Anaesth 90:474-479

17. Chou CY, Wang SM, Liang CC, Chang CT, Liu JH, Wang IK, Hsiao LC, Muo CH, Huang CC, Wang RY (**2014**) Risk of pneumonia among patients with chronic kidney disease in outpatient and inpatient settings: a nationwide population-based study. Medicine (Baltimore) 93:e174

18. Chughtai M, Gwam CU, Mohamed N, Khlopas A, Newman JM, Khan R, Nadhim A, Shaffiy S, Mont MA (**2017**) The Epidemiology and Risk Factors for Postoperative Pneumonia. J Clin Med Res 9:466-475

19. Cook MB, Chow WH, Devesa SS (**2009**) Oesophageal cancer incidence in the United States by race, sex, and histologic type, 1977-2005. Br J Cancer 101:855-859

20. Crane LM, Schaapveld M, Visser O, Louwman MW, Plukker JT, van Dam GM (**2007**) Oesophageal cancer in The Netherlands: increasing incidence and mortality but improving survival. Eur J Cancer 43:1445-1451

21. Cuschieri A, Shimi S, Banting S (**1992**) Endoscopic oesophagectomy through a right thoracoscopic approach. J R Coll Surg Edinb 37:7-11

22. Dalhoff K, Abele-Horn M, Andreas S, Bauer T, von Baum H, Deja M, Ewig S, Gastmeier P, Gatermann S, Gerlach H, Grabein B, Hoffken G, Kern WV, Kramme E, Lange C, Lorenz J, Mayer K, Nachtigall I, Pletz M, Rohde G, Rosseau S, Schaaf B, Schaumann R, Schreiter D, Schutte H, Seifert H, Sitter H, Spies C, Welte T (**2012**) Epidemiologie, Diagnostik und Therapie erwachsener Patienten mit nosokomialer Pneumonie. Pneumologie 66:707-765

23. Diez-Sebastian J, Herruzo R, Garcia-Caballero J (**2012**) Prevention of early-onset pneumonia in surgical patients by chemoprophylaxis. The American Journal of Surgery 204:441-446

24. Dimick JB, Goodney PP, Orringer MB, Birkmeyer JD (**2005**) Specialty training and mortality after esophageal cancer resection. Ann Thorac Surg 80:282-286

25. Domper Arnal MJ, Ferrandez Arenas A, Lanas Arbeloa A (**2015**) Esophageal cancer: Risk factors, screening and endoscopic treatment in Western and Eastern countries. World J Gastroenterol 21:7933-7943

26. Engel LS, Chow WH, Vaughan TL, Gammon MD, Risch HA, Stanford JL, Schoenberg JB, Mayne ST, Dubrow R, Rotterdam H, West AB, Blaser M, Blot WJ, Gail MH, Fraumeni JJF (**2003**) Population Attributable Risks of Esophageal and Gastric Cancers. JNCI: Journal of the National Cancer Institute 95:1404-1413

27. Eslick GD (**2009**) Epidemiology of esophageal cancer. Gastroenterol Clin North Am 38:17-25, vii

28. Ferguson MK, Durkin AE (**2002**) Preoperative prediction of the risk of pulmonary complications after esophagectomy for cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 123:661-669

29. Fiorica F, Di Bona D, Schepis F, Licata A, Shahied L, Venturi A, Falchi AM, Craxi A, Camma C (**2004**) Preoperative chemoradiotherapy for oesophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. Gut 53:925-930

30. Flegal KM, Carroll MD, Kit BK, Ogden CL (**2012**) Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999-2010. Jama 307:491-497

31. Foley RN (**2007**) Infections in patients with chronic kidney disease. Infect Dis Clin North Am 21:659-672, viii

32. Forman D, Ferlay J (2014) The global and regional burden of cancer. In: Stewart BW, Wild CP (Hrsg) World Cancer Report 2014. WHO, Genf, S. 16-53

33. Glatz T, Marjanovic G, Zirlik K, Brunner T, Hopt UT, Makowiec F, Hoeppner J (**2015**) Chirurgische Therapie des Ösophaguskarzinoms. Chirurg 86:662-669

34. Gockel I, Lorenz D (**2017**) Die onkologische Ösophagusresektion und -rekonstruktion. Chirurg:1-7

35. Goense L, van Rossum PS, Tromp M, Joore HC, van Dijk D, Kroese AC, Ruurda JP, van Hillegersberg R (**2016**) Intraoperative and postoperative risk factors for anastomotic leakage and pneumonia after esophagectomy for cancer. Dis Esophagus

36. Goetz M, Watson A, Kiesslich R (**2011**) Confocal laser endomicroscopy in gastrointestinal diseases. J Biophotonics 4:498-508

37. Götzky K, Jähne J (**2015**) Minimal-invasive Ösophagusresektion. Chirurg 86:898-898

38. Hampel H, Abraham NS, El-Serag HB (**2005**) Meta-analysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications. Ann Intern Med 143:199-211

39. Hanyu T, Kanda T, Yajima K, Tanabe Y, Komukai S, Kosugi S, Suzuki T, Hatakeyama K (**2011**) Community-acquired pneumonia during long-term follow-up of patients after radical esophagectomy for esophageal cancer: analysis of incidence and associated risk factors. World J Surg 35:2454-2462

40. Hirano I (2016) Esophagus: Anatomy and Structural Anomalies. In: Podolsky DK, Kalloo AN, Camilleri M, Shanahan F, Fitz JG, Wang TC (Hrsg) Yamada' s Textbook of Gastroenterology (6. Aufl.). John Wiley & Sons, Ltd, Hoboken (USA), S. 42-59

41. Hiripi E, Jansen L, Gondos A, Emrich K, Holleczek B, Katalinic A, Luttmann S, Nennecke A, Brenner H (**2012**) Survival of stomach and esophagus cancer patients in Germany in the early 21st century. Acta Oncol 51:906-914

42. Hölscher AH, Stahl M, Messmann H, Stuschke M, Meyer HJ, Porschen R (**2016**) Die neue S3-Leitlinie zum Ösophaguskarzinom. Chirurg 87:865-872

43. Hoppo T, Jobe BA (2015) Surgical therapy of early esophageal cancer. In: Sharma P, Sampliner R, Ilson D (Hrsg) Esophageal cancer and barrett's esophagus. Wiley Blackwell, New York (USA), S. 189-198

44. Hsu PK, Huang CS, Wu YC, Chou TY, Hsu WH (**2014**) Open versus thoracoscopic esophagectomy in patients with esophageal squamous cell carcinoma. World J Surg 38:402-409

45. Hulscher JB, Tijssen JG, Obertop H, van Lanschot JJ (**2001**) Transthoracic versus transhiatal resection for carcinoma of the esophagus: a meta-analysis. Ann Thorac Surg 72:306-313

46. Hulscher JB, van Sandick JW, de Boer AG, Wijnhoven BP, Tijssen JG, Fockens P, Stalmeier PF, ten Kate FJ, van Dekken H, Obertop H, Tilanus HW, van Lanschot JJ (**2002**) Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the esophagus. N Engl J Med 347:1662-1669

47. Hur C, Miller M, Kong CY, Dowling EC, Nattinger KJ, Dunn M, Feuer EJ (**2013**) Trends in esophageal adenocarcinoma incidence and mortality. Cancer 119:1149-1158

48. Hvid-Jensen F, Pedersen L, Drewes AM, Sørensen HT, Funch-Jensen P (**2011**) Incidence of Adenocarcinoma among Patients with Barrett's Esophagus. New England Journal of Medicine 365:1375-1383

49. Hyun JJ, Bak YT (**2011**) Clinical significance of hiatal hernia. Gut Liver 5:267-277

50. Ishida T, Tachibana H, Ito A, Ikeda S, Furuta K, Nishiyama A, Noyama M, Tokioka F, Yoshioka H, Arita M (**2015**) Clinical characteristics of pneumonia in bedridden patients receiving home care: a 3-year prospective observational study. J Infect Chemother 21:587-591

51. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ (**2009**) Cancer statistics, 2009. CA Cancer J Clin 59:225-249

52. Jimbo K, Mori K, Aikou S, Okazaki M, Sato T, Moriya K, Kawase-Koga Y, Mori Y, Kanno Y, Yamagata Y, Yagi K, Nishida M, Yamashita H, Nomura S, Seto Y (**2016**) Detection and identification of pathogenic bacteria responsible for postoperative pneumonia after esophagectomy. Esophagus:1-6

53. Kazaure HS, Martin M, Yoon JK, Wren SM (**2014**) Long-term results of a postoperative pneumonia prevention program for the inpatient surgical ward. JAMA Surgery 149:914-918

54. Kiesslich R, Möhler M, Hansen T, Galle PR, Lang H, Gockel I (**2012**) Diagnostik und Therapie des Ösophaguskarzinoms. Internist 53:1315-1329

55. Kim JA, Shah PM (**2017**) Screening and prevention strategies and endoscopic management of early esophageal cancer. Chin Clin Oncol 6:50

56. Kinugasa S, Tachibana M, Yoshimura H, Ueda S, Fujii T, Dhar DK, Nakamoto T, Nagasue N (**2004**) Postoperative pulmonary complications are associated with worse short- and long-term outcomes after extended esophagectomy. J Surg Oncol 88:71-77

57. Kleinberg L, Kelly R, Yang S, Wang JS, Forastiere AA (2014) Cancer of the Esophagus. In: Armitage JO, Doroshow JH, Kastan MB, Tepper JE (Hrsg) Abeloff's Clinical Oncology (5. Aufl.). Elsevier, Philadelphia, S. 1207-1239.e1207

58. Kong CY, Nattinger KJ, Hayeck TJ, Omer ZB, Wang YC, Spechler SJ, McMahon PM, Gazelle GS, Hur C (**2011**) The Impact of Obesity on the Rise in Esophageal Adenocarcinoma Incidence: Estimates from a Disease Simulation Model. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 20:2450-2456

59. Koyanagi K, Igaki H, Iwabu J, Ochiai H, Tachimori Y (**2015**) Recurrent Laryngeal Nerve Paralysis after Esophagectomy: Respiratory Complications and Role of Nerve Reconstruction. Tohoku J Exp Med 237:1-8

60. Kroep S, Lansdorp-Vogelaar I, Rubenstein JH, Lemmens VEPP, van Heijningen EB, Aragones N, van Ballegooijen M, Inadomi JM (**2014**) Comparing Trends in Esophageal Adenocarcinoma Incidence and Lifestyle Factors Between the United States, Spain, and The Netherlands. Am J Gastroenterol 109:336-343

61. Kubo A, Corley DA (**2006**) Body mass index and adenocarcinomas of the esophagus or gastric cardia: a systematic review and meta-analysis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 15:872-878

62. Kutup A, Nentwich MF, Bollschweiler E, Bogoevski D, Izbicki JR, Holscher AH (**2014**) What should be the gold standard for the surgical component in the treatment of locally advanced esophageal cancer: transthoracic versus transhiatal esophagectomy. Ann Surg 260:1016-1022

63. Lada MJ, Peters JH (2014) The Manegement of Esophageal Carcinoma. In: Cameron JL, Cameron AM (Hrsg) Current Surgical Therapy (11. Aufl.). Elsevier Saunders, Philadelphia, PA., S. 47-54

64. Lagarde SM, de Boer JD, ten Kate FJ, Busch OR, Obertop H, van Lanschot JJ (**2008**) Postoperative complications after esophagectomy for adenocarcinoma of the esophagus are related to timing of death due to recurrence. Ann Surg 247:71-76

65. Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A, Nyren O (**1999**) Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. N Engl J Med 340:825-831

66. Lao-Sirieix P, Fitzgerald RC (**2012**) Screening for oesophageal cancer. Nat Rev Clin Oncol 9:278-287

67. Law S, Wong KH, Kwok KF, Chu KM, Wong J (**2004**) Predictive factors for postoperative pulmonary complications and mortality after esophagectomy for cancer. Ann Surg 240:791-800

68. Luc G, Durand M, Chiche L, Collet D (**2015**) Major post-operative complications predict long-term survival after esophagectomy in patients with adenocarcinoma of the esophagus. World J Surg 39:216-222

69. Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee P, Birgegard G, Bokemeyer C, Gascon P, Kosmidis P, Krzakowski M, Nortier J, Olmi P, Schneider M, Schrijvers D (**2004**) The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. Eur J Cancer 40:2293-2306

70. Luketich JD, Pennathur A, Franchetti Y, Catalano PJ, Swanson S, Sugarbaker DJ, De Hoyos A, Maddaus MA, Nguyen NT, Benson AB, Fernando HC (**2015**) Minimally invasive esophagectomy: results of a prospective phase II multicenter trial-the eastern cooperative oncology group (E2202) study. Ann Surg 261:702-707

71. Maier S, Eckmann C, Kramer A (**2015**) Perioperative Antibiotikaprophylaxe: ein Update. Krankenh.hyg. up2date 10:105-112

72. Maish MS (2012) Esophagus. In: Sabiston DC, Townsend CM (Hrsg) Sabiston textbook of surgery (19. Aufl.). Elsevier Saunders, Philadelphia, PA, S. 1012-1066

73. Makiura D, Ono R, Inoue J, Kashiwa M, Oshikiri T, Nakamura T, Kakeji Y, Sakai Y, Miura Y (**2016**) Preoperative sarcopenia is a predictor of postoperative pulmonary complications in esophageal cancer following esophagectomy: A retrospective cohort study. J Geriatr Oncol 7:430-436

74. Malone DL, Dunne J, Tracy JK, Putnam AT, Scalea TM, Napolitano LM (**2003**) Blood transfusion, independent of shock severity, is associated with worse outcome in trauma. J Trauma 54:898-905; discussion 905-897

75. Manner H, Pech O, Heldmann Y, May A, Pohl J, Behrens A, Gossner L, Stolte M, Vieth M, Ell C (**2013**) Efficacy, safety, and long-term results of endoscopic treatment for early stage adenocarcinoma of the esophagus with low-risk sm1 invasion. Clin Gastroenterol Hepatol 11:630-635; quiz e645

76. Marrie TJ, File Jr TM (**2016**) Bacterial Pneumonia in Older Adults. Clinics in Geriatric Medicine 32:459-477

77. McAlister FA, Khan NA, Straus SE, Papaioakim M, Fisher BW, Majumdar SR, Gajic O, Daniel M, Tomlinson G (**2003**) Accuracy of the preoperative assessment in predicting pulmonary risk after nonthoracic surgery. Am J Respir Crit Care Med 167:741-744

78. McKevith JM, Pennefather SH (**2010**) Respiratory complications after oesophageal surgery. Curr Opin Anaesthesiol 23:34-40

79. Melander RJ, Melander C (2015) Innovative Strategies for Combating Biofilm-Based Infections. In: Donelli G (Hrsg) Biofilm-based Healthcare-associated Infections: Volume II. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, S. 69-91

80. Mensink GBM, Schienkiewitz A, Haftenberger M, Lampert T, Ziese T, Scheidt-Nave C (**2013**) Übergewicht und Adipositas in Deutschland. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz 56:786-794

81. Molena D, Mungo B, Stem M, Lidor AO (**2014**) Incidence and risk factors for respiratory complications in patients undergoing esophagectomy for malignancy: a NSQIP analysis. Semin Thorac Cardiovasc Surg 26:287-294

82. Moore A (**2017**) Aspiration Pneumonia and Pneumonitis. Hospital Medicine Clinics 6:16-27

83. Morris-Stiff G, Hughes LE (**2003**) Ivor Lewis (1895-1982) - Welsh pioneer of the right-sided approach to the oesophagus. Dig Surg 20:546-552; discussion 552-543

84. Nishimaki T, Tanaka O, Ando N, Ide H, Watanabe H, Shinoda M, Takiyama W, Yamana H, Ishida K, Isono K, Endo M, Ikeuchi T, Mitomi T, Koizumi H, Imamura M, Iizuka T (**1999**) Evaluation of the accuracy of preoperative staging in thoracic esophageal cancer. Ann Thorac Surg 68:2059-2064

85. Nordenstedt H, El-Serag H (**2011**) The influence of age, sex, and race on the incidence of esophageal cancer in the United States (1992–2006). Scandinavian Journal of Gastroenterology 46:597-602

86. Okamura A, Watanabe M, Mine S, Nishida K, Kurogochi T, Imamura Y (**2016**) Spirometric Lung Age Predicts Postoperative Pneumonia After Esophagectomy. World J Surg 40:2412-2418

87. Olsen CM, Pandeya N, Green AC, Webb PM, Whiteman DC (**2011**) Population Attributable Fractions of Adenocarcinoma of the Esophagus and Gastroesophageal Junction. American Journal of Epidemiology 174:582-590

88. Orringer MB, Marshall B, Chang AC, Lee J, Pickens A, Lau CL (**2007**) Two thousand transhiatal esophagectomies: changing trends, lessons learned. Ann Surg 246:363-372; discussion 372-364

89. Orringer MB, Sloan H (**1978**) Esophagectomy without thoracotomy. J Thorac Cardiovasc Surg 76:643-654

90. Palmes D, Bruwer M, Bader FG, Betzler M, Becker H, Bruch HP, Buchler M, Buhr H, Ghadimi BM, Hopt UT, Konopke R, Ott K, Post S, Ritz JP, Ronellenfitsch U, Saeger HD, Senninger N (**2011**) Diagnostic evaluation, surgical technique, and perioperative management after esophagectomy: consensus statement of the German Advanced Surgical Treatment Study Group. Langenbecks Arch Surg 396:857-866

91. Pennathur A, Gibson MK, Jobe BA, Luketich JD (**2013**) Oesophageal carcinoma. Lancet 381:400-412

92. Pertl L, Zacherl J, Mancusi G, Gachter JN, Asari R, Schoppmann S, Bigenzahn W, Schneider-Stickler B (**2011**) High risk of unilateral recurrent laryngeal nerve paralysis after esophagectomy using cervical anastomosis. Eur Arch Otorhinolaryngol 268:1605-1610

93. Portale G, Hagen JA, Peters JH, Chan LS, DeMeester SR, Gandamihardja TA, DeMeester TR (**2006**) Modern 5-year survival of resectable esophageal adenocarcinoma: single institution experience with 263 patients. J Am Coll Surg 202:588-596; discussion 596-588

94. Raymond DP (**2017**) Complications of esophageal resection. UpToDate (Wolters Kluwer):1-14

95. Raymond DP, Seder CW, Wright CD, Magee MJ, Kosinski AS, Cassivi SD, Grogan EL, Blackmon SH, Allen MS, Park BJ, Burfeind WR, Chang AC, DeCamp MM, Wormuth DW, Fernandez FG, Kozower BD (**2016**) Predictors of Major Morbidity or Mortality After Resection for Esophageal Cancer: A Society of Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery Database Risk Adjustment Model. Ann Thorac Surg 102:207-214

96. Reuser M, Bonneux LG, Willekens FJ (**2009**) Smoking kills, obesity disables: a multistate approach of the US Health and Retirement Survey. Obesity (Silver Spring) 17:783-789

97. Rice TW (2012) Surgery for Cancer of the Esophagus and Gastroesophageal Junction. In: Richter JE, Castell DO (Hrsg) The Esophagus. Wiley-Blackwell, S. 637-668

98. RKI (2015) Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Krebs in Deutschland 2011/2012 (10. Ausgabe). Robert Koch-Institut, Berlin 156 S.

99. RKI (2016a) Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Robert Koch-Institut, Berlin 269 S.

100. RKI (**2016b**) Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. www.krebsdaten.de/abfrage (Datenstand: 03.11.2016) [Abruf: JAN 2017]

101. Ruol A, Castoro C, Portale G, Cavallin F, Sileni VC, Cagol M, Alfieri R, Corti L, Boso C, Zaninotto G, Peracchia A, Ancona E (**2009**) Trends in management and prognosis for esophageal cancer surgery: twenty-five years of experience at a single institution. Arch Surg 144:247-254; discussion 254

102. Schuhmacher C, Novotny A, Ott K, Feith M, Siewert JR (**2007**) Lymphadenektomie bei Tumoren des oberen Gastrointestinaltraktes. Chirurg 78:203-216

103. Sgourakis G, Gockel I, Radtke A, Musholt TJ, Timm S, Rink A, Tsiamis A, Karaliotas C, Lang H (**2010**) Minimally invasive versus open esophagectomy: meta-analysis of outcomes. Dig Dis Sci 55:3031-3040

104. Sharma N, Ho KY (**2016**) Risk Factors for Barrett's Oesophagus. Gastrointest Tumors 3:103-108

105. Sharma S, Sharma S (2014) Current management of anemia in oncology. In: Jabbour N (Hrsg) Transfusion-Free Medicine and Surgery. John Wiley & Sons, Philadelphia, S. 247-270

106. 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 3:907-912

107. Shirinzadeh A, Talebi Y (**2011**) Pulmonary Complications due to Esophagectomy. J Cardiovasc Thorac Res 3:93-96

108. Siegel RL, Miller KD, Jemal A (**2016**) Cancer statistics, 2016. CA Cancer J Clin 66:7-30

109. Siewert JR, Feith M, Stein HJ (**2005**) Ösophagektomie als chirurgisches Therapieprinzip beim Plattenepithelkarzinom des Ösophagus. Der Chirurg 76:1033-1043

110. Siewert JR, Stein HJ (2012) Speiseröhre. In: Chirurgie (9. Aufl.). Springer, Berlin, Heidelberg, S. 598-622

111. Sihag S, Wright CD, Wain JC, Gaissert HA, Lanuti M, Allan JS, Mathisen DJ, Morse CR (**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 42:430-437

112. Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM, Zalcberg JR, Simes RJ, Barbour A, Gebski V (**2011**) Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. Lancet Oncol 12:681-692

113. Sood A, Abdollah F, Sammon JD, Majumder K, Schmid M, Peabody JO, Preston MA, Kibel AS, Menon M, Trinh QD (**2015**) The Effect of Body Mass Index on Perioperative Outcomes After Major Surgery: Results from the National Surgical Quality Improvement Program (ACS-NSQIP) 2005-2011. World J Surg 39:2376-2385

114. Stahl M, Meyer H-J (2010) Ösophaguskarzinom. In: Hiddemann W, Bartram CR (Hrsg) Die Onkologie. Springer, Berlin, Heidelberg, S. 795-814

115. Studer P, Räber G, Ott D, Candinas D, Schnüriger B (**2016**) Risk factors for fatal outcome in surgical patients with postoperative aspiration pneumonia. International Journal of Surgery 27:21-25

116. Swanstrom LL (2014) Esophagectomy. In: Delaney CP (Hrsg) Netter's Surgical Anatomy and Approaches. Elsevier Saunders, Philadelphia, S. 51-64

117. Tachibana M, Kinugasa S, Yoshimura H, Shibakita M, Tonomoto Y, Dhar DK, Nagasue N (**2005**) Clinical outcomes of extended esophagectomy with three-field lymph node dissection for esophageal squamous cell carcinoma. Am J Surg 189:98-109

118. Taniyama Y, Miyata G, Kamei T, Nakano T, Abe S, Katsura K, Sakurai T, Teshima J, Hikage M, Ohuchi N (**2015**) Complications following recurrent laryngeal nerve lymph node dissection in oesophageal cancer surgery. Interact Cardiovasc Thorac Surg 20:41-46

119. Thrift AP (**2016**) The epidemic of oesophageal carcinoma: Where are we now? Cancer Epidemiol 41:88-95

120. Tobias J, Hochhauser D (2015) Cancer of the Oesophagus and Stomach. In: Tobias J, Hochhauser D (Hrsg) Cancer and its Management (7. Aufl.). Wiley-Blackwell, Hoboken (USA), S. 275-289

121. Togo S, Li J, Ligang L, Wei X, Tiechang P, Chen T, Ouattara M, Yéna S (**2010**) Complications and mortality after esophagectomy for esophageal carcinoma: risk factor analysis in a series of 378 patients. Chir Thorac Cardio-Vasc 14:25-28

122. Turati F, Tramacere I, La Vecchia C, Negri E (**2013**) A meta-analysis of body mass index and esophageal and gastric cardia adenocarcinoma. Ann Oncol 24:609-617

123. van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, Steyerberg EW, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BP, Richel DJ, Nieuwenhuijzen GA, Hospers GA, Bonenkamp JJ, Cuesta MA, Blaisse RJ, Busch OR, ten Kate FJ, Creemers GJ, Punt CJ, Plukker JT, Verheul HM, Spillenaar Bilgen EJ, van Dekken H, van der Sangen MJ, Rozema T, Biermann K, Beukema JC, Piet AH, van Rij CM, Reinders JG, Tilanus HW, van der Gaast A (**2012**) Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. N Engl J Med 366:2074-2084

124. Verhage RJ, Hazebroek EJ, Boone J, Van Hillegersberg R (**2009**) Minimally invasive surgery compared to open procedures in esophagectomy for cancer: a systematic review of the literature. Minerva Chir 64:135-146

125. Wacha H, Hoyme UB, Isenmann R, Kukath P, Naber KG, Salzberger B (**2010**) Perioperative Antibiotikaprophylaxe. Empfehlungen einen Expertenkommission der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. Chemotherapie Journal 19:70-84

126. Weijs TJ, Seesing MF, van Rossum PS, Koeter M, van der Sluis PC, Luyer MD, Ruurda JP, Nieuwenhuijzen GA, van Hillegersberg R (**2016**) Internal and External Validation of a multivariable Model to Define Hospital-Acquired Pneumonia After Esophagectomy. J Gastrointest Surg 20:680-687

127. Whiteman DC, Sadeghi S, Pandeya N, Smithers BM, Gotley DC, Bain CJ, Webb PM, Green AC (**2008**) Combined effects of obesity, acid reflux and smoking on the risk of adenocarcinomas of the oesophagus. Gut 57:173-180

128. Whooley BP, Law S, Murthy SC, Alexandrou A, Wong J (**2001**) Analysis of reduced death and complication rates after esophageal resection. Ann Surg 233:338-344

129. Wilhelm J, Arweiler N, Auschill T (**2016**) Modernes Biofilm-Management. Der Freie Zahnarzt 60:58-65

130. Xiong WL, Li R, Lei HK, Jiang ZY (**2017**) Comparison of outcomes between minimally invasive oesophagectomy and open oesophagectomy for oesophageal cancer. ANZ J Surg 87:165-170

131. Yang J, Wei WQ, Niu J, Liu ZC, Yang CX, Qiao YL (**2012**) Cost-benefit analysis of esophageal cancer endoscopic screening in high-risk areas of China. World J Gastroenterol 18:2493-2501

132. Yibulayin W, Abulizi S, Lv H, Sun W (**2016**) Minimally invasive oesophagectomy versus open esophagectomy for resectable esophageal cancer: a meta-analysis. World J Surg Oncol 14:304

133. Yoshida N (**2007**) Inflammation and oxidative stress in gastroesophageal reflux disease. J Clin Biochem Nutr 40:13-23

134. Zanoni A, Verlato G, Giacopuzzi S, Weindelmayer J, Casella F, Pasini F, Zhao E, de Manzoni G (**2013**) Neoadjuvant concurrent chemoradiotherapy for locally advanced esophageal cancer in a single high-volume center. Ann Surg Oncol 20:1993-1999

135. Zingg U, Smithers BM, Gotley DC, Smith G, Aly A, Clough A, Esterman AJ, Jamieson GG, Watson DI (**2011**) Factors Associated with Postoperative Pulmonary Morbidity After Esophagectomy for Cancer. Ann Surg Oncol 18:1460-1468

7 Danksagung

An erster Stelle gilt mein Dank meinem Doktorvater Herr Prof. Dr. med. M. Schmeding für die Überlassung des Themas sowie für seine wissenschaftliche und methodische Unterstützung während der gesamten Bearbeitungsphase meiner Dissertation.

Ebenso danke ich Herrn Dr. med. B. Kroes, der großen Anteil an der konkreten Themengestaltung, Ausarbeitung und weiteren Betreuung hatte.

Mein weiterer Dank gilt Frau Schuhmacher sowie den Mitarbeitern des Archives, ohne die die Erstellung dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Weiterhin danke ich all jenen, die mir als Korrekturleser geholfen haben.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern, denen diese Arbeit auch gewidmet ist, meinen Geschwistern sowie meiner Lebensgefährtin, die mich nicht nur auf meinem Weg durch das Studium begleitet haben.

8 Erklärung zur Datenaufbewahrung

Hiermit erkläre ich, dass die dieser Dissertation zu Grunde liegenden Originaldaten bei mir, Andreas Nagel, Hundertbaumstraße 10, 44267 Dortmund hinterlegt sind.

(Unterschrift)

9 Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, **Andreas Nagel,** an Eides statt, dass ich folgende in der von mir selbstständig erstellten Dissertation **„Kurz- und langfristige Prognose nach Ösophagusresektion in Abhängigkeit von der perioperativen Morbidität. Evaluation spezifischer Risikofaktoren.“** dargestellten Ergebnisse erhoben habe:

Datenerhebung und deren statistische Auswertung

Bei der Durchführung der Arbeit hatte ich folgende Hilfestellungen, die in der Danksagung angegeben sind:

Bitte Namen angeben ---------->	Doktorand Andreas Nagel	Prakt. Betreuer/ Oberarzt OA Dr. med. B. Kroes	Kooperations-partner/in Fr. Schuhmacher, Archivare	Doktorvater Prof. Dr. med. M. Schmeding	Summe (%)
Studienüberwachung		30		70	100
Studiende-sign/Konzeption	60	20		20	100
Datenerhebung	100				100
Datenauswertung	100				100
Statistische Auswertung	100				100
Bereitstellung von Materialien	50		50		100
Interpretation der Datenauswertung	60	20		20	100

Hier ggf. auch Experimente oder statistische Auswertungen aufführen, die nicht selbstständig gemacht, sondern von den entsprechenden Personen übernommen wurden.

_____

Unterschrift der Doktorandin/des Doktoranden

Als Betreuer der obigen Dissertation bestätige ich die Angaben von Herrn Andreas Nagel

_____

Unterschrift des Doktorvaters

10 Curriculum vitae

Persönliche Daten

Name:	Andreas Nagel
Anschrift:	Hundertbaumstraße 10 44267 Dortmund Mobil: 0151 61 11 46 27 Email: andreas_nagel@gmx.de
Geburtsdatum/ -ort:	02.04.1982 in Nienburg, Weser
Staatsangehörigkeit:	deutsch
Familienstand:	ledig, keine Kinder

Berufliche Tätigkeiten

Seit 12.2013	**Klinikum Dortmund** Facharztausbildung zum Viszeralchirurg 02.2015– 05.2016 in eigenverantwortlicher Tätigkeit auf der chirurgisch geführten Intensivstation
Seit 06.2016	Teilnahme am Rettungsdienst der Stadt Dortmund als Notarzt
10.2006 – 09.2007	**Marienhospital Aachen** *Gesundheits- und Krankenpfleger, MAP*

Universitäre Ausbildung

10.2009 – 11.2013	**Ruhr-Universität Bochum** *Studium der Humanmedizin, klinischer Abschnitt*

<u>Famulaturen:</u>

09.2011	Anästhesie, Bethlehem Krankenhaus Aachen Stolberg
03.2011	Neurochirurgie, Knappschaftskrankenhaus Bochum Langendreer
09.2010	Innere Medizin, Marienhospital Aachen
03.2010	Visceralchirurgie, Marienhospital Aachen

<u>Praktisches Jahr (08.2012 – 07.2013)</u>

04. – 07.2013	Anästhesie, Knappschaftskrankenhaus Klinikum Westfalen, Dortmund
12. – 04.2013	Chirurgie, Knappschaftskrankenhaus Klinikum

	Westfalen, Dortmund
08. – 12.2012	Innere Medizin, Knappschaftskrankenhaus Bochum Langendreer

10.2007 – 04.2009	**Albert-Einstein Universität, Ulm** *Studium der Humanmedizin, vorklinischer Abschnitt* •Erste Ärtzliche Prüfung in 09.09

Schul- und Ausbildung

10.2003 – 09.2006	**Marienhospital Aachen** *Ausbildung zum Gesundheits- und Krankenpfleger*
	Einsatz bei der Bundeswehr
07.2002 – 09.2002	Grundausbildung, 7.AusbKp/FschJgBtl 261, Saarlouis
10.2002 – 09.2003	Freiwilliger Wehrdienst 1./FschJgBtl 261, Lebach
08.1992 – 06.2002	**Bischöfliches Pius-Gymnasium, Aachen** Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

Weitere Qualifikationen und Kenntnisse

Medizin:	Fachkunde Rettungsdienst (Notarztschein) Einführungskurs Intensivmedizin (AIM Arbeitsgemeinschaft Intensivmedizin) GCP-Basiskurs für Prüfärzte
Fremdsprachen:	Englisch, gute Kenntnisse in Wort und Schrift Französisch, grundlegende Kenntnisse in Wort und Schrift
EDV-Kenntnisse:	MS-Office Paket, gute Kenntnisse

-Unterschrift-

Andreas Nagel