

Aus der Chirurgischen Klinik
Campus Charité Mitte und Campus Virchow Klinikum
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Frühzeitige Identifikation und Behandlung von
Anastomoseninsuffizienzen im oberen Gastrointestinaltrakt
mittels innovativer Therapie- und Managementkonzepte

Zur Erlangung des medizinischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

Vorgelegt der medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Ann-Christin Heilmann

aus Lienen

Datum der Promotion: 04.06.2021

Vorwort

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:

- 1) Digestive Surgery. Vol. 34. "The Impact of Obesity on Outcomes Following Resection for Gastric Cancer". (S. 133 – 141) Veröffentlicht im Februar 2017.
- 2) Journal of Gastrointestinal Surgery. Vol. 21. "Routine Radiologic Contrast Agent Examination After Gastrectomy for Gastric Cancer Is Not Useful." (S. 801 – 806) Veröffentlicht am 15.02.2017.

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis.....	6
Abkürzungsverzeichnis.....	7
1 Abstract	8
1.1 Deutsch.....	8
1.2 Englisch.....	9
2 Einleitung	10
2.1 Epidemiologie.....	10
2.2 Ätiologie	11
2.3 Diagnose	12
2.4 Klassifikation und Stadieneinteilung	13
2.5 Therapie	16
2.5.1 Operation.....	19
2.5.1.1 Komplikationen.....	22
2.5.1.1.1 Anastomoseninsuffizienz (AI)	23
2.6 Fragestellung	24
3 Methoden und Materialien	25
3.1 Studiendesign	25
3.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien.....	25
3.1.2 Behandlungsmethoden	26
3.2 Datenerhebung	28
3.3 Statistische Auswertung.....	30
4 Ergebnisse	31
4.1 Deskriptive Statistik.....	31
4.1.1 Gesamtkollektiv	31
4.1.1.1 Patienteneigenschaften	31
4.1.1.2 Karzinomeigenschaften.....	35
4.1.1.3 Multimodale Therapie	39
4.1.1.4 Postoperativer Verlauf.....	44
4.1.2 Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz	49
4.1.2.1 Inzidenz	49
4.1.2.2 Zeitpunkt.....	49
4.1.2.3 Diagnostik	51

4.1.2.4	Entzündungsparameter	53
4.1.2.5	Therapie	56
4.2	Vergleich von Patienten mit und ohne Anastomoseninsuffizienz.....	59
4.2.1	Risikofaktoren.....	59
4.2.2	Multimodale Therapie	64
4.2.3	Postoperativer Verlauf	69
4.2.3.1.1	Postoperative Entzündungsparameter.....	71
3.2.4	Outcome.....	74
5	Diskussion.....	80
5.1	Gesamtkollektiv.....	80
5.2	Anastomoseninsuffizienzen	81
5.2.1	Risikofaktoren.....	81
5.2.2	Postoperativer Verlauf der Entzündungswerte	87
5.2.3	Diagnostik.....	90
5.2.3.1	Routine-KM-Untersuchung.....	90
5.2.3.2	Diagnostik bei (klinischem) Verdacht.....	93
5.2.4	Management und Therapie	95
5.2.5	Folgen der Anastomoseninsuffizienz.....	98
5.3	Limitationen	99
6	Zusammenfassung.....	99
7	Literaturverzeichnis.....	101
	Eidesstattliche Versicherung	111
	Anteilsklärung	112
	Lebenslauf	113
	Publikationsliste	115
	Danksagung.....	116

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: T-Stadieneinteilung Ösophaguskarzinom nach UICC 2010.....	14
Tabelle 2: N-Stadieneinteilung Ösophaguskarzinom nach UICC 2010	14
Tabelle 3: M-Stadieneinteilung Ösophaguskarzinom nach UICC 2010	14
Tabelle 4: UICC-Stadieneinteilung nach UICC 2010.....	15
Tabelle 5: T-Stadieneinteilung Magenkarzinom nach UICC 2010	15
Tabelle 6: N-Stadieneinteilung Magenkarzinom nach UICC 2010.....	15
Tabelle 7: M- Stadieneinteilung Magenkarzinom nach UICC 2010	16
Tabelle 8: UICC-Stadieneinteilung nach UICC 2010.....	16
Tabelle 9: Patienteneigenschaften (I) Ösophaguskarzinom	31
Tabelle 10: Patienteneigenschaften (II) Ösophaguskarzinom.....	32
Tabelle 11: Patienteneigenschaften Magenkarzinom.....	33
Tabelle 12: Eigenschaften der Ösophaguskarzinome	35
Tabelle 13: Eigenschaften der Magenkarzinome	37
Tabelle 14: Multimodale Therapie des Ösophaguskarzinoms	39
Tabelle 15: Multimodale Therapie Magenkarzinom	42
Tabelle 16: Postoperativer Verlauf (I) Ösophaguskarzinom.....	44
Tabelle 17: Postoperativer Verlauf (II) Ösophaguskarzinom.....	45
Tabelle 18: Postoperativer Verlauf (I) Magenkarzinom	46
Tabelle 19: Postoperativer Verlauf (II) Magenkarzinom	47
Tabelle 20: Vergleich der Patienteneigenschaften (I) bezüglich des AI-Ereignisses bei Ösophaguskarzinom.....	59
Tabelle 21: Vergleich der Patienteneigenschaften (II) bezüglich des AI-Ereignisses bei Ösophaguskarzinom.....	60
Tabelle 22: Vergleich der Karzinomeigenschaften (I) bezüglich des AI-Ereignisses bei Ösophaguskarzinom.....	60
Tabelle 23: Vergleich der Karzinomeigenschaften (II) bezüglich des AI-Ereignisses bei Ösophaguskarzinom.....	61
Tabelle 24: Vergleich der Patienteneigenschaften bezüglich des AI-Ereignisses bei Magenkarzinom ..	62
Tabelle 25: Vergleich der Karzinomeigenschaften bezüglich des AI-Ereignisses bei Magenkarzinom..	63
Tabelle 26: Vergleich der multimodalen Therapie (I) bezüglich des AI-Ereignisses bei Ösophaguskarzinom.....	64
Tabelle 27: Vergleich der multimodalen Therapie (II) bezüglich des AI-Ereignisses bei Ösophaguskarzinom.....	65
Tabelle 28: Vergleich der multimodalen Therapie bezüglich des AI-Ereignisses bei Magenkarzinom..	67
Tabelle 29: Vergleich des postoperativen Verlaufs bezüglich des AI-Ereignisses bei Ösophaguskarzinom.....	69
Tabelle 30: Vergleich des postoperativen Verlaufs bezüglich des AI-Ereignisses bei Magenkarzinom	70
Tabelle 31: Vergleich des Outcomes bezüglich des AI-Ereignisses bei Ösophaguskarzinom	74
Tabelle 32: Vergleich des Outcomes bezüglich des AI-Ereignisses bei Magenkarzinom.....	77

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Altersverteilung der Ösophaguskarzinompatienten nach Geschlecht.....	32
Abbildung 2: Altersverteilung der Magenkarzinompatienten nach Geschlecht	34
Abbildung 3: Verteilung der Tumorentität der Ösophaguskarzinome	36
Abbildung 4: Verteilung der UICC-Stadien der Ösophaguskarzinome	36
Abbildung 5: Verteilung des Laurèn-Typs der Magenkarzinome	38
Abbildung 6: Verteilung der UICC-Stadien des Magenkarzinoms	38
Abbildung 7: Neoadjuvante Chemotherapie Ösophaguskarzinom (Adenokarzinom)	40
Abbildung 8: Neoadjuvante Radiotherapie Ösophaguskarzinom (Plattenepithelkarzinom)	40
Abbildung 9: Operationsdauer Ösophaguskarzinom	41
Abbildung 10: Neadjuvante Chemotherapie.....	43
Abbildung 11: Operationsdauer Magenkarzinom	43
Abbildung 12: Postoperative Komplikationen Ösophaguskarzinom	45
Abbildung 13: Gesamtüberleben Ösophaguskarzinom.....	46
Abbildung 14: Postoperative Komplikationen Magenkarzinom.....	48
Abbildung 15: Gesamtüberleben Magenkarzinom	48
Abbildung 16: Verteilung der AI-Ereignisse bei Ösophaguskarzinom	49
Abbildung 17: Verteilung der AI-Ereignisse bei Ösophaguskarzinom innerhalb der ersten 20 POD	50
Abbildung 18: Gegenüberstellung der AI-Ereignisse bei Ösophagus- und Magenkarzinom.....	50
Abbildung 19: Verteilung der AI-Ereignisse bei Magenkarzinom.....	51
Abbildung 20: Verteilung der AI-Ereignisse bei Magenkarzinom innerhalb der ersten 20 POD	51
Abbildung 21: Verteilung der diagnostischen Methode zu Erkennung einer AI bei Ösophaguskarzinom	52
Abbildung 22: Verteilung der diagnostischen Methode zu Erkennung einer AI bei Magenkarzinom ..	53
Abbildung 23: Verlauf des mittleren CRP um den Tag der AI bei Ösophaguskarzinom herum.....	54
Abbildung 24: Verlauf der mittleren Leukozytenzahl um den Tag der AI bei Ösophaguskarzinom herum.....	54
Abbildung 25: Verlauf des mittleren CRP um den Tag der AI bei Magenkarzinom herum	55
Abbildung 26: Verlauf der mittleren Leukozytenzahl um den Tag der AI bei Magenkarzinom herum ..	55
Abbildung 27: Primäre Therapie der AI bei Ösophaguskarzinom	57
Abbildung 28: Mehrfachbehandlung der AI bei Ösophaguskarzinom	57
Abbildung 29: Primäre Therapie der AI bei Magenkarzinom	58
Abbildung 30: Mehrfachbehandlung der AI bei Magenkarzinom	58
Abbildung 31: Adjuvante Chemotherapie bei Ösophaguskarzinompatienten ohne AI	66
Abbildung 32: Adjuvante Chemotherapie bei Ösophaguskarzinompatienten mit AI	66
Abbildung 33: Adjuvante Chemotherapie bei Magenkarzinompatienten ohne AI	68
Abbildung 34: Adjuvante Chemotherapie bei Magenkarzinompatienten mit AI.....	68
Abbildung 35: Stationäre Aufenthaltsdauer mit und ohne AI.....	70
Abbildung 36: Stationäre Aufenthaltsdauer mit und ohne AI.....	71
Abbildung 37: Messwiederholung CRP postoperativ Ösophaguskarzinom	72
Abbildung 38: Messwiederholung Leukozytenzahl postoperativ Ösophaguskarzinom.....	72
Abbildung 39: Messwiederholung CRP postoperativ Magenkarzinom	73
Abbildung 40: Messwiederholung Leukozytenzahl postoperativ Magenkarzinom	73
Abbildung 41: 90-Tages-Mortalität der Ösophaguskarzinompatienten ohne AI	75
Abbildung 42: 90-Tages-Mortalität der Ösophaguskarzinompatienten mit AI	75

Abbildung 43: Rezidivfreies Überleben bei Ösophaguskarzinom.....	76
Abbildung 44: Gesamtüberleben bei Ösophaguskarzinom.....	76
Abbildung 45: 90-Tages-Mortalität der Magenkarzinompatienten ohne AI.....	78
Abbildung 46: 90-Tages-Mortalität der Magenkarzinompatienten mit AI.....	78
Abbildung 47: Rezidivfreies Überleben bei Magenkarzinom	79
Abbildung 48: Gesamtüberleben bei Magenkarzinom	79

Abkürzungsverzeichnis

AEG	Adenokarzinom des ösophagogastralen Übergangs
AI	Anastomosensuffizienz
ARDS	Akutes Lungenversagen
ASA	US-amerikanische Fachgesellschaft für Anästhesie
BET	Best Evidence Topic
Ca	Karzinom
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomografie
BMI	Body-Mass-Index
Endo-VAC	Endoluminale Vakuumschwammtherapie
FDG-PET	Fluordesoxyglukose Positronenemissionstomografie
GAST	German Advanced Surgical Treatment Group
GERD	Gastroesophageale Refluxkrankheit
GEKID	Gesellschaft für epidemiologische Krebsregister
GTDS	Gießener Tumordokumentationssystem
Gy	Gray
KHK	Koronare Herzkrankheit
KM	Kontrastmittel
LAE	Lungenarterienembolie
MDCT	Multidetector Computertomografie
MIC	Minimalinvasive Chirurgie
MRT	Magnetresonanztomografie
ÖGD	Ösophagogastroduodenoskopie
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PET	Positronenemissionstomografie
POD	Postoperativer Tag
SEMS	Selbstexpandierende Metallstents
SIRS	Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom
TVT	Tiefe Venenthrombose
UICC	Internationale Vereinigung gegen Krebs

1 Abstract

1.1 Deutsch

Einleitung: Das Magen- und das Ösophaguskarzinom sind als Tumore des oberen Gastrointestinaltraktes häufig auftretende Krebserkrankungen. In der Therapie stellt die chirurgische Resektion die wichtigste Säule der Behandlung dar. Trotz einer fortlaufenden Verbesserung der Operationstechniken bleiben postoperative Anastomoseninsuffizienzen (AI) eine gefürchtete und schwere Komplikation. Daher ist es von zentraler Bedeutung, mögliche Risikofaktoren und Frühzeichen zu kennen, um zügig eine validierende Diagnostik einleiten und eine zielführende Therapie anwenden zu können.

Methodik: In dieser retrospektiven Kohortenstudie wurden die Daten von 705 Patienten ausgewertet, die im Zeitraum von 2005 bis 2015 einer Magen- oder Ösophaguskarzinomresektion unterzogen wurden. Untersucht wurden die Ergebnisse im Hinblick auf neue Erkenntnisse bezüglich der Diagnostik und Therapie einer AI. Hierbei lag der Schwerpunkt auf der routinemäßig postoperativ durchgeführten Röntgen-Kontrastmitteluntersuchung, dem Verlauf der Entzündungsparameter vor und nach dem Auftreten einer AI und den unterschiedlichen und innovativen Managementkonzepten in der Therapie.

Ergebnisse: Der überwiegende Teil der AI wurde primär durch klinische Symptome auffällig. Die bisher standardisiert durchgeführte Routine-Kontrastmitteluntersuchung zur Früherkennung einer AI erwies sich mit einer niedrigen Sensitivität und einem niedrigen positiv prädiktiven Wert (16% bzw. 86 % bei den Ösophaguskarzinompatienten und 50% bzw. 55% bei den Magenkarzinompatienten) als eine nicht weiter sinnvolle klinische Maßnahme. Der Verlauf der Entzündungsparameter während der zwei Tage vor dem Ereignis einer AI ließ keine eindeutige Interpretation und somit mögliche Früherkennung der Komplikation zu. In der Therapie erwies sich der Einsatz von Stents als die häufigste und eine operative Revision als die zweithäufigste Behandlungsmethode (71% bzw. 37% bei den Ösophaguskarzinompatienten und 79% bzw. 43% bei den Magenkarzinompatienten). Mehrfachbehandlungen mussten bei den Ösophaguskarzinompatienten in 22% der Fälle und bei den Magenkarzinompatienten in 21% stattfinden. Die häufigste Kombination bestand hierbei aus Stent und Revision. Bei den Ösophaguskarzinompatienten wurde vor allem in den letzten Jahren sehr erfolgreich ergänzend die Endospongetherapie in Behandlungskombinationen eingesetzt.

Schlussfolgerung: Die Routine-Kontrastmitteluntersuchung sollte nicht weiter zur Früherkennung einer AI angewendet werden. Die Entzündungsparameter sind ein wichtiger zusätzlicher Indikator für postoperative Komplikationen, jedoch sind sie nicht als einzelner Parameter zur Früherkennung einer AI geeignet. In der Therapie einer AI werden hauptsächlich und meist primär erfolgreich Stents eingesetzt. In einigen Fälle erfordert es jedoch mehrfache Eingriffe und eventuell als ergänzende Methode eine Revision oder den Einsatz eines Endosponges. Dies muss individuell entschieden und an die vorliegenden Umstände angepasst werden. So lässt sich ein guter Behandlungserfolg erzielen.

1.2 Englisch

Introduction: Stomach and oesophageal carcinoma, as tumors of the upper gastrointestinal tract, are frequently occurring cancers. Despite continuous improvement in surgical techniques, postoperative anastomosis insufficiency (AI) remains a dreaded and serious complication. Therefore, it is of central importance to know possible risk factors and early signs in order to be able to quickly initiate a validating diagnosis and apply a targeted therapy.

Methods: In this retrospective cohort study data of 705 patients, who underwent gastric or esophageal carcinoma resection in the period 2005 to 2015, were evaluated. The main focus was on routine post-operative X-ray contrast medium examinations, the course of inflammation parameters before and after the occurrence of AI and the different and innovative management concepts in therapy.

Results: The majority of AI was primarily conspicuous by clinical symptoms. The routine contrast agent examination for the early detection of AI, which had been performed in a standardized way up to now, proved to be not further useful with a low sensitivity and a low positive predictive value (16% and 86% of the esophageal carcinoma patients and 50% and 55% of the gastric carcinoma patients, respectively). The course of the inflammation parameters during the two days prior to the occurrence of AI did not allow a clear interpretation and thus a possible early detection of the complication. In therapy, the use of stents proved to be the most frequent and surgical revision the second most frequent treatment method (71% and 37% of esophageal cancer patients and 79% and 43% of gastric cancer patients, respectively). Multiple treatments had to be performed in 22% of esophageal cancer patients and in 21% of gastric cancer patients. The most frequent combination consisted of stent and revision. In esophageal cancer patients, endospongeal therapy has been used very successfully in recent years in combination with other treatments.

Conclusion: Routine contrast agent examination should not be further used for early detection of AI. The inflammation parameters are an important additional indicator for postoperative complications, but they are not suitable as a single parameter for the early detection of AI. In the therapy of AI, stents are mainly used and usually primarily successful. In some cases, however, it requires multiple interventions and possibly as a complementary method a revision or the use of an endosponge. This has to be decided individually and adapted to the existing circumstances. In this way a good treatment success can be achieved.

2 Einleitung

2.1 Epidemiologie

Karzinome des oberen Verdauungstraktes, dazu zählen das Magen- und das Ösophaguskarzinom, sind Erkrankungen mit einer schlechten Prognose. Trotz der sich immer weiterentwickelnden Diagnose- und Therapiemöglichkeiten, ist das Auftreten meist lebenslimitierend (1).

Ösophaguskarzinom

Das Ösophaguskarzinom lässt sich in zwei histologische Subtypen unterteilen: zum einen in Plattenepithelkarzinome, zum anderen in Karzinome aus Drüsengewebe (Adenokarzinome). Die Epidemiologie dieser beiden Subtypen hat sich seit 1970 stark verändert. Während das Plattenepithelkarzinom eher im oberen Ösophagus auftritt und in Industrienationen (wie den USA) noch vor 40 Jahren mit 90 % den Großteil der Ösophaguskarzinome ausmachte, liegt nun das Adenokarzinom mit 80 % an erster Stelle. Dieses ist eher im unteren Ösophagus bzw. in der Kardiaregion zu finden (2, 3). In Deutschland liegt die Verteilung momentan bei 60 % zu 40 % zugunsten des Adenokarzinoms (4). Im Jahr 2005 wurden weltweit über 490.000 neue Ösophaguskarzinome verzeichnet. Bis zum Jahr 2025 soll die Prävalenz sogar noch um 140 % steigen (2, 5). Die Inzidenz in Deutschland im Jahr 2012 zeigte für Männer eine Neuerkrankungsrate von 12,8/100.000 Einwohner und für Frauen 3,7/100.000. Dabei lag das mittlere Erkrankungsalter von männlichen Patienten bei 67 Jahren und von weiblichen bei 71 Jahren (6). Seit Mitte der 1990er Jahre zeigt sich eine stetige Zunahme der Neuerkrankungen unter Frauen und andererseits ein leichter Rückgang unter Männern. Allerdings liegt die 5-Jahres-Überlebensrate derzeit bei Frauen mit 21,5% leicht über der der Männer mit 17,5 % (1). Somit variiert die Häufigkeit des Auftretens von Ösophaguskarzinomen auf der einen Seite zwischen den Geschlechtern und auf der anderen ebenso zwischen den histologischen Subtypen (7).

Magenkarzinom

Das Magenkarzinom ist zu 90 % der Fälle ein Adenokarzinom (8). Für die Epidemiologie ist es wichtig, Kardiakarzinome von Nicht-Kardiakarzinomen abzugrenzen. Die Inzidenz des Magenkarzinoms insgesamt ist zwar in den letzten Jahren stetig gesunken, jedoch stieg der Anteil an Kardiakarzinomen in einigen, vor allem westlichen, Regionen an (9-11). Laut der „International Agency for Research on Cancer“ (IARC) werden weltweit jährlich ca. 990.000 neue Fälle von Magenkarzinomen verzeichnet, von denen ca. 738.000 Patienten sterben (Stand 2008). Somit steht das Magenkarzinom weltweit an zweiter Stelle der durch Krebs verursachten Todesfälle und ist die vierthäufigste Krebsform nach Lungen-, Brust- und kolorektalen-Karzinomen (12). Die Inzidenz der Magenkarzinome in Deutschland im Jahr 2012 betrug 23,4/100.000 Einwohner für Männer und für Frauen 15,7/100.000. Dabei liegt das mittlere Erkrankungsalter bei männlichen Patienten bei 72 und bei den weiblichen bei 75 Jahren (6). Bei der Betrachtung der Geschlechterverteilung ist zusätzlich zwischen Kardia- und Nicht-Kardiakarzinom zu unterscheiden: Das Verhältnis von Männern zu Frauen beträgt für das Nicht-Kardiakarzinom 2:1 und für das Kardiakarzinom 5:1. Außerdem ist zu erwähnen, dass eine Häufung des Kardiakarzinoms vor allem unter hellhäutigen Menschen und unter Akademikern zu erkennen ist (8). Ebenso wie beim Ösophaguskarzinom weisen Frauen hier eine leicht höhere 5-Jahres-Überlebensrate auf als Männer (34 % gegenüber 31 %) (1).

2.2 Ätiologie

Ösophaguskarzinom

Das Ösophaguskarzinom ist eine multifaktorielle Erkrankung, bei der genetische und umweltassoziierte Einflüsse eine Rolle spielen. Das Risiko für die Entstehung eines Ösophaguskarzinoms wird für beide histologischen Formen erhöht durch langjähriges Rauchen und chronische Erkrankungen wie eine Achalasie oder in Folge von Säuren- oder Laugenverätzungen (13). Ein Zustand nach Bestrahlung (z.B. aufgrund eines Mammakarzinoms) und eine Infektion mit Humanen Papillomaviren (HPV 16) sind weitere mögliche risikoerhöhende Faktoren (4). Die Entstehung des Plattenepithelkarzinoms ist weiterhin durch bestimmte andere umweltbezogene Risikofaktoren zu beeinflussen, hierzu zählen: Alkoholkonsum, heiße Getränke, ein unterdurchschnittlicher Obst- und Gemüseverzehr, schlechte Mundhygiene und ein niedriger sozioökonomischer Status. Das Adenokarzinom hingegen hat seinen größten Risikofaktor im Barrett-Ösophagus, welcher unter anderem durch Übergewicht und die gastroösophageale Reflux Krankheit (GERD) verursacht werden kann. Diese Faktoren stellen allerdings auch selbst primäre Risikofaktoren dar (13, 14). Patienten mit einem Barrett-Ösophagus haben ein 50-100 Mal höheres Risiko, ein Ösophaguskarzinom zu entwickeln, als der Rest der Bevölkerung (15). Die genetischen Umstände sind bisher nur graduell erforscht, jedoch scheinen auch hier einige SPNs vorhanden zu sein, welche zur Entstehung eines Ösophaguskarzinoms beitragen, wie zum Beispiel Veränderungen im ADH- oder ALDH2-Gen (15).

Magenkarzinom

Das Magenkarzinom ist ebenfalls eine multifaktorielle Erkrankung, bei der genetische und umweltassoziierte Einflüsse eine Rolle spielen. Umweltbedingte Risikofaktoren für Kardia- und Nicht-Kardiakarzinome sind fortgeschrittenes Alter, männliches Geschlecht, Tabakkonsum, Strahlenbelastung und ein gehäuftes Auftreten in der Familie (4). Die Verwandten ersten Grades von erkrankten Personen tragen ein höheres Risiko, ein Magenkarzinom zu entwickeln, als die Normalbevölkerung (16). Erkrankungen, die mit einem gehäuften Auftreten von Magenkarzinomen assoziiert werden können, sind: die Helicobacter pylori (HP)-Gastritis (Typ B), die chronische atrophische Autoimmungastritis (Typ A), adenomatöse Magenpolypen, Morbus Ménétrier, perniziöse Anämie und das Vorliegen einer früheren Magenoperation (4, 16). Übergewicht und GERD stellen vor allem für das Kardiakarzinom Risikofaktoren dar. So ermittelten einige Studien einen Zusammenhang von einem erhöhten BMI ($>25 \text{ kg/m}^2$) und der Inzidenz von Adenokarzinomen des gastroösophagealen Übergangs, wobei die Inzidenz proportional zur Höhe des BMIs ansteigt (8, 10, 17). Das Nicht-Kardiakarzinom kann hingegen mitverursacht werden durch eine HP-Infektion, einen niedrigen sozioökonomischen Status und eventuell durch ernährungsbedingte Faktoren, wie zum Beispiel einen erhöhten Konsum von gepökelten Produkten und einen Mangel an Verzehr von Obst und Gemüse (10). Die wichtigste Rolle hierbei spielt die HP-Infektion, welche bei 90% der Patienten mit Magenfrühkarzinom nachgewiesen werden kann, und eventuell sogar die Auswirkungen der anderen Risikofaktoren verstärkt (4, 6). Aufgrund dessen besteht laut der S3 Leitlinien der Leitliniengesellschaft Onkologie eine konsensbasierte Empfehlung bei Hochrisikopatienten für ein Magenkarzinom eine HP-Eradikationstherapie vorzunehmen, im Sinne einer Karzinomprophylaxe (16). Aus genetischer Sicht konnten einige Nukleotidpolymorphismen (SNPs) auffindig gemacht werden, welche als Risikofaktoren für die Entstehung eines Magenkarzinoms erkannt wurden und mitbeteiligt sind an Vorgängen wie der Entzündungsantwort, DNA-Reparatur und der Tumorsuppression. Dazu zählen unter anderem IL-1B und IL-1RN und das TNF-alpha Gen (18). Für das hereditäre Magenkarzinom, welches allerdings nur 1-3 % dieser Karzinome ausmacht, stellt die Mutation im E-Cadherin-Gen, einem zellulären Adhäsionsmolekül, einen mitauslösenden Faktor dar (4, 19).

2.3 Diagnose

Obwohl die Erkrankung an einem Magen- oder Ösophaguskarzinom in vielen Fällen schon wenige Jahre nach der Diagnose einen letalen Ausgang nimmt und beide Krebserkrankungen häufig auftreten, gibt es derzeit in Europa keine allgemeinen Screeningmaßnahmen, weder serologische noch endoskopische (13, 16). Da die durch das Karzinom verursachten Symptome erst sehr spät auftreten und selbst dann oft nur uncharakteristisch sind, ist man jedoch auf Screeninguntersuchungen angewiesen, um das Karzinom in einem frühen Stadium zu erkennen und dem Patienten somit eine möglichst kurative Therapie zu ermöglichen.

Ösophaguskarzinom

Die unspezifischen Symptome können sich beim Ösophaguskarzinom unter anderem als Dysphagie, Gewichtsverlust, retrosternale Schmerzen oder Schmerzen im Rücken äußern (4). Gastrointestinale Blutungen aus dem Tumor, welche sich eventuell als Bluterbrechen oder Teerstuhl äußern können, sind ebenfalls ein Alarmzeichen, dem eine sofortige Primärdiagnostik folgen sollte. (13)

Falls solche Symptome auftreten und somit ein Verdacht auf ein Ösophaguskarzinom besteht, muss unbedingt eine endoskopisch-biopsische Abklärung erfolgen. Die Prognose wird maßgeblich durch das Tumorstadium zum Diagnosezeitpunkt beeinflusst (4). Für die Diagnosestellung gilt die Endoskopie (Ösophagogastroduodenoskopie bzw. ÖGD) mit multiplen Biopsien aus allen suspekten Läsionen als Goldstandard. Bei einer positiven Histologie sollte zusätzlich eine Endosonografie durchgeführt werden, um die Infiltrationstiefe in die Wand und den Lymphknotenstatus zu quantifizieren. Eine Computertomografie (CT) oder eine Magnetresonanztomografie (MRT) können einerseits zur Abbildung der anatomischen Details und andererseits zum Aufspüren von Fernmetastasen herangezogen werden. Ein weiteres sensibles Verfahren zur Darstellung von Fernmetastasen ergibt sich aus einer Positronenemissionstomografie (PET) oder einer PET-CT Untersuchung (4).

Die S3-Leitlinien-Empfehlung für die Untersuchung zur Stadieneinteilung bzw. zum Staging des Tumors im Ösophagus lautet wie folgt: Nachdem sich durch die ÖGD samt Biopsien gesichert herausgestellt hat, dass ein Ösophaguskarzinom vorliegt, soll eine Multi-detector Computer-Tomographie (MDCT) des Abdomens und des Thorax, ein endoskopischer Ultraschall (EUS) mit fakultativer Feinnadelbiopsie (FPN) und gegebenenfalls ein Ultraschall des Abdomens und der Leber erfolgen. Durch diese Untersuchungen wird daraufhin das „klinische Stadium“ (c) des Tumors festgelegt, das heißt die lokale Tumorausdehnung (T), der Lymphknotenstatus (N) und das Vorhandensein von Metastasen (M) wird quantifiziert (cT, cN, cM). Ergänzend hierzu kann bei einem Stadium von T2-4 cN+ ein PET oder eine PET-CT erfolgen. Tumormarker sollen weder zur Diagnostik noch zur Therapieüberwachung erfolgen. Insbesondere im fortgeschrittenen Tumorstadium (T3/T4) soll bei Adenokarzinomen (AEG-Tumore) eine diagnostische Laparoskopie durchgeführt werden, um Metastasen in der Leber oder im Peritoneum auszuschließen (13).

Magenkarzinom

Bei Vorliegen eines Magenkarzinoms könnten ein Widerwille gegen Fleisch, ein Druckgefühl im Oberbauch oder ein Brechreiz geäußert werden und eine Vermutung dahingehend zulassen. Außerdem können eventuell subfebrile Temperaturen auftreten oder ein Leistungsabfall und eine Gewichtsabnahme bemerkt werden (4). Auch hier kann das Auftreten einer gastrointestinalen Blutung Symptom eines Magenkarzinoms sein (16).

Falls also Symptome auftreten, die den Verdacht auf ein Magenkarzinom zulassen, muss auch hier unbedingt eine endoskopisch-biopsische Abklärung erfolgen. Hier gilt ebenso die Endoskopie mit multiplen Biopsien aus allen suspekten Läsionen als Goldstandard. Bei einer positiven Histologie sollte zusätzlich eine Endosonografie durchgeführt werden. Eine (PET)-CT oder eine MRT können

einerseits zur besseren OP-Planung und andererseits zum Aufspüren von Fernmetastasen herangezogen werden (4).

Die S3-Leitlinie für das Magenkarzinom gleichen in den Grundzügen denen des Ösophaguskarzinoms. Sie besagen ebenfalls, dass ein EUS einen Bestandteil des Stagings darstellen soll, insofern eine kurative Therapieoption besteht. Die Fernmetastasierung soll mittels Sonografie oder vorzugsweise CT ausgeschlossen werden, und bei Patienten mit Aussicht auf eine kurative Therapie durch intravenöses (i.v.) Kontrastmittel und orales Kontrastmittel oder Wasser zur Distension des Magens ergänzt werden. Bei fortgeschrittenen Tumorstadien können weitere Verfahren, wie die PET/PET-CT oder eine Laparoskopie herangezogen werden, um die Genauigkeit des Stagings zu verbessern und um Leber- und Peritonealmetastasen auszuschließen. Laborchemische Marker sind bisher weder in Form von Tumormarkern noch in Form von molekularen Prognosemarkern eine Option für die Diagnostik (16).

2.4 Klassifikation und Stadieneinteilung

Die Klassifikation und Stadieneinteilung von malignen Tumoren erfolgt seit 1950 orientiert an einem international gültigen System, dem sogenannten TNM-System, welches von der Internationalen Vereinigung gegen Krebs (UICC) etabliert wurde. Es wird seitdem ständig dem neusten Stand der Forschung angepasst und aktualisiert. Die für uns relevante siebte Ausgabe erschien 2009 und trat ab dem 1. Januar 2010 in Kraft (20). Die Stadieneinteilung ist individuell für jede Tumorart unterschiedlich. Hierbei gilt aber die einheitliche Orientierung an der Prognose bzw. der nachfolgenden Therapiemöglichkeit.

Das TNM-System besteht aus drei verschiedenen Kategorien: Die erste Kategorie „T“ (engl. „tumor“) spiegelt die lokale Ausdehnung des Primärtumors wieder, die zweite Kategorie „N“ (engl. „nodes“/„lymph nodes“) gibt den Ausbreitungsgrad über das Lymphsystem bzw. die Anzahl der befallenen Lymphknoten wieder, die dritte Kategorie steht für den Metastasierungsstatus und wird mit „M“ (engl. „metastasis“) bezeichnet. Diese drei Kategorien werden jeweils noch einmal in Unterkategorien gegliedert, um den Befund genauer zu quantifizieren. So bedeutet der Zusatz „x“ (z.B. TxNxMx), dass keine Beurteilung erfolgen konnte. Der Zusatz „0“ steht für den fehlenden Nachweis eines Primärtumors bzw. eines befallenen Lymphknotens oder Metastasen. Beim positiven Nachweis eines Tumors wird entsprechend der Größe seiner Ausdehnung eine Zahl von 1-4 verwendet, wobei die kleinste Zahl der geringsten Tumorausdehnung entspricht (4). Für den eventuell vorhandenen Lymphknotenbefall werden Zahlen von 0-3 verwendet, wobei 0 keinem Befall und 3 dem am stärksten ausgedehntesten Fall entspricht. Über das Fehlen oder Vorhandensein von Metastasen geben die Zahlen 0 bzw. 1 Auskunft (21). Informationen darüber, zu welchem Zeitpunkt oder mit welchem Verfahren die Stadieneinteilung des Primärtumors erfolgt ist, geben die vorangestellten Kleinbuchstaben. Hierbei steht „c“ für klinisch, d.h. die Diagnose wurde mittels klinischer Untersuchungsverfahren wie z.B. der Endosonografie gestellt. Der Buchstabe „p“ bedeutet, dass eine pathologische Untersuchung des Tumors nach der Operation erfolgt ist. Bei einem Zustand nach multimodaler Behandlung des Tumors im Vorfeld einer Operation wird ein „y“ vorangestellt und ein „r“ steht an dieser Stelle für einen Rezidivtumor. Nachgestellte Großbuchstaben geben eine noch genauere Auskunft über den Zustand des Tumors. Nach einer histologischen Untersuchung kann das Tumorgewebe in seinem Differenzierungsgrad (histologic grading) eingeteilt werden, wobei G1 für ein gut differenziertes, G2 für ein mäßig differenziertes, G3 für ein schlecht differenziertes und G4 für ein undifferenziertes Gewebe steht. Ein Einbruch in Lymph- oder Blutgefäße wird durch die jeweiligen Anfangsbuchstaben der englischen Begriffe aufgedrückt: „L“ für (lymphatic invasion) und „V“ für (vascular invasion). Der Buchstabe „R“ beschreibt das Vorhandensein eines Residualtumors, die Zahl „0“ steht für „mikroskopisch komplette Tumorentfernung bzw. Schnittränder komplett tumorfrei“, „1“ für „mikroskopischer Nachweis von Tumorzellen an den Schnitträndern“ und „2“ für „makroskopischer Residualtumor“ (4).

Um die anatomische Lokalisation des Tumors genauer beschreiben zu können, richtet man sich hier nach der „Internationalen Klassifikation von Krankheiten der Onkologie“ ICD-10. Laut dieser wird der

Ösophagus unterteilt in den zervikalen Ösophagus (C.15.0), den oberer/mittlerer/unterer thorakaler Abschnitt des thorakalen Ösophagus (C15.3/C15.4/C15.5) und den gastroösophagealen Übergang (C16.0) (13). Hier ist allerdings zu beachten, dass laut der aktuellen TNM-Klassifikation ein Karzinom an der Grenze von Magen und Ösophagus dann als Ösophaguskarzinom bezeichnet wird und als ein solches zu klassifizieren ist, wenn der Tumor sein Zentrum innerhalb eines Abstands von 5 cm zum gastroösophagealen Übergang hat und in diesen hineinreicht. Als Magenkarzinome sind Tumore zu bezeichnen, die innerhalb eines Abstands von 5 cm zum gastroösophagealen Übergang liegen, aber nicht in diesen hineinreichen oder diese, die mehr als 5 cm davon entfernt sind und im Magen liegen. (13). Vereinfacht ist hier auch die Einteilung nach Siewert heranzuziehen, die die Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs, sogenannte AEG-Tumore, in drei Typen unterteilt. Zum AEG Typ I werden Karzinome gezählt, welche ihr Zentrum 1-5 cm oberhalb der Z-Linie aufweisen, Typ II sind alle Karzinome, deren Zentren von 1cm oberhalb bis maximal 2 cm unterhalb der Z-Linie liegen, und zum Typ III gehören alle Karzinome, die 2-5 cm unterhalb der Z-Linie aufzufinden sind. Somit sind Karzinome vom Siewert Typ I Ösophaguskarzinome und solche vom Siewert Typ II und III Magenkarzinome (22).

Ösophaguskarzinom

Tabelle 1: T-Stadieneinteilung Ösophaguskarzinom nach UICC 2010

T-Einteilung	Ösophaguskarzinom
TX	Keine Beurteilung des Primärtumors möglich
T0	Kein Primärtumor nachweisbar
Tis	Carcinoma in situ: Intraepithelialer Tumor ohne Infiltration der Lamina propria, hochgradige Dysplasie
T1a	Infiltration der Lamina propria oder Muscularis mucosa
T1b	Infiltration der Submucosa
T2	Infiltration der Muscularis propria
T3	Infiltration der Adventitia
T4a	Infiltration der Pleura, des Perikards, des Diaphragmas oder des angrenzenden Peritoneums
T4b	Infiltration anderer angrenzender Strukturen, z.B. der Aorta, der Wirbelkörper oder der Trachea

Tabelle 2: N-Stadieneinteilung Ösophaguskarzinom nach UICC 2010

N-Einteilung	
NX	Keine Beurteilung der regionären Lymphknoten möglich
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen nachweisbar
N1	1-2 regionäre Lymphknotenmetastasen
N2	3-6 regionäre Lymphknotenmetastasen
N3	>6 regionäre Lymphknotenmetastasen

Tabelle 3: M-Stadieneinteilung Ösophaguskarzinom nach UICC 2010

M-Einteilung	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tabelle 4: UICC-Stadieneinteilung nach UICC 2010

UICC-Stadium			
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T1, T2	N1	M0
IIIA	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T1, T2	N2	M0
IIIB	T3	N2	M0
IIIC	T4a	N2	M0
	T4b	N1, N2	M0
	T4b	Jedes N	M0
	Jedes T	N3	M0
IV	Jedes T	Jedes N	M1

(4, 20)

Magenkarzinom

Tabelle 5: T-Stadieneinteilung Magenkarzinom nach UICC 2010

T-Einteilung	Magenkarzinom
TX	Keine Beurteilung des Primärtumors möglich
T0	Kein Primärtumor nachweisbar
Tis	Carcinoma in situ: Intraepithelialer Tumor ohne Infiltration der Lamina propria, hochgradige Dysplasie
T1a	Infiltration der Lamina propria oder Muscularis mucosae
T1b	Infiltration der Submucosa
T2	Infiltration der Muscularis propria
T3	Infiltration der Subserosa
T4a	Perforation der Serosa
T4b	Infiltration der benachbarten Strukturen (Milz, Colon transversum, Leber, Diaphragma, Pankreas, Bauchwand, Nebennieren, Niere, Dünndarm und Retroperitoneum)

Tabelle 6: N-Stadieneinteilung Magenkarzinom nach UICC 2010

N-Einteilung	
NX	Keine Beurteilung der regionären Lymphknoten möglich
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen nachweisbar
N1	1-2 regionäre Lymphknotenmetastasen
N2	3-6 regionäre Lymphknotenmetastasen
N3a	7-15 regionäre Lymphknotenmetastasen
N3b	16 oder mehr regionäre Lymphknotenmetastasen

Tabelle 7: M- Stadieneinteilung Magenkarzinom nach UICC 2010

M-Einteilung	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen (Fernmetastasen schließen peritoneale Metastasen und positive Peritonealzytologie sowie Tumoren im Netz (Omentum majus) mit ein, soweit diese nicht Teil einer kontinuierlichen Ausbreitung sind)

Tabelle 8: UICC-Stadieneinteilung nach UICC 2010

UICC-Stadium			
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
	T1	N1	M0
IIA	T3	N0	M0
	T2	N1	M0
	T1	N2	M0
IIB	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T2	N2	M0
	T1	N3	M0
IIIA	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T2	N3	M0
IIIB	T3	N2	M0
IIIC	T4a	N2	M0
	T4b	N1, N2	M0
	T4b	Jedes N	M0
	Jedes T	N3	M0
IV	Jedes T	Jedes N	M1

(4, 20)

2.5 Therapie

Die Stadieneinteilung nach UICC ist die Grundlage für den individuell angepassten Therapieplan eines Magen- oder Ösophaguskarzinoms. Grundsätzlich gibt es zwei verschiedene Therapiekonzepte: Auf der einen Seite die kurative Therapie, welche eine komplette Heilung des Patienten anstrebt. Auf der anderen Seite die palliative Therapie, welche die Lebenszeit verlängern und die Lebensqualität in dieser Phase so gut wie möglich aufrechterhalten soll. Neben der Stadieneinteilung spielen allerdings auch noch weitere Faktoren bei der Therapieentscheidung eine Rolle. So sind unter anderem der Ernährungszustand, das Vorhandensein von Komorbiditäten und nicht zuletzt der eigene Wille des Patienten wichtige weitere zu berücksichtigende Anhaltspunkte. Die letztendliche Therapieempfehlung soll in einer interdisziplinären Tumorkonferenz diskutiert und beschlossen werden, wobei alle vorliegenden Daten und Informationen einbezogen und berücksichtigt werden sollen (13).

Ösophaguskarzinom

Bei Vorliegen eines kurativ behandelbaren Ösophaguskarzinoms ist derzeit die Resektion im Gesunden die Therapieoption der Wahl. Dabei sieht der Therapiealgorithmus wie folgt aus:

Eine endoskopische Resektion kann erfolgen, wenn ein sehr frühes Tumorstadium vorliegt, bei dem die intraepitheliale oder mukosale Neoplasie (cT1a) weder Ulzerationen noch eine Lymph- oder eine Blutgefäßinvasion zeigt (L0, V0) und hochgradig differenziert ist (G1-2). Ebenso kann bei Patienten mit oberflächlicher Submukosainfiltration (<500 Mikrometer Eindringtiefe) die endoskopische Therapie ausreichend sein. Bei gleichzeitig vorliegendem Barrett-Ösophagus soll dieser thermisch ablatiert werden, um mögliche weitere vorhandene Dysplasien vor deren Übergang zu Neoplasien zu entfernen. Falls keine erfolgreiche Resektion im Gesunden (R0) erfolgen konnte, besteht nach Diskussion in der interdisziplinären Tumorkonferenz die Möglichkeit einer postoperativen Radiochemotherapie oder einer chirurgischen Resektion (13).

Eine chirurgische Therapie wird angewendet bei entweder erfolglosen endoskopischen Resektionen oder Tumorstadien, die eine tiefere Infiltration aufweisen als die oberflächliche Submukosa, d.h. \geq T1b. Sie sollte primär in Zentren mit hohen Fallzahlen durchgeführt werden, da dies erheblich das Outcome der Patienten beeinflusst (13). Die Art der chirurgischen Resektion orientiert sich an der anatomischen Lokalisation des Tumors. So werden distale (inklusive des AEG Typ I) und mittlere Ösophaguskarzinome mit einer transthorakalen subtotalen bzw. totalen Ösophagusresektion behandelt und proximale Ösophaguskarzinome mit einer ausgedehnteren Ösophagektomie. Jede dieser Operationen kann neben einer offenen Resektion sowohl in minimalinvasiver Technik als auch in Hybridtechnik erfolgen. Letztere ist eine Kombination aus minimalinvasiver und offener Chirurgie. Liegt initial ein lokal fortgeschrittenes Tumorstadium vor, wird die chirurgische Therapie durch ein multimodales Therapiekonzept erweitert, welches vor und eventuell auch nach der Resektion ergänzend zum Einsatz kommt. Zu dieser Gruppe zählen Tumoren vom Stadium T2-4 oder Tumoren mit Vorliegen von regionalem Lymphknotenbefall (N+), aber ohne Fernmetastasen (M0). Es ist also essentiell durch exaktes Staging mittels neuester Methoden die fortgeschrittenen Tumorstadien von den lokal begrenzten zu unterscheiden, da sich der Therapieplan deutlich unterscheidet (13).

Das multimodale Therapiekonzept basiert hauptsächlich auf einer Chemotherapie, eventuell ergänzt durch eine Bestrahlungstherapie bzw. Radiotherapie. Die Auswahl und Kombination der Therapie richtet sich nach dem histologischen Typ des Tumors. Liegt ein Adenokarzinom ($>$ T1 bzw. $>$ N0) vor, soll eine präoperative Radiochemotherapie (RCT) oder eine perioperative Chemotherapie erfolgen. Liegt ein Plattenepithelkarzinom vor, soll hingegen nur die präoperative RCT angewendet werden. Die Chemotherapie besteht bei den meisten Patienten aus 5-Fluoruracil (5-FU) und Cisplatin, alternativ kann z.B. auch eine Kombination aus Carboplatin und Paclitaxel verwendet werden (13). Dieses multimodale Therapiekonzept hat über die letzten Jahrzehnte die Therapie deutlich sicherer gemacht und ließ die Mortalitätsrate in erfahrenen Zentren bis auf etwa 5% sinken (23). Bevor auf die präoperative Therapie jedoch die Operation folgt, hat ein Re-Staging, stattzufinden, um den Erfolg bzw. Misserfolg der Therapie erkennen und die sich daraus ergebende Entscheidung für oder gegen eine postoperative Therapie treffen zu können.

Einen Sonderfall stellt das zervikale Ösophaguskarzinom dar, da sich eine Operation aufgrund der umliegenden leicht verletzbaren Strukturen, wie z.B. der Trachea oder des Kehlkopfs, eine Resektion schwierig gestaltet. Hier bildet die definitive Radiochemotherapie die Methode der Wahl und sollte gegenüber der primären Resektion bevorzugt werden. Ein weiterer Sonderfall liegt vor, wenn intraoperativ eine Oligometastasierung festgestellt wird. Handelt es sich nämlich um sehr limitierte Fernmetastasen, können diese gleichzeitig mit dem Primärtumor reseziert werden.

Für den Fall, dass lokale Symptome des Ösophaguskarzinoms wie z.B. Blutungen, Stenosen oder eine Dysphagie auftreten, gibt es im Rahmen der multidisziplinären Betreuung mehrere Möglichkeiten diese zu behandeln. Zum einen besteht ergänzend zur Chemotherapie die Option der lokalen Radiotherapie, die auch in Form einer Brachytherapie zum Einsatz kommen kann, was bedeutet, dass die radioaktiven Strahlen aus kürzester Distanz, d.h. von intraösophageal, abgegeben werden. Zum anderen gibt es die direkte Behandlung von Stenosen: einerseits durch die intraluminale thermoablative Therapie, bei der das exophytisch wachsende Gewebe „abgefräst“ wird oder andererseits (häufiger angewandt) durch die Applikation eines selbstexpandierenden Metallstents (SEMS), der die ösophageale Passage ebenfalls wieder freigibt (13).

Falls ein Lokalrezidiv auftritt, kann die Möglichkeit der Nachresektion nach sorgfältiger Abwägung in Betracht gezogen werden, insofern eine Operabilität und eine Resektabilität des Rezidivs vorhanden

sind. Sollte dies nicht der Fall sein, kann eine Radiochemotherapie durchgeführt werden, solange präoperativ noch keine Bestrahlung dieses Gebietes erfolgt ist (13).

Eine palliative Therapie soll den Patienten angeboten werden, die aufgrund ihres metastasierten oder lokal weit fortgeschrittenen Ösophaguskarzinoms nicht mehr kurativ behandelt werden können. Die zentrale Säule der palliativen Therapie stellt sowohl beim Adeno- als auch beim Plattenepithelkarzinom die systemische Chemotherapie dar, wobei deren lebensverlängernder Effekt für das Plattenepithelkarzinom nicht gesichert ist. Bei Adenokarzinomen des gastroösophagealen Übergangs besteht bei HER-2-positiven Karzinomen die Möglichkeit einer zusätzlichen Trastuzumab-Therapie.

Magenkarzinom

Bei der Therapie eines Magenkarzinoms, welches in einem Frühstadium diagnostiziert werden konnte und sich auf die Mukosaebene begrenzt, besteht die Option der endoskopischen Resektion. Dazu darf der Tumor weder ein höheres Stadium als T1aN0M0 aufweisen, noch schlecht differenziert sein (G3), noch makroskopische Ulzerationen beinhalten, oder bei einer erhabenen Läsion größer als 2cm bzw. bei einer flachen Läsion größer als 1cm im Durchmesser sein (16).

Insofern der Tumor nicht mehr auf ein Frühstadium begrenzt, aber noch nicht metastasiert ist, und somit kurativ behandelt werden kann, ist eine chirurgische Therapie indiziert. Hierbei wird anhand des Tumorstadiums, der Tumorlokalisation und des histologischen Typs entschieden, welcher Resektionstyp gewählt wird. Der histologische Typ ist entscheidend für den Sicherheitsabstand, der zwischen dem Tumor und dem Resektionsrand eingehalten werden muss. Anhand der Laurén-Klassifikation werden hierbei drei verschiedene Typen unterschieden (16). Meist lokal begrenzt und weniger infiltrativ wachsend ist der intestinale Typ, welcher in ca. 50 % der Fälle auftritt. Eher invasiv und diffus verteilt wächst der sogenannte diffuse Typ. Dieser ist in ca. 40 % der Fälle zu finden und weist zusätzlich häufig eine schlechte Differenzierung auf, womit er eine schlechtere Prognose mit sich bringt als der intestinale Typ. Mit einer Häufigkeit von ca. 5-10 % tritt der Mischtyp auf, bei dem sowohl ein intestinales als auch diffuses Wachstum zu finden ist (24). Ist das vorliegende Karzinom also vom intestinalen Typ, ist ein proximaler Sicherheitsabstand von 5 cm einzuhalten, während beim diffusen Typ der Abstand mindestens 8 cm betragen muss. Der Mischtyp wird behandelt wie der diffuse Typ (16). Die in den meisten Fällen durchgeführte Operation ist eine totale Gastrektomie, also die komplette Entfernung des Magens. Einen Sonderfall stellt das Kardiakarzinom dar, bei dem zusätzlich der distale Teil des Ösophagus mit entfernt wird, um den Sicherheitsabstand nach proximal einhalten zu können. Diese Operation bezeichnet man als transhiatal erweiterte Gastrektomie. Eine andere Ausnahme bildet das Antrumkarzinom vom intestinalen Typ, bei dem eine subtotale Gastrektomie, bei der nur 4/5 des Magens entfernt werden, durchgeführt werden kann, solange der Sicherheitsabstand von 5 cm nach proximal dabei gewahrt wird (22).

Die chirurgische Resektion wird in den meisten Fällen von einer multimodalen Therapie begleitet. Derzeit gibt es noch keine weltweit gültige Strategie, nach der die multimodale Therapie durchgeführt wird, sondern viel mehr regional unterschiedliche Therapiekonzepte, welche auf den Ergebnissen der jeweils in der Region durchgeführten Phase 3 Studien beruhen. In den westlichen Ländern sind es vor allem die MAGIC-Studie, die Intergroup 0116 (INT 0116) und neuerdings die FLOT4-Studie. Alle drei belegen einen klaren Überlebensvorteil durch die ergänzende multimodale Therapie (25-27). Demnach sollen Operationen von Magenkarzinomen im Tumorstadium T3 und T4a, welche nicht im Kardiabereich liegen, durch eine perioperative Chemotherapie ergänzt werden. Operationen von Kardiakarzinomen in diesem Stadium sollen ebenfalls eine zusätzliche Therapie erhalten, welche entweder aus einer perioperativen Chemotherapie bestehen kann oder aber aus einer präoperativen Radiochemotherapie. Die perioperative Chemotherapie kann außerdem auch im T2-Stadium beim Magen- und Kardiakarzinom durchgeführt werden. Nach aktueller Studienlage besteht hierbei eine klare Empfehlung für die Dreifachkombinationstherapie aus Docetaxel, Oxaliplatin und 5-FU, welche dem FLOT-Schema entspricht. Das zuvor angewendete EFC-Schema aus Epirubicin, 5-FU und Cisplatin, zeigte in einer Vergleichsstudie ein signifikant geringeres Gesamtüberleben sowie eine eindeutig kürzere progressionsfreie Überlebenszeit (27). Anschließend

an die präoperative Therapie ist ein erneutes Staging mittels CT und ÖGD empfohlen, um das Ausmaß der Response bewerten zu können. Falls während der präoperativen Therapie ein lokaler Tumorprogress festgestellt werden kann, sollte der Operationszeitpunkt nach vorne verlegt werden. Weitere wichtige ergänzende Maßnahmen im Rahmen der multimodalen Therapie kommen in folgenden Situationen zum Einsatz: Durch Stentimplantation oder Bestrahlungstherapie kann eine durch den Tumor verlegte Magen-Darm-Passage wieder eröffnet bzw. offen gehalten und somit eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität erreicht werden. Beim Auftreten einer akuten Tumorblutung sollte zunächst versucht werden, diese endoskopisch oder angiografisch zu stillen. Führt dies allerdings nicht zum Erfolg, so hat als Sonderfall eine operativen Behandlung seine Berechtigung, und es kann entweder eine kurative oder eine palliative (= eingeschränkte Operation mit lediglich Entfernung des Tumors) Resektion des Tumors erwogen werden (16).

Falls es nach einer kurativ intendierten Therapie zum Auftreten eines lokal begrenzten Rezidivs kommen sollte, kann eine erneute chirurgische Resektion in Betracht gezogen werden, um das ursprüngliche kurative Therapieziel weiter verfolgen zu können. Eine ähnliche Ausnahmesituation liegt im Falle einer Oligometastasierung vor. Hier kann trotz des bereits fortgeschrittenen Stadiums ebenfalls eine kurative Therapie angestrebt werden, wenn sich die Metastasen als gut resektabel präsentieren. Diese beiden Vorgehensweisen sind Teil des Konzepts der personalisierten Medizin und sollte in jedem Fall individuell abgewogen werden.

Eine palliative Therapie kommt dann zum Einsatz, sobald ein lokal fortgeschrittenes inoperables oder metastasiertes Tumorstadium vorliegt. So sollte Patienten in einem angemessenen Allgemeinzustand eine systemische Chemotherapie angeboten werden, welche sich in der Dauer und ihrer Dosierung nach dem individuellen Zustand des Patienten, dem Ausmaß der toxischen Nebenwirkungen und dem Ansprechen des Tumors auf die Therapie richtet. Es gibt zwei Kombinationstherapien, wobei die Dreifachtherapie aus Docetaxel, 5-FU und Cisplatin (DFC) im Vergleich zur Zweifachtherapie aus 5-FU und Cisplatin zwar eine höhere Toxizität beinhaltet, aber auch einen signifikanten Überlebensvorteil bietet und somit vor allem jungen Patienten mit gutem Allgemeinzustand empfohlen wird. Falls sich für eine Dreifachkombination entschieden wird, sollte es sich dabei nach neuesten Studienergebnissen um ein modifiziertes DFC-Schema halten (z.B. FLOT). Der Beginn dieser Therapie sollte so bald wie möglich nach der Diagnosestellung eines palliativ zu behandelnden Tumors erfolgen. Bei Vorliegen eines HER2-positiven Tumors ist eine ergänzende Therapie mit Trastuzumab möglich, welche die Überlebenszeit des Patienten signifikant steigern kann (16, 27).

2.5.1 Operation

Um das operative Ziel der vollständigen Tumorentfernung mit größter Wahrscheinlichkeit zu erreichen, richtet sich das Operationsverfahren nach der Lokalisation und Ausdehnung des Tumors.

Ösophaguskarzinom

Das Standardverfahren der offenen Operationstechnik bei Ösophaguskarzinomen bildet die Ivor-Lewis-Technik. Hierbei handelt es sich um eine transthorakale subtotale Ösophagektomie, ergänzt durch eine Resektion des proximalen Magens und gefolgt von einem Magenhochzug in den thorakalen Bereich, wo dieser mit dem aboralen Ende des Ösophagus anastomosiert wird. Dieses Verfahren der Ösophagektomie wird vor allem angewendet, wenn der Tumor sich im distalen oder mittleren Ösophagus befindet oder als AEG-Typ I einzuordnen ist. Sobald er als AEG-Typ II zu klassifizieren ist und sich die Haupttumormasse im Ösophagus befindet, so kann alternativ zur transthorakalen eine transhiatale abdomino-zervicale Ösophagusresektion durchgeführt werden. Diese hat allerdings einerseits den Nachteil, dass immer eine zervikale Anastomose angelegt werden muss und andererseits, dass weniger Lymphknoten entfernt werden können und somit ein höheres Risiko für ein Rezidiv entsteht (13). Allerdings steht dem gegenüber, dass sich bei weniger radikalen transhiatalen Operation auch weniger postoperative Komplikationen ereignen (28). Eine zusätzlich zur Ösophagektomie durchgeführte Gastrektomie, eine sogenannte Ösophago-Gastrektomie, sollte

durchgeführt werden, insofern ein AEG-Typ II gleichzeitig eine ausgedehnte Infiltration des Ösophagus und des Magens aufweist. Liegt der Tumor im oberen Ösophagus, sollte angepasst an das verfolgte Ziel der vollständigen Tumorfreiheit der obere Resektionsrand entsprechend weit nach oral ausgedehnt werden, bis ein ausreichender Sicherheitsabstand eingehalten ist. Die Anlage einer zervikalen Anastomose, wie sie nach einer totalen Ösophagektomie durchgeführt wird, birgt ein hohes Risiko für eine Anastomoseninsuffizienz (AI) (13).

Des Weiteren ist es für ein Mukosakarzinom (T1a) oder ein Submukosakarzinom (T1b), welches nicht per endoskopischer Resektion entfernt werden konnte, möglich, anstelle einer subtotalen Ösophagusresektion eine limitierte distale Ösophagusresektion nach Merendino durchzuführen, die sogenannte Merendino-Operation. Diese Technik sollte allerdings auf Frühkarzinome beschränkt bleiben, da das Risiko für eine Lymphknotenmetastasierung ab der Infiltration der Muscularis mucosae deutlich steigt und dementsprechend eine radikalere Operation erfordert. (29)

Ebenso wie es verschiedene Verfahren für Resektion des Tumors gibt, liegen auch mehrere Techniken für die anschließende Rekonstruktion des Verdauungstrakts vor. Hierbei ist zwar der Magenhochzug meist die Methode der Wahl, jedoch existieren auch die Verfahren der Colon- oder in Ausnahmefällen und bei günstiger Anatomie die Jejunuminterposition. In beiden Fällen werden die Darmschlingen durch das hintere Mediastinum in den Thorax gezogen, da es sich durch eine kürzere zu überbrückende Strecke und durch die Aussicht auf eine bessere Schluckfunktion mehr eignet als das vordere Mediastinum. Wird das Verfahren des Magenhochzugs gewählt, so besteht die Möglichkeit ergänzend eine Pyloroplastik durchzuführen, welche allerdings nach Durchführung einer Metaanalyse keinen signifikanten Nutzen erwiesen hat, weder in Bezug auf die operative Mortalität noch postoperative Komplikationen wie pulmonale Aspirationen oder AI (13, 30).

In der Ösophaguschirurgie lassen sich aktuell mehrere praktizierte Operationsmethoden finden. Wie oben beschrieben ist der bisher am längsten praktizierteste Ansatz der einer offenen Operation. Daneben befindet sich jedoch die minimalinvasive Chirurgie immer weiter auf dem Vormarsch. Auf der einen Seite steht hier die komplett minimalinvasive Chirurgie (MIC) mit dem „klassischen“ laparoskopischen Operationswerkzeug oder auf der anderen Seite die robotische Operationstechnik (31).

Eine 2011 durchgeführte Multicenter-Studie, das sogenannte „TIME trial“, verglich das Outcome von Patienten, welche offen chirurgisch operiert wurden, mit dem von komplett minimalinvasiv behandelten Patienten. Hierbei ergab sich, dass Patienten nach einer MIC eine deutlich geringere Rate an postoperativen pulmonalen Komplikationen zu verzeichnen hatten und insgesamt einen kürzeren Intensivstation- und Krankenhausaufenthalt aufwiesen als die offen operierten Patienten (32).

Eine geringere Morbidität sowie Mortalität durch die MIC wiesen Braghetto et al. in ihrer Studie im Zeitraum von 2003-2012 nach. Sie behandelten 69 Patienten mit der minimalinvasiven Methode und ermittelten unter diesen eine Mortalitätsrate von 4,32 %. Diese erwies sich als geringer als die von ihnen zum Vergleich aus der Metaanalyse von Hulscher et al. herangezogene Mortalität der offenen transthorakalen (9,2 %) und der offenen transhiatalen (5,7 %) Methode (33). Der im Jahr 2016 von Perry et al. in Utrecht veröffentlichte erste systematische Review zu diesem Thema mit acht Studien und insgesamt 478 Patienten zeigte in 4 vergleichbaren Studien diesen Trend der geringeren Morbidität ebenfalls auf. Sie verzeichneten dort eine durchschnittliche Rate von 20 % weniger postoperativen Komplikationen bei Durchführung einer MIC. Eine dieser Studien zeigte dabei ein Vorkommen von schweren postoperativen Komplikationen bei 23 % der offen operierten Patienten und bei nur 12 % der Patienten mit einer MIC. Außerdem waren ein geringerer Blutverlust und ein kürzerer Krankenhausaufenthalt erkennbar (34).

Neben der offenen und der komplett minimalinvasiven Operation steht als dritte Operationsmethode die Hybridtechnik zur Verfügung, welche eine Kombination aus offener und minimalinvasiver Chirurgie darstellt. Sie besteht entweder aus der laparoskopischen Magenmobilisation zusammen mit der offenen Thorakotomie oder andersherum aus der offenen Magenmobilisation und der minimalinvasiven Thorakoskopie. Im MIRO-Trial fand eine prospektive Gegenüberstellung der offen chirurgischen Technik und der Hybrid-Technik mit dem Verfahren der laparoskopischen Magenmobilisation und Thorakotomie statt. Hierbei konnten für die Hybridtechnik

deutlich bessere Ergebnisse hinsichtlich der Rate an pulmonalen Komplikationen und somit der postoperativen Morbidität gefunden werden, ohne das onkologische Outcome zu beeinträchtigen (35).

Obwohl es momentan noch keinen ausreichend randomisierten Vergleich der komplett minimalinvasiven Technik und der Hybridtechnik gibt, gilt nach den Ergebnissen des TIME- sowie des MIRO-Trials die Hybridtechnik als der aktuelle Goldstandard.

Um die angestrebte komplette kurative Resektion erzielen zu können, ist es unabhängig von der Operationstechnik von entscheidender Bedeutung, die regionären Lymphknoten zu entfernen. Eingeteilt werden sie in drei verschiedene Felder: das zervikale, das thorakale und das abdominale Feld, wobei jeweils mindestens zwei angrenzende Felder komplett entfernt werden. Dies stellt den Therapiestandard dar und wird auch als Zwei-Feld-Lymphadenektomie bezeichnet (13). Einen Sonderfall stellt das Karzinom im thorakalen Ösophagus dar, da es die Eigenschaft besitzt, sich in einigen Fällen in die proximale sowie in die distale Richtung des Lymphabflusssystems des Ösophagus auszubreiten. Somit sollte hier sogar eine Dreifeldlymphadenektomie in Betracht gezogen werden, wobei eine genaue Nutzen-Risikoabwägung erfolgen sollte. In diesem Falle würden also die Lymphknoten des zervikalen Feldes ebenfalls mit reseziert werden. Bei zervikalen Ösophaguskarzinomen sollte dieses Feld in jedem Fall mit ausgeräumt werden (13, 22).

Magenkarzinom

Wird bei einem Patienten ein Magenkarzinom diagnostiziert, ist auch hier die Wahl des Operationsverfahrens von mehreren Faktoren abhängig. Dabei gilt es zu beachten, welche Lokalisation, welche Ausdehnung und welchen histologischen Typ der Tumor aufweist. Vor allem Letzteres ist entscheidend für den zu wählenden Sicherheitsabstand, der wiederum gerade für Tumore im mittleren Drittel des Magens das Resektionsausmaß festlegt. Ist also bei dieser Tumorlokalisation ein proximaler Sicherheitsabstand von 8 cm aufgrund eines diffus und somit diskontinuierlich wachsenden Tumors einzuhalten, muss die Entscheidung zur totalen Gastrektomie getroffen werden. Die subtotale Gastrektomie kann als ein weniger radikales Verfahren gewählt werden, sobald der Tumor ein intestinales und somit kontinuierliches Wachstum aufweist und der Sicherheitsabstand mit 5 cm nicht so groß sein muss. Ein klarer Fall liegt dagegen einerseits bei Tumoren des oberen Drittels vor, welche mit einer totalen Gastrektomie behandelt werden und andererseits bei Tumoren des unteren Drittels, bei welchen eine subtotale Gastrektomie ausreichend ist. Liegt der Tumor im oberen Drittel des Magens oder im gastroösophagealen Übergang bzw. infiltriert bereits den Ösophagus, kann eine transthorakale subtotale Ösophagektomie mit proximaler Magenresektion nach Ivor Lewis durchgeführt werden. Ein alternatives Verfahren stellt die transhiatal erweiterte Gastrektomie mit distaler Ösophagusresektion dar. Im Falle eines zusätzlichen ausgeprägten Befall des Magens kann eine Ösophago-Gastrektomie notwendig sein. Anschließend an die Resektion gibt es zwar kein allgemeingültiges Rekonstruktionsverfahren, allerdings ist die Wiederherstellung der Verdauungstaktpassage nach Roux-Y das weltweit am häufigsten angewendete Verfahren. Hierbei wird das Jejunum 20-30 cm distal des abgesetzten und blind verschlossenen Duodenums durchtrennt. Der distale Anteil des Jejunums wird nach oben gezogen und mit dem Ösophagus anastomosiert, das nun offene distale Ende des vom Duodenum kommenden proximalen Dünndarms findet seinen Anschluss seitlich an dem hochgezogenen Jejunumtrakt, wobei sich eine visuelle Y-Konfiguration ergibt. Das proximale Ende des hochgezogenen Jejunums wird häufig auch dazu verwendet, einen Pouch zu bilden, um ein den Magen noch besser ersetzendes künstliches Reservoir zu schaffen (16).

Es existieren auch hier Verfahren der minimalinvasiven Resektion. Allerdings ist die Studienlage bisher nicht ausreichend, um in der aktuellen S3-Leitlinie eine Empfehlung für diese Technik aussprechen zu können (16). In einer 2015 veröffentlichten Studie von Lin et al. stellte sich nach der Analyse von 3.580 Gastrektomien, die entweder laparoskopisch oder laparotomisch durchgeführt wurden, heraus, dass die minimalinvasive Gastrektomie mit einem signifikant geringeren Blutverlust, weniger Transfusionen und kürzerem Krankenhausaufenthalt assoziiert war. Die Morbidität sowie Mortalität beider Verfahren war vergleichbar. Ergänzt durch die Erkenntnis über eine annähernd

gleiche 3-Jahres-Überlebensrate lässt sich sagen, dass das chirurgische Outcome beider Verfahren vergleichbar ist (36). Dies bestätigt unter anderem ein 2014 veröffentlichter systematischer Review von Chen et al., welcher zusätzlich auf eine gleich hohe Rate an entfernten Lymphknoten und eine identisch hohe Rate an Rezidiven hinweist (37).

Um die angestrebte komplette kurative Resektion erzielen zu können, ist die D2-Lymphadenektomie ein wichtiger Bestandteil der Operation. Das erste Kompartiment der perigastralen Lymphknoten liegt an der kleinen und großen Krümmung des Magens und beinhaltet die Lymphknotenstationen 1-6. Das zweite Kompartiment besteht aus den Stationen 7-11 und ist entlang der Gefäße des Truncus coeliacus lokalisiert. Beide zusammen enthalten im Mittel 27 Lymphknoten, daher gilt eine Resektion von 25 Lymphknoten als komplette D2 Lymphadenektomie. Für den Fall, dass eine R0-Resektion nicht erfolgen konnte oder ein Rezidiv auftritt, sollte nach Diskussion in der interdisziplinären Tumorkonferenz die Möglichkeit der erneuten Operation in Betracht gezogen werden. Stellt dies allerdings keine Option dar, so kann der Patient eine Radiochemotherapie erhalten. Eine definitive Radiochemotherapie mit eventueller kurativer Aussicht kann erfolgen, wenn eine funktionelle Inoperabilität oder eine Irreskabilität vorliegt, was bedeutet, dass entweder eine Operation nicht erfolgen kann, weil der damit einhergehende Funktionsverlust von Organen nicht mit dem Leben des Patienten vereinbar wäre oder eine Resektion erfolglos wäre bzw. dadurch keine Aussicht auf Heilung besteht (16).

2.5.1.1 Komplikationen

Obwohl die Operationstechniken für die Gastrektomie und die Ösophagektomie seit mehr als 30 Jahren durchgeführt und in ihrer Ausführung stetig optimiert werden, sind operative sowie postoperative Komplikationen nicht gänzlich zu vermeiden.

Ösophaguskarzinom

In einer Studie von 2015 zu postoperativen Komplikationen nach Ösophagektomie von Booka et al. mit 284 Patienten zeigten insgesamt 40,1 % Patienten chirurgische Komplikationen wie z.B. eine Anastomoseninsuffizienz (AI) und 34,2 % der Patienten fielen mit medizinischen Komplikationen wie z.B. eine Arrhythmie nach der Operation auf. In der Gesamtheit betrachtet handelte es sich hierbei zu 22 % um eine Pneumonie, zu 19 % um eine AI, zu 16 % um eine Recurrensparese, zu 12 % um eine Arrhythmie und zu 11 % um eine Wundinfektion (38). In einem systematischen Review analysierten Blencowe et al. 98 Arbeiten, welche sich mit den Daten von postoperativen Komplikationen nach Ösophagektomie beschäftigten, und legten dar, dass insgesamt 210 verschiedene Komplikationen Erwähnung fanden und deren Auftretshäufigkeit extreme Unterschiede zeigte. So reicht zum Beispiel die Spanne von verzeichneten AI von 0 % bis 35 % oder die der Pneumonie von 1,5 bis 38,9 %. Es lässt sich also schlussfolgern, dass es aufgrund der uneinheitlichen Berichte kaum eine Möglichkeit gibt, diese Datensätze vergleichend zu analysieren und auszuwerten (39). Basierend auf dieser Grunderkenntnis formierte sich die sogenannte „Esophagectomy Complications Consensus Group“ (ECCG) bestehend aus 21 „high volume“ Ösophaguschirurgen aus 14 Ländern, um ein einheitliches System zu beschließen, mit welchem die internationale Datensammlung standardisiert werden kann, um zukünftige vergleichende Studien durchführen zu können (40). Nach der Einführung dieses Systems in den Niederlanden und der darauffolgenden Akquirierung und Auswertung von Daten von 1617 Patienten, ergab sich ein Patientenanteil von 65 % mit postoperativen Komplikationen. Bei 29 % der Patienten handelte es sich dabei um schwerwiegende Komplikationen. Mit absteigender Häufigkeit ereigneten sich Pneumonien (21 %), AI (19 %) und Herzrhythmusstörungen (30 %). Die 30-Tages-Mortalität lag bei 1,7 % (41).

Magenkarzinom

Ebenso fand dieses System der Standardisierung von international gesammelten Daten in der Magen Chirurgie in den Niederlanden Verwendung. Analysiert wurden hier die Daten von 928 Patienten, bei denen eine Gastrektomie durchgeführt wurde. Bei 41 % der Patienten traten postoperative Komplikationen auf, wobei es bei $\frac{3}{4}$ hiervon (29 %) schwerwiegende Komplikationen waren. Die Komplikationen, die am häufigsten zu verzeichnen waren, waren auch hier an erster Stelle Pneumonien (12 %), AI (9 %) und akutes Delir (5 %). Die 30-Tages-Mortalität belief sich auf 4,4 % (41). In einer 2015 in China von Huang et al. durchgeführten Studie zum Einfluss von Komorbiditäten auf postoperative Komplikationen nach laparoskopischer Gastrektomie wiesen von insgesamt 2170 Patienten 13,8 % postoperative Komplikationen auf. Davon erlitten 5,4 % eine Pneumonie, 2,0 % einen intraabdominalen Abszess und 1,8 % eine Wundinfektion. Schwere postoperative Komplikationen zeigten sich in 3,6 % der Fälle, wobei 1,1 % eine schwere Pneumonie, 0,6 % eine AI und 0,6 % eine intraabdominelle Blutung aufwies. Für 21 von diesen Patienten war aufgrund der Schwere der Komplikationen eine Reoperation notwendig und 0,3 % der Patienten starben innerhalb von 30 Tagen nach der Operation (42). Eine ausgeprägtere Anzahl von Komplikationen und eine annähernd ähnliche Häufigkeit wie die niederländische standardisierte Studie zeigte eine andere Studie aus China mit 213 Patienten. Hier traten in 31,3 % der Fälle Komplikationen auf. Dabei handelte es sich bei den schweren Komplikationen in 5,1 % der Fälle um eine AI, in 4,7 % um eine Pankreasfistel, in 4,2 % um eine postoperative Blutung, in 3,7 % um einen abdominalen Abszess sowie in 3,7 % um einen Nahrungsstau (43).

Diese sehr erheblichen Unterschiede im Auftreten der postoperativen Komplikationen nach Gastrektomie und Ösophagektomie hängen unter anderem stark mit der Fallzahl der einzelnen Kliniken zusammen, wobei Zentren mit deutlich mehr Operationen und somit einer größeren Erfahrung merklich weniger Patienten mit Komplikationen zu verzeichnen haben (13, 16).

2.5.1.1.1 Anastomoseninsuffizienz (AI)

Die AI zählt zu den schweren chirurgischen Komplikationen einer Operation des oberen Gastrointestinaltraktes. Von allen postoperativen Komplikationen stellt die AI den führenden Grund für eine erhöhte postoperative Mortalität dar. Die Mortalitätsrate bewegt sich in der Literatur zwischen Werten von 18-60 %. Das Auftreten einer AI ist assoziiert mit einem gehäuften Vorkommen von weiteren postoperativen Komplikationen, einem deutlich verlängerten Krankenhausaufenthalt. Sie bereitet den Patienten in den meisten Fällen große Schmerzen und stellt eine starke zusätzliche Belastung dar (44, 45). Generell ist zwar erkennbar, dass die AI-Rate heutzutage bereits deutlich niedriger ist als noch vor einigen Jahrzehnten, als sie bei bis zu 53 % lag, jedoch lassen sich in der aktuellen Literatur immer noch Vorkommenshäufigkeiten von 3-35 % nach Ösophagektomien und von 1-6,7 % nach Gastrektomien finden (44-54).

Da die in Folge einer AI auftretenden Symptome je nach Ort und Größe der AI und vor allem je nach Diagnosezeitpunkt gänzlich unterschiedlich aussehen können und ebenso in ihrer Intensität von einem völlig asymptomatischen Verlauf bis hin zum septischen Schock reichen können, stellt es eine große Herausforderung und ein wichtiges Anliegen dar, die bestehenden Diagnosemethoden zu optimieren (45).

Auf der einen Seite können klinische Parameter wie z.B. körperliche Symptome des Patienten, eine Veränderung des Drainagesekrets oder auffällige Laborparameter einen Hinweis auf ein mögliches Vorliegen einer AI sein. Auf der anderen Seite kann eine bisher klinisch unauffällige AI durch eine routinemäßig zwischen dem 3. und 14. postoperativen Tag durchgeführten Darstellung der Anastomose mit wasserlöslichem Kontrastmittel unter röntgenologischer Durchleuchtungskontrolle erkannt werden. Dieser Routinealgorithmus wird jedoch aktuell immer mehr in Frage gestellt (46). Sobald der Verdacht auf eine AI besteht, sollten weitere Maßnahmen zur Diagnostik eingeleitet

werden. So stehen zur Bildgebung verschiedene Methoden zur Verfügung: Die kontrastmittelgestützte Multidetektor-CT (MDCT) („contrast-enhanced thin slice multidetector CT“) stellt die aktuell genaueste Technik dar (45, 46). Daneben existiert die endoskopische Untersuchungsmethode, welche ebenfalls eine sehr hohe Trefferquote im Nachweis einer vorliegenden AI vorweisen kann, und den Vorteil besitzt, dass die Insuffizienz eventuell direkt endoluminal behandelt werden kann (45). Aktuell existieren noch keine Leitlinien zur Diagnostik der AI. Es wird allerdings empfohlen, bei Patienten mit hochgradigem Verdacht klinischer Verschlechterung oder gesicherter Diagnose, eine kontrastmittelgestützte CT durchzuführen sowie bei symptomatischen Patienten zusätzlich eine Endoskopie durchzuführen (46).

Die nach der Diagnosestellung angewandte therapeutische Strategie hat sich in den letzten Jahren von aggressiver chirurgischer Intervention immer mehr in Richtung des konservativen bzw. endoskopischen Managements bewegt (55). Bisher existieren zwar noch keine allgemeingültigen Therapierichtlinien, jedoch sollte sich die Therapie nach der Größe der AI, den bereits bestehenden Folgekomplikationen wie zum Beispiel die Kontamination des Mediastinums und den klinischen Symptomen des Patienten richten. In Folge dieser ersten Evaluation kann bei Patienten, die leichte bis gar keine klinischen Symptome aufweisen und deren AI weniger als ein Drittel der Zirkumferenz umfasst und früh erkannt wurde, eine nicht-operative Behandlungsstrategie gewählt werden. Hierzu zählen auf der einen Seite die konservative Therapie, welche aus Drainage, Nahrungskarenz und antibiotischer Therapie besteht und auf der anderen Seite die endoskopische Stentapplikation oder die noch neuere Methode der endoluminalen Vakuumschwammtherapie (Endo-VAC), für welche die Studienlage allerdings noch zu gering ist, um Empfehlungen auszusprechen (45, 55). Falls eines dieser minimalinvasiven Verfahren jedoch versagen sollte bzw. die Sepsis nicht kontrollierbar ist oder der Patient von vornherein stark symptomatisch ist und einen größeren Defekt aufweist, so ist die chirurgische Re-Operation die Therapie der Wahl. Hierbei bestehen ebenfalls mehrere Möglichkeiten, die unter anderem aus einer Korrektur der Anastomose, einer Augmentation, bei der zur Verstärkung der Anastomose z.B. ein Teil des Omentums verwendet wird, oder einer kompletten Resektion mit Neuanalge bestehen können (55). Zusätzlich zur jeweiligen interventionellen Therapie sollten alle Patienten mit einer AI eine intravenöse antibiotische Therapie, eine adäquate Drainage der AI sowie eine Ernährungsunterstützung erhalten (55).

2.6 Fragestellung

Die Anastomoseninsuffizienz nach karzinombedingter Magen- und Ösophagusresektion stellt eine sehr häufige und nicht selten lebensbedrohliche Komplikation dar, welche die Morbidität und Mortalität der Patienten deutlich erhöht. Aufgrund dessen beschäftige ich mich in meiner Arbeit zum einen mit der Evaluierung von Risikofaktoren für eine Anastomoseninsuffizienz und zum anderen setze ich mich mit den verschiedenen anschließenden Diagnose- und Therapieoptionen auseinander. Folglich lautet meine Fragestellung: „Die Evaluierung von Risikofaktoren sowie die Identifizierung des Ereigniszeitpunktes einer Anastomoseninsuffizienz nach karzinombedingter Magen- und Ösophagusresektion, auf dem Boden innovativer Operationstechniken und Managementkonzepte“

3 Methoden und Materialien

3.1 Studiendesign

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Kohortenstudie, die sich mit Patientendaten befasst, welche in einem zehnjährigen Zeitraum zwischen 2005 und 2015 erfasst wurden und deren Daten retrospektiv gesammelt und analysiert wurden. Alle Patienten wiesen ein Magen- oder Ösophaguskarzinom auf und wurden in der Chirurgischen Klinik im Virchowklinikum der Berliner Charité behandelt. Der postoperative Betreuungs- und Beobachtungszeitraum erstreckt sich bei diesem Patientenkollektiv je nach Operationszeitpunkt folglich von einigen Monaten bis zu mehr als 10 Jahren.

3.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Das in dieser Studie eingeschlossene Patientenkollektiv weist ausnahmslos folgende Kriterien auf:

1. Vorliegen eines histologisch nachgewiesenen Magen- oder Ösophaguskarzinoms mit dem histologischen Tumortyp eines Adeno- oder Plattenepithelkarzinoms
2. Durchgeführte Operation des vorliegenden Tumors mit kurativer Intention in der Chirurgischen Klinik am Virchow Klinikum der Charité Universitätsmedizin Berlin.

Ausgeschlossen hingegen wurden Patienten, die eines oder mehrere der folgenden Kriterien erfüllten:

1. Vorliegen eines Tumors im oberen Verdauungstrakt mit anderer histologischer Entität als Adeno- oder Plattenepithelkarzinom
2. Durchgeführte Operationen als palliative Behandlungsform
3. Durchgeführte Operationen eines Lokalrezidivs
4. Diagnostische Operationen oder Laparoskopien

Tumoren des gastroösophagealen Übergangs wurden entsprechend der Siewert-Klassifikation aufgeteilt. So zählten alle AEG I Tumore zu den Ösophaguskarzinomen und alle AEG II-III Tumore zu den Magenkarzinomen. Zur Einteilung der anatomischen Ausbreitung wurden die Tumore mittels der TNM-Klassifikation der UICC (Union for International Cancer Control) von 2010 (7. Auflage) klassifiziert. Hierbei ist noch ergänzend zu erläutern, dass alle Patienten ausgeschlossen wurden, bei denen ein R2 Resektion erfolgte bzw. ein makroskopischer Residualtumor nach der Operation verblieb, sowie Patienten, bei denen ein M1 Stadium vorlag bzw. eine Organmetastase oder eine wie diese gehandhabte Lymphknoten-Fernmetastase.

Als eine AI definiert haben wir in unserer Studie einerseits nach Ösophagusresektion alle Leckagen der zirkulär geklammerten Naht und andererseits die des linearen Verschlusses des Magenschlauchs („J-Pouch“), insofern dieser direkt an die Anastomose angrenzte. Alle anderen Leckagen der linear geklammerten Naht des Magenschlauches wurden als separate Komplikation gewertet. Eine ausgedehnte Nekrose des Magenschlauches mit Leckage und Ausdehnung bis an die Anastomose heran wurde jedoch als AI bezeichnet. Nach Magenresektion war eine AI als Insuffizienz der Ösophagojejunostomie oder des angrenzenden seitlichen Verschlusses des Dünndarms bei E/S Ösophagojejunostomie gezählt. Patienten mit einer alleinigen Duodenalstumpfsuffizienz wurde nicht als AI gezählt.

Die Auswertung der Patientendaten beinhaltete alle Patienten, welche im Zeitraum von 2005-2015 in unserer Klinik behandelt wurden. Laut der klinikinternen Operationsliste entspricht dies 1232 Patienten. Nachdem wir aus dem klinikinternen SAP-Programm, in welchem alle patientenbezogenen Daten gespeichert werden, die für uns relevanten Daten aus Arztbriefen, Operationsberichten, Radiologieberichten etc. herausgefiltert hatten und wir Alt-Akten im Archiv nach zusätzlichen Daten

wie dem Blutverlust oder älteren Laborbefunde durchsucht hatten, eliminierten wir alle Patienten aus unserer Datenbank, welche nach den oben genannten Ausschlusskriterien nicht Teil unserer Analyse sein sollten. Somit waren es insgesamt 705 Patienten, die wir in unsere Studie aufnahmen.

3.1.2 Behandlungsmethoden

Alle Patienten in unserer Studie wurden präoperativ bezüglich ihrer medizinischen Vorgeschichte und ihrer aktuellen Laborparameter begutachtet sowie einer körperlichen Untersuchung unterzogen und anästhesiologisch eingestuft. Zur Erkennung, Bestätigung und Einordnung des vorliegenden Tumors wurde jeweils eine Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) mit multiplen Biopsien und einer endosonografischen Bildgebung durchgeführt. Um vor der Operation ein besseres Bild vom zu operierenden Situs zu haben und noch genauere Informationen über den lokalen Tumor, den Lymphknotenstatus oder eventuell schon vorliegende Fernmetastasen zu bekommen, wurde entweder eine Computertomografie (CT) und/oder eine Magnetresonanztomografie (MRT) durchgeführt. In Fällen, bei denen diese bildgebenden Verfahren ohne aussagekräftige Ergebnisse blieben, führten wir eine FDG-PET (Fluorodeoxyglucose Positronenemissionstomografie) Untersuchung durch. In ausgewählten Fällen führten wir eine sogenannte „Staging-Laparoskopie“ durch um auszuschließen, dass bereits Peritonealmetastasen vorhanden waren. Anhand dieser im Vorfeld akquirierten Daten wurde jeder unserer Patienten in einem multidisziplinären Tumorboard vorgestellt, wo von Viszeralchirurgen bzw. Chirurgen des oberen GI-Traktes, Onkologen, Gastroenterologen, Radiologen und Pathologen gemeinsam entschieden wurde, ob der Patient für eine primär operative Therapie in Frage kommt oder ein multimodaler Therapieweg gewählt wird.

Ösophaguskarzinom

Lag bei den Patienten mit einem Ösophaguskarzinom präoperativ ein Tumorstadium $\geq T3$ vor oder waren bereits Lymphknoten befallen, so wurden sie entsprechend der Ergebnisse der CROSS-Studie behandelt: Beim Vorliegen eines Adenokarzinoms wurde eine perioperative Chemotherapie nach dem EFC-Schema mit Fluoruracil (5-FU), Epirubicin, und Cisplatin oder 5-FU und Oxaliplatin oder Docetaxel, Cisplatin und Capecitabine durchgeführt. Beim Vorliegen eines Plattenepithelkarzinoms wurde eine neoadjuvante Radiochemotherapie mit Carboplatin, Paclitaxel und einer Strahlendosis von 41,4 Gy durchgeführt.

Die meisten unserer Ösophagektomien fanden in einer offenen Operation statt, jedoch wurden ab 2014 vorzugsweise laparoskopische Operationen durchgeführt. Im ersten intraoperativen Schritt wurde nochmals die thorakale und abdominale Umgebung nach Fernmetastasen abgesucht. Die Operation wurde in den meisten Fällen als eine abdominothorakale Ösophagusresektion durchgeführt. Diese erfolgte abhängig von der jeweiligen Tumorlokalisation, entweder transhiatal oder transthorakal. Zur Wiederherstellung der Kontinuität wurde der durch Hochzug in den Throax verlegte Schlauchmagen verwendet. In einigen wenigen Fällen kam auch die Merendino-Operation zum Einsatz. Diese besteht aus einer subtotalen Ösophagusresektion mit Jejunuminterponat und blieb den Patienten mit einem Barrett-Früherkarzinom vorbehalten.

Die Anlage der Anastomose zwischen dem distalen Ösophagusende und dem proximalen Ende des Magenhochzugs erfolgte in End-zu-Seit-Technik mit Hilfe eines zirkulären Staplers. Dabei wurde am distalen Ende des Ösophagus zunächst eine Tabaksbeutelnaht angelegt (2-0 monofilamentöse Naht), nachfolgend eine Andruckplatte vorgeschoben und zuletzt die Tabaksbeutelnaht verschlossen. Der zirkuläre Stapler wurde dann in den am distalen Ende eröffneten Schlauchmagen eingeführt und vorgeschoben bis nahe an den Ansatz der Gefäßarkade der großen Krümmung. Dort wurde dann durch das Zusammenführen mit der Andruckplatte im Ösophagusstumpf die E/S Anastomose angelegt und der Stapler entfernt. Anschließend wurde der eröffnete Schlauchmagen mit einem linearen Stapler wieder verschlossen. Danach fand eine Übernähung zur Sicherung der Anastomose mit einer 4-0-PDS Einzelknopfnahse statt (56).

In der minimalinvasiven Ösophagektomie wurde die Positionierung der Stapler-Andruckplatte entweder wie oben beschrieben oder aber in den meisten Fällen leicht variiert durchgeführt: Der distale Ösophagus wurde zunächst mit einem linearen Stapler quer verschlossen und dann durch den mit Hilfe des Or-Vil-Systems (Medtronic) von oral eingeführten Amboss medial durch die Klammerlinie gebohrt (56).

Magenkarzinom

Bestand bei den Patienten mit einem Magenkarzinom präoperativ ein Tumorstadium $\geq T3$ oder bereits befallene Lymphknoten, so erhielten sie eine perioperative Chemotherapie entsprechend des EFC-Schemas der MAGIC-Studie mit Epirubicin, Cisplatin und 5-Fluorouracil (5-FU) oder alternative Schemata mit Docetaxel, Oxaliplatin und 5-FU (13, 56-59).

Der Großteil unserer Gastrektomien wurde in einer offenen Operation durchgeführt und ab 2014 wurden vorzugsweise laparoskopische Operationen vorgenommen. Im ersten intraoperativen Schritt wurde auch hier nochmals die abdominale Umgebung nach Fern- bzw. Peritonealmetastasen abgesucht. Abhängig von der jeweiligen Tumorlokalisation und dem histologischen Subtyp wurde bei den Magenkarzinomen entweder eine totale Gastrektomie, eine transhiatal erweiterte Gastrektomie oder eine subtotale Gastrektomie durchgeführt. Letztere besteht aus einer Resektion von ca. 80% des distalen Magens und einer anschließenden kontinuierätswiederherstellenden Gastrojejunostomie. Die Wiederherstellung der Kontinuität nach einer totalen oder erweiterten Gastrektomie wurde entsprechend der Roux-en-Y-Methode durchgeführt, wobei eine Ösophagojejunostomie angelegt wurde. Diese Rekonstruktionsmethoden besteht aus einer proximalen End-zu-Seit Ösophago-/Gastrojejunostomie und einer distalen Seit-zu-Seit Jejuno-Jejunostomie. In allen Fällen wurde eine D2-Lymphadenektomie durchgeführt (58).

Ösophagus- und Magenkarzinom

Als einen der letzten Operationschritte führten wir bei jedem Patienten, unabhängig der Tumorentität, eine abschließende Kontrolle der Anastomose durch, um sicher zu gehen, dass sie gut und sicher angelegt worden war. Ab dem Jahr 2014 wurde zusätzlich bei jedem Patienten eine Luftdichtigkeitsprüfung der Anastomose durchgeführt. Falls in solch einer Prüfung eine Undichtigkeit auffiel, wurde diese sofort übernäht und erneut getestet, bis sich kein Luftaustritt mehr zeigte. Schlussendlich wurden bei jedem Patienten eine nasogastrale Sonde und intrathorakale und/oder intraabdominale Drainagen platziert, bevor der Situs wieder verschlossen wurde. Mindestens eine dieser Drainagen wurde perianastomosal positioniert, um frühzeitig und gezielt eventuellen Sekretveränderungen nachgehen zu können (56, 60).

Nach der Operation wurden alle Patienten auf einer spezialisierten chirurgischen Intensivstation überwacht und betreut. Ereignete sich postoperativ bei den Patienten eine Komplikation, so wurde dies dokumentiert und in unserer Studie als „postoperative Morbidität“ definiert, insofern sie sich innerhalb der ersten 90 Tage nach der Operation ereignete. Um die Schwere der aufgetretenen Komplikation zu klassifizieren, nutzten wir das Accordion Severity Grading System. Trat innerhalb der ersten 30 Tage nach der Operation der Tod eines Patienten ein, so definierten wird dies als „postoperative Mortalität“. Jeweils am 5. POD führten wir bei den Patienten eine Routinekontrolle der Anastomose durch, um sicher zu gehen, dass die Durchgängigkeit des Verdauungstraktes gegeben war und sich keine AI entwickelt hatte. Dafür applizierten wir Gastrografin® (Bayer Vital, Leverkusen, Deutschland) über die liegende nasogastralen Sonde. Zeigten sich in dieser Untersuchung keinerlei Auffälligkeiten, so konnte die Sonde entfernt und langsam mit dem enteralen Kostaufbau begonnen werden. Förderten die intrabdominellen und/oder perianastomotischen Drainagen weniger als 200ml unauffälliges Sekret pro Tag, wurden diese entfernt. Selbiges galt für die intrathorakalen Drainagen, wobei hier zusätzlich das Kriterium des Ausschlusses eines residuellen Pneumothorax galt. Zeigte sich der weitere postoperative Verlauf unauffällig und wurde im Vorfeld durch das interdisziplinäre Tumorboard eine perioperative Chemotherapie empfohlen, so wurde diese nach abgeschlossener Wundheilung, jedoch nicht eher als 4 Wochen postoperativ, fortgesetzt.

Im Vorfeld fand jedoch eine Reevaluierung der Therapiefortsetzung statt, in welche vor allem Faktoren wie das Tumorstadium, der Resektionsrand, das Ansprechen auf die präoperative Chemotherapie und der Zustand des Patienten einbezogen wurden (56, 60).

Zeigten die Patienten im postoperativen Verlauf Anzeichen, die für den Verdacht auf eine AI sprachen, wurde eine sofortige weitere Diagnostik eingeleitet. Zu diesen wegweisenden klinischen Symptomen zählten unter anderem Fieber, erhöhte Infektparameter oder eine auffällige Veränderung des Drainagensekrets. Zur Diagnostik herangezogen wurde entweder eine radiologische Bildgebung mittels CT oder einer Röntgen-Kontrastmitteluntersuchung (Gastrografin® (Bayer Vital, Leverkusen, Deutschland)), eine Endoskopie oder eine Untersuchung mittels Methylen-Blau. Traten diese AI vor dem 5. POD bzw. vor der Routinekontrolle auf, bezeichneten wir sie als „frühe AI“. Dementsprechend galten die nach dem 5. POD diagnostizierten als „späte AI“. Wurden die AI allein durch die Routine-Kontrastuntersuchung identifiziert und zeigte keine klinischen Symptome, wurden sie als „asymptomatische AI“ klassifiziert. Die AI hingegen, die sich durch klinische Veränderungen wie z.B. einer Zustandsverschlechterung des Patienten bemerkbar machten, wurden von uns als „symptomatische AI“ definiert (56).

Die gewählte, sofort auf die Diagnose folgende, Therapiemethode richtete sich einerseits nach der Ausprägung und dem Zeitpunkt des Auftretens der AI und andererseits nach der klinischen Verfassung des Patienten. Zu den in unserer Klinik durchgeführten Therapieoptionen zählten:

1. Ein konservativer Therapieansatz, bei dem die verspätete Entfernung der nasogastrischen Sonde bzw. der perianastomotischen Drainagen, der verzögerte Kostaufbau und eine breite antibiotische Abdeckung die Therapiebasis darstellten.
2. Radiologische/endoskopische Methoden, welche aus einer erneuten Anlage einer perkutanen Drainage/ nasogastrischen Sonde oder einer endoskopischen Behandlung mittels eines vollständig gecoverten Stents (21-29mm) oder eines endoluminalen Vakuumschwammsystems (Endo-VAC) bestanden.
3. Die chirurgische Revision, die, wenn sie innerhalb der ersten 2-3 Tage nach der Operation durchgeführt wurde, aus entweder einer Übernähung der Anastomose oder aus einer Neuanlage bestand. Entwickelte sich die AI später, so bestand die Therapie aus dem Auflösen der Anastomose. Dabei gingen wir nach folgendem Schema vor: Zeigte sich der Patient mit dem Verdacht auf eine AI am zweiten oder dritten postoperativen Tag, so führten wir entweder eine Endoskopie durch oder es wurde direkt eine erneute Operation eingeleitet (s.o.). Präsentierte sich die Anastomose nach dem dritten postoperativen Tag auffällig, so wurde primär eine Endoskopie durchgeführt und eine erneute Operation nur im Falle eines vorherigen Therapieversagens, der Anlage einer zusätzlichen Drainage oder einer vorliegenden Nekrose im Bereich der Anastomose angewendet.

3.2 Datenerhebung

Folgende Daten waren für unsere statistische Auswertung von Bedeutung und wurden daher erfasst:

1. Patientendaten
 - 1.1. Name
 - 1.2. Geschlecht
 - 1.3. Geburtsdatum
2. Gesundheitszustand
 - 2.1. Vorerkrankungen
 - 2.2. Größe und Gewicht bzw. BMI
 - 2.3. ASA-Status
 - 2.4. Laborwerte
3. Tumoreigenschaften
 - 3.1. Tumorstadium
 - 3.2. Tumorlokalisierung

- 3.3. Histologischer Typ des Tumors
- 4. Therapie
 - 4.1. Dauer des Krankenhausaufenthaltes
 - 4.2. Präoperative Therapie
 - 4.3. Operation
 - 4.4. Postoperative Therapie
 - 4.5. Therapieansprechen
- 5. Anastomoseninsuffizienzen
 - 5.1. Zeitpunkt
 - 5.2. Diagnostik
 - 5.3. Entzündungsparameter
 - 5.4. Therapie
- 6. Behandlungsverlauf
 - 6.1. Aufenthaltsdauer
 - 6.2. Postoperative Morbidität
 - 6.3. Postoperative Mortalität
 - 6.4. Ggf. Rezidivaufreten
 - 6.5. Ggf. Sterbedatum

Der Großteil dieser Daten war aus dem klinikinternen SAP-Programm zu erheben, wobei wir anhand der uns vorliegenden Operationsliste die Namen und Geburtsdaten der Patienten als Suchparameter eingaben. So war es uns möglich durch die in der Vergangenheit verfassten Arztbriefe wichtige Informationen über den vergangen und aktuellen Gesundheitszustand des Patienten zu gewinnen und etwas über eventuelle Vorerkrankungen, die Dauer des Krankenhausaufenthaltes nach der Operation, den postoperativen Verlauf mit möglichen Komplikationen sowie die perioperative Therapie zu erfahren. Der Operationsbericht gab uns ausführliche Auskunft über die Operationsmethode, die laparoskopische oder laparotomische Durchführung, das Ausmaß der Operation, die Dauer und den Verlauf der Operation sowie in einigen Fällen aufgetretene Komplikationen. Ergänzend hierzu war das Anästhesieprotokoll von uns für Bedeutung, um den ASA-Status des Patienten, seine Größe, sein Gewicht und sein Alter zum Operationszeitpunkt in Erfahrung zu bringen. Außerdem bekamen wir hier Aufschluss über eventuell stattgefundene Transfusionen und in einigen Fällen den Blutverlust während der Operation. Der Pathologiebericht brachte uns ausführliche Kenntnis über die Tumorentität, seinen histologischen Typ, seine Größe und Ausdehnung, seinen Differenzierungsgrad, seine Invasion in Blut- oder Lymphgefäße, sein TNM-Stadium, den Resektionsrand und seinen möglichen Regressionsstatus unter präoperativer Therapie. Die Radiologieberichte waren für uns vor allem von Bedeutung, um den Status des präoperativen Stagings mitsamt der Lokalisation des Tumors, die kontrastmittelgestützte Routinekontrolle der Anastomose und die Diagnostikmethode einer in einigen Fällen vorliegenden AI in unsere statistische Auswertung mit einbeziehen zu können. Die Auseinandersetzung mit den Laborwerten brachte uns wichtige Informationen zur präoperativen gesundheitlichen Verfassung des Patienten bezüglich seiner Leber- und Nierenfunktion sowie zum postoperativen Verlauf seiner Entzündungsparameter. Die postoperativen Komplikationen klassifizierten wir nach dem Accordion Severity Grading System und unterschieden hierbei zwischen schweren und weniger schweren Komplikationen. Schwere Komplikationen lagen demnach vor, sobald eine invasive Maßnahme zur Behandlung der Komplikation ergriffen werden musste, z.B. eine endoskopische Stentanlage bei AI. Dies entspricht nach der o.g. Klassifikation einem Schweregrad ≥ 3 (61). In der statistischen Auswertung der postoperativen Komplikationen konzentrierten wir uns auf die 5 häufigsten Komplikationen. Hierbei zählten wir zur Kategorie der Pneumonie keine weiteren Atemwegserkrankungen wie z.B. einen bronchopulmonalen Infekt. Eine Wundheilungsstörung wurde gewertet, sobald es sich um eine Wundinfektion oder Wundheilungsstörung handelte, aber nicht um eine AI. Zu der Kategorie des SIRS

zählten wir ebenfalls die Komplikation einer Sepsis. Unter dem Punkt der Thrombose fassten wir jegliche Lokalisationen zusammen (TVT, LAE, Hirnvenenthrombose). Zur übersichtlicheren Darstellung der häufigsten postoperativen Komplikationen im Kreisdiagramm werteten wir im Falle von mehr als einer Komplikation pro Patient, jeweils die für den konkreten Patientenfall schwerwiegendere Komplikation.

Im Falle einer AI wurden neben dem Auftrittszeitpunkt zusätzlich noch die Werte der Entzündungsparameter vor und nach dem Ereignis der AI, das Auftreten von klinischen Symptome wie z.B. Fieber, die Diagnosemethode sowie deren Befund, die eingeleitete Therapie und der weitere Verlauf nach der Komplikation hauptsächlich aus den Arztbriefen erfasst.

Eine andere Quelle für einen Teil unserer Datenerhebung stellte das „Gießener Tumordokumentationssystem“ (GTDS) dar, aus dem wir in einigen Fällen zusätzlich zu den Daten aus dem SAP-Programm den weiteren tumorbezogenen krankengeschichtlichen Verlauf der Patienten entnehmen konnten, insofern dieser nicht in unserer Klinik stattgefunden hatte. Falls der Patient weiterhin in unserer Klinik betreut wurde, entnahmen wir die wichtigen Informationen aus den Verlaufsdokumenten der chirurgischen oder onkologischen Poliklinik. Hierbei waren für uns Daten über den postoperativen Verlauf der Therapie, ein mögliches Auftreten eines Rezidivs und dessen Behandlung oder den möglichen Tod und die Todesursache des Patienten von Belang.

Sollten wir über den postoperativen Verlauf des Patienten in keinem der beiden Programme Auskunft bekommen haben, so kontaktierten wir diesbezüglich die betreuenden Hausärzte der Patienten telefonisch.

Die Ethikkommission der Charité stimmte unserem Antrag zur Erhebung der perioperative Patientendaten zu.

3.3 Statistische Auswertung

Die Darstellung von quantitativen und qualitativen Variablen vollzogen wir mittels Bestimmung des Medians oder der Frequenz. Dies berechneten wir jeweils für unsere zwei Vergleichsgruppen: Patienten mit bzw. ohne AI. Das Vorliegen einer Differenz berechneten wir hier für die kontinuierlichen Variablen mit dem Mann-Whitney-U-Test und für die kategorischen Variablen mit dem Chi-Quadrat-Test.

Die Gesamtüberlebensraten bzw. die Raten des tumorfreien Überlebens berechneten wir mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode, indem wir dafür die Zeit vom Datum der Resektion bis zum Datum des Todes bzw. des letzten Follow-Ups oder des Auftretens eines Rezidivs verwendeten. Ein Vergleich der Patientengruppen mit einer AI und ohne eine AI fand anhand des Log-rank Test statt.

Wir führten eine univariate Analyse für Risikofaktoren bzw. Einflussfaktoren durch, die einen Einfluss auf das Auftreten einer AI haben könnten. Für alle Variablen wurde $p < 0,05$ als „statistisch signifikant“ gewertet.

Zur Identifizierung der Sensitivität, Spezifität und des positiv bzw. negativ prädiktiven Wertes der Routine-Kontrastmitteluntersuchungen verwendeten wir die Vierfeldertafel.

Zur Ermittlung des postoperativen Verlaufs der Laborwerte kam bei uns die einfaktorielle ANOVA mit Messwiederholung zum Einsatz.

Die statistische Analyse wurde mit dem Programm „IBM© SPSS© Statistics“ Version 24.0 durchgeführt.

4 Ergebnisse

4.1 Deskriptive Statistik

4.1.1 Gesamtkollektiv

4.1.1.1 Patienteneigenschaften

Ösophaguskarzinom

Tabelle 9: Patienteneigenschaften (I) Ösophaguskarzinom

Patienteneigenschaften I	Alle Patienten n= 328
Medianes Alter in Jahren (Bereich)	63 (28-86)
Geschlecht	
männlich (%)	263 (80)
weiblich (%)	65 (20)
Medianer BMI in kg/m ² (Bereich)	25 (15-40)
Vorerkrankungen	
Metabolische Erkrankung (%)	57 (17)
Kardiovaskuläre Erkrankung (%)	190 (58)
Lungenerkrankung (%)	77 (24)
Niereninsuffizienz (%)	22 (7)
Lebererkrankung (%)	12 (4)
Diabetes (%)	48 (15)
Hyperlipidämie (%)	12 (4)
Hypertonie (%)	164 (50)
KHK (%)	41 (13)
Herzinsuffizienz (%)	17 (5)
pAVK (%)	19 (6)
Arrhythmien (%)	23 (7)
Zweit-Ca (%)	4 (1)

Tabelle 10: Patienteneigenschaften (II) Ösophaguskarzinom

Patienteneigenschaften II	Alle Patienten n= 328
ASA-Stadium	
I (%)	11 (4)
II (%)	109 (36)
III (%)	179 (59)
IV (%)	7 (2)
Präoperative Laborwerte in mg/dl	
Medianes Kreatinin (Bereich)	0,9 (0-5,01)
Medianer Harnstoff (Bereich)	32 (1-178)
Medianes Bilirubin (Bereich)	0,4 (0,1-2,3)
Medianes Albumin (Bereich)	41 (4-64)
Medianer Quick in % (Bereich)	98 (53-130)

Das mediane Alter zum Operationszeitpunkt lag bei Ösophaguskarzinompatienten bei 63 Jahren und die überwiegende Mehrheit der Patienten war männlichen Geschlechts (80 %). Der mediane BMI lag bei 25 kg/m². Betrachtet man die Vorerkrankungen der Patienten so fällt auf, dass 58 % an einer kardiovaskulären Erkrankung, 24 % an einer pulmonalen Erkrankung und 17 % an einer metabolischen Erkrankung litten. Basierend auf der gesundheitlichen Verfassung des Patienten wurde das perioperative Risiko bei 61 % als hoch bzw. sehr hoch eingeschätzt (59 % Stadium III und 2 % Stadium IV).

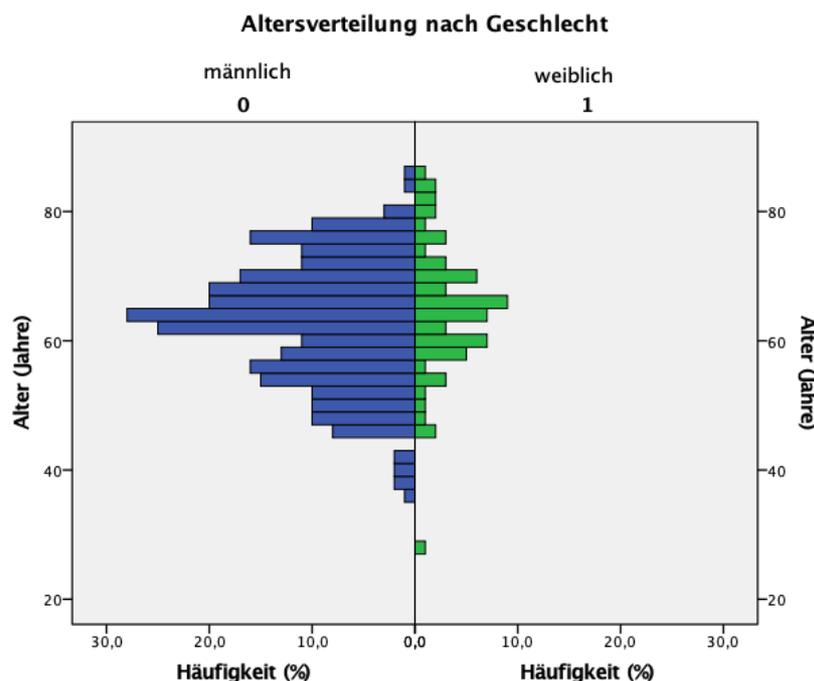


Abbildung 1: Altersverteilung der Ösophaguskarzinompatienten nach Geschlecht

Magenkarzinom

Table 11: Patienteneigenschaften Magenkarzinom

Patienteneigenschaften	Alle Patienten n= 377
Medianes Alter in Jahren (Bereich)	65 (32-98)
Geschlecht	
männlich (%)	263 (70)
weiblich (%)	114 (30)
Medianer BMI in kg/m ² (Bereich)	26 (16-51)
Vorerkrankungen	
Metabolische Erkrankung (%)	89 (24)
Kardiovaskuläre Erkrankung (%)	212 (56)
Lungenerkrankung (%)	42 (11)
Niereninsuffizienz (%)	29 (8)
Lebererkrankung (%)	12 (3)
Diabetes (%)	77 (20)
Hyperlipidämie (%)	20 (5)
Hypertonie (%)	191 (51)
KHK (%)	43 (11)
Herzinsuffizienz (%)	27 (7)
pAVK (%)	16 (4)
Arrhythmien (%)	22 (6)
Zweit-Ca (%)	10 (3)
ASA-Stadium	
I (%)	13 (4)
II (%)	155 (44)
III (%)	180 (51)
IV (%)	7 (2)
Präoperative Laborwerte in mg/dl	
Medianes Kreatinin (Bereich)	0,88 (0,41-7,7)
Medianer Harnstoff (Bereich)	32 (4-113)
Medianes Bilirubin (Bereich)	0,4 (0-2,5)
Medianes Albumin (Bereich)	41 (8-83)
Medianer Quick in % (Bereich)	97 (45-130)

Die Magenkarzinompatienten wiesen ein medianes Alter von 65 Jahren auf. Insgesamt waren auch hier deutlich mehr Männer betroffen, ihr Anteil belief sich auf 70 %. Der mediane BMI lag bei 26 kg/m². Bezüglich der Vorerkrankungen lässt sich herausstellen, dass 56 % an einer kardiovaskulären Erkrankung litten. Eine metabolische Erkrankung wiesen 24 % der Patienten auf und an einer pulmonalen Erkrankung litten 11 %. Ein hohes perioperatives Risiko lag bei über der Hälfte der Patienten vor (53 %).

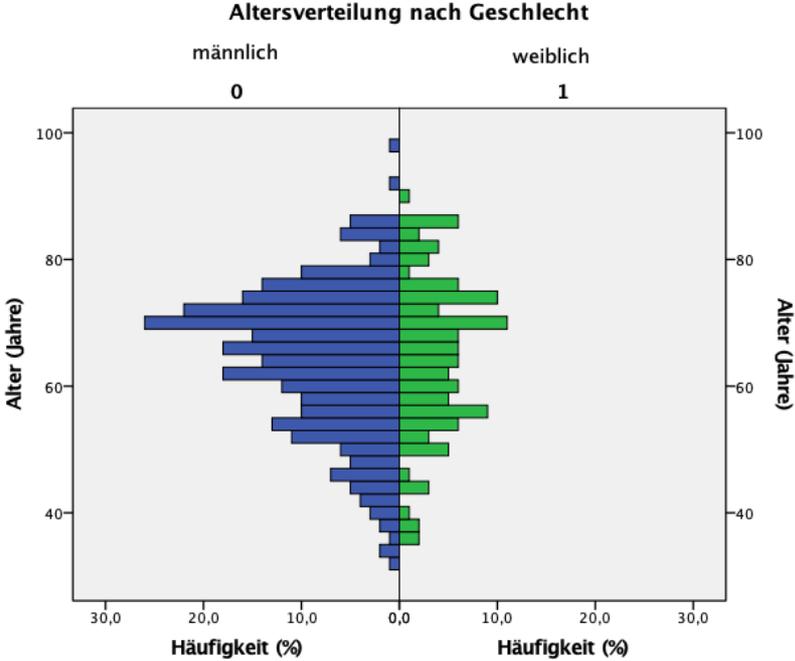


Abbildung 2: Altersverteilung der Magenkarzinompatienten nach Geschlecht

4.1.1.2 Karzinomeigenschaften

Ösophaguskarzinom

Table 12: Eigenschaften der Ösophaguskarzinome

Karzinomeigenschaften		Alle Patienten n= 328
Histologischer Typ	Adenokarzinom (%)	196 (60)
	Plattenepithelkarzinom (%)	130 (40)
Laurèn Typ	Diffus (%)	0
	Intestinal (%)	17 (94)
	Gemischt (%)	1 (6)
T Stadium	T1 (%)	56 (18)
	T2 (%)	42 (14)
	T3 (%)	204 (66)
	T4 (%)	8 (3)
N Stadium	N0 (%)	165 (52)
	N1 (%)	74 (23)
	N2 (%)	48 (15)
	N3 (%)	33 (10)
M Stadium	M0 (%)	314 (100)
	M1 (%)	0
		-
UICC Stadien	I (%)	69 (22)
	II (%)	117 (38)
	III (%)	126 (40)
	IV (%)	
Lymphgefäßinvasion (%)		62 (20)
Gefäßinvasion (%)		20 (6)
Differenzierung	G1 (%)	14 (6)
	G2 (%)	118 (50)
	G3 (%)	104 (44)

Die Ösophaguskarzinompatienten wiesen zu 60 % Adenokarzinom und zu 40 % ein Plattenepithelkarzinom auf. Das nach der TNM-Klassifikation eingeordnete Tumorstadium war bei

mehr als 2/3 der Patienten (69 %) bereits ein fortgeschrittenes (T3 und T4). Fast die Hälfte der Patienten (48 %) wies Lymphknotenmetastasen auf, wobei sich 25 % bereits in fortgeschrittenen N-Stadien befanden (N2 und N3). Die große Mehrzahl der Tumoren war entweder mäßig differenziert (50 %) oder niedrig differenziert (44 %).

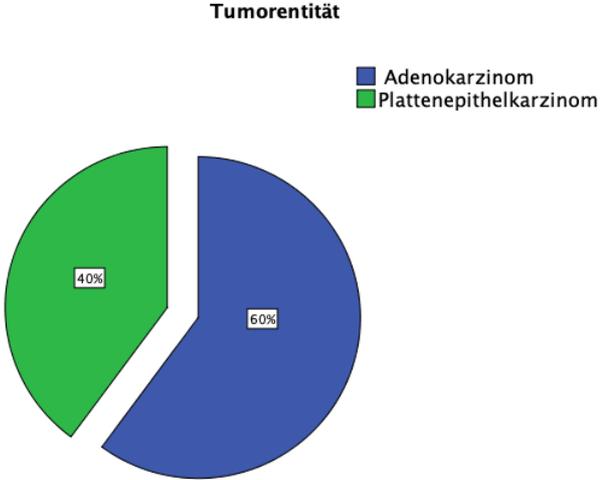


Abbildung 3: Verteilung der Tumorentität der Ösophaguskarzinome

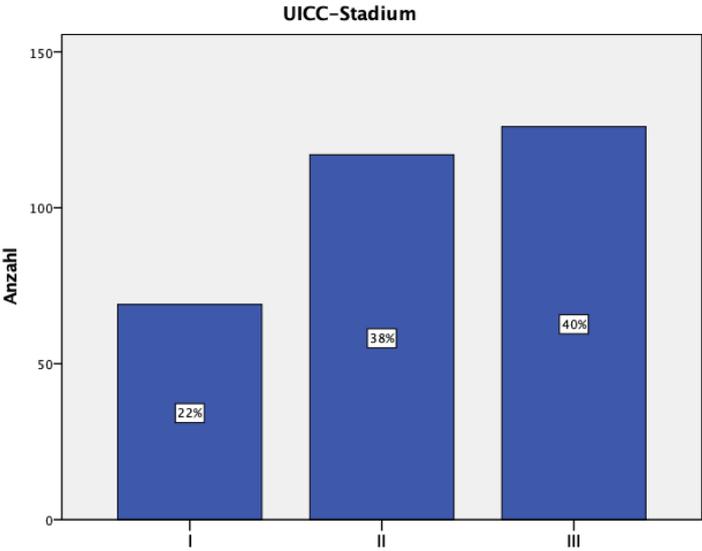


Abbildung 4: Verteilung der UICC-Stadien der Ösophaguskarzinome

Magenkarzinom

Table 13: Eigenschaften der Magenkarzinome

Karzinomeigenschaften		Alle Patienten n= 377
Histologischer Typ	Adenokarzinom (%)	370 (99)
	Plattenepithelkarzinom (%)	4 (1)
Laurèn Typ	Diffus (%)	96 (42)
	Intestinal (%)	116 (51)
	Gemischt (%)	15 (7)
T Stadium	T1 (%)	51 (14)
	T2 (%)	73 (20)
	T3 (%)	187 (51)
	T4 (%)	59 (16)
N Stadium	N0 (%)	161 (43)
	N1 (%)	58 (16)
	N2 (%)	72 (19)
	N3 (%)	83 (22)
M Stadium	M0 (%)	371 (100)
	M1 (%)	0
UICC Stadien	I (%)	79 (21)
	II (%)	138 (37)
	III (%)	155 (42)
	IV (%)	0
Lymphgefäßinvasion (%)		141 (38)
Gefäßinvasion (%)		49 (13)
Differenzierung	G1 (%)	13 (4)
	G2 (%)	103 (32)
	G3 (%)	203 (64)

Bei fast allen Magenkarzinompatienten lag ein Adenokarzinom vor, welches in ungefähr der Hälfte der Fälle (51 %) ein intestinales Wachstumsmuster zeigte und etwas weniger häufig ein diffuses Wachstumsmuster (42 %). Bei zwei Drittel der Patienten handelte es sich um ein fortgeschrittenes Tumorstadium (T3 und T4) und bei etwas mehr als der Hälfte der Patienten bestanden bereits

Lymphknotenmetastasen. Ein niedrig differenziertes Tumorstadium konnte bei zwei Dritteln nachgewiesen werden.

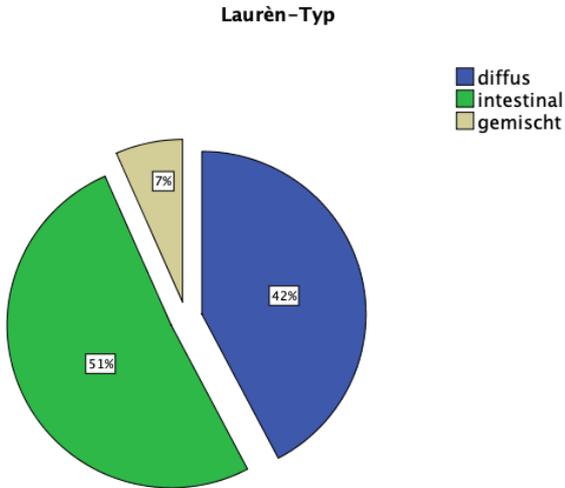


Abbildung 5: Verteilung des Laurèn-Typs der Magenkarzinome

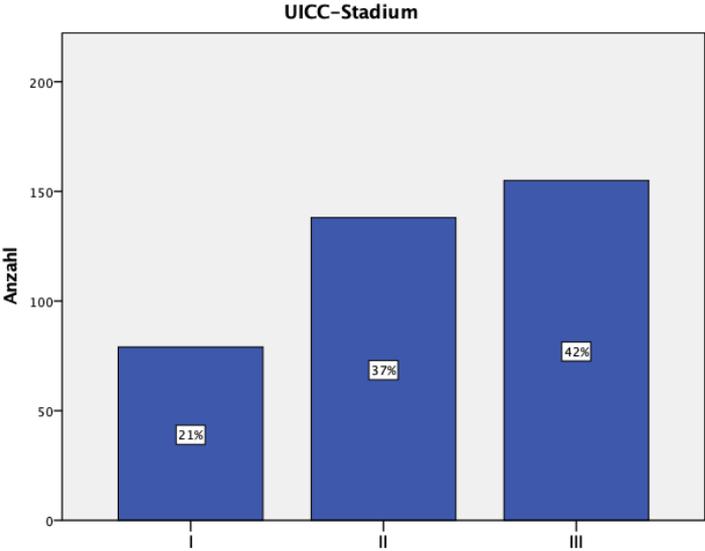


Abbildung 6: Verteilung der UICC-Stadien des Magenkarzinoms

4.1.1.3 Multimodale Therapie

Ösophaguskarzinom

Tabelle 14: Multimodale Therapie des Ösophaguskarzinoms

Multimodale Therapie	Alle Patienten n=328
Neoadjuvante Chemotherapie (%)	212 (65)
Neoadjuvante Radiotherapie (%)	105 (32)
Adjuvante Chemotherapie (geplant) (%)	115 (40)
Adjuvante Chemotherapie (geplant&bekommen) (%)	78 (24)
Adjuvante Radiotherapie (%)	29 (9)
Radiologische Response	
Response (%)	142 (75)
keine Response (%)	41 (22)
Progression (%)	6 (3)
Pathologische Response	
keine (%)	44 (23)
leicht (%)	59 (31)
moderat (%)	40 (21)
stark (%)	46 (24)
Resektionstyp	
Abdominothorakale Ösophagusresektion (%)	316 (96)
Merendino-Operation (%)	12 (4)
Laparoskopische Resektion (%)	32 (10)
Resektionsrand positiv (%)	22 (7)
Mediane Resektionsdauer in Minuten (Bereich)	354 (96-837)
Dauer Operation >240 min (%)	280 (90)
Notwendigkeit intraop. Transfusionen (%)	82 (27)

Die Patienten mit einem Ösophaguskarzinom bekamen zu zwei Dritteln eine neoadjuvante Chemotherapie und zu einem Drittel eine neoadjuvante Radiotherapie. Betrachtet man die adjuvante Therapie lässt sich bei erkennen, dass für 40 % der Patienten primär eine adjuvante Chemotherapie geplant war, jedoch nur bei insgesamt 30 % diese adjuvante Chemotherapie wirklich durchgeführt wurde.

Innerhalb unseres Patientenkollektivs wurde bei fast allen Patienten (316 von 328) eine abdominothorakale Ösophagektomie durchgeführt und 10 % der Patienten wurden laparoskopisch operiert. Es lag eine mediane Resektionsdauer 345 Minuten vor. In 7 % der Fälle musste der Resektionsrand als positiv deklariert werden.

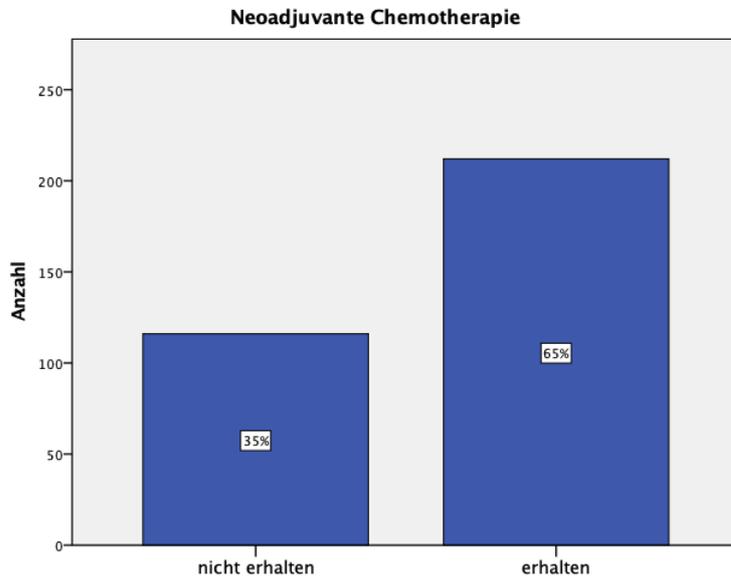


Abbildung 7: Neoadjuvante Chemotherapie Ösophaguskarzinom (Adenokarzinom)

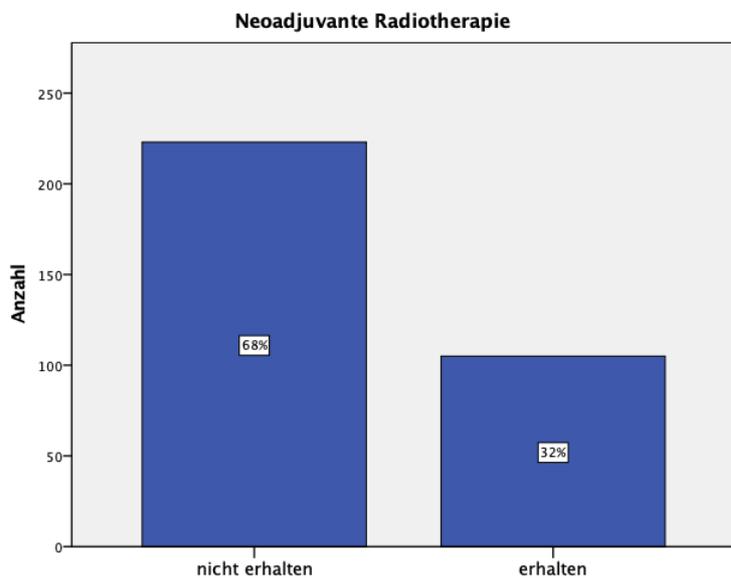


Abbildung 8: Neoadjuvante Radiotherapie Ösophaguskarzinom (Plattenepithelkarzinom)

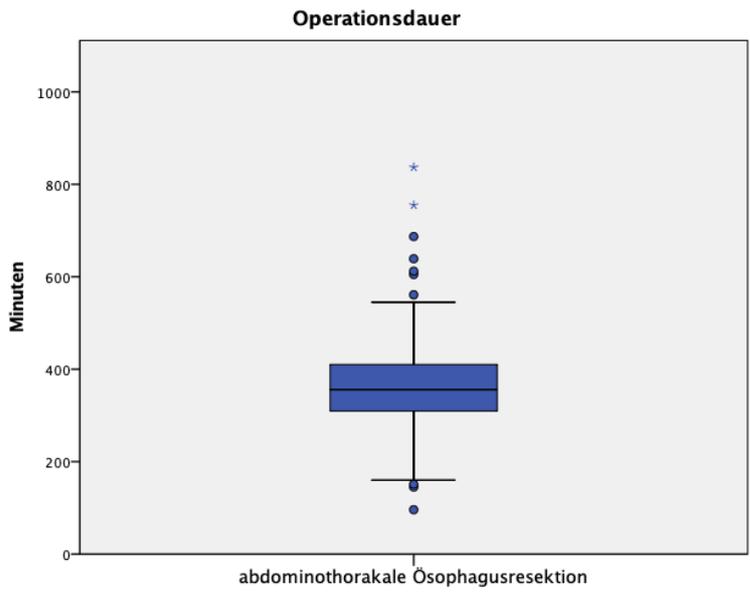


Abbildung 9: Operationsdauer Ösophaguskarzinom

Magenkarzinom

Table 15: Multimodale Therapie Magenkarzinom

Multimodale Therapie	Alle Patienten n=377
Neoadjuvante Chemotherapie (%)	208 (55)
Neoadjuvante Radiotherapie (%)	16 (4)
Adjuvante Chemotherapie (geplant) (%)	254 (73)
Adjuvante Chemotherapie (geplant & bekommen) (%)	195 (52)
Adjuvante Radiotherapie (%)	33 (10)
Radiologische Response	
Response (%)	115 (63)
keine Response (%)	53 (29)
Progression (%)	16 (9)
Pathologische Response	
keine (%)	60 (34)
leicht (%)	58 (33)
moderat (%)	26 (15)
stark (%)	32 (18)
Resektionstyp	
Erweiterte Gastrektomie (%)	148 (39)
Totale Gastrektomie (%)	155 (41)
Subtotale Gastrektomie (%)	74 (20)
Laparoskopische Resektion (%)	31 (8)
Resektionsrand positiv (%)	33 (9)
Mediane Resektionsdauer in Minuten (Bereich)	265 (96-923)
Dauer Operation >240 min (%)	228 (62)
Notwendigkeit intraop. Transfusionen (%)	74 (21)

Die Patienten, bei denen ein Magenkarzinom diagnostiziert wurde, bekamen zu 55 % eine neoadjuvante Chemotherapie und nur zu 4 % eine neoadjuvante Radiotherapie. Bei 73 % der Patienten war eine adjuvante Chemotherapie geplant, jedoch wurde diese letztendlich ebenfalls in weniger Fällen wirklich angewendet (52 %).

Die am Häufigsten durchgeführten Operationen waren mit 41 % die totale Gastrektomie und mit 39 % die erweiterte Gastrektomie. Die subtotale Gastrektomie kam in 20 % der Fälle zum Einsatz. Eine laparoskopische Operation wurde bei 8 % der Patienten durchgeführt und es lag eine mediane Resektionsdauer von 265 Minuten vor. Ein positiver Resektionsrand ergab sich bei 9 % der Patienten.

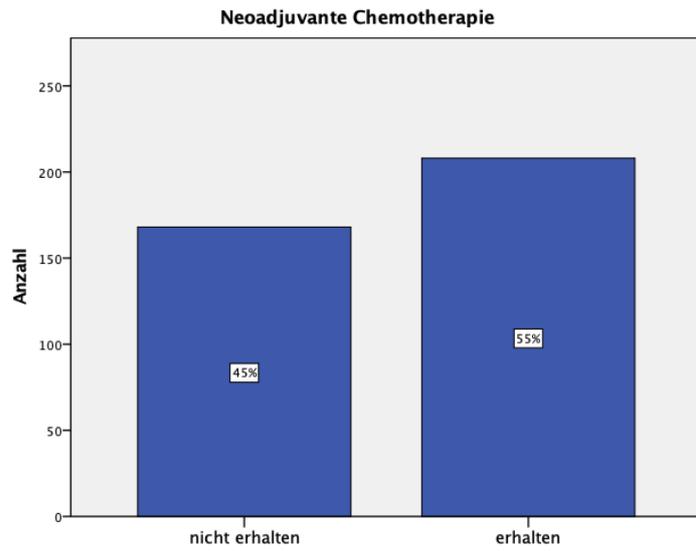


Abbildung 10: Neoadjuvante Chemotherapie

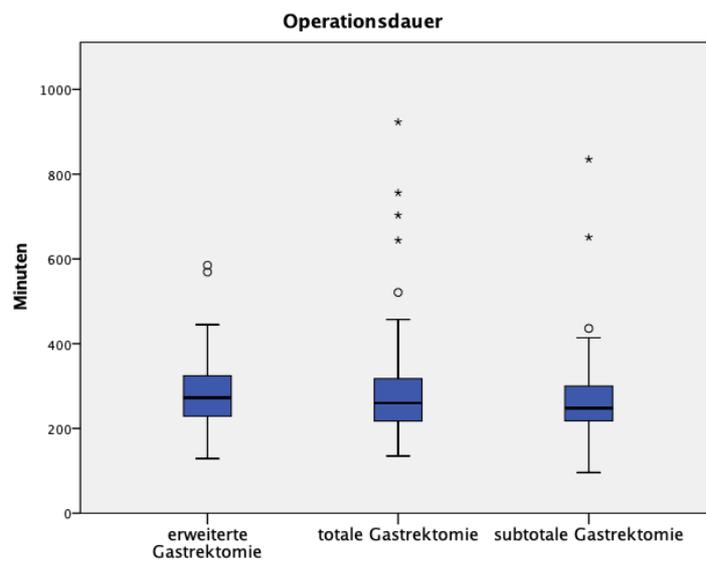


Abbildung 11: Operationsdauer Magenkarzinom

4.1.1.4 Postoperativer Verlauf

Ösophaguskarzinom

Tabelle 16: Postoperativer Verlauf (I) Ösophaguskarzinom

Postoperativer Verlauf I	Alle Patienten n=328
Postoperative Komplikationen (%)	201 (62)
Pneumonie (%)	49 (15)
Wundheilungsstörung (%)	20 (6)
Delir (%)	10 (3)
SIRS (%)	35 (11)
Anastomoseninsuffizienz (%)	49 (15)
Thrombose (%)	5 (2)
Anderes (%)	80 (24)
≥ 2 Komplikationen (%)	36 (11)
Postoperative schwere Komplikationen (%)	161 (50)
Mediane Dauer des stationären Aufenthalts in Tagen (Bereich)	23 (7-144)
Stationärer Aufenthalt >15 Tage (%)	277 (86)
30-Tages Mortalität (%)	11 (3)
90-Tages Mortalität (%)	27 (8)
Rezidiv (%)	80 (24)
Ort Rezidiv	
lokal (%)	49 (68)
nicht lokal (%)	23 (32)
Medianes rezidivfreies Überleben in Monaten (Bereich)	16 (0-98)
Wahrscheinlichkeit des rezidivfreien Überlebens	
nach einem Jahr (%)	84
nach drei Jahren (%)	64
nach fünf Jahren (%)	61
Tod (%)	151 (46)
Tumor bezogener Tod (%)	58 (68)

Tabelle 17: Postoperativer Verlauf (II) Ösophaguskarzinom

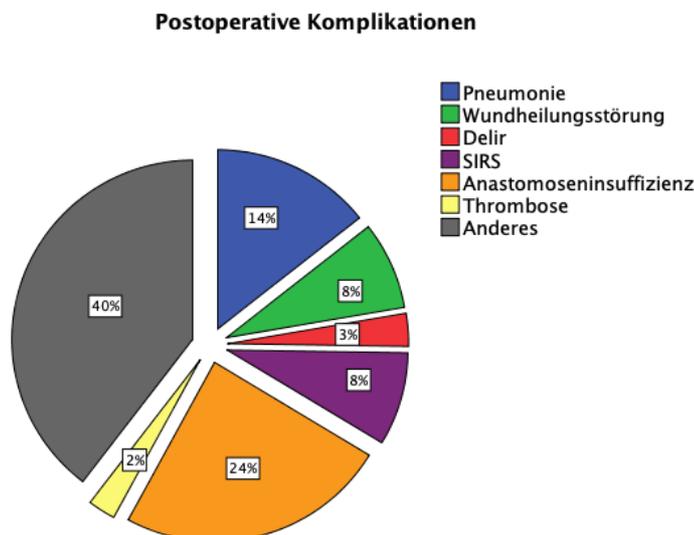
Postoperativer Verlauf II	Alle Patienten n=328
Medianes Gesamtüberleben in Monaten (Bereich)	20 (0-24)
Überlebenschwarscheinlichkeit	
nach einem Jahr (%)	77
nach drei Jahren (%)	53
nach fünf Jahren (%)	47

Die mediane Aufenthaltsdauer nach der Operation betrug bei den Ösophaguskarzinompatienten 23 Tage. In 62 % der Fälle entwickelten sich postoperative Komplikationen. Dabei handelte es sich bei der überwiegenden Mehrzahl (80 %) um schwere Komplikationen.

Bei genauerer Betrachtung der postoperativen Komplikationen fällt auf, dass die häufigsten Ursachen hierfür eine Pneumonie, eine AI und eine SIRS waren. Insgesamt 36 Patienten wiesen mehrere Komplikationen gleichzeitig auf. Dies entspricht einem Anteil von 11 %.

Die postoperative Mortalität innerhalb von 90 Tagen lag bei 8 %. Insgesamt verstarben in unserem Patientenkollektiv 46 % der Patienten und ein tumorbezogener Tod lag in zwei Drittel der Fälle vor. Das mediane Gesamtüberleben betrug 20 Monate und die Überlebenschwarscheinlichkeit nach fünf Jahren lag bei 47 %.

Ein Rezidiv entwickelte sich bei fast einem Viertel der Patienten (24 %) und das mediane rezidivfreie Überleben betrug 16 Monate. Die Wahrscheinlichkeit des rezidivfreien Überlebens nach fünf Jahren lag bei 61 %.



Anmerkung: Dieses Diagramm zeigt nur die jeweils für den konkreten Patientenfall schwerwiegendere Komplikation, falls mehr als eine postoperative Komplikation vorlag.

Abbildung 12: Postoperative Komplikationen Ösophaguskarzinom

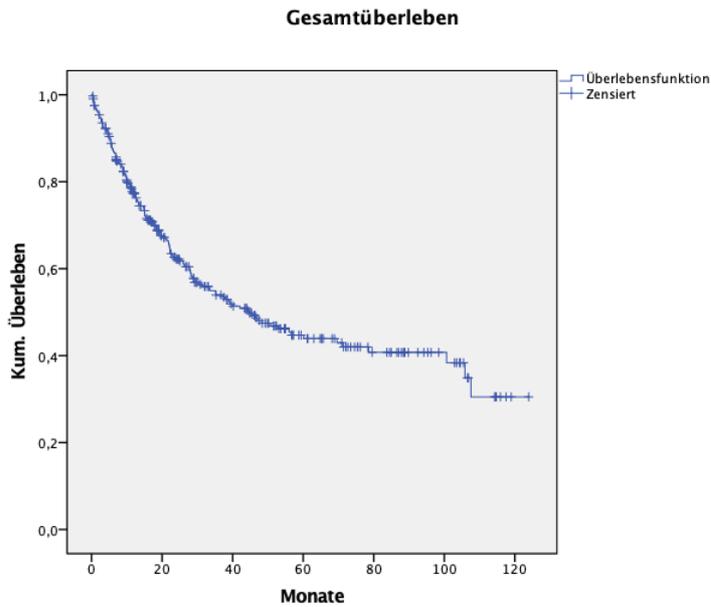


Abbildung 13: Gesamtüberleben Ösophaguskarzinom

Magenkarzinom

Tabelle 18: Postoperativer Verlauf (I) Magenkarzinom

Postoperativer Verlauf I	Alle Patienten n=377
Postoperative Komplikationen (%)	144 (38)
Pneumonie (%)	20 (5)
Wundheilungsstörung (%)	32 (9)
Delir (%)	5 (1)
SIRS (%)	12 (3)
Anastomoseninsuffizienz (%)	14 (4)
Thrombose (%)	7 (2)
Anderes (%)	75 (20)
≥ 2 Komplikationen (%)	16 (4)
Postoperative schwere Komplikationen (%)	98 (26)
Mediane Dauer des stationären Aufenthalts in Tagen (Bereich)	17 (8-140)
Stationärer Aufenthalt >15 Tage (%)	223 (59)
30-Tages Mortalität (%)	7 (2)
90-Tages Mortalität (%)	25 (7)

Tabelle 19: Postoperativer Verlauf (II) Magenkarzinom

Postoperativer Verlauf II	Alle Patienten n=377
Rezidiv (%)	93 (25)
Ort Rezidiv	
lokal (%)	62 (71)
nicht lokal (%)	25 (29)
Medianes rezidivfreies Überleben in Monaten (Bereich)	15 (0-96)
Wahrscheinlichkeit des rezidivfreien Überlebens	
nach einem Jahr (%)	80
nach drei Jahren (%)	63
nach fünf Jahren (%)	61
Tod (%)	155 (41)
Tumor bezogener Tod (%)	54 (68)
Medianes Gesamtüberleben in Monaten (Bereich)	19 (0-125)
Überlebenswahrscheinlichkeit	
nach einem Jahr (%)	79
nach drei Jahren (%)	56
nach fünf Jahren (%)	51

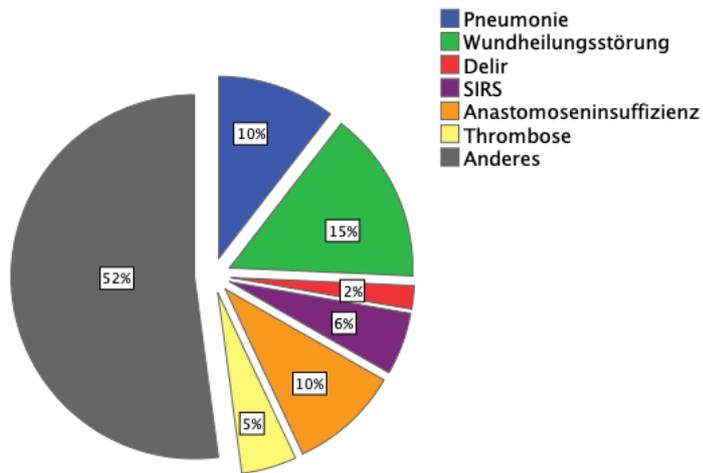
Die Magenkarzinompatienten hatten eine mediane Aufenthaltsdauer von 17 Tagen. Es ließen sich in 38 % der Fälle postoperative Komplikationen verzeichnen. Dabei handelte es sich bei zwei Dritteln der Fälle um schwere Komplikationen.

Die genauere Aufschlüsselung der postoperativen Komplikationen legt dar, dass eine Wundheilungsstörung die häufigste Ursache darstellte. Daneben präsentierten sich in absteigender Häufigkeit eine Pneumonie, eine AI und eine SIRS. Insgesamt zeigten 16 Patienten (4 %) zwei oder mehr der häufigsten Komplikationen im postoperativen Verlauf.

Die postoperative 90-Tages-Mortalität lag bei 7 %. Den Patiententod mussten wir in 41 % der Fälle zur Kenntnis nehmen. Hierbei handelte es sich zu zwei Dritteln um einen tumorbezogenen Tod. Das mediane Gesamtüberleben betrug 19 Monate und die Überlebenswahrscheinlichkeit nach fünf Jahren lag bei 51 %.

Ebenfalls ein Viertel der Magenkarzinompatienten wies im Verlauf ein Rezidiv auf. Dabei lag ein medianes rezidivfreies Überleben von 15 Monaten vor. Die Wahrscheinlichkeit des rezidivfreien Überlebens nach fünf Jahren betrug 61 %.

Postoperative Komplikationen



Anmerkung: Dieses Diagramm zeigt nur die jeweils für den konkreten Patientenfall schwerwiegendere Komplikation, falls mehr als eine postoperative Komplikation vorlag.

Abbildung 14: Postoperative Komplikationen Magenkarzinom

Gesamtüberleben

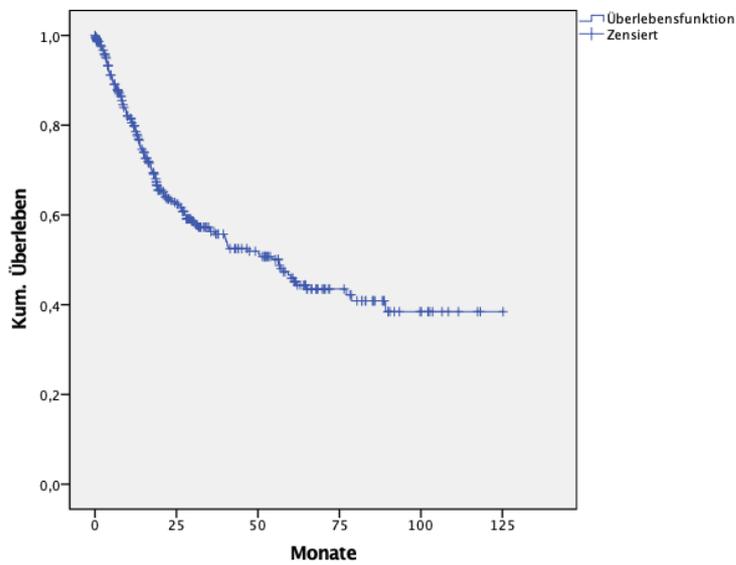


Abbildung 15: Gesamtüberleben Magenkarzinom

4.1.2 Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz

4.1.2.1 Inzidenz

Ösophaguskarzinom

Unser Patientenkollektiv umfasste 328 Patienten mit einem Ösophaguskarzinom, von denen 49 eine AI erlitten. Dies entspricht einer Rate von 15 %.

Magenkarzinom

Unsere Studie beinhaltete insgesamt 377 Patienten mit einem Magenkarzinom. Nach der durchgeführten Operation entwickelten 15 Patienten eine AI. Dies entspricht einer Rate von 4 %.

4.1.2.2 Zeitpunkt

Ösophaguskarzinom

Die mittlere Zeit bis zum Auftreten der AI betrug 9 Tage, mit einer gesamten Zeitspanne von 1-88 Tagen. Die überwiegende Zahl trat innerhalb der ersten drei postoperativen Wochen auf (84 % bzw. 41 von 49). Die meisten AI zeigten sich am 2. POD. Hier ereigneten sich 6 der 49 Insuffizienzen, was einer Rate von 12 % entspricht. Wie oben bereits erwähnt, klassifizierten wir die AI, die vor der Routine-Kontrastmitteluntersuchung am 5. POD auftraten, als „frühe AI“ und die, die sich danach ereigneten als „späte AI“. In unserem Patientenkollektiv ereigneten sich 11 „frühe“ AI (23%) und 34 „späte“ AI (69 %).

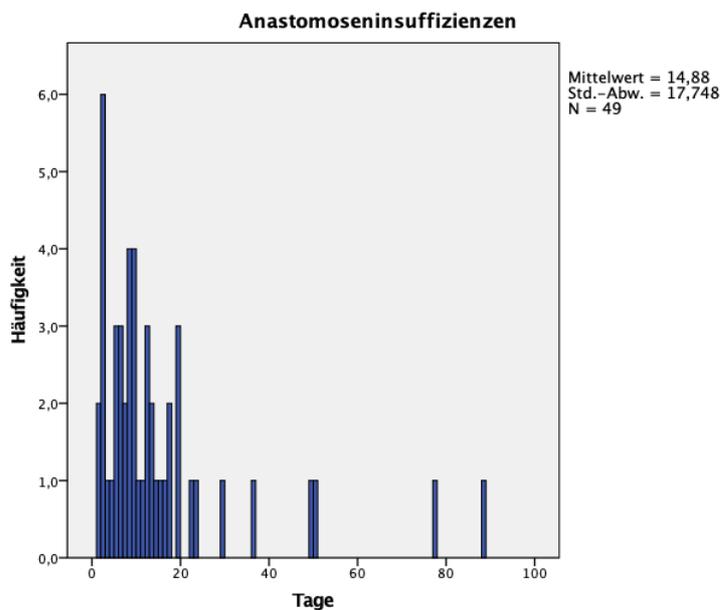


Abbildung 16: Verteilung der AI-Ereignisse bei Ösophaguskarzinom

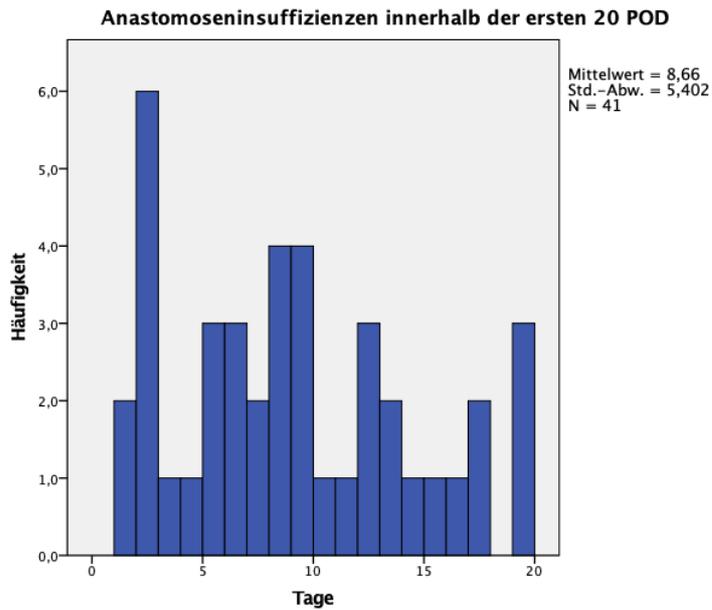
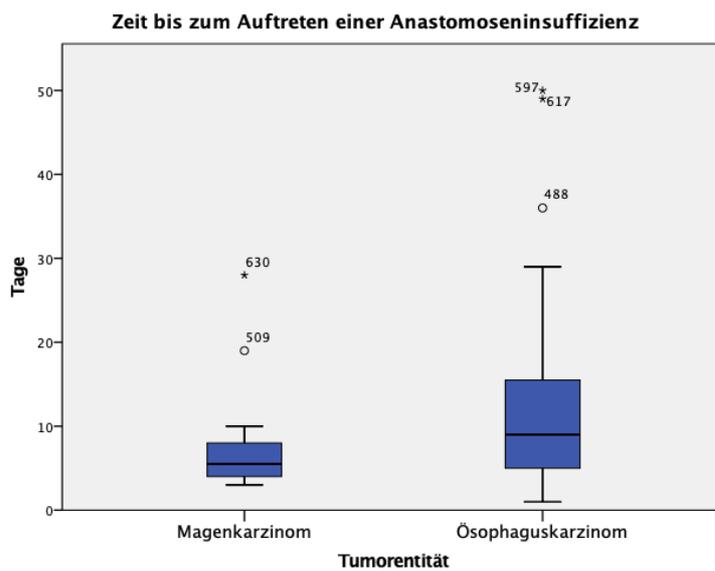


Abbildung 17: Verteilung der AI-Ereignisse bei Ösophaguskarzinom innerhalb der ersten 20 POD



Anmerkung: Zur übersichtlicheren Darstellung wurde auf die Abbildung zweier Extremwerte in der Kategorie "Ösophaguskarzinom" verzichtet. Vgl. Diagramm "Anastomoseninsuffizienzen"

Abbildung 18: Gegenüberstellung der AI-Ereignisse bei Ösophagus- und Magenkarzinom

Magenkarzinom

Die mittlere Zeit bis zum Ereigniszeitpunkt einer AI betrug 5 Tage, wobei die Zeitspanne sich von 3-28 Tagen erstreckte.

Die meisten AI zeigten sich am 4. und 5. POD. Hier ereigneten sich jeweils 3 der insgesamt 14 AI, was einer Rate von 43 % entspricht. Somit gab es in unserem Patientenkollektiv 4 „frühe“ AI“ (29 %) und 7 „späte“ AI (50 %).

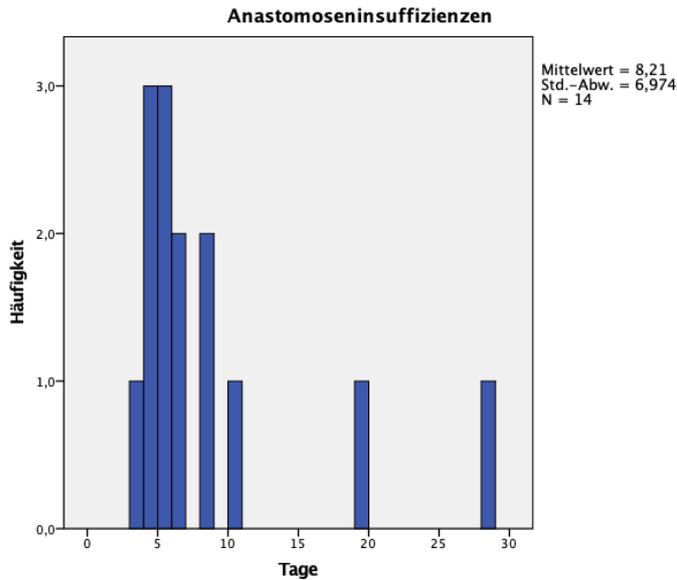


Abbildung 19: Verteilung der AI-Ereignisse bei Magenkarzinom

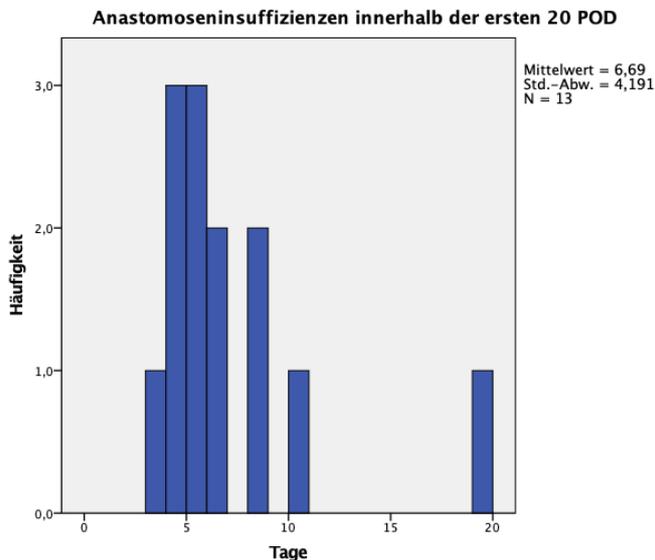


Abbildung 20: Verteilung der AI-Ereignisse bei Magenkarzinom innerhalb der ersten 20 POD

4.1.2.3 Diagnostik

Ösophaguskarzinom

Der Großteil der AI (90%) wurde primär durch klinische Symptome auffällig. Diese 44 sich als klinisch auffällig präsentierenden Patienten wurden sofortiger anschließender Diagnostik unterzogen. In den meisten Fällen wurde primär eine CT-Untersuchung durchgeführt und somit bei 41 % der Patienten die Insuffizienzdiagnose gestellt. Die am zweithäufigsten angewandte Methode war mit 16 % bzw. bei 8 von 49 Patienten die Endoskopie. Insgesamt 14 % der Patienten zeigten eindeutige klinische Symptome wie z.B. die Veränderung des Drainagesekrets, sodass sie meist sogar ohne weitere Diagnostik zügig einem Therapieverfahren zugeführt werden konnten. Der Röntgen-Kontrastmittel-Breischluck fand in unserer Klinik in 12 % der Fälle Verwendung und das am seltensten angewandte Diagnostikverfahren war mit 8 % die Methylenblau-Gabe über die Ernährungssonde.

Der kleinere Anteil der AI (10 %) präsentierte sich nicht primär durch klinische Symptome. Bei 4 dieser 5 Patienten wurde die AI in der Routine-Kontrastmitteluntersuchung diagnostiziert. Bei einem Patienten wurde die AI nebenbefundlich in einer Ösophagoduodenoskopie (ÖGD) zur Platzierung einer Jejunalsonde erkannt.

Die vier asymptomatischen Patienten wurden durch die Routine-Kontrastmitteluntersuchung diagnostiziert, welche in unserer Klinik nach einem standardisierten postoperativen Protokoll am 5. POD durchgeführt wird. Diese Untersuchung wurde in der großen Mehrzahl der Fälle durchgeführt (87% bzw. 284 von 328 Patienten). Es konnte in 4 der insgesamt 284 Untersuchungen eine AI diagnostiziert werden. Dies entspricht einer Rate von 1,4 %. Zwei weitere Patienten konnten nicht eindeutig durch das Verfahren der Routinedarstellung diagnostiziert werden, sodass bei zusätzlich vorliegenden klinischen Symptomen jeweils eine ergänzende Untersuchung (CT oder Endoskopie) durchgeführt wurde, welche den Verdacht auf eine AI bestätigte.

Die Sensitivität für das Verfahren der Routinedarstellung bei den Ösophaguskarzinompatienten betrug 16 %. Dementsprechend wurden mit einer Wahrscheinlichkeit von 16 % Patienten, die eine AI entwickelten, in der Routinedarstellung richtigerweise als solche diagnostiziert.

Die Spezifität lag bei 100% und der positiv prädiktive Wert belief sich auf 86%.

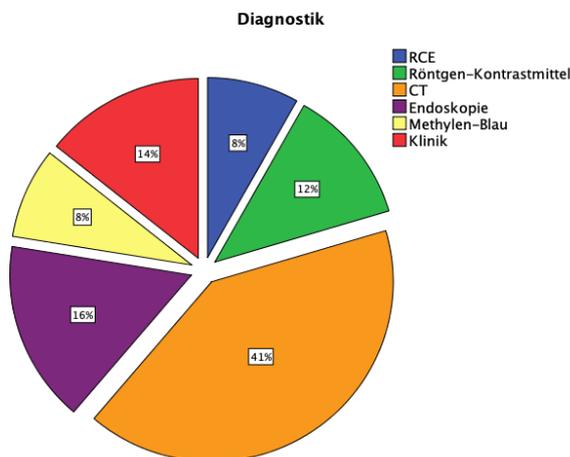


Abbildung 21: Verteilung der diagnostischen Methode zu Erkennung einer AI bei Ösophaguskarzinom

Magenkarzinom

Mit 79 % zeigten sich insgesamt die meisten AI symptomatisch. Die symptomatischen Patienten mit Verdacht auf eine AI wurden in der Hälfte der Fälle (50 % bzw. 7 Patienten) durch eine CT-Untersuchung diagnostiziert. Zwei Patienten (14 %) wurden durch eindeutig richtungsweisende klinische Symptome erkannt und konnten somit ohne weitere Zeitverzögerung einer direkten Therapie zugeführt werden. Ein weiterer Patient (7 %) wurde durch eine auffällige Kontrastmittel-Breischluck-Untersuchung diagnostiziert. Die Methylenblau-Gabe über die Magensonde zeigte ebenfalls in einem weiteren Fall eine AI (7 %). Die Endoskopie wurde bei den Magenkarzinompatienten in keinem der Fälle als primäre Diagnosemethode eingesetzt.

Asymptomatische AI ereigneten sich in 21 % der Fälle (3 Patienten). Diese drei Patienten fielen in der am 5. POD Tag durchgeführten Routine-Kontrastmitteluntersuchung auf.

Bei den insgesamt drei asymptomatischen Magenkarzinompatienten (21 %) war jeweils die Routine-Kontrastmitteluntersuchung das Verfahren, durch welches die AI erkannt wurde. In unserem Patientenkollektiv aus 377 Patienten gab es insgesamt 327 durchgeführten Routine-Untersuchungen, was einer Rate von 88 % entspricht. Trotzdem gab es nur 3 auffällige Untersuchungen, womit in nur 1

% der durchgeführten Routine-Untersuchungen eine AI vorlag. Neben den drei in der Routine-Untersuchung erkannten Patienten gab es zwei Patienten, die nicht eindeutig in dem Verfahren der Routine-Untersuchung diagnostiziert werden konnten und aufgrund von zusätzlich aufgetretenen klinischen Symptomen einer anschließenden CT unterzogen wurden, wobei schließlich die AI erkannt wurde.

Die Sensitivität für das Verfahren der Routinedarstellung bei den Magenkarzinompatienten betrug 50 %. So wurde mit einer Wahrscheinlichkeit von 50 % ein Patient mit einer AI richtigerweise in der Routinedarstellung als solcher erkannt.

Die Spezifität für dieses Verfahren lag bei 99 % und der positiv prädiktive Wert bei 55 %.

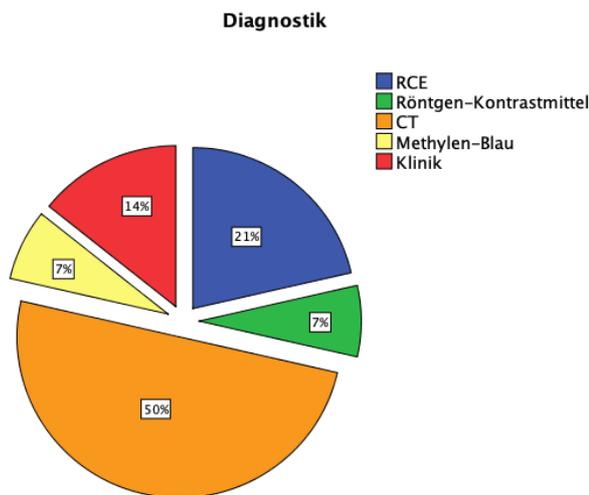


Abbildung 22: Verteilung der diagnostischen Methode zu Erkennung einer AI bei Magenkarzinom

4.1.2.4 Entzündungsparameter

Uns stellte sich die Frage, wie sich die Entzündungswerte um den Tag der AI herum verhielten und ob sich eventuell ein starker Anstieg der Werte kurz vor dem Insuffizienzereignis ereignete, den man als Warnsignal für eine sich bald ereignende AI deuten könnte. Folglich hätte man die Möglichkeit entsprechend frühzeitig eine gesteigerte Aufmerksamkeit auf mögliche auftretende Symptome zu richten.

Ösophaguskarzinom

Bei den Ösophaguskarzinompatienten verhielten sich die CRP-Werte folgendermaßen: Der mittlere CRP lag zwei Tage vor dem Insuffizienzereignis bei 142 mg/l und erhöhte sich nur minimal auf 145 mg/l am Tag vor der AI. In der Zeit vom Tag der AI auf den nachfolgenden Tag ließ sich allerdings ein steiler Anstieg auf 186 mg/l verzeichnen, der sich zwei Tage nach der AI wieder auf 165 mg/l absenkte. Ein signifikanter Unterschied in der Messwiederholung dieser Werte ließ sich nicht ausmachen ($p=0,154$).

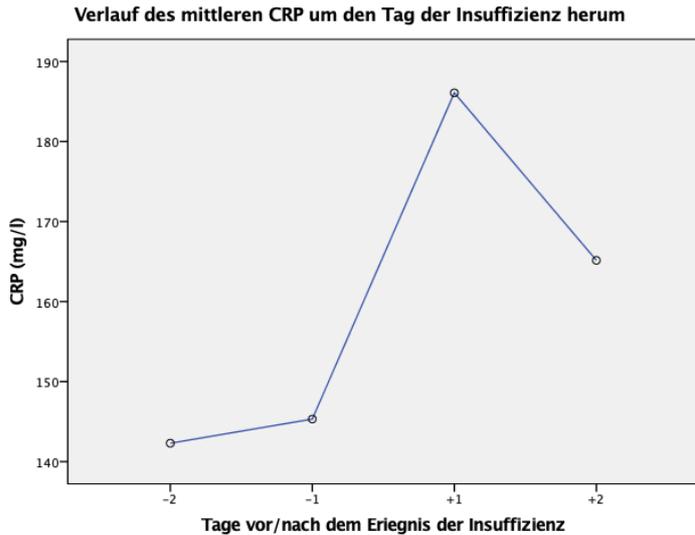


Abbildung 23: Verlauf des mittleren CRP um den Tag der AI bei Ösophaguskarzinom herum

Ein ähnlich aufgebauter Verlauf zeigte sich in der Auswertung der Leukozyten-Werte der Ösophaguskarzinompatienten. Hier belief sich der mittlere Wert der Patienten zwei Tage vor dem Ereignis der AI auf $11,22 \times 10^9/l$ und stieg einen Tag vor der AI an auf $12,54 \times 10^9/l$. Ab dem Tag vor der AI setzte sich der sprunghafte Anstieg fort und die Leukozytenzahl stieg auf $13,69 \times 10^9/l$. Zwei Tage nach der AI senkte sich dieser wieder leicht auf $13,05 \times 10^9/l$ ab. Auch hier wurde mit $p=0,129$ kein signifikanter Unterschied in den messwiederholten Daten der Leukozyten erkennbar.

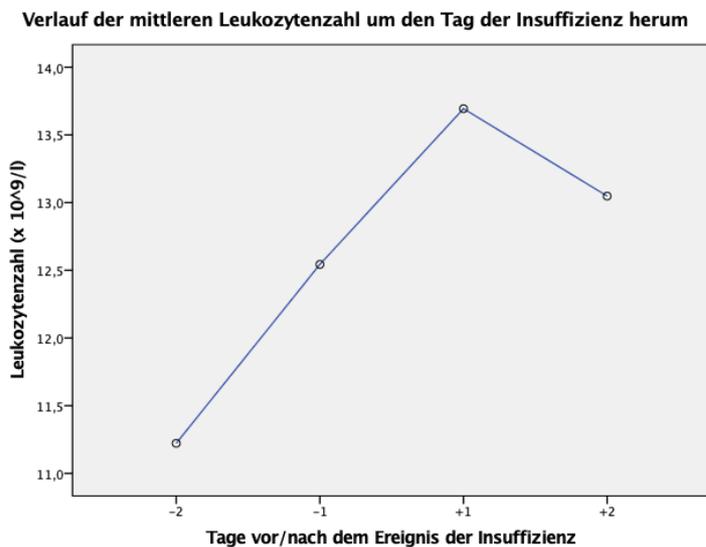


Abbildung 24: Verlauf der mittleren Leukozytenzahl um den Tag der AI bei Ösophaguskarzinom herum

Magenkarzinom

Die Ergebnisse des Verlaufs der CRP-Werte der Magenkarzinompatienten um das Insuffizienzereignis herum zeigten einen stetigen Anstieg: So begann der mittlere CRP bei 192 mg/l und stieg einen Tag vor der AI auf 217 mg/l . Einen Tag nach der AI setzte sich der steile Verlauf fort und der Wert des CRP belief sich auf 244 mg/l . Am zweiten Tag nach der AI flachte sich der Verlauf zwar etwas ab, aber das

CRP stieg weiter bis auf 260 mg/l. Einen statistisch signifikanten Unterschied in der Messwiederholung der mittleren CRP-Werte konnten wir nicht feststellen ($p=0,320$).

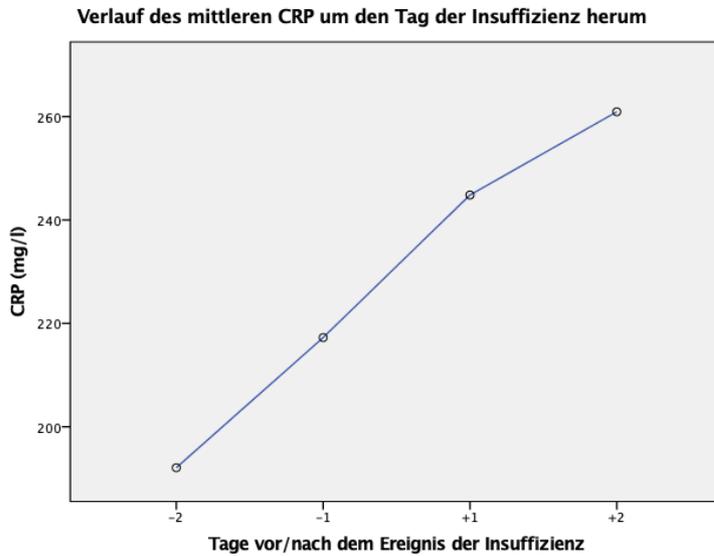


Abbildung 25: Verlauf des mittleren CRP um den Tag der AI bei Magenkarzinom herum

Im Gegensatz zu den CRP-Werten um den Tag der AI herum zeigen die Leukozyten keinen stetigen Verlauf. Die mittlere Leukozytenzahl zwei Tage vor der AI belief sich auf $11,33 \times 10^9/l$ und stieg einen Tag vor der AI auf $11,73 \times 10^9/l$, bevor sie zum ersten Tag nach der AI steil auf $10,65 \times 10^9/l$ abfiel. Zwei Tage nach der AI stieg sie wieder an auf $11,72 \times 10^9/l$. Eine statistische Signifikanz konnten wir auch hier in der Messwiederholung der Leukozytenzahl nicht erkennen ($p=0,740$).

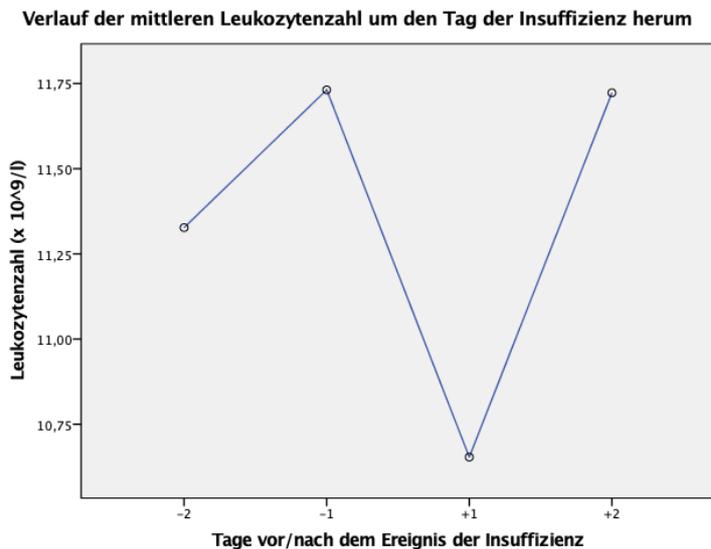


Abbildung 26: Verlauf der mittleren Leukozytenzahl um den Tag der AI bei Magenkarzinom herum

4.1.2.5 Therapie

Ösophaguskarzinom

In der Behandlung von AI lag der Einsatz von Stents klar an der Spitze: insgesamt wurde 34 Mal ein Stent zur Deckung der Leckage eingesetzt. Dies entspricht einem Behandlungsanteil von 71 %. An zweiter Stelle der Behandlungsmethoden befand sich die chirurgische Revision: Insgesamt wurden 18 Patienten (37 %) einer erneuten Operation unterzogen. Die Therapie mit einem Endosponge und die konservative Behandlung wurde in jeweils 4 Fällen (8 %) angewendet.

Im Zuge dieser Auswertung ist zu erwähnen, dass bei insgesamt 11 der 49 Patienten (22 %) eine einzelne Technik nicht ausreichte und sie mehrere AI-Behandlungen erhielten: Bei diesen Mehrfachbehandlungen handelte es sich in sieben Fällen um eine Behandlungskombination aus Stent und Revision, bei zwei Patienten um eine Kombination aus Endosponge und Stent. Ein weiterer wurde zuerst konservativ und später mit einem Stent behandelt und ein Patient erhielt sogar eine Triple-Therapie, bei der die Endospongetechnik, das Stenting und die Revision zum Einsatz kamen. Ein Patient verstarb bei massiver Hämatemesis trotz sofortiger intensivmedizinischer Therapie.

Von den sieben Patienten, bei denen eine Behandlungskombination aus Stent und Revision durchgeführt wurde, war dies bei 4 Patienten primär eine Revision, welche anschließend durch eine endoskopische Stenteinlage ergänzt wurde. Drei Patienten hingegen wurden zunächst endoskopisch durch eine Stenteinlage therapiert, jedoch erwies sich dies als nicht suffizient und es musste eine Revision durchgeführt werden.

Die Endospongetherapie wurde in zwei Fällen als Teil einer Behandlungskombination eingesetzt. In einem Fall wurde sie primär zur Verkleinerung der Wundhöhle verwendet und im Anschluss durch eine endoskopische Stenteinlage ergänzt. Im anderen Fall wurde die AI primär mit einem Stent versorgt, jedoch ohne ausreichenden Therapieerfolg, sodass die Endospongetherapie als zweite Wahl eingesetzt wurde und zum Verschluss der AI führte.

Bei einem Patienten führte erst eine Dreifachkombinationstherapie aus Endosponge, Revision und Stenting zum gewünschten Therapieerfolg. Hier erfolgte zunächst die Behandlung mit einem Endosponge, gefolgt von einer notwendigen Revision und anschließender mehrfacher endoskopischer Stenteinlage.

Ohne eine Mehrfachtherapie kamen somit insgesamt 37 der 49 Patienten aus. Eine primäre und suffiziente Behandlung mittels eines Stents erhielten 23 Patienten (47 %). Eine Revision war bei 10 Patienten (20 %) eine ausreichende Behandlungsmethode. Drei Patienten konnten allein konservativ behandelt werden und in einem Fall brachte eine alleinige Endospongetherapie eine Heilung der AI.

Von den insgesamt 18 durchgeführten Revisionen fanden 6 bereits vor dem 5. POD Tag statt und bestanden in 5 Fällen aus einer Übernähung oder einer Neuanlage (1.-3. POD) und in einem Fall aus einer Auflösung der Anastomose (5.POD).

Bei mindestens 2 der 34 Patienten, die mit einem Stent versorgt wurden, kam es zu (mehrfacher) Stentmigration bzw. einer erneut notwendigen endoskopischen Applikation.

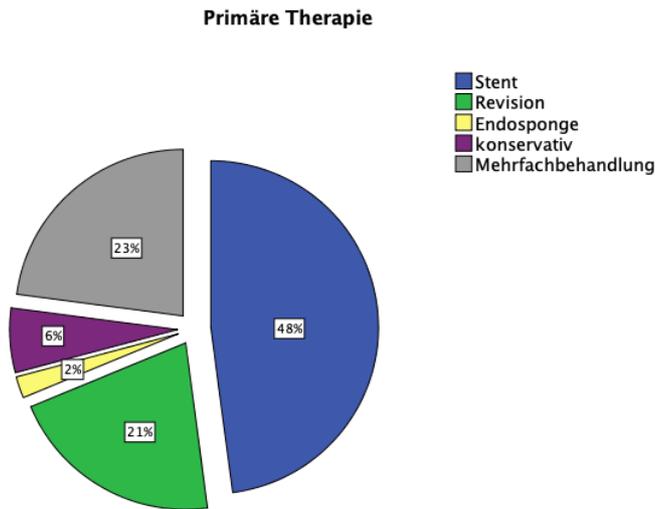


Abbildung 27: Primäre Therapie der AI bei Ösophaguskarzinom

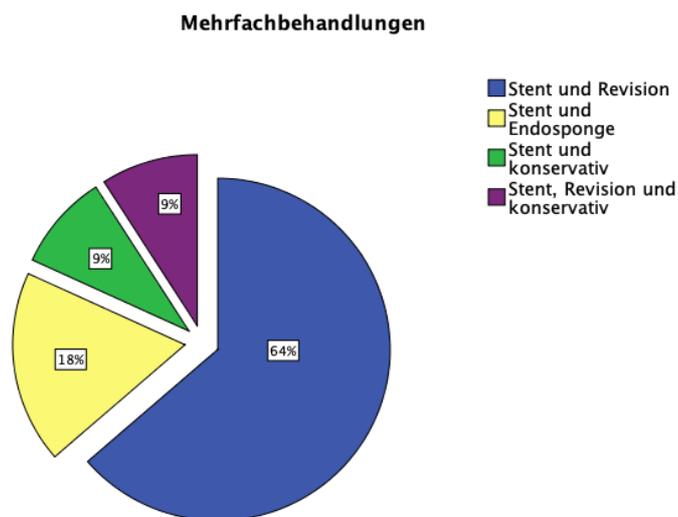


Abbildung 28: Mehrfachbehandlung der AI bei Ösophaguskarzinom

Magenkarzinom

Insgesamt 11 Magenkarzinompatienten mit einer AI (79 %) wurden mittels eines Stents behandelt. Somit stellte diese Behandlungsmethode auch hier die am häufigsten angewandte Therapie dar. An zweiter Stelle befand sich die chirurgische Revision: Es wurden 6 Patienten (43 %) durch eine erneute Operation therapiert. Die Versorgung mit einem Endosponge und die konservative Behandlung wurde bei den Magenkarzinompatienten in keinem Fall angewendet.

Mehrfachbehandlungen mussten in 21 % der Fälle stattfinden. Dabei handelte es sich in diesen drei Fällen um eine Behandlungskombination aus Stent und Revision. Alle Patienten erhielten die Stent-Applikation nach der chirurgischen Revision.

Ohne diese Mehrfachbehandlungen kamen insgesamt 79 % der Patienten aus. So konnten 8 der 14 Patienten (57 %) primär und suffizient mit einem Stent versorgt werden und benötigten keine Eingriffe anderer Art. Drei Patienten mussten einer chirurgischen Revision unterzogen werden und benötigten anschließend ebenfalls keine zusätzliche Therapie.

Von den insgesamt 6 durchgeführten Revisionen fanden 2 vor dem 5. POD Tag statt, jedoch wurde in allen 6 Fällen eine Auflösung der Anastomose durchgeführt und es fand keine Übernähung oder Neuanlage statt.

Bei 3 der insgesamt 11 Patienten, die mit einem Stent versorgt wurden, kam es zu (mehrfach) notwendiger Neuplatzierung des Stents, z.B. aufgrund von Migration bei zu geringem Lumendurchmesser.

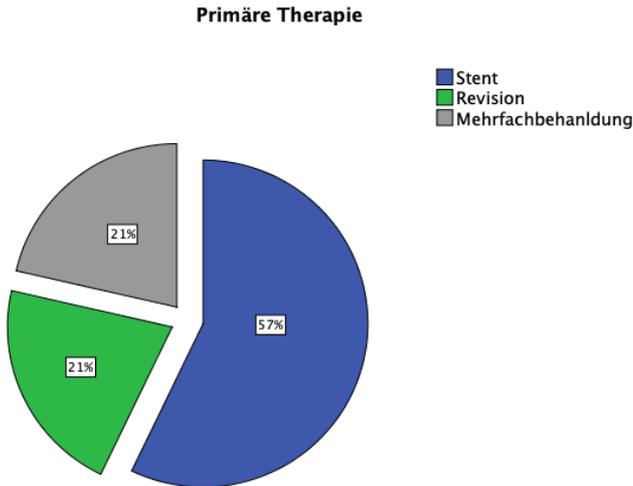


Abbildung 29: Primäre Therapie der AI bei Magenkarzinom

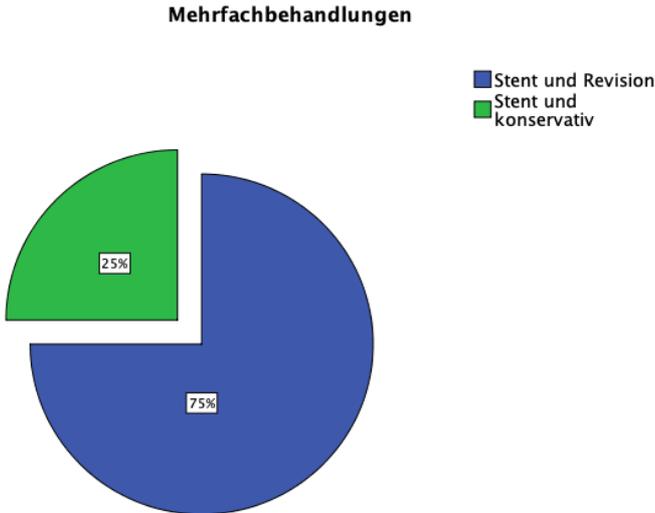


Abbildung 30: Mehrfachbehandlung der AI bei Magenkarzinom

4.2 Vergleich von Patienten mit und ohne Anastomoseninsuffizienz

4.2.1 Risikofaktoren

Ösophaguskarzinom

Tabelle 20: Vergleich der Patienteneigenschaften (I) bezüglich des AI-Ereignisses bei Ösophaguskarzinom

Patienteneigenschaften I	Keine AI n=279	AI n=49	Alle Patienten n= 328	p-Wert
Medianes Alter in Jahren (Bereich)	63 (28-86)	63 (45-85)	63 (28-86)	0,362
Alter >65 Jahre (%)	122 (44)	22 (46)	144 (44)	0,786
Geschlecht				0,91
männlich (%)	224 (80)	39 (80)	263 (80)	
weiblich (%)	55 (20)	10 (20)	65 (20)	
Medianer BMI in kg/m ² (Bereich)	25 (15-38)	26 (18-40)	25 (15-40)	0,305
BMI >30 (%)	49 (19)	11 (26)	60 (20)	0,355
Vorerkrankungen				
Metabolische Erkrankung (%)	46 (17)	11 (22)	57 (17)	0,31
Kardiovaskuläre Erkrankung (%)	153 (55)	37 (76)	190 (58)	<0,01
Lungenerkrankung (%)	64 (23)	13 (27)	77 (24)	0,584
Niereninsuffizienz (%)	18 (7)	4 (8)	22 (7)	0,659
Lebererkrankung (%)	11 (4)	1 (2)	12 (4)	0,513
Diabetes (%)	38 (14)	10 (20)	48 (15)	0,215
Hyperlipidämie (%)	10 (4)	2 (4)	12 (4)	0,864
Hypertonie (%)	133 (48)	31 (63)	164 (50)	0,044
KHK (%)	31 (11)	10 (20)	41 (13)	0,07
Herzinsuffizienz (%)	14 (5)	3 (6)	17 (5)	0,748
pAVK (%)	15 (5)	4 (8)	19 (6)	0,441
Arrhythmien (%)	20 (7)	3 (6)	23 (7)	0,791
Zweit-Ca (%)	3 (1)	1 (2)	4 (1)	0,57
ASA-Stadium				0,088
I (%)	9 (3)	2 (5)	11 (4)	
II (%)	98 (37)	11 (26)	109 (36)	
III (%)	152 (58)	27 (63)	179 (59)	
IV (%)	4 (2)	3 (7)	7 (2)	

Tabelle 21: Vergleich der Patienteneigenschaften (II) bezüglich des AI-Ereignisses bei Ösophaguskarzinom

Patienteneigenschaften II	Keine AI n=279	AI n=49	Alle Patienten n= 328	p-Wert
Präoperative Laborwerte in mg/dl				
Medianes Kreatinin (Bereich)	0,9 (0-4)	0,91 (0,34-5,01)	0,9 (0-5,01)	0,845
Medianer Harnstoff (Bereich)	32 (1-178)	34 (14-86)	32 (1-178)	0,878
Medianes Bilirubin (Bereich)	0,4 (0,1-2,3)	0,4 (0,2-2)	0,4 (0,1-2,3)	0,6
Medianes Albumin (Bereich)	42 (4-64)	41 (30-51)	41 (4-64)	0,526
Medianer Quick in % (Bereich)	98 (53-130)	98 (55-128)	98 (53-130)	0,598

Tabelle 22: Vergleich der Karzinomeigenschaften (I) bezüglich des AI-Ereignisses bei Ösophaguskarzinom

Karzinomeigenschaften I	Keine AI n=279	AI n=49	Alle Patienten n= 328	p-Wert
Histologischer Typ				0,084
Adenokarzinom (%)	172 (62)	24 (49)	196 (60)	
Plattenepithelkarzinom (%)	105 (38)	25 (51)	130 (40)	
Laurèn Typ				0,804
Diffus (%)	0	0	0	
Intestinal (%)	16 (94)	1 (100)	17 (94)	
Gemischt (%)	1 (6)	0	1 (6)	
T Stadium				0,251
T1 (%)	47 (18)	9 (20)	56 (18)	
T2 (%)	32 (12)	10 (22)	42 (14)	
T3 (%)	179 (68)	25 (54)	204 (66)	
T4 (%)	6 (2)	2 (4)	8 (3)	
N Stadium				0,903
N0 (%)	140 (52)	25 (51)	165 (52)	
N1 (%)	61 (23)	13 (27)	74 (23)	
N2 (%)	41 (15)	7 (14)	48 (15)	
N3 (%)	29 (11)	4 (8)	33 (10)	
M Stadium				
M0 (%)	269 (100)	45 (100)	314 (100)	
M1 (%)	0	0	0	

Tabelle 23: Vergleich der Karzinomeigenschaften (II) bezüglich des AI-Ereignisses bei Ösophaguskarzinom

Karzinomeigenschaften II	Keine AI n=279	AI n=49	Alle Patienten n= 328	p-Wert
UICC Stadien				0,553
I (%)	56 (21)	13 (28)	69 (22)	
II (%)	101 (38)	16 (35)	117 (38)	
III (%)	109 (41)	17 (37)	126 (40)	
IV (%)	0	0		
Lymphgefäßinvasion (%)	52 (20)	10 (22)	62 (20)	0,678
Gefäßinvasion (%)	19 (7)	1 (2)	20 (6)	0,231
Differenzierung				0,664
G1 (%)	13 (7)	1 (3)	14 (6)	
G2 (%)	99 (49)	19 (54)	118 (50)	
G3 (%)	89 (44)	15 (43)	104 (44)	

Im Folgenden werden die jeweils die wichtigsten Parameter kurz dargelegt.

Bei Betrachtung des Einflusses von Vorerkrankungen auf das Auftreten von AI sticht heraus, dass das Vorkommen einer kardiovaskulären Erkrankung unter den Insuffizienzpatienten mit 76 % eindeutig häufiger ($p < 0,01$) als bei den Patienten ohne eine AI ist, denn hier lag der Anteil bei 55 %. Von allen kardiovaskulären Erkrankungen zeigte vor allem die Hypertonie den stärksten Einfluss ($p = 0,044$) und die KHK den weitstärksten ($p = 0,070$). Möglicherweise einflussreich, aber nicht statistisch signifikant, präsentierte sich außerdem das Vorliegen eines Diabetes mellitus, da die AI-Patienten diese Erkrankung häufiger aufwiesen.

Bei 70 % der Patienten, die im Verlauf eine AI entwickelten, wurde präoperativ das perioperative Risiko als hoch bzw. sehr hoch eingeschätzt und nur bei 60 % der Patienten, die keine AI entwickelten. Die statistische Signifikanz wurde hier jedoch nicht erreicht ($p = 0,088$).

Betrachtet man die Verteilung der Tumorentitäten der Patienten, die eine AI entwickelt haben, so zeigt sich, dass hier das Plattenepithelkarzinom mit einem Anteil von 51% häufiger vorkommt als bei den Patienten ohne eine AI (38%). Die statistische Signifikanz wurde hier allerdings verfehlt ($p = 0,084$).

Magenkarzinom

Table 24: Vergleich der Patienteneigenschaften bezüglich des AI-Ereignisses bei Magenkarzinom

Patienteneigenschaften	Keine AI n=363	AI n=14	Alle Patienten n= 377	p-Wert
Medianes Alter in Jahren (Bereich)	65 (33-98)	67 (32-77)	65 (32-98)	0,875
Alter >65 Jahre (%)	187 (52)	8 (57)	195 (52)	0,679
Geschlecht				
männlich (%)	251 (69)	12 (86)	263 (70)	0,91
weiblich (%)	112 (31)	2 (14)	114 (30)	0,185
Medianer BMI in kg/m ² (Bereich)	26 (16-51)	25 (16-49)	26 (16-51)	0,909
BMI >30 (%)	60 (18)	3 (21)	63 (18)	0,721
Vorerkrankungen				
Metabolische Erkrankung (%)	85 (23)	4 (29)	89 (24)	0,656
Kardiovaskuläre Erkrankung (%)	202 (56)	10 (71)	212 (56)	0,243
Lungenerkrankung (%)	40 (11)	2 (14)	42 (11)	0,703
Niereninsuffizienz (%)	27 (7)	2 (14)	29 (8)	0,345
Lebererkrankung (%)	12 (3)	0	12 (3)	0,489
Diabetes (%)	74 (20)	3 (21)	77 (20)	0,924
Hyperlipidämie (%)	18 (5)	2 (14)	20 (5)	0,127
Hypertonie (%)	182 (50)	9 (64)	191 (51)	0,299
KHK (%)	40 (11)	3 (21)	43 (11)	0,229
Herzinsuffizienz (%)	25 (7)	2 (14)	27 (7)	0,292
pAVK (%)	16 (4)	0	16 (4)	0,422
Arrhythmien (%)	21 (6)	1 (7)	22 (6)	0,832
Zweit-Ca (%)	10 (3)	0	10 (3)	0,529
ASA-Stadium				0,422
I (%)	13 (4)	0	13 (4)	
II (%)	149 (44)	6 (46)	155 (44)	
III (%)	174 (51)	6 (46)	180 (51)	
IV (%)	6 (2)	1 (8)	7 (2)	
Präoperative Laborwerte in mg/dl				
Medianes Kreatinin (Bereich)	0,88 (0,41-7,75)	0,93 (0,42-1,95)	0,88 (0,41-7,75)	0,205
Medianer Harnstoff (Bereich)	32 (4-113)	27 (10-111)	32 (4-113)	0,965
Medianes Bilirubin (Bereich)	0,4 (0-2,5)	0,45 (0,3-0,9)	0,4 (0-2,5)	0,58
Medianes Albumin (Bereich)	41 (8-83)	43 (25-50)	41 (8-83)	0,42
Medianer Quick in % (Bereich)	97 (45-130)	100 (78-115)	97 (45-130)	0,42

Tabelle 25: Vergleich der Karzinomeigenschaften bezüglich des AI-Ereignisses bei Magenkarzinom

Karzinomeigenschaften	Keine AI n=363	AI n=14	Alle Patienten n= 377	p-Wert
Histologischer Typ				0,018
Adenokarzinom (%)	358 (99)	12 (92)	370 (99)	
Plattenepithelkarzinom (%)	3 (1)	1 (8)	4 (1)	
Laurèn Typ				0,767
Diffus (%)	93 (42)	3 (43)	96 (42)	
Intestinal (%)	112 (51)	4 (57)	116 (51)	
Gemischt (%)	15 (7)	0	15 (7)	
T Stadium				0,32
T1 (%)	51 (14)	0	51 (14)	
T2 (%)	71 (20)	2 (14)	73 (20)	
T3 (%)	177 (50)	10 (71)	187 (51)	
T4 (%)	57 (16)	2 (14)	59 (16)	
N Stadium				0,649
N0 (%)	157 (44)	4 (29)	161 (43)	
N1 (%)	56 (16)	2 (14)	58 (16)	
N2 (%)	68 (19)	4 (29)	72 (19)	
N3 (%)	79 (22)	4 (29)	83 (22)	
M Stadium				
M0 (%)	357 (100)	14 (100)	371 (100)	
M1 (%)	0	0	0	
UICC Stadien				0,332
I (%)	78 (22)	1 (7)	79 (21)	
II (%)	133 (37)	5 (36)	138 (37)	
III (%)	147 (41)	8 (57)	155 (42)	
IV (%)	0	0		
Lymphgefäßinvasion (%)	134 (38)	7 (50)	141 (38)	0,346
Gefäßinvasion (%)	47 (13)	2 (14)	49 (13)	0,913
Differenzierung				0,767
G1 (%)	13 (4)	0	13 (4)	
G2 (%)	99 (32)	4 (33)	103 (32)	
G3 (%)	195 (64)	8 (67)	203 (64)	

Bei den Magenkarzinompatienten konnten wir keine statistisch signifikante Beziehung zwischen dem Auftreten einer AI und dem Vorliegen einer speziellen Vorerkrankung herausstellen. Möglicherweise einflussreich, jedoch nicht statistisch signifikant, zeigte sich das Vorliegen einer Hyperlipidämie.

Der histologische Typ lässt einen Einfluss auf das Auftreten von AI erkennen, da das Plattenepithelkarzinom unter den AI-Patienten häufiger auftritt als unter den Patienten ohne eine AI. Somit liegt bei den AI-Patienten also mit einer Häufigkeit von 8 % ein Plattenepithelkarzinom vor und bei den Patienten ohne eine AI nur zu 1 % ($p=0,018$).

4.2.2 Multimodale Therapie

Ösophaguskarzinom

Tabelle 26: Vergleich der multimodalen Therapie (I) bezüglich des AI-Ereignisses bei Ösophaguskarzinom

Multimodale Therapie I	Keine AI n=279	AI n=49	Alle Patienten n= 328	p-Wert
Nedoadjuvante Therapie				
Chemotherapie (%)	181 (65)	31 (63)	212 (65)	0,828
Radiotherapie (%)	86 (31)	19 (39)	105 (32)	0,271
Adjuvante Therapie				
Chemotherapie (geplant) (%)	106 (42)	9 (26)	115 (40)	0,064
Chemotherapie (geplant & bekommen) (%)	73 (26)	5 (10)	78 (24)	0,175
Radiotherapie (%)	25 (10)	4 (9)	29 (9)	0,862
Radiologische Response				0,361
Response (%)	123 (76)	19 (73)	142 (75)	
keine Response (%)	36 (22)	5 (19)	41 (22)	
Progression (%)	4 (3)	2 (8)	6 (3)	
Pathologische Response				0,567
keine (%)	37 (23)	7 (26)	44 (23)	
leicht (%)	52 (32)	7 (26)	59 (31)	
moderat (%)	36 (22)	4 (15)	40 (21)	
stark (%)	37 (23)	9 (33)	46 (24)	
Resektionstyp				0,319
Abdominothorakale Ösophagusresektion (%)	270 (97)	46 (94)	316 (96)	
Merendino-Operation (%)	9 (3)	3 (6)	12 (4)	
Laparoskopische Resektion (%)	29 (10)	3 (6)	32 (10)	0,353
Resektionsrand positiv (%)	16 (6)	6 (13)	22 (7)	0,075

Tabelle 27: Vergleich der multimodalen Therapie (II) bezüglich des AI-Ereignisses bei Ösophaguskarzinom

Multimodale Therapie II	Keine AI n=279	AI n=49	Alle Patienten n= 328	p-Wert
Mediane Resektionsdauer in Minuten (Bereich)	352 (145-837)	360 (96-545)	354 (96-837)	0,51
Dauer Operation >240 min	240 (90)	40 (87)	280 (90)	0,55
Notwendigkeit intraop. Transfusionen (%)	72 (28)	10 (22)	82 (27)	0,378

Weder für die neoadjuvante Chemotherapie noch für die neoadjuvante Radiotherapie waren statistisch signifikante Unterschiede zwischen AI- und Nicht-AI festzustellen.

Betrachtet man die adjuvante Therapie, lässt sich bei den Ösophaguskarzinompatienten von einem Zusammenhang der Planung und dem Auftreten von Insuffizienzen sprechen: So war mit 42 % in der Patientengruppe ohne eine AI häufiger eine adjuvante Chemotherapie geplant als mit 26 % in der Gruppe mit einer AI. Die statistische Signifikanz wurde mit $p=0,064$ jedoch knapp verpasst.

Andersherum scheint das Auftreten einer AI die Durchführung einer adjuvanten Therapie zu beeinflussen: Die Patienten, die eine AI entwickelt hatten, bekamen seltener die eigentlich geplante adjuvante Chemotherapie als die, die keine AI hatten (71 % vs. 89 %). Auf das ganze Patientenkollektiv bezogen, bekamen also 26 % der Patienten ohne eine AI und 10 % der Patienten mit einer AI eine adjuvante Chemotherapie.

Der Resektionsstatus musste bei 7 % als positiv deklariert werden. In der Gruppe der Patienten, die eine AI entwickelten, war dies noch häufiger der Fall. Diese zeigten mehr als doppelt so häufig einen positiven Resektionsrand als die Patienten ohne eine AI (13% vs. 6%). Somit liegt ein Zusammenhang zwischen einem positiven Resektionsrand und dem Ereignis einer AI vor. Eine ausreichende statistische Signifikanz wurde mit $p=0,075$ allerdings knapp verfehlt.

Adjuvante Chemotherapie bei Patienten ohne AI

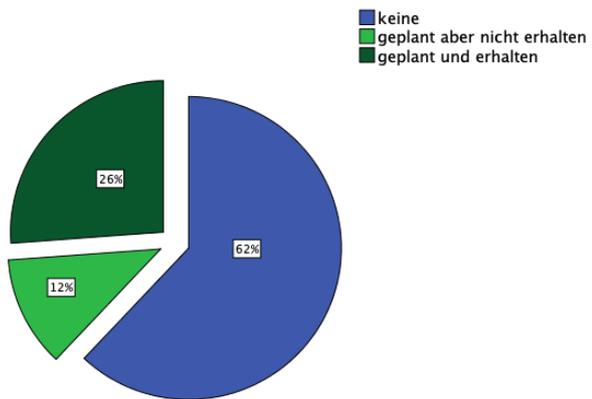


Abbildung 31: Adjuvante Chemotherapie bei Ösophaguskarzinompatienten ohne AI

Adjuvante Chemotherapie bei Patienten mit AI

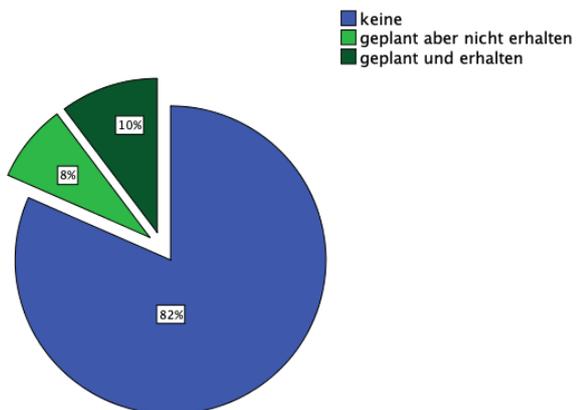


Abbildung 32: Adjuvante Chemotherapie bei Ösophaguskarzinompatienten mit AI

Magenkarzinom

Table 28: Vergleich der multimodalen Therapie bezüglich des AI-Ereignisses bei Magenkarzinom

Multimodale Therapie	Keine AI n=363	AI n=14	Alle Patienten n= 377	p-Wert
Nedoadjuvante Therapie				
Chemotherapie (%)	199 (55)	9 (64)	208 (55)	0,492
Radiotherapie (%)	16 (4)	0	16 (4)	0,421
Adjuvante Therapie				
Chemotherapie (geplant) (%)	242 (73)	12 (86)	254 (73)	0,274
Chemotherapie (geplant & bekommen) (%)	190 (52)	5 (36)	195 (52)	0,018
Radiotherapie (%)	32 (10)	1 (8)	33 (10)	0,85
Radiologische Response				0,632
Response (%)	109 (62)	6 (67)	115 (63)	
keine Response (%)	50 (29)	3 (33)	53 (29)	
Progression (%)	16 (9)	0	16 (9)	
Pathologische Response				0,561
keine (%)	59 (35)	1 (14)	60 (34)	
leicht (%)	55 (33)	3 (43)	58 (33)	
moderat (%)	24 (14)	2 (29)	26 (15)	
stark (%)	31 (18)	1 (14)	32 (18)	
Resektionstyp				0,874
Abdominothorakale Ösophagusresektion (%)	142 (39)	6 (43)	148 (39)	
Merendino-Operation (%)	149 (41)	6 (43)	155 (41)	
	72 (20)	2 (14)	74 (20)	
Laparoskopische Resektion (%)	31 (9)	0	31 (8)	0,254
Resektionsrand positiv (%)	32 (9)	1 (7)	33 (9)	0,814
Mediane Resektionsdauer in Minuten (Bereich)	263 (96-923)	277 (176-457)	265 (96-923)	0,649
Dauer Operation >240 min	219 (62)	9 (64)	228 (62)	0,855
Notwendigkeit intraop. Transfusionen (%)	72 (21)	2 (18)	74 (21)	0,814

Bei den Magenkarzinompatienten scheint eine neoadjuvante Therapie ebenfalls keinen Einfluss auf die Entstehung einer AI zu haben.

Auffällig ist, dass nach der durchgeführten Gastrektomie deutlich weniger Patienten mit einer AI eine postoperative geplante Chemotherapie erhielten als Patienten ohne AI. Patienten mit einer AI erhielten die geplante Therapie in 50 % der Fälle, Patienten ohne AI dagegen zu 81 %. Hier liegt ein statistisch signifikanter Zusammenhang vor ($p=0,018$).

Es lässt sich in unserer Studie kein Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer AI und der Resektionsmethode eines Magenkarzinoms (erweiterte/ totale/ subtotale Gastrektomie) herstellen. Die laparoskopische Resektionstechnik fand bei Patienten mit einem Magenkarzinom mit 8 % der Fälle Verwendung. Dies beeinflusste das Risiko für ein Auftreten einer AI zwar nicht statistisch signifikant, jedoch erlitt kein einziger der 31 Magenkarzinompatienten, die laparoskopisch operiert wurden, eine AI.

Ein Zusammenhang zwischen einem positiver Resektionsrand und dem Auftreten einer AI ließ sich nicht erkennen.

Adjuvante Chemotherapie bei Patienten ohne AI

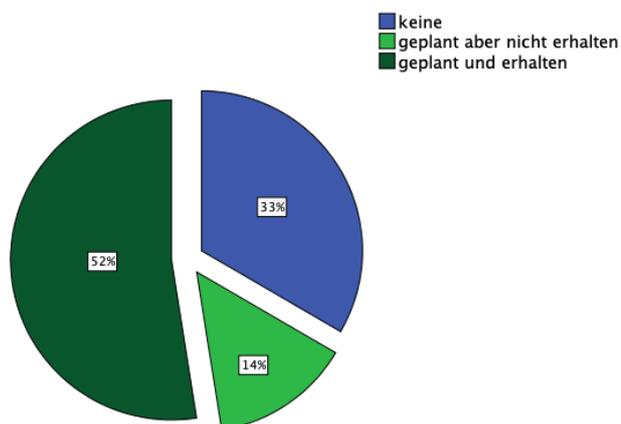


Abbildung 33: Adjuvante Chemotherapie bei Magenkarzinompatienten ohne AI

Adjuvante Chemotherapie bei Patienten mit AI

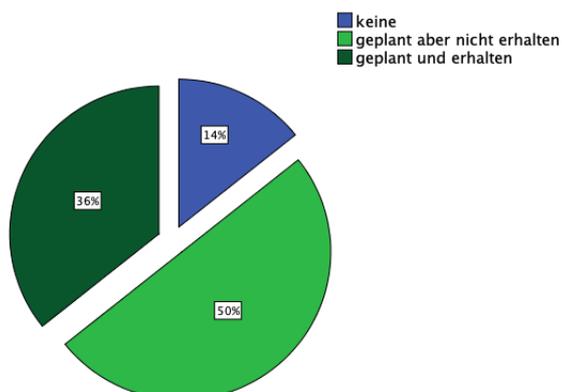


Abbildung 34: Adjuvante Chemotherapie bei Magenkarzinompatienten mit AI

4.2.3 Postoperativer Verlauf

Ösophaguskarzinom

Tabelle 29: Vergleich des postoperativen Verlaufs bezüglich des AI-Ereignisses bei Ösophaguskarzinom

Postoperativer Verlauf	Keine AI n=279	AI n=49	Alle Patienten n= 328	p-Wert
Postoperative Komplikationen (%)	155 (56)	49 (100)	204 (62)	<0,01
Pneumonie (%)	38 (14)	11 (22)	49 (15)	0,11
Wundheilungsstörung (%)	16 (6)	4 (8)	20 (6)	0,512
Delir (%)	9 (3)	1 (2)	10 (3)	0,656
SIRS (%)	16 (6)	19 (40)	35 (11)	<0,01
Thrombose (%)	5 (2)	0	5 (2)	0,34
Postoperative schwere Komplikationen (%)	112 (41)	49 (100)	161 (50)	<0,01
Mediane Dauer des stationären Aufenthalts in Tagen (Bereich)	21 (7-144)	46 (8-143)	23 (7-144)	<0,01
Stationärer Aufenthalt >15 Tage (%)	231 (84)	46 (96)	277 (86)	0,028
Medianes höchstes CRP (mg/l) (Bereich)	162 (12-327)	205 (106-427)	172 (12-427)	<0,01
CRP Cut-Off >200 mg/l (%)	86 (32)	26 (55)	112 (35)	<0,01

Die mediane Aufenthaltsdauer nach der Operation betrug bei den Ösophaguskarzinompatienten 22 Tage, wobei die Patienten, die mit einer AI zu kämpfen hatten, im Durchschnitt sogar 46 Tage im Krankenhaus verbringen mussten.

Postoperative Komplikationen, die einen auffälligen Zusammenhang zum Vorkommen einer AI zeigten, waren auf der einen Seite eine Pneumonie (22 % vs. 14 %) und auf der anderen Seite eine SIRS (40 % vs. 6 %). Letztere zeigte einen statistisch signifikanten Zusammenhang ($p < 0,01$). Schwere postoperative Komplikationen wiesen neben den Patienten mit einer AI 41 % der Patienten auf. Ferner zeigten Patienten mit AI ein deutlich höheres medianes postoperatives CRP.

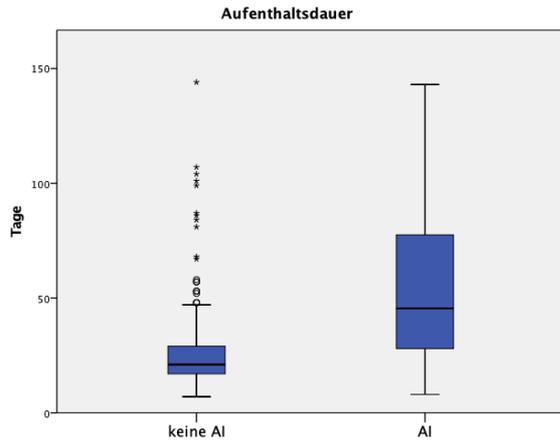


Abbildung 35: Stationäre Aufenthaltsdauer mit und ohne AI

Magenkarzinom

Tabelle 30: Vergleich des postoperativen Verlaufs bezüglich des AI-Ereignisses bei Magenkarzinom

Postoperativer Verlauf	Keine AI n=363	AI n=14	Alle Patienten n= 377	p-Wert
Postoperative Komplikationen (%)	130 (36)	14 (100)	144 (38)	<0,01
Pneumonie (%)	17 (5)	3 (21)	20 (5)	<0,01
Wundheilungsstörung (%)	27 (7)	5 (36)	32 (9)	<0,01
Delir (%)	4 (1)	1 (7)	5 (1)	0,053
SIRS (%)	9 (3)	3 (21)	12(3)	<0,01
Thrombose (%)	7 (2)	0	7 (2)	0,6
Postoperative schwere Komplikationen (%)	84 (23)	14 (100)	98 (26)	<0,01
Mediane Dauer des stationären Aufenthalts in Tagen (Bereich)	16 (8-140)	41 (21-129)	17 (8-140)	<0,01
Stationärer Aufenthalt >15 Tage (%)	209 (58)	14 (100)	223 (59)	<0,01
Medianes höchstes CRP (mg/l) (Bereich)	148 (10-325)	243 (80-342)	150 (10-352)	<0,01
CRP Cut-Off >200 mg/l (%)	86 (24)	8 (57)	94 (26)	<0,01

Die Magenkarzinompatienten hatten zwar mit 17 Tagen im Durchschnitt einen kürzeren stationären Aufenthalt als die Ösophaguskarzinompatienten. Sie mussten allerdings im Falle einer AI im Durchschnitt mit 41 Tagen ähnlich lang stationär behandelt werden.

Postoperative Komplikationen, die einen signifikanten Zusammenhang zum Vorkommen einer AI zeigten, waren eine Pneumonie (21 % vs. 5 %), eine SIRS (21 % vs. 3 %) und eine

Wundheilungsstörung (36 % vs. 7 %). Schwere Komplikationen neben dem Auftreten einer AI erlitten 23 % der Patienten.

Das postoperative mediane CRP lag in der AI-Gruppe deutlich über dem der Nicht-AI-Gruppe.

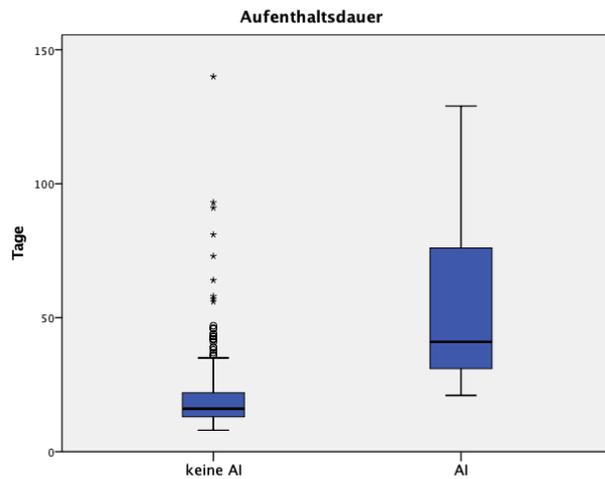


Abbildung 36: Stationäre Aufenthaltsdauer mit und ohne AI

4.2.3.1.1 Postoperative Entzündungsparameter

Ösophaguskarzinom

Es unterschied sich allerdings nicht nur der mediane höchste CRP des gesamten postoperativen Verlaufes signifikant in den beiden Gruppen, sondern es ließen sich für fast jeden der ersten 14 postoperativen Tage eindeutig höhere Entzündungswerte in der Gruppe mit einer AI nachweisen als in der Gruppe ohne eine AI. So analysierten wir ausgehend vom 2. postoperativen Tag die Entzündungswerte im Abstand von zwei Tagen, folglich also die Werte der Tage 2, 4, 6, 8, 10, 12 und 14 nach der Operation. Als zu betrachtende Entzündungsparameter wählten wir das CRP und die Leukozytenzahl aus und verglichen jeweils die Mittelwerte der zwei Gruppen an den jeweiligen Tagen miteinander.

So zeigten sich die Mittelwerte des CRPs der Ösophaguskarzinompatienten mit einer AI über den gesamten Verlauf deutlich höher als die der Patienten ohne eine AI ($p < 0,01$).

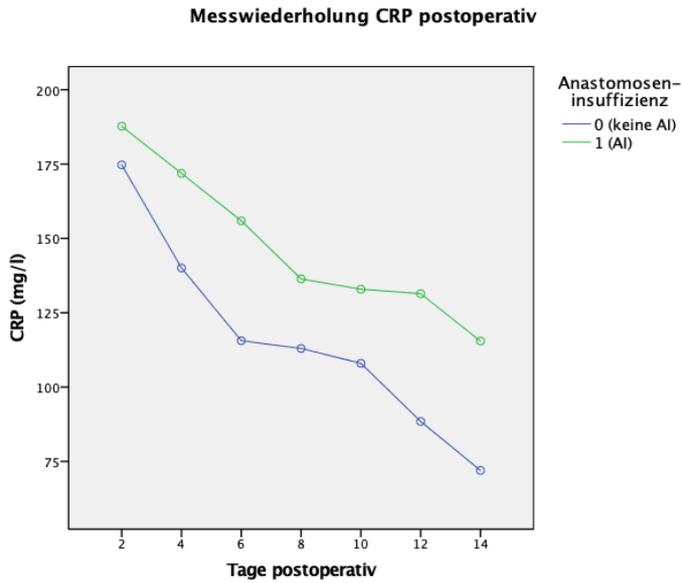


Abbildung 37: Messwiederholung CRP postoperativ Ösophaguskarzinom

Bezüglich der Leukozyten-Werte ergibt sich ein ähnliches Bild: Die gemessene mediane Leukozytenzahl der Patienten mit einer AI war im Mittel deutlich stärker erhöht als bei den Patienten ohne eine AI. Hier wurde das Signifikanzniveau allerdings knapp verfehlt ($p=0,061$).

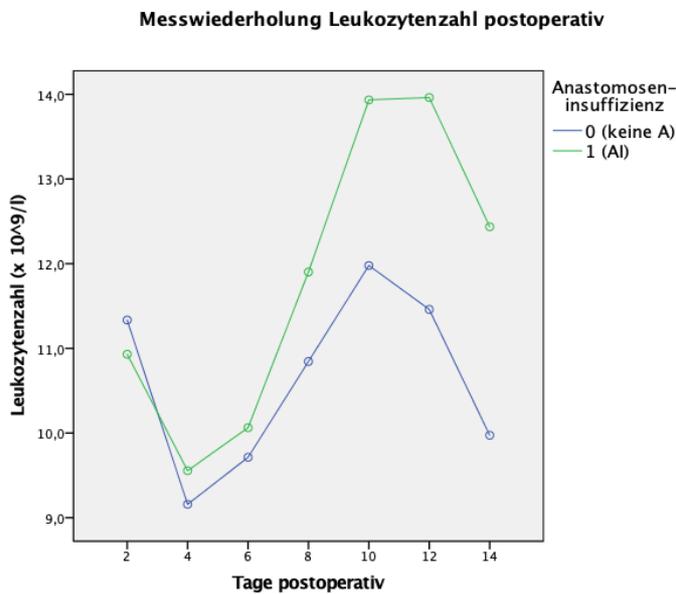


Abbildung 38: Messwiederholung Leukozytenzahl postoperativ Ösophaguskarzinom

Magenkarzinom

Auch die Magenkarzinompatienten zeigten einen signifikant vom Auftreten einer AI beeinflussten Verlauf der postoperativen CRP-Werte. So bewegte sich der Mittelwert der AI-Patienten fast über den gesamten betrachteten 14-tägigen postoperativen Verlauf deutlich oberhalb des Mittelwerts der Nicht-AI-Patienten. ($p=0,041$)

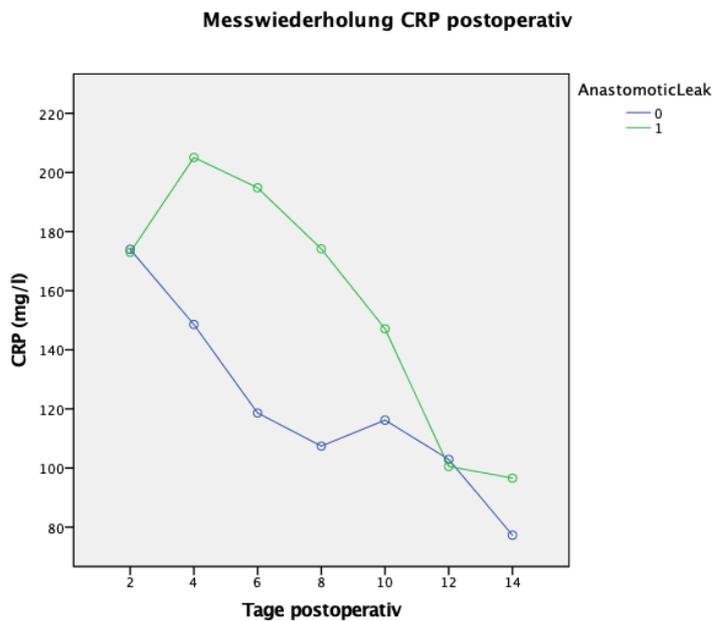


Abbildung 39: Messwiederholung CRP postoperativ Magenkarzinom

Ebenfalls die postoperativen Leukozyten-Werte zeigten sich bei Patienten mit einer AI signifikant erhöht im Vergleich zu denen der Patienten ohne eine AI ($p=0,013$).

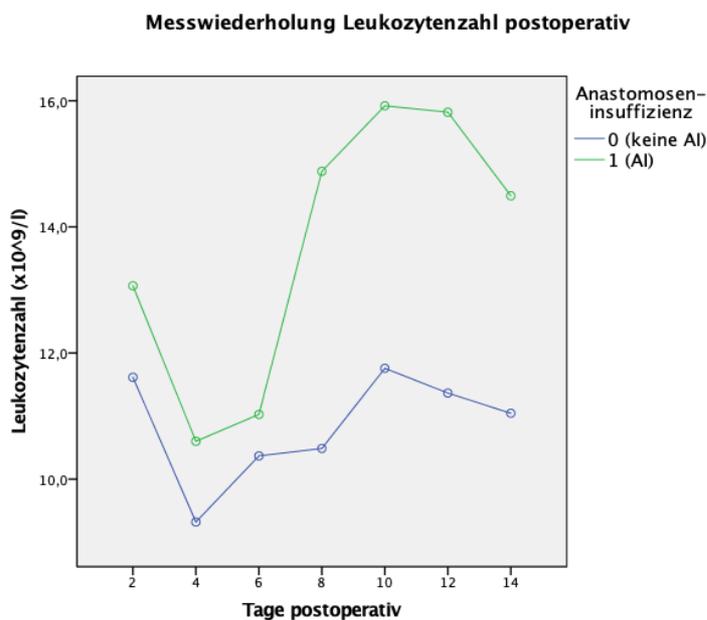


Abbildung 40: Messwiederholung Leukozytenzahl postoperativ Magenkarzinom

3.2.4 Outcome

Ösophaguskarzinom

Tabelle 31: Vergleich des Outcomes bezüglich des AI-Ereignisses bei Ösophaguskarzinom

Outcome	Keine AI n=279	AI n=49	Alle Patienten n= 328	p-Wert
30-Tages Mortalität (%)	4 (1)	7 (14)	11 (3)	<0,01
90-Tages Mortalität (%)	11 (4)	16 (33)	27 (8)	<0,01
Rezidiv (%)	68 (24)	12 (25)	80 (24)	0,986
Ort Rezidiv				
lokal (%)	44 (69)	5 (63)	49 (68)	0,721
nicht lokal (%)	20 (31)	3 (38)	23 (32)	
Medianes rezidivfreies Überleben in Monaten (Bereich)	17 (0-98)	11 (0-93)	16 (0-98)	<0,01
Wahrscheinlichkeit des rezidivfreien Überlebens in %				0,232
nach einem Jahr	83	97	84	
nach drei Jahren	65	>50	64	
nach fünf Jahren	62	?	61	
Tod (%)	119 (43)	32 (65)	151 (46)	<0,01
Tumor bezogener Tod (%)	44 (75)	14 (54)	58 (68)	0,059
Medianes Gesamtüberleben in Monaten (Bereich)	22 (0-124)	14 (1-114)	20 (0-24)	<0,01
Überlebenschance in %				<0,01
nach einem Jahr	80	57	77	
nach drei Jahren	56	36	53	
nach fünf Jahren	49	32	47	

Die Mortalität unter den Ösophaguskarzinompatienten wird maßgeblich durch das Vorkommen einer AI beeinflusst. Dem zu Grunde liegt auf der einen Seite eine 14 %ige Rate an verstorbenen Patienten mit einer AI innerhalb der ersten 30 Tage und auf der anderen Seite eine Rate von 1 % unter den Nicht-AI. Noch eindeutiger wird dieses Verhältnis in der 90-Tages-Mortalität. Es verstarben 33 % der AI und 4 % der Nicht-AI ($p < 0,01$).

Das mediane rezidivfreie Überleben betrug 16 Monate. Bei den Patienten ohne eine AI waren es im Schnitt 17 Monate und bei den Patienten mit einer AI nur 11 Monate. Folglich liegt hier ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einer AI und dem Auftreten eines Rezidivs vor ($p < 0,01$).

Das mediane Gesamtüberleben hängt bei den Ösophaguskarzinompatienten stark vom negativen Einfluss einer AI ab und stellt sich wie folgt dar: Patienten ohne AI überleben im Durchschnitt 22 Monate und Patienten mit einer AI im Durchschnitt mit 14 Monaten nur fast halb so lang. ($p < 0,01$)

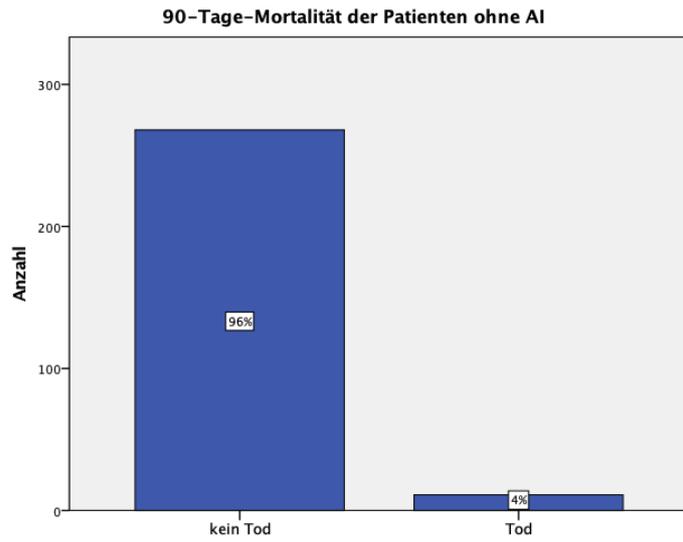


Abbildung 41: 90-Tages-Mortalität der Ösophaguskarzinompatienten ohne AI

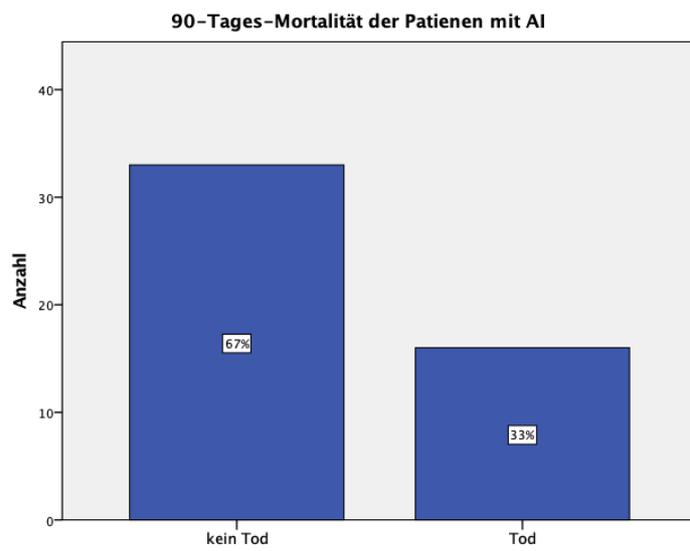


Abbildung 42: 90-Tages-Mortalität der Ösophaguskarzinompatienten mit AI

Rezidivfreies Überleben

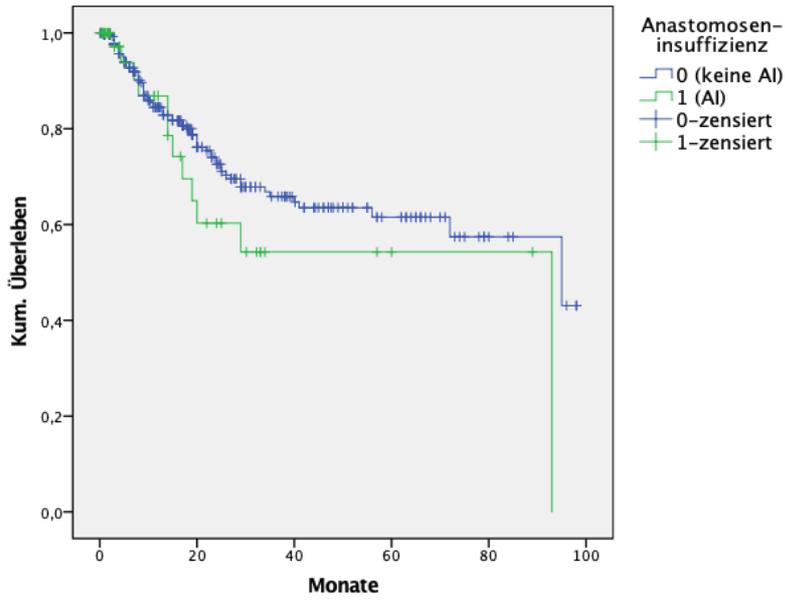


Abbildung 43: Rezidivfreies Überleben bei Ösophaguskarzinom

Gesamtüberleben

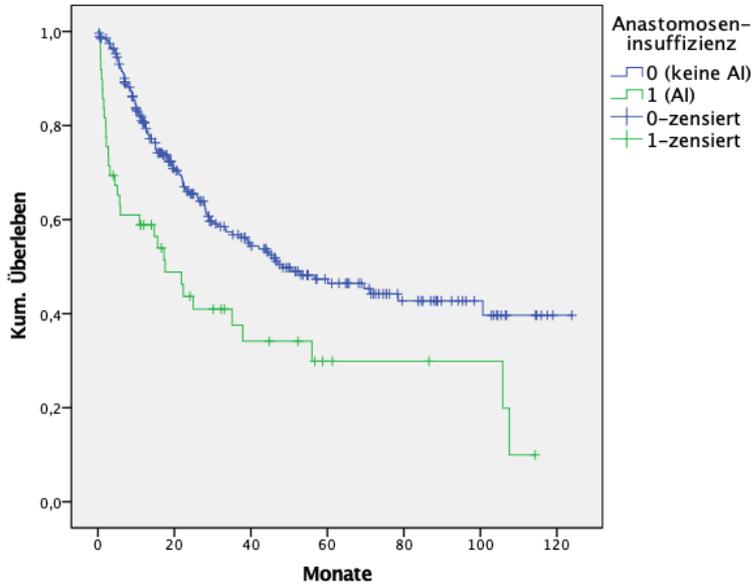


Abbildung 44: Gesamtüberleben bei Ösophaguskarzinom

Magenkarzinom

Tabelle 32: Vergleich des Outcomes bezüglich des AI-Ereignisses bei Magenkarzinom

Outcome	Keine AI n=363	AI n=14	Alle Patienten n= 377	p-Wert
30-Tages Mortalität (%)	7 (2)	0	7 (2)	0,6
90-Tages Mortalität (%)	23 (6)	2 (14)	25 (7)	0,241
Rezidiv (%)	86 (24)	7 (50)	93 (25)	0,148
Ort Rezidiv (%)				0,871
lokal (%)	58 (71)	4 (80)	62 (71)	
nicht lokal (%)	24 (29)	1 (20)	25 (29)	
Medianes rezidivfreies Überleben in Monaten (Bereich)	15 (0-96)	9 (2-73)	15 (0-96)	0,254
Wahrscheinlichkeit des rezidivfreien Überlebens in %				<0,01
nach einem Jahr	81	60	80	
nach drei Jahren	65	>20	63	
nach fünf Jahren	62	?	61	
Tod (%)	148 (41)	7 (50)	155 (41)	0,491
Tumor bezogener Tod (%)	50 (68)	4 (67)	54 (68)	0,964
Medianes Gesamtüberleben in Monaten (Bereich)	19 (0-125)	12 (2-100)	19 (0-125)	0,142
Überlebenswahrscheinlichkeit in %				0,157
nach einem Jahr	80	60	79	
nach drei Jahren	57	>30	56	
nach fünf Jahren	52	?	51	

Die 90-Tages-Mortalitätsrate lag bei den Magenkarzinompatienten mit einer AI bei 14 % und die derjenigen ohne eine AI bei 6 %. Ein statistisch signifikanter Unterschied lag hier nicht vor. Innerhalb der ersten 30-Tage verstarben insgesamt 2%, wobei von diesen Patienten niemand eine AI aufwies. Die Magenkarzinompatienten zeigten ein medianes rezidivfreies Überleben von 15 Monaten. Bei den AI-Patienten lag mit 9 Monaten ein verringertes rezidivfreies Überleben vor. Das mediane Gesamtüberleben der Magenkarzinompatienten liegt bei 19 Monaten. Betrachtet man die Patienten mit einer AI, so weisen sie ein erkennbar kürzeres, jedoch nicht statistisch signifikantes verkürztes, medianes Gesamtüberleben auf (12 Monate).

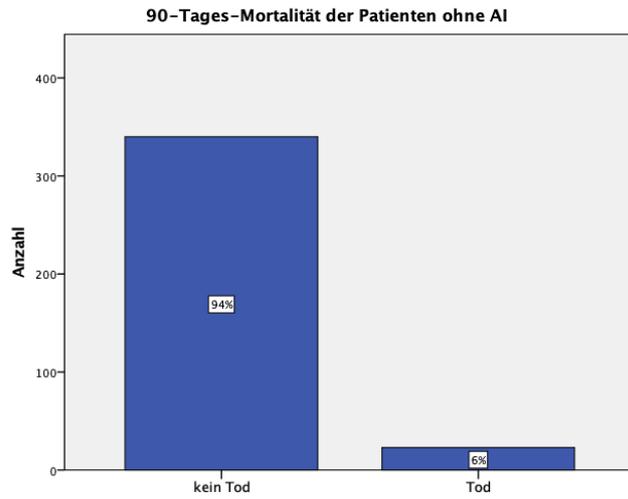


Abbildung 45: 90-Tages-Mortalität der Magenkarzinompatienten ohne AI

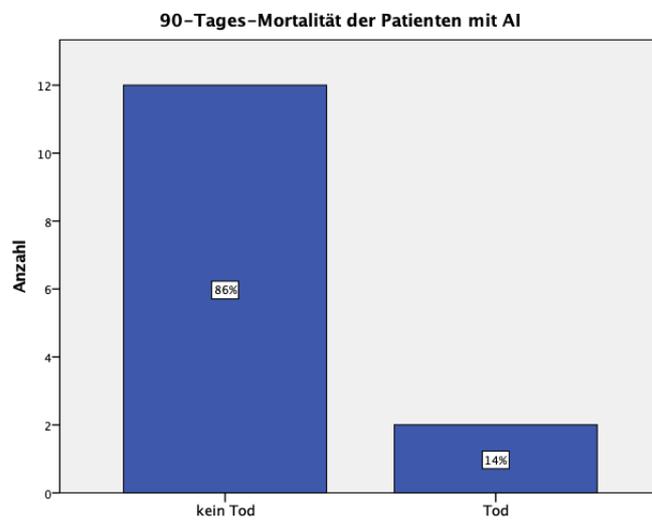


Abbildung 46: 90-Tages-Mortalität der Magenkarzinompatienten mit AI

Rezidivfreies Überleben

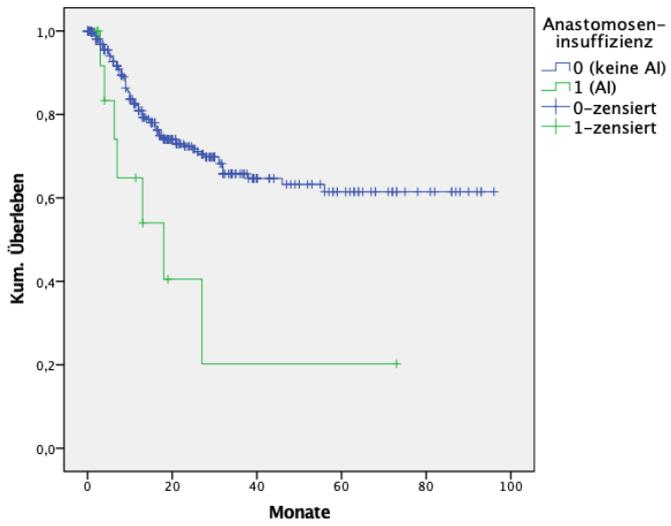


Abbildung 47: Rezidivfreies Überleben bei Magenkarzinom

Gesamtüberleben

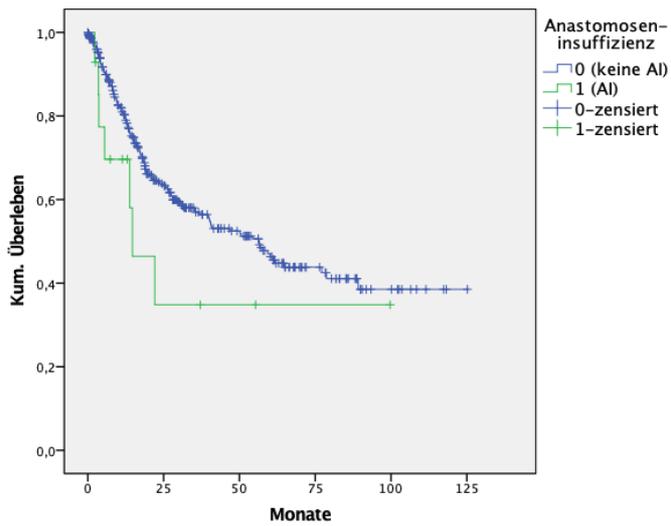


Abbildung 48: Gesamtüberleben bei Magenkarzinom

5 Diskussion

5.1 Gesamtkollektiv

Ösophaguskarzinom

Das mediane Alter der männlichen Patienten mit einem Ösophaguskarzinom beträgt in unserer Studie 63 Jahre. Dies entspricht im Vergleich mit anderen Studien einem insgesamt jüngeren Durchschnittsalter. Cummings et. al berichteten beispielsweise in ihrem Review aus den Daten der Ohio Cancer Incidence Surveillance System (OCISS) über einen Zeitraum von 11 Jahren ein medianes Erkrankungsalter von 67 Jahren (62). Ebenso beschrieb die Gesellschaft für epidemiologische Krebsregister (GEKID) in ihrem 2012 veröffentlichten Report ein mittleres Erkrankungsalter von 67 Jahren (6). Diese Differenzen könnten sich dadurch erklären lassen, dass die Patienten in unserer Studie bereits vorselektiert waren, da alle nicht mehr kurativ zu behandelnden Patienten ausgeschlossen wurden. Das Fehlen dieser Patienten könnten somit den Altersdurchschnitt gesenkt haben.

Unsere Studie zeigt unter den Ösophaguskarzinompatienten eine Verteilung von 1:5 zugunsten der Männer. Zhang et al. beschreiben in ihrem Review über Ösophaguskarzinome eine Frauen-Männer-Verteilung von 1:4 (15).

Der BMI der Ösophaguskarzinompatienten liegt mit 25 kg/m^2 leicht unter dem der gesamtdeutschen Vergleichspopulation in diesem Alter. In der Altersgruppe zwischen 65-70 Jahren, die in unserer Studie auch den Hauptteil der Erkrankten ausmacht, liegt laut dem Statistischen Bundesamt ein durchschnittlicher BMI von 27 kg/m^2 vor (63).

Bei der Betrachtung der Patienten hinsichtlich ihrer Vorerkrankungen sticht heraus, dass 50 % der Ösophaguskarzinompatienten an einer Hypertonie leiden. In der Studie von Kassis et al., in welcher Daten von über 6000 ösophagektomierten Patienten ausgewertet wurden, stellte sich ebenfalls die Hypertonie in über der Hälfte der Patienten als häufigste Vorerkrankung heraus (60 %). In dieser Studie reiht sich eine KHK als zweithäufigste kardiovaskuläre Erkrankung mit 21 % an und mit leichtem Abstand darauffolgend eine pAVK mit 5 % (64). In unserer Studie zeigt sich das Vorkommen einer KHK mit 13 % etwas weniger ausgeprägt, aber das der pAVK ist mit 6 % fast deckungsgleich.

Das Vorkommen eines Diabetes mellitus bei den Patienten liegt in der Literatur zwischen 8-15 % und in unserem Patientenkollektiv bei 16 %, womit sich hier kaum Unterschiede zeigen (51, 65, 66).

Magenkarzinom

Die Patienten mit einem Magenkarzinom erkrankten in unserer Studie im Median mit 65 Jahren, wobei die GEKID ein mittleres Erkrankungsalter von 72 Jahren unter Männern und 75 Jahren unter Frauen für das Jahr 2012 beschreibt (6). Der gleiche kausale Zusammenhang von unterschiedlichen Werten durch die Vorselektion unserer Magenkarzinompatienten lässt sich auch hier vermuten.

Die Geschlechterverteilung liegt mit deutlichem Gewicht auf der männlichen Seite (1:3). Ferlay et al. erfassten für Magenkarzinome ebenfalls eine zwei bis dreifach höhere Inzidenz unter den Männern (12).

Der mediane BMI liegt in einer Studie von Lee et al. für Patienten in Asien bei 24 kg/m^2 (67). Dies liegt leicht unter unserem Ergebnis mit 26 kg/m^2 , allerdings unterscheidet sich unser Wert kaum von dem der deutschen Normalbevölkerung. In der Altersgruppe zwischen 65-70 Jahren, die in unserer Studie auch den Hauptteil der Erkrankten ausmacht, liegt laut dem Statistischen Bundesamt ein durchschnittlicher BMI von 27 kg/m^2 vor (63).

Bei der Betrachtung der Patienten hinsichtlich ihrer Vorerkrankungen sticht heraus, dass 51 % der Magenkarzinompatienten an einer Hypertonie leiden. In Deutschland liegt laut Robert-Koch-Institut die Rate der Hypertoniker insgesamt bei 25 % und bei den über 65-jährigen sogar bei über 50 % (68). Das Vorkommen eines Diabetes mellitus unter den Patienten liegt in der Literatur zwischen 8-15 %

und in unserem Patientenkollektiv bei 16 %, womit sich auch hier keine großen Unterschiede zeigen (51, 65, 66).

5.2 Anastomoseninsuffizienzen

Ösophaguskarzinom

Unser Patientenkollektiv mit 328 Patienten beinhaltet 49 Patienten, bei denen sich postoperativ eine AI ereignet hat. Diese Anzahl entspricht einer AI-Rate von 15%. In der Literatur zur Ösophagektomie aufgrund von Tumorbefall ergeben sich starke Schwankungen der Werte für das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz: Sie reichen von 3-35%, werden aber generell in allen größeren Serien sowie Registerstudien im Bereich von etwa 12% bis 20% (bei rein zervikalen Anastomosen) angegeben, sodass unsere Erfahrung sich gut in die internationale Literatur einfügen (45, 47-50).

Magenkarzinom

Unsere Studie mit 377 gastrektomierte Patienten zeigte eine AI-Rate von 4%. Dies entspricht einer Anzahl von 15 Patienten. In der Literatur lassen sich Insuffizienzraten zwischen 1-6,7% finden (51-54), sodass auch hier die Werte im internationalen Mittel liegen.

Ösophagus- und Magenkarzinom

Es dürfte multiple Gründe geben, wieso die Raten der AI eine so weite Spannbreite annehmen. Neben unterschiedlichen Operationsmethoden und Verfahren der Kontinuitätswiederherstellung, unterschiedlichen Naht- oder Staplertechniken, unterschiedlichen Lagen der Anastomose sowie und schlussendlich auch unterschiedlichen Fähigkeiten bzw. Erfahrungen der operierenden Chirurgen und der behandelnden Institutionen (Volumeneffekt) wurden die Insuffizienzen nicht zuletzt vor allem in der Vergangenheit sehr unterschiedlich definiert (48), sodass es nicht immer gerecht vergleichbar erscheint, die berichteten Zahlen einander gegenüberzustellen. Des Weiteren erweisen sich Komorbiditäten und andere zusätzliche Risikofaktoren, welche die Patienten mitbringen, als unterschiedlich stark ausschlaggebend für das Insuffizienzrisiko, wie im Folgenden diskutiert werden wird.

5.2.1 Risikofaktoren

Ösophaguskarzinom

Patienteneigenschaften

Begonnen mit dem Einflussfaktor des Alters und des Geschlechts der Patienten – bezogen auf das Risiko für eine AI - konnten wir in unserer Studie keinen signifikanten Zusammenhang herstellen. In der groß angelegten Metaanalyse von Fischer et al. zeigte sich wiederum in der univariaten Analyse der negative Einfluss des männlichen Geschlechts auf das Risiko für eine Insuffizienz. Der multivariaten Analyse hielt dieser Faktor jedoch nicht stand (54).

Bezüglich der Korrelation eines erhöhten BMIs und dem Auftreten einer AI fanden wir keinerlei beweisende Anhaltspunkte. In der Literatur ließ sich keine eindeutige Datenlage hierzu finden: So schrieben Blom et al. in ihrer Kohorten- und Metaanalyse mit über 2000 Patienten und Zhang et al. in ihrer retrospektiven Studie mit über 700 Ösophaguskarzinomatpatienten von einem erhöhten Risiko für eine AI bei Patienten mit einem erhöhten BMI. Beachtet werden muss hier allerdings die unterschiedliche Definition von Übergewicht: Blom et al. klassifizierten Patienten ab einem BMI von $>25\text{kg}/\text{m}^2$ als übergewichtig und Zang et al. Patienten ab einem BMI von $>23\text{kg}/\text{m}^2$, jeweils

entsprechend der landestypischen BMI-Referenzen (69, 70). Blom et al. unterschieden hier noch einmal zwischen fettleibigen und übergewichtigen Patienten und betonen, dass das Insuffizienzrisiko vor allem bei den fettleibigen Patienten doppelt so hoch ist wie bei den Normalgewichtigen (20 % vs. 10 %) (70). Andere kleinere retrospektive Studien hingegen fanden hier keinen klaren Zusammenhang (71, 72). Dadurch könnte sich eventuell erklären, wieso auch wir solch eine Tendenz den Daten unseres Patientenkollektivs nicht entnehmen konnten. Zusätzlich ist zu beachten, dass zusammen mit einem erhöhten BMI häufig andere Erkrankungen vorliegen, die eine AI bedingen könnten. Hierzu zählen vor allem die dem metabolischen Syndrom zuzuordnenden Erkrankungen wie ein Diabetes mellitus und die arterielle Hypertonie (70).

Das Risiko für unsere Ösophaguskarzinompatienten an einer AI zu leiden war deutlich erhöht durch das Vorhandensein einer kardiovaskulären Vorerkrankung. Hierbei sind vor allem die Hypertonie und die KHK hervorzuheben. Die Hypertonie kam mit 63 % deutlich häufiger unter den Insuffizienzpatienten vor als unter denen ohne eine AI (48 %). Die Signifikanz diesbezüglich beträgt $p < 0,01$. Die KHK verfehlte zwar knapp eine ausreichende Signifikanz ($p = 0,070$), lässt aber trotzdem einen Zusammenhang mit dem Auftreten einer AI erkennen, da ihr Vorkommen unter den Insuffizienzpatienten nahezu doppelt so hoch war (20 % vs. 11 %). Kassis et al. stellten vor allem die Hypertonie in einer multivariaten Analyse als einen bedeutungsvollen Risikofaktor heraus, womit sich unser Ergebnis untermauern lässt. Des Weiteren beschreiben sie die Herz- und Niereninsuffizienz als unabhängige Risikofaktoren (64). Diese konnten wir allerdings in unserer Studie nicht ausmachen. Möglicherweise war hierfür deren Fallzahl generell zu niedrig. Die groß angelegte Meta-Analyse von Fischer et al. zum Einfluss verschiedener Faktoren auf das Auftreten einer AI und die postoperative Mortalität nach einer Ösophagusresektion beschreibt vor allem die Anzahl an Komorbiditäten als einen der ausschlaggebendsten Faktoren für diese Ereignisse (54).

Betrachtet man die Verteilung des ASA-Stadiums bezüglich eines möglichen Zusammenhangs mit einer AI, kann man zwar bei unseren Ösophaguskarzinompatienten die Tendenz feststellen, dass je höher das ASA-Stadium ist, eine Insuffizienz umso wahrscheinlicher wird, jedoch liegt hier mit $p = 0,088$ keine ausreichende Signifikanz vor. Insgesamt lagen die ASA-Stadien III und IV mit insgesamt 70 % deutlich häufiger in der Patientengruppe mit einer AI vor, als in der ohne eine AI (60 %). Zur gleichen Schlussfolgerung kommen Van Daele et al. in ihrer retrospektiven Studie, in der sie zwar in der univariaten Analyse einen Zusammenhang diesbezüglich feststellen konnten, sich dieser aber in der multivariaten Analyse nicht bestätigen ließ (65). Erwähnenswert ist diesbezüglich, dass die Zuteilung des ASA-Stadiums auf der subjektiven Einschätzung des Gesundheitszustandes des Patienten beruht und in Studien zur Einheitlichkeit der Einschätzung ein eher geringes Maß an Übereinstimmung zeigt (40-60%). Daher sollte man zumindest die Risikoeinschätzung von postoperativen Komplikationen anhand dieser Klassifikation mit Vorsicht beurteilen (73).

Karzinomeigenschaften

Betrachtet man den Zusammenhang zwischen Tumorentität und Auftreten einer AI so zeigt sich, dass bei Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom deutlich häufiger eine Insuffizienz aufgetreten war. So hat sich das Verhältnis von Adeno- zu Plattenepithelkarzinom von 60 % vs. 40 % zu 51 % vs. 49 % verschoben. Eine ausreichende Signifikanz diesbezüglich wurde allerdings verfehlt ($p = 0,084$). Dennoch könnte sich diese Tendenz dadurch erklären lassen, dass fast ausschließlich Plattenepithelkarzinome in den oberen Ösophagusabschnitten vorkommen und Operationen in diesem Bereich mit einer erhöhten Rate an Insuffizienzen einhergehen (64). Ein weiterer potentieller Risikofaktor für AI könnte auch die in der Patientengruppe mit Plattenepithelkarzinom präoperativ angewandten Radiochemotherapie liegen.

Multimodale Therapie

Patienten mit einem resektablen Ösophaguskarzinom wurden in 96 % der Fälle einer abdominothorakalen Ösophagektomie unterzogen und in 4 % der Fälle einer Merendino-Operation. Sowohl die transthorakale als auch die transhiatale Operation sind akzeptable Therapieoptionen für ein Ösophaguskarzinom. Der Empfehlungsgrad liegt hier bei Level IIa mit einem Evidenzgrad B (28). Je nach Lokalisation des Tumors im Ösophagus wurde bei unseren Patienten entweder die

transthorakale oder transhiatale Ösophagektomie durchgeführt. Pennathur et al. beschreiben in ihrem Review die (minimalinvasive) transthorakale Methode als diejenige, welche sie nach eigener Erfahrung und nach den Ergebnissen ihrer Meta-Analyse für das vorzuziehende Verfahren hielten. Unter anderem mit der Begründung, dass es mit einem geringeren Risiko für eine AI assoziiert war. Zudem betonen sie allerdings, dass es von großer Bedeutung ist, mit welcher Operationsmethode der Chirurg und die Klinik vertraut sind (74). Kassis et al. bestätigten mit ihrer Arbeit aus den Daten der über 7.000 Patienten aus der Society of Thoracic Surgeons (STS) Datenbank, dass Patienten, die eine transabdominale Resektion erhalten haben, eher gefährdet sind, eine Insuffizienz zu entwickeln (64). Zur laparoskopischen Resektionstechnik bei Ösophaguskarzinomen fanden Parry et al. in ihrem systematischen Review in drei von vier eingeschlossenen Studien zwar eine erkennbare Reduzierung der gesamtpostoperativen Komplikationen um jeweils ca. 20 % im Vergleich zur offenen Operationstechnik, jedoch wurde eine ausreichende Signifikanz nur in einer Studie erreicht. In dieser Studie kamen vor allem die schwereren postoperativen Komplikationen nach einer minimalinvasiven Ösophagektomie deutlich seltener vor (12 % vs. 23 %). In zwei weiteren Studien stellte sich die zu den schweren postoperativen Komplikationen gehörende AI als ein unter den laparoskopisch operierten Patienten seltener vorkommendes Ereignis dar, verfehlte aber doch jeweils das Signifikanzniveau (Perry et al.: 19 % vs. 29 % und Cash et al. 9 % vs. 13 %). Allerdings ist zu beachten, dass hier nur transhiatal durchgeführte Operationen betrachtet wurden (34, 75, 76). Diese Tendenz lässt sich auch in unseren Ergebnissen wiederfinden, da die laparoskopierten Patienten mit 6 % eine etwas geringere Insuffizienzrate zeigten als die offen operierten Patienten mit 10 %. Eine Schlussfolgerung aus der 12. OESO World Conference im Jahre 2014 besagt, dass die laparoskopische Operationstechnik in geübten Händen eine gute Alternative zur offenen darstellt, jedoch weiterhin mit 85 % eine starke Mehrheit der Chirurgen, die offene Operationstechnik vorzieht (28). Die laparoskopische bzw. Hybridtechnik stellt nicht nur im direkten Operationsergebnis, sondern mit sehr großer Wahrscheinlichkeit auch im Langzeitüberleben, eine durchaus gleichwertige Operationsmethode dar, wie Rinieri et al. in ihrer retrospektiven Studie zum 5 Jahres-Langzeitüberleben nach einer Ösophagusresektion darstellten (77). Die mediane Resektionsdauer eines Ösophaguskarzinoms lag im Durchschnitt bei 345 Minuten. Es zeichnete sich kein klarer Zusammenhang zwischen der Operationsdauer und dem Auftreten einer AI ab, wobei die Patienten, welche eine Insuffizienz entwickelten, im Median wenige Minuten länger (8 min) operiert wurden. Kassis et al. identifizierten eine Operationsdauer von über 5 Stunden bzw. 300 Minuten als einen Risikofaktor für eine Insuffizienz nach einer Ösophagektomie (64). Allerdings war dieser Risikofaktor nicht mehr signifikant in der multivariaten Analyse. Wir betrachteten eine Operationsdauer von über 240 Minuten und konnten keinen Zusammenhang zum Auftreten einer AI feststellen.

Postoperativer Verlauf

Ösophaguskarzinompatienten, welche in unserer Studie nach der Operation einen positiven Resektionsrand (R1-Status) aufwiesen, mussten mit einem doppelt so hohen Risiko rechnen eine AI zu entwickeln wie diese mit einem R0-Status (13 % vs. 6 %). Hier wurde zwar mit $p=0,075$ keine Signifikanz erreicht, jedoch ist ein Trend zu erkennen. Van Deale et al. berichten ebenfalls von einem deutlich höheren Vorliegen an R1-Resektionen bei den Patienten mit einer AI (16%) im Vergleich zu Patienten ohne AI (2 %) (65). Noble et al. fanden hingegen in ihrer retrospektiven Analyse von 300 Patienten keinen Zusammenhang dieser Parameter (78).

In unserer Studie zeigte sich insgesamt bei den Patienten nach einer Ösophagektomie in 62 % der Fälle eine postoperative Komplikation. Die am häufigsten vorzufindenden Ereignisse waren mit einem Anteil von jeweils 15 % die AI und die Pneumonie, gefolgt von einem SIRS (11 %) und einer Wundheilungsstörung (6 %). In 18 % der Fälle lagen sogar zwei oder mehr interventionsbedürftige postoperative Komplikationen vor. Die Akquirierung der Daten für eine Betrachtung des kausalen Zusammenhangs zwischen einer AI und weiteren postoperativen Komplikationen hatten wir im Vorfeld leider nicht in unsere Überlegungen mit einbezogen, jedoch zeigte sich in der Literaturrecherche, dass u.a. Kassis et al. von mehreren postoperativen Komplikationen nach einer Ösophagektomie berichteten, die signifikant mit dem Auftreten einer AI assoziiert sind. Diese

beinhalteten das Auftreten von Vorhofflimmern, einer Pneumonie oder einem akuten Atemnotsyndrom (ARDS), einem Empyem, einer Sepsis und einem Nierenversagen. Die zeitlichen Zusammenhänge sind hier allerdings nicht auszumachen. Dementsprechend könnten entweder die postoperativen Komplikationen das Auftreten einer AI begünstigt haben oder die zuerst vorhandene AI die Ursache für weitere Komplikationen gewesen sein (64).

Die Ergebnisse unserer Studie bezüglich des Einflusses einer neoadjuvanten Radio- und/oder Chemotherapie auf das Risiko für eine AI nach einer Ösophagektomie lassen sich so zusammenfassen, dass wir keinen signifikanten Einfluss einer neoadjuvanten Therapie auf die Inzidenz von AI erkennen konnten. Diese Ergebnisse decken sich mit einer Metaanalyse von Kumagai et al. Sie analysierten insgesamt 23 Studien und kamen zu dem Ergebnis, dass weder die neoadjuvante Radio- noch die neoadjuvante Chemotherapie das Risiko erhöhten. Allerdings wiesen sie ein erhöhtes Risiko für die postoperative Mortalität nach neoadjuvanter Radiochemotherapie bei Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom nach (79). Vande Walle et al. stellten in ihrer Studie heraus, dass in dieser Beziehung entscheidend ist, wie hoch die Strahlendosis auf den Fundusbereich des Magens ausfällt, wenn eine anschließende Ösophagektomie geplant ist. So schlugen sie vor, die mediane Strahlendosis auf den Fundus auf 29 Gray zu beschränken, um das Risiko für Komplikationen der Anastomose einzudämmen (80). Koeter et al. beschrieben dagegen in ihrer Studie bei einer medianen Dosis von 41 Gray keinen Unterschied in der Inzidenz von AI zwischen den Gruppen, die eine minimale Dosis von V20 bzw. 20 Gray und V40 bzw. 40 Gray bekommen hatten (81).

Magenkarzinom

Patienteneigenschaften

Bezugnehmend auf Alter und Geschlecht der Patienten konnten wir in unserer Studie keinen signifikanten Zusammenhang mit dem Risiko für eine AI herstellen. Innerhalb unserer Daten erreichten wir mit $p=0,185$ keine ausreichende Signifikanz dafür, dass Männer nach einer Gastrektomie häufiger mit einer AI zu kämpfen haben, jedoch lässt sich ein Trend erkennen: Die Geschlechterverteilung verschiebt sich aus der Gesamtgruppe mit 69 % Männern und 31 % Frauen zu einem Verhältnis von 86 % Männern und 14 % Frauen in der Insuffizienzgruppe. Deguchi et al. legten nahe, dass in der univariaten Analyse ihrer Daten von ca. 1.600 Patienten zwar das Alter (>65 Jahre) ein ausschlaggebender Faktor zu sein schien, nicht jedoch das Geschlecht (82). Kim et al. fanden in ihrer ca. 4000 Patienten umfassenden Studienpopulation für männliche Gastrektomiepatienten ein signifikant erhöhtes AI-Risiko (51). Im ersten Moment gegensätzlich erscheint dagegen die Studie von Sah et al.: Sie beschrieben ein erhöhtes Aufkommen von postoperativen Komplikationen unter weiblichen Patienten. Dieses traf allerdings gerade speziell nicht auf die AI zu, denn hier war eine höhere Anzahl an männlichen Patienten auszumachen (9 männliche vs. 4 weibliche Patienten). Sie untersuchten mit ca. 350 Patienten zwar eine relativ kleine Studienpopulation, jedoch stellten sie anhand des POSSUM-Scores vor Analyse der Daten sicher, dass ihre zu untersuchenden Gruppen eine ähnliche Verteilung aufwiesen bezüglich ihrer körperlichen Verfassung und dem Ausmaß der durchgeführten Operation (83). Bezüglich des Einflussfaktors des Alters beschrieben Seo et al. in der Altersgruppe über 75 Jahre eine deutliche Assoziation mit postoperativen Komplikationen (eingeschlossen der AI). Zusätzlich wiesen sie allerdings darauf hin, dass dieser Zusammenhang zusätzlich durch das häufig erhöhte Vorkommen an Komorbiditäten im fortgeschrittenen Alter beeinflusst sein könnte und somit die Komorbiditäten begleitend ausschlaggebend für die erhöhte Rate an postoperativen Komplikationen sein könnten. Das Vorkommen von Komorbiditäten in der gesamten Patientenpopulation belief sich nämlich auf 58 % und bei den >65jährigen dagegen auf bereits 78 % (84). Der Einfluss von Komorbiditäten wird ausführlich im übernächsten Absatz diskutiert, aber dennoch lässt sich bereits hier sagen, dass das Alter der Patienten in dieser Konstellation ein wichtiger Faktor ist, da sich entweder aus dem Alter selbst oder dem höheren Vorkommen von Komorbiditäten im Alter ein erhöhtes Risiko für postoperative Komplikationen ergeben könnte.

Bezüglich der Korrelation eines erhöhten BMIs und einer AI fanden wir keinerlei Zusammenhang. In der Literatur zeigen sich einerseits Studien, welche die Höhe des BMI nicht als signifikanten Risikofaktor für das Auftreten einer AI ausmachen (51, 82). Auf der anderen Seite lassen sich aber ebenso Studien finden, die übergewichtigen Patienten mit einem BMI von über 25 kgKG/m² ein erhöhtes Risiko für AI und andere postoperative Komplikationen zuordneten. So betonten Tegels et al. in ihrem Review das erhöhte Risiko für postoperative Komplikationen bei übergewichtigen Patienten und speziell das gesteigerte Risiko für eine AI bei fettleibigen Patienten (11,8 % vs. 5,4 % bei Normalgewichtigen) (85). Diese Auswirkungen eines erhöhten BMIs ermittelten Shin et al. ebenfalls, jedoch nur bei älteren Patienten, welche hier als >70jährige definiert wurden (86).

Das Vorhandensein von kardiovaskulären Vorerkrankungen barg in unserer Studie kein signifikantes Risiko für das Auftreten einer AI ($p=0,243$). Kim et al. zeigten in ihrer Studie mit über 3.800 gastrektomierten Karzinompatienten zwischen den Variablen der Hypertonie bzw. KHK und der Insuffizienz einen eindeutigen multivariaten Zusammenhang. Dies waren allerdings hier auch die einzigen Komorbiditäten, die einen Einfluss erkennen ließen (51). In weiterführender Literatur tauchten als andere signifikante Risikofaktoren eine schlechte pulmonale Funktion und vaskuläre Erkrankungen auf (43, 82). Hamakawa et al. betonten zwar, dass das Vorliegen multipler Komorbiditäten das Risiko für postoperative Komplikationen noch einmal signifikant steigert, jedoch galt dies viel mehr für extraabdominale Komplikationen wie z.B. eine Pneumonie und weniger für intraabdominale wie z.B. die AI (43).

Ein Zusammenhang zwischen dem ASA-Stadium und der AI war weder in unserer Analyse noch in der retrospektiven Kohortenstudie mit über 3000 Patienten von Kim et al. auszumachen (51). Haga et al. entwickelten ein Scoring-System für elektive gastrointestinale Chirurgie, welches verwendet werden kann, um die postoperative Morbidität sowie Mortalität vorauszusagen. Dieses System trägt den Namen E-PASS („Estimation of Physiologic Ability for Surgical Stress“) und basiert auf der Grundhypothese, dass sich schwere Komplikationen ereignen können, wenn überdurchschnittlicher chirurgischer Stress die körperlichen Kapazitäten des Patienten übersteigt. Speziell für das postoperative Risiko einer AI entwickelten sie, basierend auf dem E-PASS, neun sogenannte „Total Risk Points“ (TRP), die, falls sie auf den entsprechenden Patienten zutreffen, mit unterschiedlicher Gewichtung einen Punktwert ergeben, der das individuelle Risiko klassifiziert. Diese TRP bestehen aus: Alter, Vorliegen von Herzerkrankungen, Lungenerkrankungen, Diabetes mellitus, dem „performance status“ (definiert von der „Japanese Society for Cancer Therapy“), der ASA-Klassifikation, dem Blutverlust im Verhältnis zum Körpergewicht, der Operationszeit und dem Ausmaß der Hautschnitte. Dieser Score kann also direkt nach Ende der Operation erstellt werden und somit die das Ausmaß der postoperativen Überwachung und Versorgung positiv beeinflussen. Limitiert wird dieser Score allerdings dadurch, dass keinerlei technische Faktoren berücksichtigt werden wie zum Beispiel der Zug auf der Anastomose, das Vorhandensein einer Ischämie oder die Fähigkeit des operierenden Chirurgen (87).

Multimodale Therapie

Die in unserer Studie angewandten Operationstechniken zur Resektion eines Magenkarzinoms waren mit 41 % die totale Gastrektomie, mit 39 % die erweiterte Gastrektomie und mit 20 % die subtotale Gastrektomie. Wir konnten keinen signifikanten Bezug zwischen dem Auftreten einer AI und der durchgeführten Resektionsmethode erkennen ($p=0,874$). Jedoch wurde die totale Gastrektomie etwas häufiger in der Patientengruppe durchgeführt, die eine AI entwickelte, auch wenn diese Tendenz weit von einer statistischen Signifikanz entfernt ist. Kim et al. beschrieben auch eine erhöhte Insuffizienzrate nach einer totalen oder erweiterten Gastrektomie mit kontinuierlich wiederherstellender Ösophagojejunostomie bei Karzinomen im oberen Magendrittel im Vergleich zur subtotalen Gastrektomie. Sie sahen die Ursache hierfür in der höheren technischen Schwierigkeit dieser Eingriffe (51). Ebenso sind aber sicher die Länge der alimentären Schlinge sowie die unterschiedlichen Nahteigenschaften von Ösophagus und Magen als risikodefinitive Aspekte des beobachteten Unterschieds in den AI-Raten zu sehen.

In den letzten Jahren kam vermehrt eine laparoskopische Resektionstechnik zum Einsatz. In unserem Patientenkollektiv umfasst diese Gruppe 31 Patienten (8 %). Die Insuffizienzrate der offen operierten

Patienten lag bei 4 % und die der laparoskopisch Operierten bei 0 %, somit entwickelte keiner der laparoskopisch Operierten eine AI. Eine ausreichende Signifikanz konnte allerdings nicht erzielt werden. Tu et al. untersuchten retrospektiv die Daten von über 4000 gastrektomierten Patienten und wiesen darauf hin, dass die Rate an postoperativen Komplikationen in Folge der laparoskopischen Operationstechnik zwar geringer war, eine ausreichende Signifikanz jedoch ebenfalls verfehlt wurde (88). Die retrospektive Kohortenstudie von Kim et al. und der systematische Review von Chen et al. fanden keine erhöhte Rate von AI nach einer laparoskopischen Operation (37, 89). Differenzierter beobachteten Chen et al. in einer Analyse von 13 Studien, dass nach der laparoskopischen Operationstechnik zwar weniger postoperative Komplikationen insgesamt auftraten, jedoch konnten sie bezüglich der Häufigkeit einer AI keine Unterschiede feststellen (37). So lässt sich eingeschlossen unserer Ergebnisse sagen, dass sich das Risiko für eine AI nach einer laparoskopischen Gastrektomie im Vergleich zur offenen Operation zumindest nicht erhöht.

Die mediane Resektionsdauer eines Magenkarzinoms betrug 265 Minuten. Es zeichnete sich kein klarer Zusammenhang zwischen der Operationsdauer und dem Auftreten einer AI ab, wobei die Patienten, welche eine AI entwickelten, im Median wenige Minuten länger (12 min) operiert wurden. Die von uns betrachtete Operationsdauer von über 240 min zeigte keinen Einfluss auf das Auftreten einer AI. Kim et al. beschrieben bei Gastrektomien eine Assoziation von AI und eine Operationsdauer von über 180 Minuten. Allerdings erwies sich dies nicht mehr signifikant in der multivariaten Analyse (89).

Postoperativer Verlauf

In unserer Studie ließ sich kein Zusammenhang feststellen zwischen einem positiven Resektionsrand (R1) und dem Auftreten einer AI. Anzumerken wäre hier, dass nur ein einziger Patient gleichzeitig eine AI und einen positiven Resektionsrand aufwies. In der Literatur war bezüglich des Resektionsrandes kein Vergleichsmaterial zu finden. Dies lässt sich eventuell dadurch erklären, dass einige Studien, wie z.B. Shin et al., Patienten mit einem positiven Resektionsrand von der Studienpopulation ausschlossen, da diese für sie nicht mehr als kurativ behandelte Patienten galten (86). Obwohl sich in unserer Studie zwar nur für das Ösophaguskarzinom richtungsweisende Ergebnisse ergeben haben, scheint ein negativer Resektionsrand für das Auftreten einer AI von nicht unerheblicher Bedeutung zu sein.

In unserer Studie zeigte sich insgesamt bei den Patienten nach einer Gastrektomie in 38 % der Fälle eine postoperative Komplikation. Dabei handelte es sich in 15 % der Fälle um eine AI. Bei Betrachtung des Gesamtkollektivs präsentierte sich die Wundheilungsstörung mit 9 % als die häufigste postoperative Komplikation, gefolgt von der Pneumonie (5 %) und der AI (4 %). Zwei oder mehr Komplikationen lagen in 4 % der Fälle vor. Die Akquirierung der Daten für eine Betrachtung des kausalen Zusammenhangs zwischen einer AI und weiteren postoperativen Komplikationen hatten wir auch hier im Vorfeld leider nicht in unsere Überlegungen mit einbezogen. Hier sei verwiesen auf den oben bereits geschilderten Literaturverweis.

Es ließ sich keinen Zusammenhang erkennen zwischen dem Ereignis einer AI und einer neoadjuvant erhaltenen Radio- und/oder Chemotherapie. Die retrospektive Studie von Deguchi et al. mit über 1600 Patienten untersuchte diese Korrelation ebenfalls und kam auch zu dem Ergebnis, dass eine neoadjuvante Chemotherapie keine Auswirkung auf das Insuffizienzaufkommen bei den Patienten hat (82). Andere Studien wiederum wie z.B. Tu et al. schlossen Patienten mit einer neoadjuvanten Chemotherapie von vornherein aus ihrem Patientenpool aus, während sie die postoperativen Komplikationen nach einer laparoskopischen bzw. laparotomischen Gastrektomie auswerteten (88). Sie scheinen also zumindest einen Zusammenhang vermutet zu haben.

Abschließend ist wichtig zu betonen, dass es ungeachtet des individuellen Risikos der Patienten von großer Bedeutung ist, eine erhöhte Aufmerksamkeit auf Anzeichen für das Auftreten einer AI zu setzen, damit möglichst schnell gehandelt werden kann (49). So lässt sich zumindest die mit der AI assoziierte Mortalität senken, auch wenn die damit verbundene Morbidität weiterhin nicht unerheblich bleibt (55).

5.2.2 Postoperativer Verlauf der Entzündungswerte

In unserem Patientenkollektiv bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Verlauf der postoperativen Entzündungswerte und dem Auftreten einer AI. So zeigten die Patienten, bei denen eine AI aufgetreten war, im postoperativen Verlauf über 14 Tage, durchweg signifikant höhere mediane CRP- und Leukozyten-Werte.

Der Grund für die eindeutig höheren Entzündungswerte in der Gruppe der Patienten, die eine AI entwickelten, lies sich aus unserem Modell nicht eindeutig entnehmen. Hierbei lassen sich drei Hypothesen aufstellen: Erstens besteht die Möglichkeit, dass sich die überwiegende Mehrheit der AI innerhalb der ersten 14 POD ereignet haben (70 % der Ösophaguskarzinompatienten und 79 % der Magenkarzinompatienten) und diese Ereignisse, die von einer starken Inflammation begleitet sind, den Mittelwert dieser Patientengruppe erhöht haben. Zweitens besteht die Möglichkeit, dass die Patienten mit einer AI zusätzlich bereits vor AI-Diagnose erhöhte Inflammationsparameter aufwiesen und diese das Auftreten einer AI negativ beeinflusst haben könnten. Diesen Zusammenhang konnten wir jedoch leider aufgrund unserer im Vorfeld der Analyse erhobenen Daten nicht rückwirkend bestimmen. Drittens wäre es möglich, dass ein Wiederanstieg oder Nicht-Abfall der Entzündungsparameter eine sich anbahnende AI frühzeitig anzeigen könnte. Sollte dies der Fall sein, läge hier eine Möglichkeit das Auftreten einer AI frühzeitig vermehrt in Betracht zu ziehen und entsprechend weitere Diagnostik durchzuführen.

Zur Beantwortung der o.g. Fragestellung, ergibt sich aus der Auswertung unserer Daten beider Patientengruppen zunächst allgemein, dass hierfür das CRP im Vergleich zu den Leukozyten der bessere Marker sein müsste, da dieser im gesamten postoperativen Verlauf einen kontinuierlichen Abfall verzeichnen lässt. Die Leukozytenzahl hingegen durchläuft im postoperativen Verlauf einen erneuten Anstieg nach dem 4. POD. Dieser Anstieg könnte somit als ein falsch positives Zeichen gedeutet werden. Dementsprechend richtet sich unsere Aufmerksamkeit also auf das gemessene CRP.

Ösophaguskarzinom

Der von uns betrachtete 14 tägige postoperative Verlauf des CRP war von einem signifikant erhöhten Mittelwert in der Gruppe der Patienten mit einer AI gekennzeichnet im Vergleich zur Gruppe ohne eine AI ($p < 0,01$).

Bei Betrachtung der CRP-Werte der Patienten mit einer AI kurz vor dem Ereignis der AI zeigte sich Folgendes: Zwei Tage vor dem Ereignis lag das mediane CRP bei 142 mg/L und stieg einen Tag vor der AI auf einen Wert von 145 mg/L an. Somit kann man hier nicht von einem erkennbaren Anstieg des CRPs im Vorfeld einer AI sprechen. Der weitere Verlauf nach der AI zeigt zunächst einen Anstieg auf einen Höchstwert von 186 mg/L, gefolgt von einem Abfall auf 156 mg/L.

In einer prospektiven Studie analysierten Veeramootoo et al. den diagnostischen Wert von CRP, Leukozyten und der Routine-KM-Untersuchung zur Früherkennung einer AI nach einer Ösophagektomie. Hierbei stellten sie die Überlegenheit des CRPs im Vergleich zur Routineuntersuchung heraus: In ihrer Analyse erreichte die Höhe des CRP am 5. POD in der Vorhersage einer AI einen positiv prädiktiven Wert von 86 % und die am 5. POD durchgeführte Routineuntersuchung einen positiv prädiktiven Wert von 64 % (90).

In unseren Ergebnissen war zwar auch der signifikant höhere mediane CRP-Wert über den gesamten 14 tägigen postoperativen Verlauf zu erkennen, jedoch ist zu dessen Interpretation die gleichzeitige Heranziehung der zeitlichen Verteilung der AI-Ereignisse von großer Wichtigkeit. Wie man in unseren Abbildungen im Ergebnisteil erkennen kann, liegt hierbei eine große zeitliche Varianz vor. Eine einfache Betrachtung des CRP-Wertes an einem festgelegten postoperativen Tag würde eine vermutlich ebenso geringe Sensitivität die Routine-KM-Untersuchung (siehe nächstes Kapitel) ergeben, da die Ereigniszeitpunkte viel zu variabel verteilt sind. Die Ergebnisse von Veeramootoo et al. könnten also dadurch anzuzweifeln sein, dass sie die Zeitpunkte des AI-Auftretens nicht darlegen und nicht in ihre Analyse mit einbeziehen. Somit ist zu vermuten, dass, in der Kohorte von Veeramootoo et al. und der unsrigen, der mediane erhöhte CRP-Wert der AI-Gruppe durch bereits

aufgetretene AI angehoben worden ist und sich deswegen ein signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe ergeben hat.

Deitmar et al. nahmen sich in ihrer Studie mit Ösophaguskarzinompatienten einen errechneten Cut-off der Entzündungswerte zur Hilfe, welchen sie durch eine schrittweise Regressionsanalyse aus den Leukozyten- und CRP-Werten der Gruppen mit und ohne AI ermittelten und anhand dessen eine bestmögliche Separation der beiden Gruppen möglich war. Ausgehend von diesen beiden Grenzwerten konnten sie zeigen, dass Patienten, die eine AI entwickelten, bereits drei Tage vor der AI mit ihren Leukozyten- und CRP-Werten oberhalb des jeweils errechneten Cut-offs lagen und die beiden Werte kontinuierlich bis zum Tag der AI anstiegen. Da allerdings durch die bei allen Patienten postoperativ erhöhten Entzündungswerte eine signifikante Unterscheidung der Gruppen mit und ohne AI anhand des Cut-offs erst ab dem 5. POD möglich war, schlossen sie in die Analyse der Entzündungswerte nur diese Patienten mit ein, die nach dem 5. POD eine AI entwickelten. Hierbei stellten sie vor allem das CRP als einen geeigneten Parameter zur frühzeitigen Diagnostik einer AI heraus: In ihrer Analyse ergab sich eine 80 %ige Sensitivität zur Entdeckung einer AI durch die Bestimmung des CRP, welches bereits drei Tage vor der AI im Mittel und Median oberhalb des errechneten Cut-offs von 135 mg/L lag. Somit schlussfolgerten sie, dass das CRP ein zuverlässiger und sensitiver Screening-Parameter ist, der routinemäßig im postoperativen Verlauf bestimmt werden sollte (91). In der Anwendung des Cut-offs von Deitmar et al. auf die von uns akquirierten CRP-Werte zwei Tage vor dem AI-Ereignis ergibt eine Sensitivität von nur 43 %. Es lag bei 15 Patienten ein CRP >135 mg/L vor, bei 20 Patienten ein CRP <135 mg/L und bei 14 Patienten war ein CRP für diesen Zeitpunkt nicht zu ermitteln. Da der von uns überprüfte Zeitpunkt mit nur zwei statt drei Tagen vor der AI in der Prognosewahrscheinlichkeit eigentlich noch höher liegen sollte, scheint dieses Modell nicht übertragbar zu sein.

Die von Aiolfi et al. veröffentlichte Metaanalyse mit fünf eingeschlossenen Studien, beschäftigte sich ebenfalls mit der Verwendung des postoperativen CRPs in der Früherkennung einer AI. Sie ermittelten gepoolte CRP Cut-off-Werte für den 3. und 5. POD. Diese lagen für den 3. POD bei 176 mg/L und für den 5. POD bei 132 mg/L. Anders als Deitmar et al. schlugen sie jedoch vor, die Patienten, deren CRP-Werte unterhalb des Cut-offs lagen, aus der Hochrisikogruppe für eine AI auszuschließen, vorausgesetzt es lagen übereinstimmende klinische und radiologische Ergebnisse vor. Zu diesem Ergebnis kamen sie, nachdem sie die Likelihood-Ratio (LR) betrachteten und sich diese für den Ausschluss einer AI (LR-0,195) als deutlich besser herausstellte als für die Diagnose einer AI (LR+2,22). Folglich bezifferten sie das Risiko eines Patienten trotz eines CRP-Wertes unterhalb des Cut-offs, eine AI zu entwickeln, mit 2 %. Diese Zahl ergab sich aus dem in ihrer Metaanalyse ermittelten AI-Risiko von 11 % und der negativen LR (-0,195) des Cut-off-Tests am 5. POD. Diese so ermittelten Niedrigrisiko-Patienten könnten somit dem „Enhanced Recovery after Surgery“ (ERAS) Programm zugeführt werden, welches mit einer reduzierten Morbidität, Mortalität und einem verkürzten Krankenhausaufenthalt assoziiert ist (92).

Ebenfalls in der kolorektalen Chirurgie wird die Rolle des CRPs in der Früherkennung einer AI diskutiert: Ein systematischer Review und eine Metaanalyse von Singh et al. zeigte unter Einbeziehung von sieben Studien ebenfalls, dass die errechneten CRP-Cut-off Werte der POD 3, 4 und 5 nützliche Parameter sind, um sie als negativ prädiktiven Test zur frühzeitigen Identifizierung von Niedrigrisiko-Patienten zu verwenden (93).

Die Ermittlung von Niedrigrisiko-Patienten könnte neben den oben genannten Vorteilen jedoch auch die Gefahr bergen, bei einigen Patienten zu früh das Risiko einer AI auszuschließen. Es lässt sich in unseren Ergebnissen zwar auch erkennen, dass das mediane CRP der Patienten ohne AI im postoperativen Verlauf deutlich niedriger ist als das der Patienten mit einer AI, jedoch kann man anhand der oft noch kurz vor dem Ereignis relativ niedrigen CRP-Werte erkennen, wie variabel der individuelle Verlauf des postoperativen CRPs ist und eine Vorhersage eine große Zufallswahrscheinlichkeit birgt. So lässt sich konkret bei Verwendung der von Deitmar et al. bzw. Aiolfi et al. vorgeschlagenen CRP-Cut-offs von 135 bzw. 132 mg/L darlegen, dass 20 Patienten (von 35 Patienten mit vollständigen Daten) zwei Tage vor der sich ereignenden AI unterhalb des Cut-offs von 135 bzw. 132 mg/L lagen. Sie wären somit, auch wenn der Cut-off so kurzfristig vor dem AI-Ereignis analysiert worden wäre, der Gruppe der „Niedrigrisikopatienten“ zugeteilt worden und man hätte

ihnen eventuell keine gesteigerte Aufmerksamkeit für das Auftreten einer AI zuteil werden lassen, was fatal Folgen gehabt haben könnte.

Magenkarzinom

Der von uns betrachtete 14 tägige postoperative Verlauf des CRP war von einem signifikant erhöhten Mittelwert in der Gruppe der Patienten mit einer AI gekennzeichnet im Vergleich zur Gruppe ohne eine AI ($p < 0,01$).

Bei Betrachtung der CRP-Werte der Patienten mit einer AI kurz vor dem Ereignis der AI zeigte sich Folgendes: Zwei Tage vor dem Ereignis lag das mediane CRP bei 192 mg/L und stieg einen Tag vor der AI auf einen Wert von 217 mg/L an. Somit lag hier mit einem Plus von 25 mg/L ein erkennbarer Anstieg des CRP vor dem Ereignis der AI vor. Der weitere Verlauf nach der AI zeigte einen weiteren Anstieg des medianen CRP von 244 mg/L auf 260 mg/L.

Csendes et al. legten in ihrer prospektiven Studie von 36 gastrektomierten Patienten mit einem komplikationslosen postoperativen Verlauf die Entwicklung des CRP-Wertes innerhalb der ersten 5 POD dar. Hier konnten sie zeigen, dass das CRP am 3. POD seinen durchschnittlichen Höchstwert von 145 mg/L (± 45 mg/L) erreichte und am 5. POD wieder auf einen ähnlichen Wert wie am 1. POD abfiel (1. POD 96 mg/L vs. 5. POD 104 mg/L). So schlugen sie vor, auf eine abweichende Entwicklung zu achten und somit postoperative Komplikationen frühzeitig durch weitere Diagnostik auszuschließen. (94)

Da sich keine vergleichbaren Studien zu den oben beim Ösophaguskarzinom angeführten finden ließen, sei auf die Ähnlichkeit und näherungsweise Übertragbarkeit der Mechanismen der Entwicklung einer AI nach chirurgischen Eingriffen im (oberen) Gastrointestinaltrakt hingewiesen. Den oben angeführten CRP-Cut-off von 135 bzw. 132 mg/L übertragen auf die CRP-Werte, die wir bei den Magenkarzinompatienten zwei Tage vor einer AI verzeichneten, zeigte, dass auch hier die Mehrzahl der Patienten trotz kurz bevorstehender AI der Niedrigrisiko-Gruppe zugeführt worden wären und wahrscheinlich mehr Schaden als Nutzen von diesem angewendeten Cut-off davongetragen hätten. Von 11 vorliegenden CRP-Werten zwei Tage vor der AI lagen 6 unterhalb des Cut-offs und 5 darüber.

Ösophagus- und Magenkarzinom

Noble und Underwood entwickelten auf der Basis von postoperativen Laborwerten (CRP, Leukozytenzahl und Albumin) ein Prognosemodell, welches sich durch seine hohe Sensitivität in der Vorhersage von AI auszeichnete. Der sogenannte „NUn score“ wurde erstellt, indem sie den Log-Likelihood-Ratio-Test der o.g. postoperativen Laborwerte von 187 Patienten am 4. POD durchführten ($\text{NUn score} = 11,3894 + (0,005 \times \text{CRP}) + (0,186 \times \text{Leukozytenzahl}) - (0,174 \times \text{Albumin})$). Anschließend legten sie einen Cut-off von >10 fest, mit dem sie eine Sensitivität von 95 % und eine Spezifität von 49 % erreichten. In einer prospektiven Validationskohorte von 39 Patienten testeten sie den „NUn score“ und erreichten eine Sensitivität von 100 % und eine Spezifität von 57 % (78).

Diesen oben beschriebenen „NUn score“ konnten Findlay et al. in ihrer retrospektiven Studie nicht validieren. Die überprüften die Laborwerte des 4. POD von 248 Patienten, wobei 16 dieser Patienten eine AI aufwiesen. Dabei erreichten sie für den Cut-off von >10 eine Sensitivität von 0 %. Somit wurden 0 von 16 AI durch den „NUn score“ korrekt vorhergesagt. Hinzuweisen ist in diesem Zusammenhang allerdings darauf, dass aus labortechnischen Gründen die in die Gleichung eingefügten CRP-Werte 156 mg/L nicht überstiegen. Angeglichen an diese Umstände gelang es ihnen aber bei einem Cut-off von $>7,65$ eine Sensitivität von 93 % und eine Spezifität von 21,6 % zu erreichen (95).

Auch Paireder et al. konnten die von Noble et al. beschriebene hohe Sensitivität des „NUn scores“ nicht bestätigen. Sie testeten den „NUn score“ an 258 Patienten, von denen 32 (12 %) eine AI entwickelten. Bei einem Cut-off von 10 erreichten sie eine Sensitivität von 45 %, eine Spezifität von 74 %, einen positiv prädiktiven Wert von 19 % und einen negativ prädiktiven Wert von 91 %. Bei Verwendung des Cut-offs von 7,6, wie er von Findlay et al. beschrieben wurde, erreichten sie eine

Sensitivität von 94 %, jedoch sank die Spezifität auf 5 %. Der positiv prädiktive Wert lag bei 12 % und der negativ prädiktive Wert bei 94 %. Die zusätzlich berechnete ROC-Kurve („Receiver Operating Characteristic“) zeigte allerdings eine AUC („Area Under the Curve“) von 0,59. Da dies sehr nah an der mit 0,5 höchsten Zufallswahrscheinlichkeit liegt, „gleichet das Modell des „NUn scores“ einem Münzwurf“ (96).

5.2.3 Diagnostik

5.2.3.1 Routine-KM-Untersuchung

Zur Diagnostik und Früherkennung der AI im oberen Gastrointestinaltrakt existieren bisher noch keine allgemeingültigen Leitlinien. Das Ziel einer solchen Früherkennung ist es, die AI aufzudecken, bevor sie Symptome und somit Komplikationen verursacht. Bestehende Möglichkeiten zur Überprüfung der Intaktheit der Anastomose sind: der Röntgen-Kontrastmittel-Breischluck (KM-Breischluck), die CT, die Endoskopie, die Methylen-Blau-Gabe über die Magensonde und die Sonografie (46). Die Indikation für eine solche Diagnostik stellt bisher entweder die richtungsweisende Klinik dar oder der Hinweis auf eine AI aus der in einigen Kliniken angewendeten Routinekontrolle der Anastomose. Diese wird innerhalb eines festgelegten Zeitintervalls postoperativ mittels eines KM-Breischlucks durchgeführt wird. Ob die Routinekontrolle einen wichtigen Beitrag zur Früherkennung leistet oder ob sie eher eine zusätzliche unnötige Belastung für die Patienten darstellt, wird momentan kritisch hinterfragt und analysiert (46).

Kanjai et al. veröffentlichten 2015 ihre Studie zum Verfahren der intraoperativen Insuffizienz-Testung und beschrieben eine Rate von 3 %, bei denen eine bereits intraoperativ bestehende AI erkannt und behoben werden konnte. Die Insuffizienzen, die später auftreten und sich aufgrund von anderen Faktoren und Risikokonstellationen ereignen, können durch dieses Verfahren natürlich nicht verhindert werden (97). Auch in unserer Klinik wurde bereits intraoperativ eine Testung der Anastomose vorgenommen. Dies geschah mittels einer Luftdichtigkeitsprüfung. Diese dort schon behobenen AI gingen jedoch nicht in unsere Analyse mit ein.

In unserer Klinik wurde die Routinekontrolle mittels eines KM-Breischlucks am 5. POD durchgeführt bzw. bevor die Nasensonde entfernt und mit der Wiederaufnahme der oralen Ernährung begonnen wurde. Neuere Leitlinien der internationalen „Enhanced Recovery After Surgery“ Gesellschaft (ERAS) allerdings befürworten den Beginn der oralen Nahrungszufuhr schon ab dem 1. POD, wobei der Evidenzgrad mit „moderat“ eingestuft wird und der Empfehlungsgrad als „schwach“ bezeichnet wird. Betont wird allerdings auch, dass dies natürlich abhängig von der individuellen Verfassung und in Abstimmung mit dem Patienten erfolgen sollte (98). Uneinigkeit und Unklarheit bezüglich des Themas der Routinekontrolle herrscht schon seit einiger Zeit, wie der 2001 verfasste systematischer Review von Bruce et al. zeigte: Einigkeit besteht, weder bezüglich der Klassifikation der AI noch bezüglich des besten Zeitpunktes der Durchführung einer routinemäßigen Insuffizienzkontrolle noch zu ihrer Sinnhaftigkeit überhaupt. (99) Das Verfahren gilt aber dennoch als gut durchführbar, sicher und schnell, vor allem wenn die Kontrastmittelgabe über die liegende naso-gastrale Sonde erfolgen kann (100).

Ösophaguskarzinom

Die Ergebnisse, die wir zur Evaluation des Verfahrens der Routinekontrolle erzielten, waren alles andere als vielversprechend: Die Sensitivität belief sich auf nur 16 % und der negativ prädiktive Wert auf 89 %. In der Interpretation bedeutet dies, dass also nur 16 % derjenigen, die postoperativ eine AI entwickelten, durch die Routinekontrolle erkannt wurden. Hier liegen nun primär zwei denkbare Ursachen vor: Erstens besteht die Möglichkeit, dass das Verfahren des Röntgen-Breischlucks selbst eine geringe Sensitivität besitzt und vor allem kleine AI mit diesem Verfahren nicht detektiert werden können. Zweitens liegt, wie oben beschrieben, eine große zeitliche Spannbreite vor, in welcher sich die AI ereignen haben. Die Chance, an einem festgelegten POD ohne weitere klinische Anhaltspunkte

eine AI in der Routinekontrolle vorzufinden, ist dementsprechend gering. In unserem Patientenkollektiv sieht man relativ deutlich, dass sich ein Großteil der AI erst nach einer negativen Routinekontrolle am 5.POD ereignet hat (Median: 9.POD).

Strauss et al. führten eine prospektive Studie mit knapp 100 Patienten nach einer Ivor-Lewis-Ösophagektomie durch, in der sie zur Routinekontrolle am 7. POD jeweils einen KM-Breischluck und eine CT mit oralem Kontrastmittel von den Patienten begutachteten und verglichen. Sie kamen dabei zu dem Ergebnis, dass die CT mit einer Sensitivität von 54,5 % und einem negativ prädiktiven Wert von 94,3 % ein im Vergleich zum Breischluck ein sensitiveres Verfahren zur Insuffizienzdiagnostik darstellt, da dies nur eine Sensitivität von 45,5 % und einen negativ prädiktiven Wert von 93,3 % zeigte. Wertete man in der CT noch das zusätzliche Vorhandensein von mediastinaler Luft mit aus, so erhöhte sich die Sensitivität sogar auf 72,7 % und der negativ prädiktive Wert auf 95,8 % (50). Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Upponi et al. in ihrer Studie an ca. 50 Ösophagektomierten Patienten, bei denen im Vergleich eine CT mit oralem KM und ein KM-Breischluck (KM-Fluoroskopie) routinemäßig zwischen dem 6. und 8. POD durchgeführt wurde. Die CT schnitt auch hier in der Sensitivität und im negativ prädiktiven Wert besser ab als die Fluoroskopie (Sensitivität: 100 % vs. 67 % bzw. Negativ prädiktiver Wert: 100 % vs. 96 %) (101). Cools-Lartigue et al. bezeichneten den KM-Breischluck in Folge ihrer Studienergebnisse (Sensitivität 46 % und negativ prädiktiver Wert 94 %) ebenfalls als eine „nicht effektive Screening-Methode“ für Patienten nach einer Ösophagektomie (47). Ebenso scheint eine Routine-Endoskopie auch keine gewinnbringende Methode zu sein, da laut einer Studie von Schaible et al. weder ein Großteil der in der Endoskopie ausgemachten Pathologien sich als AI herausstellten noch eine negative Endoskopie eine spätere AI ausschließen konnte (102). Honing et al. stellten ebenfalls die Rolle der Routine-KM-Untersuchung als Screening-Methode in Frage und betonten die Bedeutung von Laborparametern als Indikator für weitere Diagnostik. Diese Laborparameter setzten sich bei ihnen aus einer Leukozytose ($>20 \times 10^9/\text{ml}$), Fieber ($>39^\circ\text{C}$) und einer Sepsis zusammen (103). Trotz dieser eher gegen die Routinekontrolle sprechende Datenlage führen viele Zentren die Routinediagnostik durch, um die Integrität der Anastomose zu überprüfen, bevor der Patient die orale Ernährung wiederaufnimmt. Auch in der Zusammenkunft der „German Advanced Surgical Treatment Study Group“ (GAST) 2011, konnte kein Konsens darüber erreicht werden, ob eine Routineuntersuchung durchgeführt werden sollte oder nicht. Hierbei stimmten 56 % gegen die Durchführung, 33 % dafür und 11 % enthielten sich (102).

In unserer Studie führten wir bei den Ösophaguskarzinompatienten insgesamt 284 Routinekontrollen durch und entdeckten dabei 6 AI. Diese 6 in der Routinekontrolle entdeckten AI stellten bei insgesamt 49 aufgetretenen AI einen Anteil von 12 % dar. Der Großteil der AI ereignete sich zeitlich betrachtet nach der Routinekontrolle: Folglich lag bei 31 Patienten (63 %) eine späte AI vor und bei 12 Patienten (25 %) eine frühe AI. Das „Best Evidence Topic“ (BET) zur Routine-Untersuchung nach Ösophagusresektionen von Jones et al. wiederum fast zusammen, dass sich ein Großteil der AI schon VOR der Durchführung der Routinekontrolle entwickelt (104). Schlussfolgernd lässt sich zumindest zusammenfassen, dass sich die überwiegende Mehrheit der AI zumindest nicht zum Zeitpunkt der Routinekontrolle ereignet.

Magenkarzinom

Bei den Magenkarzinompatienten belief sich die Sensitivität für das Verfahren der Routinedarstellung auf 50 % und der negativ prädiktive Wert auf 98 %. So wurde also die Hälfte der AI in der Routinedarstellung erkannt. Folglich wurde bei diesen Patienten also die Routinekontrolle zum richtigen Zeitpunkt durchgeführt. Obwohl der Median des AI-Auftretens unter den Magenkarzinompatienten der 6. POD ist und die Routinekontrolle in unserer Klinik am 5. POD durchgeführt wird, ist die Sensitivität des Verfahrens trotzdem so gering. Dies lässt nun, wie oben bereits beschrieben, einerseits die Hypothese zu, dass die KM-Darstellung selbst nur eine geringe Sensitivität aufweist und andererseits vor allem auch, dass auch hier die Spannbreite der AI-Ereigniszeitpunkte zu groß war.

Eine vergleichbare japanische Studie mit gastrektomierten Patienten kam zu übereinstimmenden Ergebnissen: Tonouchi et al. berichteten von einer Sensitivität von 53 % bezüglich der

Routinekontrolle, obwohl sie sogar in einigen Fällen bis zu 3 Routineuntersuchungen durchführten. Entsprechend der geringen Sensitivität mussten also einige falsch negative Ergebnisse entweder durch eine plötzliche klinische Verschlechterung des Patienten oder durch zusätzliche bildgebende Untersuchungsmethoden relativiert werden (105). Vor allem die falsch negativen Ergebnisse sind hinderlich für eine schnelle und sichere Detektion der AI, da man sich auf das primäre Ergebnis stützt und somit eine weitere Fokussuche nicht verfolgt wird, die allerdings ins einigen Fällen unbedingt notwendig wäre (106). Einen großen Anteil am Diskussionsthema „Routinekontrolle“ hat die Frage, am wievielten postoperativen Tag sie durchgeführt werden sollte. Hier gilt es den Tag auszumachen, an dem eine möglichst große Anzahl an AI erkannt werden kann. Somit sind die Ansprüche an eine adäquate Routinekontrolle folgende: Sie sollte einerseits AI entdecken, bevor sie Komplikationen bereiten und andererseits aber nicht zu früh eine mögliche AI ausschließen, da sich diese auch noch nach mehreren Wochen ereignen kann (106).

Lamb et al. zielten in ihrer prospektiven Studie mit 76 gastrektomierten Patienten darauf ab, herauszufinden zu welchem Zeitpunkt die Durchführung der Routinekontrolle am sinnvollsten sei. Dazu führten sie bei allen Patienten jeweils am 5. und am 9. POD einen KM-Breischluck durch. Im Ergebnis ließ sich folgendes erkennen: Insgesamt ereignete sich bei 8 Patienten (11 %) eine klinisch auffällige AI und bei 5 Patienten (8 %) war die AI klinisch stumm. Die 5 klinisch stummen AI wurden (wie auch bei uns) durch die Routinekontrolle entdeckt. Es handelte sich um zwei am 5. POD und drei am 9. POD entdeckte AI. Von den 8 klinisch auffälligen AI entwickelten sich fast alle (7/8) vor dem 5. POD bzw. vor der ersten Routinekontrolle und nur 1 Patient wurde auffällig mit einer späten AI am 27. POD. Aus ihren Ergebnissen schlussfolgernd sehen sie keine weitere Verwendung der Routinekontrolle in der Klinik (106). Die gleiche Konsequenz zogen Igor et al. aus ihren retrospektiv analysierten Daten von 99 Patienten, bei denen am 6. +/- 1 POD eine Routineuntersuchung durchgeführt wurde. Vier dieser 99 Patienten entwickelten eine AI, welche sich durch klinische Zeichen bemerkbar machte und so eine Notfall-KM-Untersuchung erforderlich machte. (107) In unserer Studie wurde, in 3 von 327 bei den Magenkarzinompatienten durchgeführten Routinekontrollen eine AI entdeckt. Dies macht bei 14 aufgetretenen AI also einen Anteil von 21 % aus, der frühzeitig durch diese Kontrolluntersuchung erkannt wurde. Anders als in den beiden oben angeführten Studien zeigte sich die Hälfte unserer Patienten (50 %) zeitlich betrachtet erst nach der Routineuntersuchung symptomatisch und zwar obwohl die vorangegangene KM-Darstellung unauffällig war. Bei einem kleineren Teil der Patienten fand das AI-Ereignis schon vor der Routineuntersuchung statt. Dieser Anteil entspricht mit 4 von 14 Patienten 29 %. Diese Ereignisse zeigen einmal mehr wie unterschiedlich die Ereigniszeitpunkte einer AI sein können und folglich kein typischer Zeitraum identifiziert werden kann, in welchem es sinnvoll wäre, ohne einen klinischen Verdacht eine KM-Untersuchung durchzuführen.

Ösophagus- und Magenkarzinom

Jones et al. berichten in ihrem BET zur Routine-KM-Untersuchung nach Ösophagektomien, dass in drei ihrer fünf beurteilten Studien über 70 % der AI durch suspekta klinische Symptome auffällig geworden waren (104). Auch in unserem Patientenkollektiv präsentierten sich die meisten AI durch klinische Symptome. Nur ein kleiner Teil zeigte (noch) keine klinischen Symptome und konnte rechtzeitig durch die Routine-KM-Untersuchung diagnostiziert werden. Dies entsprach bei unseren Ösophaguskarzinompatienten einem Anteil von 10 % (5 Patienten) und bei unseren Magenkarzinompatienten 21 % (3 Patienten).

Diesbezüglich lässt sich auf der einen Seite die These formulieren, dass alle mit einer klinisch stummen AI frühzeitig durch die Routinekontrolle entdeckt und folglich sogleich entsprechend behandelt werden konnten. Auf der anderen Seite könnte es sein, dass die klinisch stummen AI gar keine Therapie benötigt hätten, so argumentieren zumindest Lamb et al.: Sie berichteten in ihrer Studie zur Routine-KM-Untersuchung nach totaler Gastrektomie von 5 Patienten mit subklinischen Symptomen, bei denen zwar in der Routinekontrolle eine AI festgestellt wurde, jedoch keiner von ihnen im weiteren Verlauf klinisch auffällig wurde und somit eine Behandlung der AI benötigt hätte (106). Cools-Lartigue et al. berichteten Ähnliches in ihrer Studie zur Routine-KM-Untersuchung nach

Ösophagektomien: In ihrer Studie wurden 5 % der Patienten in der Routinekontrolle positiv auf eine AI getestet. Von diesen 5 % bezeichneten sie 30 % als sogenannte klinische Pseudo-Insuffizienzen, welche durch die zusätzlich durchgeführte Diagnostik nicht bestätigt werden konnte und welche sich auch nicht im weiteren Verlauf durch klinische Symptome präsentierten und somit nicht behandlungsbedürftig waren (47).

Diese Argumentation lässt sich durch unsere Daten nicht bestätigen:

Von den fünf Ösophaguskarzinompatienten mit einer asymptomatischen AI musste nur ein einziger Patient nicht endoskopisch oder invasiv therapiert werden und konnte konservativ durch den Einsatz einer Trilumensonde behandelt werden. Bei den vier weiteren Patienten musste in zwei Fällen eine Stentapplikation stattfinden, in einem weiteren Fall wurde die Stentapplikation durch eine EndoVAC-Therapie ergänzt und im letzten Fall war bei schwerer begleitender Sepsis eine Revision notwendig. Folglich benötigten 80 % der asymptomatischen Ösophaguskarzinompatienten mehr als eine konservative Therapie.

Von den drei Magenkarzinompatienten mit einer asymptomatischen AI mussten zwei endoskopisch per Stentapplikation behandelt werden und ein weiterer benötigte eine Revision. Somit war bei 100% der asymptomatischen Magenkarzinompatienten eine Therapie der AI notwendig.

5.2.3.2 Diagnostik bei (klinischem) Verdacht

Da wir also, wie oben erwähnt, bei dem Großteil unserer Patienten durch klinische Symptome auf eine mögliche AI aufmerksam wurden, veranlassten wir bei diesen Patienten sofort eine entsprechende weitere Diagnostik. Diese bestand entweder aus einer CT, einem KM-Breischluck, einer Endoskopie oder einer Methylenblau-Gabe über die Magensonde.

Ösophaguskarzinom

Bei den Ösophaguskarzinompatienten verteilten sich die Häufigkeiten der weiteren Diagnostikmethoden wie folgt: am häufigsten wurde die CT verwendet (41 %), gefolgt von der Endoskopie (16 %), der auffälligen Klinik (14 %), dem KM-Breischluck (12 %), der Methylenblau-Gabe (8 %) und der Routine-KM-Untersuchung (8 %). So lässt sich zusammenfassend vor allem die Bedeutung der CT in der Insuffizienzdiagnostik in unserer Klinik herausstellen.

Strauss et al. verglichen in ihrer prospektiven Studie mit 97 ösophagektomierten Patienten die konventionelle Röntgen-KM-Darstellung und die Multidetektor-CT (MDCT), wobei sie beide Untersuchungen jeweils mit wasserlöslichem KM nacheinander am 7. POD durchführten. Als Diagnosekriterium galt bei beiden Methoden der Austritt von KM aus der Anastomose. In der MDCT-Untersuchung wurde zusätzlich auf freie mediastinale freie Luft geachtet. Dies allein galt allerdings als noch kein sicheres Zeichen einer AI. Falls mit keiner der beiden Methoden ein eindeutiges Ergebnis erzielt werden konnte, verwendeten sie zusätzlich die Endoskopie, welche sie als für diesen Fall sehr empfehlenswert bezeichneten, da dieses Verfahren eine hohe Sensitivität und Spezifität aufweisen würde. Sie bezogen die Endoskopie allerdings nicht mit in ihren Vergleich ein. Letztendlich kamen sie zu dem Ergebnis, dass die CT eine höhere Sensitivität und einen besseren negativen prädiktiven Wert als die Röntgen-KM-Untersuchung erzielte und zusätzlich von den Patienten als angenehmere Untersuchungsmethode klassifiziert wurde (50). Generell ist zu betonen, dass im Zuge aller Untersuchungen mit oralem KM besonders darauf zu achten ist, dass das Interponat prall mit KM ausgefüllt ist, da sonst die große Gefahr eines falsch negativen Testergebnisses besteht. Dies wäre wiederum mit fatalen Folgen für den Patienten verknüpft, da eine mögliche AI nicht bzw. nicht früh genug erkannt wird (108).

Ein dem von Strauss et al. sehr ähnliches Studiendesign verwendeten Upponi et al., bei dem sie eine Röntgen-KM-Untersuchung und eine MDCT zwischen dem 6. und 8. POD durchführten und verglichen. Sie kamen ebenfalls zu dem Ergebnis, dass die MDCT eine sehr sensitive Methode zur Diagnostik einer AI darstellte, die Röntgen-KM-Untersuchung allerdings eine höhere Spezifität als die

MDCT aufwies. So schlugen sie vor, zur Detektion einer Insuffizienz zuerst die MDCT zu verwenden und bei unklaren Befunden die Röntgen-KM-Untersuchung anzuschließen (101).

Zusätzlich stellten Honing et al. in ihrer retrospektiven Studie zu KM-Untersuchungen nach einer Ösophagektomie heraus, dass die CT den Vorteil besitze, bei gleichzeitiger oraler und intravenöser Gabe von KM neben der AI noch einen vorhandenen Abszess aufzudecken oder auszuschließen (103).

Magenkarzinom

Die zur Detektion einer AI verwendeten Diagnostikmethoden verteilen sich bei den Magenkarzinompatienten wie folgt: Am häufigsten wurde eine AI mit Hilfe der CT entdeckt (50 %), am zweithäufigsten durch die Routine-KM-Untersuchung (21 %), des Weiteren zu 14 % durch die Klinik, zu jeweils 7 % durch den KM-Breischluck und die Methylenblau-Gabe und nie durch die Endoskopie.

In unserer Klinik teilen wir die Meinung von Hogan et al., dass im Falle eines klinischen Verdachts primär eine CT-Untersuchung mit der Applikation von oralem Kontrastmittel durchgeführt werden sollte, da hierbei gleichzeitig mit der Insuffizienz assoziierte Ereignisse wie ein intraabdominaler Abszess entdeckt werden können, sich diese Untersuchung auch mit kritisch kranken Patienten durchführen lässt und andere wichtige Differentialdiagnosen zur AI ebenso gut detektiert werden können (109).

Tonouchi et al. konnten anhand ihrer Studienergebnisse für gastrektomierte Patienten eine Röntgen-KM-Untersuchung nicht als alleiniges Diagnosewerkzeug für eine AI empfehlen, sondern verwiesen auf einen zusätzlichen Einsatz von Endoskopie oder einer KM-CT (105). Sowohl Strauss et al. als auch Upponi et al., Honing et al. und Lamb et al. betonten, dass die Untersuchungen generell erst durchgeführt werden sollten, sobald ein klinischer Verdacht besteht (50, 101, 103, 106). Lamb et al. wiesen zusätzlich darauf hin, dass falls im Falle eines klinischen Verdachts der AI-Nachweis in der radiologischen KM-Untersuchung ausbleiben sollte, zusätzlich eine Endoskopie durchgeführt werden sollte (106).

Schaible et al. beschreiben die Endoskopie als Methode der Wahl im Falle des Verdachts auf eine AI nach einer Ösophagektomie und berufen sich dabei auf die Empfehlung der „GAST“ (s.o.). Als Begründung wird hier angeführt, dass die Endoskopie dem Untersucher eine sehr gute Sicht auf die Anastomose ermöglicht und, anders als der KM-Breischluck oder die CT, Minderperfusionen und Nekrosen in der Anastomosenregion erkennen lässt (102). Ein weiterer Vorteil der Endoskopie ist zusätzlich, dass im Falle einer AI, diese direkt behandelt und beispielsweise mit einem Stent versorgt werden kann (102). Zusätzlich ist die Größe und Ausdehnung der AI endoskopisch sehr genau zu beurteilen und es können der Inflamationsgrad oder mögliche Abszendierungen im umgebenden Gewebe quanti- und qualifiziert werden. Außerdem kann die Position von liegenden Drainagen erkennbar gemacht werden (110). Gerade das Vorhandensein von ausgedehnten Nekrosen ist für die anschließende Therapie von großer Bedeutung. Ist dies nämlich der Fall, so muss eine operative Revision erfolgen und eine weniger invasive Therapieoption kann nicht mehr gewählt werden (108). Dieser Zusammenhang wird im nächsten Kapitel weiter beleuchtet. Die Sicherheit der endoskopischen Diagnostikmethode ließ sich durch Studie von Schaible et al. und weiteren Autoren bestätigen (102, 110, 111). Die Sensitivität der Endoskopie hängt stark davon ab, ob eine einwandfreie Sicht auf die Anastomosenregion möglich ist. Einerseits ist hierfür die Erfahrung des Endoskopikers von entscheidender Bedeutung und andererseits muss die Region sauber bzw. im Vorfeld von Schleim frei gespült worden sein. Zusätzlich erschwert werden können die Bedingungen natürlich auch von Schleimhautfalten, die eine AI verdecken können (108). Dementsprechend schlagen Schubert et al. vor, die endoskopische Diagnostik bei Bedarf durch die KM-CT zu ergänzen, da so zusätzlich beurteilt werden kann, ob nicht drainierte Flüssigkeits-/ Luft- oder Kontrastmitteldepots vorliegen oder ob zeitgleich pulmonale Komplikationen bestehen wie z.B. Atelektasen, eine Bronchopneumonie oder ein ARDS (110).

Schlussendlich gibt es keine einstimmig befürwortete Diagnostikmethode für die Detektion einer AI, jedoch lässt sich sagen, dass die kontrastmittelgestützte CT-Untersuchung und der Einsatz der Video-

Endoskopie zwei vielversprechende Techniken sind. Um die jeweiligen Vorteile zu vereinen scheint es in der für das Patientenleben so entscheidenden Situation, gerechtfertigt zu sein, beide Untersuchungen durchzuführen, um möglichst sicher zu gehen, dass keine AI unentdeckt bleibt.

5.2.4 Management und Therapie

Ösophagus- und Magenkarzinom

Nach der Diagnostik einer AI sollte eine sofortige initiale Therapie eingeleitet werden, welche aus einer oralen Nahrungskarenz, einer breiten antibiotischen und ggf. antimykotischen Therapie, der Gabe von Protonenpumpeninhibitoren und der Platzierung einer nasogastralen Sonde besteht (112). Danach beruht die eigentliche Therapie der AI auf einer individuellen Abwägung der verschiedenen Interventionsoptionen je nach Zustand des umgebenden Gewebes, der klinischen Verfassung des Patienten und der Ausprägung der AI, um eine bestmögliche Versorgung sicherzustellen. Siewert et al. klassifizierten das Ausmaß der AI dadurch, dass sie beurteilten wie gut die AI drainiert bzw. drainierbar ist und ob eine Sepsis vorliegt bzw. wie ausgeprägt diese ist. Vor allem die adäquate Drainage der AI stellten sie als entscheidend heraus, da sich sonst eine ausgeprägte lokale Kontamination mit Intestinalinhalt ergibt, welche sich auf umliegende Bereiche wie z.B. das Mediastinum, die Pleura oder das Peritoneum ausbreiten und zu einer schweren lokalen Inflammation oder auch einer Sepsis führen kann. Auf Grundlage dessen stellten sie eine bis heute bewährte einfache klinische Einteilung der AI auf. Diese setzt sich aus drei Schweregraden zusammen, aus denen jeweils eine geeignete Therapieoption abzuleiten ist:

Der Schweregrad I zeichnet sich dadurch aus, dass die Insuffizienz gut drainiert ist und keine Sepsis vorliegt (113). In diesem Falle ist eine konservative Therapie zu erwägen, die hauptsächlich aus den oben bereits genannten initialen Maßnahmen besteht. Dabei muss der Patient allerdings selbst in einem guten klinischen Zustand sein und engmaschig kontrolliert werden, damit er im Falle einer Verschlechterung sofort entweder endoskopisch oder operativ behandelt werden kann (110, 112). In unserem Patientenkollektiv wurden vier (6 %) der 49 Patienten mit einem Ösophaguskarzinom konservativ behandelt und keiner der 15 Patienten mit einem Magenkarzinom. Bei allen konservativ behandelten Patienten heilte die Anastomose aus und bedurfte keiner weiteren Intervention.

Liegt nach der Klassifikation von Siewert et al. bei dem Patienten ein Schweregrad II vor, bedeutet dies, dass zwar die AI gut drainiert ist, aber bereits eine Sepsis vorliegt. In diesem Fall ist eine endoskopische Intervention indiziert, insofern die AI <60 % der Zirkumferenz einnimmt. Diese endoskopische Therapie kann aus der Platzierung eines endoluminalen selbstexpandierenden Stents oder der Einlage eines Endo-VACs (110, 113). Laut Schubert et al. lassen sich kleinere Fisteln (bis zu 10 % der Zirkumferenz) durch die Applikation von Fibrinkleber oder durch Clipseinsatz suffizient behandeln, wobei jedoch ein vorheriges gründliches Debridement stattgefunden haben muss (110).

Die deutliche Mehrzahl unserer Patienten insgesamt konnte mit einer endoskopischen Therapie behandelt werden und wies somit nach dieser Klassifikation einen Schweregrad II auf. In unserer Klinik kamen von diesen eben erwähnten endoskopischen Behandlungstechniken allerdings nur die Stent-Platzierung und die Endosponge-Einlage zum Einsatz. Die Ösophaguskarzinompatienten mit einer AI wurden zu ca. 80 % (39 Patienten) endoskopisch behandelt. Dabei fand hier in 4 Fällen (8 %) auch die neuere Technik des Endosponges Verwendung und die restlichen 35 Patienten (73 %) wurden mittels Stentapplikation versorgt. Somit ist der Stent in unserer Klinik in den allermeisten Fällen die Methode der Wahl. Von den Magenkarzinompatienten mit einer AI wurden 12 Patienten (80 %) endoskopisch behandelt, wobei hier alle Patienten mit einem Stent versorgt wurden und niemand mit einem Endosponge.

Die invasivste Methode der Behandlungen einer AI stellt die sofortige Revision mit einer kompletten Fokussanierung dar. Ist es notwendig diese durchzuführen, so liegt bei dem Patienten allerdings bereits der Schweregrad III vor. Dies wiederum bedeutet, dass der Patient eine Sepsis entwickelt hat und der Defekt nicht drainierbar ist (113). Dieser Fall trat prozentual gesehen fast gleich häufig in

unseren beiden Patientengruppen mit Magen- und Ösophaguskarzinomen auf. So mussten sich 5 Magenkarzinompatienten (33 %) und 17 Ösophaguskarzinompatienten (35 %) einer Revision unterziehen. Eine Revision ist allerdings auch dann notwendig, wenn eine AI im frühen postoperativen Verlauf auftritt (nach 24-72 h). Diese ist in den allermeisten Fällen nämlich auf einen technischen Fehler bei der Anastomosenanlage zurückzuführen. Das genaue Vorgehen bei der Revision hängt von der Vitalität des Interponats und dem Inflamationsgrad des umliegenden Gewebes ab. Entweder kann eine Übernähung durchgeführt werden, eventuell mit unterstützender Deckung z.B. durch das Omentum oder der Pleura oder es muss eine komplette Neuanlage der Anastomose erfolgen. Im schlimmsten Fall kann auch die zeitlich begrenzte Blindverschluss angewendet werden, bis die Inflammation sich gelegt hat (112). Die relativ hohe Rate an operativen Revisionen in unserer Serie ist in der letzten Periode ab 2012 in zunehmendem Maße durch interventionelle Verfahren ersetzt worden. Frühleckagen, welche in der Regel technisch bedingt sind, können eventuell durch die routinemäßige Durchführung eines Air-leak Testes nach Fertigstellung der Anastomose reduziert werden. Ebenso ist durch die Verwendung neuer technischer Hilfsmittel wie der ICG-Perfusionsmessung eine Reduktion technisch (perfusions-) bedingter Insuffizienzen in Zukunft anzunehmen.

Der Einsatz von Stents zur Behandlung einer AI wird in unserer Klinik mittels gecoverter Metallstents (SEMS) durchgeführt und stellt mit 80 % die am häufigsten verwendete Therapiemethode dar. Der systematischen Review von van Boeckel et al. befürwortet ebenfalls die AI-Behandlung mittels Stenteinsatz, indem es als ein sicheres und effizientes Verfahren beschrieben wird. Außerdem verglichen van Boeckel et al. die Erfolgsrate von verschiedenen beschichteten Stents nach einer AI und kamen zu dem Schluss, dass sich die verschiedenen Arten der Stents im letztendlichen Ergebnis in nichts nachstanden und somit eine Erfolgsrate von 85 % erzielt werden konnte (114). Schaheen et al. kamen in ihrem systematischen Review von 25 Papern mit über 400 Patienten auf eine Rate von 72 % an erfolgreichen Stentapplikationen (55). Allerdings ist der Einsatz von Stents mit verschiedenen möglichen Komplikationen behaftet. Diese sind unter anderem Blutungen, Perforationen, Migration und starke Gewebeverwachsungen. Die beiden häufigsten unerwünschten Ereignisse sind die Stentmigration und das Einwachsen von Gewebe in das Stentlumen. Diese ereignen sich unterschiedlich häufig, je nachdem welche Art des Stents verwendet wurde. Van Boeckel et al. identifizierten in ihrem Review auf der einen Seite ein höheres Risiko für eine Stentmigration bei selbstexpandierenden Plastikstents (SEPS) und vollständig beschichteten Metallstents (FSEMS). Auf der anderen Seite beobachteten sie ein höheres Risiko für das Einwachsen des Stents bzw. der luminalen Hypertrophie bei teilweise beschichteten Metallstents (PSEMS). Insgesamt ereigneten sich bei ihnen bei 34 % der Patienten Stent-assoziierte Komplikationen (114). In jedem Fall sollte bei einer schwierigen und nicht-zufriedenstellenden Stentinsertion eine frühzeitige chirurgische Re-exploration stattfinden, um möglichen fatalen Komplikationen vorzubeugen (115). Positiv zu bewerten ist an der Stenttherapie, dass sie durch die Abdeckung des Defekts eine sehr baldige orale Nahrungsaufnahme ermöglicht. Häufig ist allerdings auch die Stenttherapie nicht mit einem einmaligen Einsatz des Stents erledigt, sondern vielfach ist eine Mehrfachbehandlung notwendig, da sich oben genannte Komplikationen nicht selten ereignen (55). So berichten Dai et al. zwar von einer letztendlich erfolgreichen Stenttherapie bei 90 % der Patienten, jedoch war diese in 38 von 41 Fällen mit einer Mehrfachbehandlung verbunden. Auch wenn dies in einigen Fällen nur bedeutete, dass der migrierte Stent endoskopisch mit einer Pinzette wieder richtig positioniert werden musste (116).

Das Verfahren des Endo-VAC-Einsatzes findet in unserer Klinik seit 2014 statt. Dieses Verfahren hat sich bereits bei z.B. größeren abdominalen Bauchwanddefekten als eine sehr effiziente Therapiemethode etabliert. Die Grundlage dieser Wund-Vakuum-Therapie besteht aus einem in die Wunde eingebrachten Schwamm, welcher entweder intraluminal (im Lumen des Ösophagus) oder intrakavitär (im Wanddefekt bzw. der Abszesshöhle) platziert werden kann (112). Über einen transnasalen Katheter ist dieser an eine Unterdruck erzeugende Pumpe angeschlossen. Dadurch, dass gleichzeitig Zug auf die Wundränder ausgeübt und Wundsekret absaugt wird, vereint sie die wichtige Aufgabe der notwendigen Drainage mit der Förderung der Wundgranulation (55). Zusätzlich wird ebenfalls die Kontamination mit Nahrungsbrei und Bakterien minimiert. Diese sollte allerdings ergänzend durch eine antibiotische und antifungizide Medikation begleitet werden. Durch den

Einsatz der Drainage wird außerdem die Perfusion der Ösophaguswand gefördert und so wiederum auch die Bildung von Granulationsgewebe unterstützt (117). Schaheen et al. berichten in ihrem systematischen Review zu AI nach Ösophagektomie über eine Rate von 93 % erfolgreicher Endo-VAC Therapien. In keiner der eingeschlossenen Studien ereigneten sich starke Blutungen oder Erosionen, welche vor allem nämlich ein Risiko darstellen, wenn die AI mit einem Stent behandelt wurde (55). Andere vergleichbare Studien hatten ähnlich hohe Erfolgsraten bezüglich des Endo-VACs zu verzeichnen: Diese reichten von 84 % - 91 % (117). Der Therapieaufwand gestaltet sich mit durchschnittlich 2-3mal wöchentlichen Schwammwechsellern als sehr intensiv, scheint jedoch aufgrund der guten Prognose durchaus gerechtfertigt. Kühn et al. sehen in der Endo-VAC-Therapie vor allem auch eine gute Ergänzung der operativen Revision, wenn der Wanddefekt durch eine alleinige Naht nicht ausreichend sicher verschlossen werden kann. Folglich unterstützt die zusätzliche Endosponge-Einlage das chirurgische Debridement und hat in der prospektiven Studie von Kühn et al. zu einer 78%igen Erfolgsrate in dieser Therapiekombination geführt (117).

Im Rahmen der Therapie der AI gelang es uns bei einigen dieser Patienten nicht den Defekt mittels der primär gewählten Behandlungsmethode zu schließen. Dieses initiale „Therapieversagen“ ereignete sich bei den Ösophaguskarzinompatienten mit 22 % häufiger als unter den Magenkarzinompatienten mit 15 %. Eine notwendige Mehrfachtherapie bestand in den meisten Fällen aus einer Kombination von Stenteinsatz und einer Revisionsoperation. (7 Ösophaguskarzinompatienten und 2 Magenkarzinompatienten). Dabei war die Reihenfolge der beiden angewandten Therapieoptionen je nach individuellen Ereignissen von Patient zu Patient unterschiedlich. In einigen Fällen wurde auch intraoperativ während der Revision sofort ein Stent platziert. Ein kleiner Teil der Patienten (3 Ösophaguskarzinompatienten) wurde neben dem Stenteinsatz zusätzlich mit einem Endosponge behandelt. Bei einem dieser drei Patienten war danach allerdings zusätzlich noch eine Revision erforderlich, womit bei ihm insgesamt drei unterschiedliche Behandlungsmethoden notwendig waren, um die AI zu schließen. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass durch den gezielten Einsatz der unterschiedlichen Therapieoptionen und deren Ergänzung untereinander, es möglich war, die AI in der überwiegenden Anzahl von Fällen erfolgreich zu behandeln.

Schniewind et al. untersuchten die 100-Tage-Krankenhausmortalität bezüglich der unterschiedlichen Therapiemodalitäten einer AI. Hier zu zogen sie den APACHE II Score (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) heran, welcher eigentlich vor allem auf Intensivstationen genutzt wird, um anhand von Daten aus den Kategorien Alter, aktueller Gesundheitszustand und chronischen Vorerkrankungen die kurzfristige Todeswahrscheinlichkeit zu ermitteln. Sie verglichen die konservative Therapie, die Stent-/ oder Endo-VAC-Applikation und die chirurgische Revision der Anastomose bezüglich ihrer Zusammenhänge zum Kurzzeitüberleben der Patienten. Dazu bestimmten sie zum Zeitpunkt der AI den APACHE II Score des jeweiligen Patienten und ermittelten das Überleben im Vergleich zu Patienten mit demselben Score (also einem ähnlichen gesundheitlichen Zustand) aber unterschiedlicher Behandlungsmodalität. Die Ergebnisse zeigten Folgendes: Alle Patienten mit einem APACHE II Score <12 überlebten, unabhängig von der gewählten Therapiemethode ihrer AI. Anders sah es bei dem Rest der Patienten mit einem Score von >12 aus. Von den Patienten mit einem APACHE II Score >12 starben 83 % der Patienten, die einen Stent erhalten hatten, 50 % der Patienten die chirurgisch behandelt wurden und nur 12 % der Patienten, die eine Endo-VAC-Therapie erhielten. Ein signifikanter Unterschied in den Mortalitätsraten von gestenteten und operierten Patienten bestand allerdings nicht ($p=0,34$) (118). Ein systematischer Review von Schaheen et al. bezifferte die Mortalität von allen AI-Patienten mit Stentbehandlungen auf 15 % und die von operativen Revisionen auf zwischen 3,3 % und 11,6 % (55). Dementsprechend stimmten sie mit der Grundaussage von Schniewind et al. überein, dass die Mortalität der Patienten, die mit einem Stent behandelt wurden, höher ist als unter re-operierten Patienten. Die vielversprechenden Ergebnisse der Endo-VAC-Therapie ließen sich auch in weiterführender Literatur wiederfinden: Eine erfolgreiche Endo-VAC-Therapie war in 84,4-100 % der Fälle zu verzeichnen. Bis zur Heilung des Defekts waren im Durchschnitt 12,1-24,4 Tage und 3,9-9,8 Anlageprozeduren notwendig. Die Letalität belief sich auf Werte von 10-16,7 % (119).

Anhand dieser unterschiedlichen Therapieoptionen, die momentan nach dem Ereignis einer AI zur Verfügung stehen, ist es umso entscheidender, individuell für den jeweiligen Patienten die optimale Therapie auszumachen. Von ausschlaggebender Bedeutung ist hierbei die adäquate Diagnostik des Insuffizienzausmaßes, welche aus einer Endoskopie, einer CT-Untersuchung sowie der Einschätzung der klinischen Verfassung des Patienten bestehen sollte (115). Insgesamt ist aber durch die neuen Behandlungsmethoden ein Rückgang der AI-bezogenen Mortalität vor allem im Bereich der Ösophaguschirurgie zu beobachten.

5.2.5 Folgen der Anastomoseninsuffizienz

Durch die Komplikation einer AI war sowohl bei den Patienten mit einem Ösophaguskarzinom als auch bei denen mit einem Magenkarzinom ein signifikant längerer Krankenhausaufenthalt verbunden. Die Ösophaguspatienten mit einer AI verbrachten im Median mehr als doppelt so viel Zeit im Krankenhaus wie diese, deren Anastomose intakt blieb (46 vs. 21 Wochen). Bei den Magenkarzinompatienten gestaltete sich diese Differenz ebenfalls sehr ausgeprägt, da die Patienten mit einer Insuffizienz im Median 41 Wochen im Krankenhaus blieben und die ohne eine solche Komplikation nur 17 Wochen dort verbrachten. Den verlängerten Krankenhausverbleib registrierten auch Rizk et al. in ihrer Studie mit ösophagektomierten Patienten. Die Patienten mit einer AI hatten einen doppelt so langen Aufenthalt wie diese ohne (23 vs. 11 Tage, $p \leq 0,001$) (120).

Nicht nur auf die Dauer des Krankenhausaufenthaltes, sondern auch auf das Rezidivrisiko und die Mortalität scheint die AI, vor allem bei den Ösophaguskarzinompatienten, einen profunden Einfluss zu haben:

Die Ösophaguskarzinompatienten, die von einer AI verschont blieben, wiesen ein medianes rezidivfreies Überleben von 17 Monaten auf, wohingegen Patienten, die eine AI erlitten, im Median nur 11 Monate rezidivfrei blieben. Interessanterweise scheint allerdings das generelle Rezidivaufreten nicht vom Ereignis einer AI beeinflusst zu sein, sondern nur der Zeitraum bis sich dieses ereignet. So lag die Quote von Patienten mit einem Rezidiv und einer AI bei 25 % und die derer mit einem Rezidiv und ohne AI bei 24 %. Das Gesamtüberleben der Patienten mit einer AI gestaltete sich mit 14 Monaten als deutlich kürzer als das der Patienten ohne einer AI, die im median 22 Monaten überlebten. Vor allem spiegelt sich verkürzte Lebensdauer auch in der frühen postoperativen Phase wider: Die 30- bzw. 90-Tages-Mortalität zeigt jeweils mit einer Signifikanz von $p < 0,01$, dass diese Mortalitätsrate bei den AI-Patienten 14 % bzw. 33 % betrug und bei den Nicht-AI-Patienten 1 % bzw. 4 %. Turrentine et al. berichteten von einer sehr ähnlichen Erkenntnis bezüglich der 30-Tages-Mortalität: In der Gruppe von Patienten, die eine AI entwickelten, belief sich diese auf 16,7 % und in der Patientengruppe ohne einer AI lag diese nur bei 2,6 % (44) Rizk et al. verzeichneten eine dreifach höhere Krankenhaus-Mortalität bei den Patienten mit einer AI im Vergleich zu denen ohne AI (12 % vs. 3 %, $p \leq 0,001$). Weiterhin vermuteten sie ebenfalls einen Zusammenhang zwischen schweren postoperativen Komplikationen und deren Auswirkung einerseits auf die Lebenserwartung der eh schon geschwächten Patienten und andererseits auf das Rezidivaufkommen durch die starke Belastung des Immunsystems (120).

Diese Tendenzen ließen sich jeweils auch bei den Magenkarzinompatienten erkennen, jedoch wurde das Signifikanzniveau weder im medianen rezidivfreien Überleben noch im medianen Gesamtüberleben erreicht. Eine Studie von Yoo et al. beleuchtete eben genau diese beiden Punkte und kam zu einem signifikanten Ergebnis, welches eine deutliche Reduktion im Gesamtüberleben zeigte. Das rezidivfreie Überleben zeigte sich bei ihnen allerdings speziell von der Duodenalstumpfsuffizienz beeinflusst, welche wir nicht in unsere Analyse mit einbezogen (52). Die mediane Zeitspanne bis zur Entwicklung eines Rezidivs betrug in unserer Studie bei den Patienten mit einer AI gerade einmal 9 Monate, wohingegen Patienten ohne eine AI 15 Monate überstanden. Auffällig ist hier, dass auch das generelle Auftreten eines Rezidivs negativ von dem Ereignis einer AI beeinflusst zu sein scheint. Es entwickelten nämlich 53 % der AI-Patienten und nur 24 % der Patienten ohne eine AI ein Rezidiv. Eine ausreichende Signifikanz konnten wir allerdings nicht erzielen ($p = 0,148$). Das mediane Gesamtüberleben gestaltete sich mit 12 Monaten für die Patienten

ohne AI auch deutlich weniger aussichtsreicher als dieses der AI-Patienten mit 19 Monaten ($p=0,142$). Die 90-Tages Mortalität spiegelt diesen Trend zwar auch wider, verfehlt jedoch in unserer Studie die Signifikanz ($p=0,241$). In den Ergebnissen zur 30-Tages-Mortalität lässt sich ein Einfluss der AI noch gar nicht erkennen. Hier verstarb kein einziger Patient aus dieser Gruppe. Damit gehen unsere Ergebnisse konform mit denen von Turrentine et al. Sie hatten nach einer erfolgten Gastrektomie eine AI-Rate von 1,6 % zu verzeichnen und es fanden sich unter diesen Patienten ebenfalls keine Todesfälle (44).

Die Erklärung für den Zusammenhang zwischen der AI und dem reduzierten Gesamtüberleben lässt sich in der starken körperlichen Belastung durch das Ereignis selbst sowie durch die daraufhin notwendigen invasiven bzw. operativen Eingriffe vermuten. Wie genau die AI mit dem rezidivfreien Überleben zusammenhängt, scheint erstmal nicht so offensichtlich. Ein möglicher Faktor, den wir bei der Analyse zur perioperativen Therapie im Zusammenhang mit der AI gefunden haben, war der, dass Patienten mit einer AI deutlich seltener die vorgesehene adjuvante Therapie erhielten als der Rest der Patienten. Bei den Ösophaguspatienten waren es im Vergleich von Patienten mit und ohne AI 26 % vs. 42 % bei denen eine adjuvante Therapie geplant war ($p=0,064$). Diese geplante Therapie erhielten in beiden Patientengruppen wiederum doch noch einmal weniger Patienten: So wurden nach einer AI nur 71 % der adjuvanten Therapien durchgeführt. Im Vergleich dazu waren es 89 % der Nicht-AI-Patienten, die ihre geplante adjuvante Therapie bekamen. Bei den Magenkarziompatienten war initial zwar prozentual gesehen eine adjuvante Therapie für die Patienten mit einer AI etwas häufiger geplant, jedoch erhielten diese die Therapie nur in 50 % der Fälle. Demgegenüber standen 81 % der Nicht-AI-Patienten, die die geplante adjuvante Therapie bekamen ($p=0,018$). Zusammenfassend heißt das also, dass die AI ein Ereignis ist, dass in vielen Fällen dazu führt, dass eine adjuvante Therapie nicht mehr angewendet wird. Dies scheint sich dann in einem erhöhten Rezidivaufreten niederzuschlagen und somit eventuell zusätzlich zu einem verringerten Gesamtüberleben beizutragen.

5.3 Limitationen

Da sich unsere retrospektive Studie über einen Zeitraum von 10 Jahren erstreckt, bringt dies unvermeidliche Einschränkungen in der Komplettheit des Datensatzes mit sich. Zuerst kann nicht gewährleistet werden, dass über diesen langen Zeitraum jeweils für alle Parameter die gleichen Kriterien zur Datenakquirierung angewendet wurden und durch den medizinischen Fortschritt zur Diagnose/Therapie und Behandlung alle Patienten nach einem vollständig identischen Schema behandelt wurden. Sofern es allerdings möglich war, eine Unterscheidung zu machen, wurde dies selbstverständlich in die Auswertung mit einbezogen.

Unsere Daten wurden retrospektiv analysiert, was bedeutet, dass zum Zeitpunkt der Studiendurchführung bereits alle Daten vorlagen und fehlende Daten nicht rückwirkend erfasst werden konnten. Dies führt unumgänglich dazu, dass nicht alle Patientendaten vollständig in die statistische Analyse mit aufgenommen werden konnten.

6 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit konnte zeigen, dass nur eine vergleichsweise sehr geringe Anzahl an Patienten von der postoperativen Routine-Kontrastmitteluntersuchung zur Detektion einer AI profitiert. Die große Variabilität der Ereigniszeitpunkte einer AI lässt unmöglich zu, mit einem Diagnoseverfahren zu einem festgelegten Zeitpunkt möglichst viele Insuffizienzen aufzudecken, bevor sie sich

symptomatisch zeigen. Schlussfolgernd gibt es keinen Grund diese Untersuchung weiterhin im Routineverfahren durchzuführen.

Ebenfalls legen die Ergebnisse dar, dass die Verwendung von postoperativen Entzündungsparametern als alleinstehendes frühzeitiges Diagnosekriterium für eine AI untauglich ist. Sie stellt keinen verlässlichen Parameter dar, da sich ein Anstieg zu verzögert bemerkbar macht und dieser viel zu multifaktoriell beeinflusst sein kann.

Es wird deutlich, dass besonders auf die klinischen Frühzeichen zu achten ist und selbst bei einem minimalen Verdacht eine adäquate und ausgiebige Diagnostik durchzuführen ist, mit Schwerpunkt auf der Computertomografie und der Endoskopie. Denn nur so kann schnellstmöglich eine notwendige Therapie eingeleitet werden.

Unsere Ergebnisse bezüglich der Therapie legen dar, dass in den meisten Fällen eine alleinige Stenttherapie zu guten Ergebnissen führt. Diese muss zwar in einigen Fällen mehrfach durchgeführt oder durch ein Verfahren wie die Revision oder die Endo-VAC Therapie ergänzt werden, jedoch lässt sich so eine AI in den allermeisten Fällen zufriedenstellend behandeln.

Allerdings scheint das Ereignis einer AI, vor allem bei den Ösophaguskarzinompatienten, einen negativen Einfluss auf das Rezidivrisiko und die Mortalität zu haben.

7 Literaturverzeichnis

1. Hiripi E, Jansen L, Gondos A, Emrich K, Holleczeck B, Katalinic A, Luttmann S, Nennecke A, Brenner H, Gekid Cancer Survival Working G. Survival of stomach and esophagus cancer patients in Germany in the early 21st century. *Acta oncologica* (Stockholm, Sweden). 2012;51(7):906-14.
2. Napier KJ, Scheerer M, Misra S. Esophageal cancer: A Review of epidemiology, pathogenesis, staging workup and treatment modalities. *World J Gastrointest Oncol*. 2014;6(5):112-20.
3. Ahmed Absi DJA, Thomas Rice. Esophageal Cancer 2010 [Available from: <http://www.clevelandclinicmeded.com/medicalpubs/diseasemanagement/hematology-oncology/esophageal-cancer/>] (abgerufen am: 14.07.2017).
4. Herold G. und Mitarbeiter: *Innere Medizin*. 2015; S.441 f., 449 ff.
5. Lambert R, Hainaut P. The multidisciplinary management of gastrointestinal cancer. Epidemiology of oesophagogastric cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2007;21(6):921-45.
6. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e.V. (GEKID), Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Krebs in Deutschland 2011/2012 Deutschland: Robert Koch Institut; 2015 [updated 2015. Available from: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_node.html] (abgerufen am: 23.02.2018).
7. Castro C, Bosetti C, Malvezzi M, Bertuccio P, Levi F, Negri E, La Vecchia C, Lunet N. Patterns and trends in esophageal cancer mortality and incidence in Europe (1980-2011) and predictions to 2015. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2014;25(1):283-90.
8. Krejs GJ. Gastric cancer: epidemiology and risk factors. *Dig Dis*. 2010;28(4-5):600-3.
9. Bosetti C, Bertuccio P, Malvezzi M, Levi F, Chatenoud L, Negri E, La Vecchia C. Cancer mortality in Europe, 2005-2009, and an overview of trends since 1980. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2013;24(10):2657-71.
10. Karimi P, Islami F, Anandasabapathy S, Freedman ND, Kamangar F. Gastric cancer: descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23(5):700-13.
11. Powell J, McConkey CC. Increasing incidence of adenocarcinoma of the gastric cardia and adjacent sites. *Br J Cancer*. 1990;62(3):440-3.
12. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010;127(12):2893-917.
13. Onkologie L. S3 Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Plattenepithel und Adenokarzinome des Ösophagus 2015 [Available from: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/OEsophaguskarzinom.86.0.html>] (abgerufen am: 05.07.2017).

14. Mao WM, Zheng WH, Ling ZQ. Epidemiologic risk factors for esophageal cancer development. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2011;12(10):2461-6.
15. Zhang Y. Epidemiology of esophageal cancer. *World J Gastroenterol.* 2013;19(34):5598-606.
16. Onkologie L. Magenkarzinom - Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens- und des gastroösophagealen Übergangs 2012 [Available from: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Magenkarzinom.69.0.html>] (abgerufen am: 05.07.2017).
17. Schneider JL, Corley DA. A review of the epidemiology of Barrett's oesophagus and oesophageal adenocarcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2015;29(1):29-39.
18. Fock KM. Review article: the epidemiology and prevention of gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;40(3):250-60.
19. Guilford P, Hopkins J, Harraway J, McLeod M, McLeod N, Harawira P, Taite H, Scoular R, Miller A, Reeve AE. E-cadherin germline mutations in familial gastric cancer. *Nature.* 1998;392(6674):402-5.
20. UICC. TNM Classification for malignant tumors - 7th ed 2010 [Available from: http://www.uicc.org/sites/main/files/private/TNM_Classification_of_Malignant_Tumours_Website_15%20May2011.pdf] (abgerufen am: 05.07.2017).
21. Krebsforschungszentrum D. TNM System 2010 [Available from: <https://www.krebsinformationsdienst.de/untersuchung/tnm.php>] (abgerufen am: 05.07.2017).
22. Charité. Speiseröhren- und Magen Chirurgie 2016 [Available from: http://chirurgie-virchow.charite.de/klinik/speiseroehren_und_magenchirurgie/chirurgie_der_speisenroehre/indikation/] (abgerufen am: 06.07.2017).
23. Lin D, Leichman L. The current status of neoadjuvant therapy for esophageal cancer. *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery.* 2014;26(2):102-9.
24. Vera Gump DHH. Magenkrebs (1) Universitätsklinikum Freiburg 2014 [Available from: https://www.uniklinik-freiburg.de/fileadmin/mediapool/09_zentren/cccf/pdf/cccf_kkr_kodierhilfe_magenkrebs.pdf] (abgerufen am: 11.03.2018).
25. Choi AH, Kim J, Chao J. Perioperative chemotherapy for resectable gastric cancer: MAGIC and beyond. *World J Gastroenterol.* 2015;21(24):7343-8.
26. Snyder RA, Penson DF, Ni S, Koyama T, Merchant NB. Trends in the use of evidence-based therapy for resectable gastric cancer. *J Surg Oncol.* 2014;110(3):285-90.
27. Onkologie L. Konsultationsfassung S3-Leitlinie Magenkarzinom. 2019.
28. Allum WH, Bonavina L, Cassivi SD, Cuesta MA, Dong ZM, Felix VN, Figueredo E, Gatenby PA, Haverkamp L, Ibraev MA, Krasna MJ, Lambert R, Langer R, Lewis MP, Nason KS, Parry K, Preston SR, Ruurda JP, Schaheen LW, Tatum RP, Turkin IN, van der Horst S, van der Peet DL, van der Sluis PC, van Hillegersberg R, Wormald JC, Wu PC, Zonderhuis BM. Surgical treatments for esophageal cancers. *Ann N Y Acad Sci.* 2014;1325:242-68.

29. Holscher AH, Vallbohmer D, Gutschow C, Bollschweiler E. Reflux esophagitis, high-grade neoplasia, and early Barrett's carcinoma-what is the place of the Merendino procedure? *Langenbecks Arch Surg.* 2009;394(3):417-24.
30. Urschel JD, Blewett CJ, Young JE, Miller JD, Bennett WF. Pyloric drainage (pyloroplasty) or no drainage in gastric reconstruction after esophagectomy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Dig Surg.* 2002;19(3):160-4.
31. Zhou SH, Song YB, Liu LJ, Cui HS. Optimized total thoracoscopic and laparoscopic esophagectomy for esophageal cancer. *World journal of surgical oncology.* 2016;14(1):73.
32. Biere SS, Maas KW, Bonavina L, Garcia JR, van Berge Henegouwen MI, Rosman C, Sosef MN, de Lange ES, Bonjer HJ, Cuesta MA, van der Peet DL. Traditional invasive vs. minimally invasive esophagectomy: a multi-center, randomized trial (TIME-trial). *BMC Surg.* 2011;11:2.
33. Braghetto MI, Cardemil HG, Mandiola BC, Masia LG, Gattini SF. Impact of minimally invasive surgery in the treatment of esophageal cancer. *Arq Bras Cir Dig.* 2014;27(4):237-42.
34. Parry K, Ruurda JP, van der Sluis PC, van Hillegersberg R. Current status of laparoscopic transhiatal esophagectomy for esophageal cancer patients: a systematic review of the literature. *Diseases of the esophagus : official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus / ISDE.* 2016.
35. Briez N, Piessen G, Torres F, Lebuffe G, Triboulet JP, Mariette C. Effects of hybrid minimally invasive oesophagectomy on major postoperative pulmonary complications. *The British journal of surgery.* 2012;99(11):1547-53.
36. Lin JX, Huang CM, Zheng CH, Li P, Xie JW, Wang JB, Lu J, Chen QY, Cao LL, Lin M. Surgical outcomes of 2041 consecutive laparoscopic gastrectomy procedures for gastric cancer: a large-scale case control study. *PLoS One.* 2015;10(2):e0114948.
37. Chen K, Pan Y, Cai JQ, Xu XW, Wu D, Mou YP. Totally laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: a systematic review and meta-analysis of outcomes compared with open surgery. *World J Gastroenterol.* 2014;20(42):15867-78.
38. Booka E, Takeuchi H, Nishi T, Matsuda S, Kaburagi T, Fukuda K, Nakamura R, Takahashi T, Wada N, Kawakubo H, Omori T, Kitagawa Y. The Impact of Postoperative Complications on Survivals After Esophagectomy for Esophageal Cancer. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(33):e1369.
39. Blencowe NS, Strong S, McNair AG, Brookes ST, Crosby T, Griffin SM, Blazeby JM. Reporting of short-term clinical outcomes after esophagectomy: a systematic review. *Annals of surgery.* 2012;255(4):658-66.
40. Low DE, Alderson D, Cecconello I, Chang AC, Darling GE, D'Journo XB, Griffin SM, Holscher AH, Hofstetter WL, Jobe BA, Kitagawa Y, Kucharczuk JC, Law SY, Lerut TE, Maynard N, Pera M, Peters JH, Pramesh CS, Reynolds JV, Smithers BM, van Lanschot JJ. International Consensus on Standardization of Data Collection for Complications Associated With Esophagectomy: Esophagectomy Complications Consensus Group (ECCG). *Annals of surgery.* 2015;262(2):286-94.
41. van der Werf LR, Busweiler LAD, van Sandick JW, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BPL, Dutch Upper GICAg. Reporting National Outcomes After Esophagectomy and Gastrectomy

- According to the Esophageal Complications Consensus Group (ECCG). *Annals of surgery*. 2019.
42. Huang CM, Tu RH, Lin JX, Zheng CH, Li P, Xie JW, Wang JB, Lu J, Chen QY, Cao LL, Lin M. A scoring system to predict the risk of postoperative complications after laparoscopic gastrectomy for gastric cancer based on a large-scale retrospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(17):e812.
 43. Hamakawa T, Kurokawa Y, Mikami J, Miyazaki Y, Takahashi T, Yamasaki M, Miyata H, Nakajima K, Takiguchi S, Mori M, Doki Y. Risk factors for postoperative complications after gastrectomy in gastric cancer patients with comorbidities. *Surg Today*. 2016;46(2):224-8.
 44. Turrentine FE, Denlinger CE, Simpson VB, Garwood RA, Guerlain S, Agrawal A, Friel CM, LaPar DJ, Stukenborg GJ, Jones RS. Morbidity, mortality, cost, and survival estimates of gastrointestinal anastomotic leaks. *J Am Coll Surg*. 2015;220(2):195-206.
 45. Girard E, Messager M, Sauvanet A, Benoist S, Piessen G, Mabrut JY, Mariette C. Anastomotic leakage after gastrointestinal surgery: diagnosis and management. *J Visc Surg*. 2014;151(6):441-50.
 46. B.D. Bundy H-UK, L. Grenacher. Diagnostik und Definition der Nahtinsuffizienz aus radiologischer Sicht. *Der Chirurg*. 2011.
 47. Cools-Lartigue J, Andalib A, Abo-Alsaud A, Gowing S, Nguyen M, Mulder D, Ferri L. Routine contrast esophagram has minimal impact on the postoperative management of patients undergoing esophagectomy for esophageal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(8):2573-9.
 48. Kim RH, Takabe K. Methods of esophagogastric anastomoses following esophagectomy for cancer: A systematic review. *J Surg Oncol*. 2010;101(6):527-33.
 49. Dent B, Griffin SM, Jones R, Wahed S, Immanuel A, Hayes N. Management and outcomes of anastomotic leaks after oesophagectomy. *The British journal of surgery*. 2016;103(8):1033-8.
 50. Strauss C, Mal F, Perniceni T, Bouzar N, Lenoir S, Gayet B, Palau R. Computed tomography versus water-soluble contrast swallow in the detection of intrathoracic anastomotic leak complicating esophagogastrectomy (Ivor Lewis): a prospective study in 97 patients. *Annals of surgery*. 2010;251(4):647-51.
 51. Kim SH, Son SY, Park YS, Ahn SH, Park do J, Kim HH. Risk Factors for Anastomotic Leakage: A Retrospective Cohort Study in a Single Gastric Surgical Unit. *J Gastric Cancer*. 2015;15(3):167-75.
 52. Yoo HM, Lee HH, Shim JH, Jeon HM, Park CH, Song KY. Negative impact of leakage on survival of patients undergoing curative resection for advanced gastric cancer. *J Surg Oncol*. 2011;104(7):734-40.
 53. Kosuga T, Hiki N, Nunobe S, Ohashi M, Kubota T, Kamiya S, Sano T, Yamaguchi T. Does the Single-Stapling Technique for Circular-Stapled Esophagojejunostomy Reduce Anastomotic Complications After Laparoscopic Total Gastrectomy? *Ann Surg Oncol*. 2015;22(11):3606-12.
 54. Fischer C, Lingsma H, Hardwick R, Cromwell DA, Steyerberg E, Groene O. Risk adjustment models for short-term outcomes after surgical resection for oesophagogastric cancer. *The British journal of surgery*. 2016;103(1):105-16.

55. Schaheen L, Blackmon SH, Nason KS. Optimal approach to the management of intrathoracic esophageal leak following esophagectomy: a systematic review. *Am J Surg.* 2014;208(4):536-43.
56. Struecker B, Andreou A, Chopra S, Heilmann AC, Spenke J, Denecke C, Sauer IM, Bahra M, Pratschke J, Biebl M. Evaluation of Anastomotic Leak after Esophagectomy for Esophageal Cancer: Typical Time Point of Occurrence, Mode of Diagnosis, Value of Routine Radiocontrast Agent Studies and Therapeutic Options. *Dig Surg.* 2018;35(5):419-26.
57. Shapiro J, van Lanschot JJ, Hulshof MC, van Hagen P, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BP, van Laarhoven HW, Nieuwenhuijzen GA, Hospers GA, Bonenkamp JJ, Cuesta MA, Blaisse RJ, Busch OR, Ten Kate FJ, Creemers GJ, Punt CJ, Plukker JT, Verheul HM, Bilgen EJ, van Dekken H, van der Sangen MJ, Rozema T, Biermann K, Beukema JC, Piet AH, van Rij CM, Reinders JG, Tilanus HW, Steyerberg EW, van der Gaast A, group Cs. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(9):1090-8.
58. Andreou A, Biebl M, Dadras M, Struecker B, Sauer IM, Thuss-Patience PC, Chopra S, Fikatas P, Bahra M, Seehofer D, Pratschke J, Schmidt SC. Anastomotic leak predicts diminished long-term survival after resection for gastric and esophageal cancer. *Surgery.* 2016;160(1):191-203.
59. Struecker B, Biebl M, Dadras M, Chopra S, Denecke C, Spenke J, Heilmann AC, Bahra M, Sauer IM, Pratschke J, Andreou A. The Impact of Obesity on Outcomes Following Resection for Gastric Cancer. *Dig Surg.* 2017;34(2):133-41.
60. Struecker B, Chopra S, Heilmann AC, Spenke J, Denecke C, Sauer IM, Bahra M, Pratschke J, Andreou A, Biebl M. Routine Radiologic Contrast Agent Examination After Gastrectomy for Gastric Cancer Is Not Useful. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract.* 2017;21(5):801-6.
61. Strasberg SM, Linehan DC, Hawkins WG. The accordion severity grading system of surgical complications. *Annals of surgery.* 2009;250(2):177-86.
62. Cummings LC, Cooper GS. Descriptive epidemiology of esophageal carcinoma in the Ohio Cancer Registry. *Cancer Detect Prev.* 2008;32(1):87-92.
63. Bundesamt S. Ergebnisse des Mikrozensus 2013 - Körpermaße nach Alter und Geschlecht. 2013.
64. Kassis ES, Kosinski AS, Ross P, Jr., Koppes KE, Donahue JM, Daniel VC. Predictors of anastomotic leak after esophagectomy: an analysis of the society of thoracic surgeons general thoracic database. *Ann Thorac Surg.* 2013;96(6):1919-26.
65. Van Daele E, Van de Putte D, Ceelen W, Van Nieuwenhove Y, Pattyn P. Risk factors and consequences of anastomotic leakage after Ivor Lewis oesophagectomy. *Interact Cardiovasc Th.* 2016;22(1):32-7.
66. Vural S, Civil O, Kement M, Altuntas YE, Okkabaz N, Gezen C, Haksal M, Gundogan E, Oncel M. Risk factors for early postoperative morbidity and mortality in patients underwent radical surgery for gastric carcinoma: A single center experience. *International Journal of Surgery.* 2013;11(10):1103-9.

67. Lee KG, Lee HJ, Yang JY, Oh SY, Bard S, Suh YS, Kong SH, Yang HK. Risk factors associated with complication following gastrectomy for gastric cancer: retrospective analysis of prospectively collected data based on the Clavien-Dindo system. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract.* 2014;18(7):1269-77.
68. Institut RK. Ergebnisse der Studie "Gesundheit in Deutschland aktuell 2012" [Available from: <http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GesundAZ/Content/H/Hypertonie/Hypertonie.html>] (abgerufen am: 12.07.2018).
69. Zhang SS, Yang H, Luo KJ, Huang QY, Chen JY, Yang F, Cai XL, Xie X, Liu QW, Bella AE, Hu RG, Wen J, Hu Y, Fu JH. The impact of body mass index on complication and survival in resected oesophageal cancer: a clinical-based cohort and meta-analysis. *Br J Cancer.* 2013;109(11):2894-903.
70. Blom RL, Lagarde SM, Klinkenbijn JH, Busch OR, van Berge Henegouwen MI. A high body mass index in esophageal cancer patients does not influence postoperative outcome or long-term survival. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(3):766-71.
71. Hayashi Y, Correa AM, Hofstetter WL, Vaporciyan AA, Rice DC, Walsh GL, Mehran RJ, Lee JH, Bhutani MS, Dekovich A, Swisher SG, Ajani JA. The influence of high body mass index on the prognosis of patients with esophageal cancer after surgery as primary therapy. *Cancer.* 2010;116(24):5619-27.
72. Morgan MA, Lewis WG, Hopper AN, Escofet X, Harvard TJ, Brewster AE, Crosby TD, Roberts SA, Clark GW. Prognostic significance of body mass indices for patients undergoing esophagectomy for cancer. *Diseases of the esophagus : official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus / ISDE.* 2007;20(1):29-35.
73. Mak PH, Campbell RC, Irwin MG, American Society of A. The ASA Physical Status Classification: inter-observer consistency. *American Society of Anesthesiologists. Anaesth Intensive Care.* 2002;30(5):633-40.
74. Pennathur A, Zhang J, Chen H, Luketich JD. The "best operation" for esophageal cancer? *Ann Thorac Surg.* 2010;89(6):S2163-7.
75. Perry KA, Enestvedt CK, Pham T, Welker M, Jobe BA, Hunter JG, Sheppard BC. Comparison of laparoscopic inversion esophagectomy and open transhiatal esophagectomy for high-grade dysplasia and stage I esophageal adenocarcinoma. *Arch Surg.* 2009;144(7):679-84.
76. Cash JC, Zehetner J, Hedayati B, Bildzukewicz NA, Katkhouda N, Mason RJ, Lipham JC. Outcomes following laparoscopic transhiatal esophagectomy for esophageal cancer. *Surg Endosc.* 2014;28(2):492-9.
77. Rinieri P, Ouattara M, Brioude G, Loundou A, de Lesquen H, Trousse D, Doddoli C, Thomas PA, D'Journo XB. Long-term outcome of open versus hybrid minimally invasive Ivor Lewis oesophagectomy: a propensity score matched studydagger. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2017;51(2):223-9.
78. Noble F, Curtis N, Harris S, Kelly JJ, Bailey IS, Byrne JP, Underwood TJ. Risk assessment using a novel score to predict anastomotic leak and major complications after oesophageal resection. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract.* 2012;16(6):1083-95.

79. Kumagai K, Rouvelas I, Tsai JA, Mariosa D, Klevebro F, Lindblad M, Ye W, Lundell L, Nilsson M. Meta-analysis of postoperative morbidity and perioperative mortality in patients receiving neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancers. *The British journal of surgery*. 2014;101(4):321-38.
80. Vande Walle C, Ceelen WP, Boterberg T, Vande Putte D, Van Nieuwenhove Y, Varin O, Pattyn P. Anastomotic complications after Ivor Lewis esophagectomy in patients treated with neoadjuvant chemoradiation are related to radiation dose to the gastric fundus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;82(3):e513-9.
81. Koeter M, van der Sangen MJ, Hurkmans CW, Luyer MD, Rutten HJ, Nieuwenhuijzen GA. Radiation dose does not influence anastomotic complications in patients with esophageal cancer treated with neoadjuvant chemoradiation and transhiatal esophagectomy. *Radiation oncology (London, England)*. 2015;10:59.
82. Deguchi Y, Fukagawa T, Morita S, Ohashi M, Saka M, Katai H. Identification of risk factors for esophagojejunal anastomotic leakage after gastric surgery. *World journal of surgery*. 2012;36(7):1617-22.
83. Sah BK, Zhu ZG, Wang XY, Yang QM, Chen MM, Xiang M, Chen J, Yan M. Post-operative complications of gastric cancer surgery: female gender at high risk. *European journal of cancer care*. 2009;18(2):202-8.
84. Seo SH, Hur H, An CW, Yi X, Kim JY, Han SU, Cho YK. Operative risk factors in gastric cancer surgery for elderly patients. *J Gastric Cancer*. 2011;11(2):116-21.
85. Tegels JJ, De Maat MF, Hulsewe KW, Hoofwijk AG, Stoot JH. Improving the outcomes in gastric cancer surgery. *World J Gastroenterol*. 2014;20(38):13692-704.
86. Shin HS, Oh SJ, Suh BJ. Factors related to morbidity in elderly gastric cancer patients undergoing gastrectomies. *J Gastric Cancer*. 2014;14(3):173-9.
87. Haga Y, Wada Y, Takeuchi H, Ikejiri K, Ikenaga M. Prediction of anastomotic leak and its prognosis in digestive surgery. *World journal of surgery*. 2011;35(4):716-22.
88. Tu RH, Lin JX, Zheng CH, Li P, Xie JW, Wang JB, Lu J, Chen QY, Cao LL, Lin M, Huang CM. Complications and failure to rescue following laparoscopic or open gastrectomy for gastric cancer: a propensity-matched analysis. *Surg Endosc*. 2016.
89. Kim MC, Kim W, Kim HH, Ryu SW, Ryu SY, Song KY, Lee HJ, Cho GS, Han SU, Hyung WJ. Risk factors associated with complication following laparoscopy-assisted gastrectomy for gastric cancer: a large-scale korean multicenter study. *Ann Surg Oncol*. 2008;15(10):2692-700.
90. Veeramootoo D, Parameswaran R, Krishnadas R, Froeschle P, Cooper M, Berrisford RG, Wajed SA. Classification and early recognition of gastric conduit failure after minimally invasive esophagectomy. *Surg Endosc*. 2009;23(9):2110-6.
91. Deitmar S, Anthoni C, Palmes D, Haier J, Senninger N, Bruwer M. [Are leukocytes and CRP early indicators for anastomotic leakage after esophageal resection?]. *Zentralbl Chir*. 2009;134(1):83-9.
92. Aiolfi A, Asti E, Rausa E, Bonavina G, Bonitta G, Bonavina L. Use of C-reactive protein for the early prediction of anastomotic leak after esophagectomy: Systematic review and Bayesian meta-analysis. *PLoS One*. 2018;13(12):e0209272.

93. Singh PP, Zeng IS, Srinivasa S, Lemanu DP, Connolly AB, Hill AG. Systematic review and meta-analysis of use of serum C-reactive protein levels to predict anastomotic leak after colorectal surgery. *The British journal of surgery*. 2014;101(4):339-46.
94. Csendes JA, Munoz Ch A, Burgos L. Blood count and C-reactive protein evolution in gastric cancer patients with total gastrectomy surgery. *Arq Bras Cir Dig*. 2014;27(4):234-6.
95. Findlay JM, Tilson RC, Harikrishnan A, Sgromo B, Marshall RE, Maynard ND, Gillies RS, Middleton MR. Attempted validation of the NUn score and inflammatory markers as predictors of esophageal anastomotic leak and major complications. *Diseases of the esophagus : official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus / ISDE*. 2015;28(7):626-33.
96. Paireder M, Jomrich G, Asari R, Kristo I, Gleiss A, Preusser M, Schoppmann SF. External validation of the NUn score for predicting anastomotic leakage after oesophageal resection. *Sci Rep*. 2017;7(1):9725.
97. Kanaji S, Ohyama M, Yasuda T, Sendo H, Suzuki S, Kawasaki K, Tanaka K, Fujino Y, Tominaga M, Kakeji Y. Can the intraoperative leak test prevent postoperative leakage of esophagojejunal anastomosis after total gastrectomy? *Surg Today*. 2016;46(7):815-20.
98. Mortensen K, Nilsson M, Slim K, Schafer M, Mariette C, Braga M, Carli F, Demartines N, Griffin SM, Lassen K, Enhanced Recovery After Surgery G. Consensus guidelines for enhanced recovery after gastrectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS(R)) Society recommendations. *The British journal of surgery*. 2014;101(10):1209-29.
99. Bruce J, Krukowski ZH, Al-Khairi G, Russell EM, Park KG. Systematic review of the definition and measurement of anastomotic leak after gastrointestinal surgery. *The British journal of surgery*. 2001;88(9):1157-68.
100. Tirnaksiz MB, Deschamps C, Allen MS, Johnson DC, Pairolero PC. Effectiveness of screening aqueous contrast swallow in detecting clinically significant anastomotic leaks after esophagectomy. *Eur Surg Res*. 2005;37(2):123-8.
101. Upponi S, Ganeshan A, D'Costa H, Betts M, Maynard N, Bungay H, Slater A. Radiological detection of post-oesophagectomy anastomotic leak - a comparison between multidetector CT and fluoroscopy. *Br J Radiol*. 2008;81(967):545-8.
102. Schaible A, Ulrich A, Hinz U, Buchler MW, Sauer P. Role of endoscopy to predict a leak after esophagectomy. *Langenbecks Arch Surg*. 2016;401(6):805-12.
103. Honing J, Pultrum BB, van der Jagt EJ, Groen H, Plukker JT. Routine or on demand radiological contrast examination in the diagnosis of anastomotic leakage after esophagectomy. *J Surg Oncol*. 2009;100(8):699-702.
104. Jones CM, Clarke B, Heah R, Griffiths EA. Should routine assessment of anastomotic integrity be undertaken using radiological contrast swallow after oesophagectomy with intra-thoracic anastomosis? Best evidence topic (BET). *Int J Surg*. 2015;20:158-62.
105. Tonouchi H, Mohri Y, Tanaka K, Ohi M, Kobayashi M, Yamakado K, Kusunoki M. Diagnostic sensitivity of contrast swallow for leakage after gastric resection. *World journal of surgery*. 2007;31(1):128-31.

106. Lamb PJ, Griffin SM, Chandrashekar MV, Richardson DL, Karat D, Hayes N. Prospective study of routine contrast radiology after total gastrectomy. *The British journal of surgery*. 2004;91(8):1015-9.
107. Igor J, Poluksht N, Siegelmann-Danieli N, Lavy R, Wassermann I, Halpern Z, Gold-Deutch R, Halevy A. The role of upper gastrointestinal swallow study in patients undergoing proximal or total gastrectomy. *Isr Med Assoc J*. 2010;12(9):560-2.
108. Holscher AH, Fetzner UK, Bludau M, Leers J. [Complications and management of complications in oesophageal surgery]. *Zentralbl Chir*. 2011;136(3):213-23.
109. Hogan BA, Winter DC, Broe D, Broe P, Lee MJ. Prospective trial comparing contrast swallow, computed tomography and endoscopy to identify anastomotic leak following oesophagogastric surgery. *Surg Endosc*. 2008;22(3):767-71.
110. Schubert D, Dalicho S, Flohr L, Benedix F, Lippert H. [Management of postoperative complications following esophagectomy]. *Chirurg*. 2012;83(8):712-8.
111. Page RD, Asmat A, McShane J, Russell GN, Pennefather SH. Routine endoscopy to detect anastomotic leakage after esophagectomy. *Ann Thorac Surg*. 2013;95(1):292-8.
112. Benedix F, Dalicho SF, Garlipp B, Ptok H, Arend J, Bruns C. [Management of perioperative complications following tumor resection in the upper gastrointestinal tract]. *Chirurg*. 2015;86(11):1023-8.
113. Siewert JR, Stein HJ, Bartels H. Insuffizienzen nach Anastomosen im Bereich des oberen Gastrointestinaltraktes. *Der Chirurg*. 2004;75(11):1063-70.
114. van Boeckel PG, Sijbring A, Vleggaar FP, Siersema PD. Systematic review: temporary stent placement for benign rupture or anastomotic leak of the oesophagus. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33(12):1292-301.
115. Schweigert M, Solymosi N, Dubecz A, Gonzalez MP, Stein HJ, Ofner D. One decade of experience with endoscopic stenting for intrathoracic anastomotic leakage after esophagectomy: brilliant breakthrough or flash in the pan? *Am Surg*. 2014;80(8):736-45.
116. Dai Y, Chopra SS, Kneif S, Hunerbein M. Management of esophageal anastomotic leaks, perforations, and fistulae with self-expanding plastic stents. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;141(5):1213-7.
117. Kuehn F, Schiffmann L, Janisch F, Schwandner F, Alsfasser G, Gock M, Klar E. Surgical Endoscopic Vacuum Therapy for Defects of the Upper Gastrointestinal Tract. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2016;20(2):237-43.
118. Schniewind B, Schafmayer C, Voehrs G, Egberts J, von Schoenfels W, Rose T, Kurdow R, Arlt A, Ellrichmann M, Jurgensen C, Schreiber S, Becker T, Hampe J. Endoscopic endoluminal vacuum therapy is superior to other regimens in managing anastomotic leakage after esophagectomy: a comparative retrospective study. *Surg Endosc*. 2013;27(10):3883-90.
119. Schorsch T, Muller C, Loske G. [Endoscopic vacuum therapy of perforations and anastomotic insufficiency of the esophagus]. *Chirurg*. 2014;85(12):1081-93.

120. Rizk NP, Bach PB, Schrag D, Bains MS, Turnbull AD, Karpeh M, Brennan MF, Rusch VW. The impact of complications on outcomes after resection for esophageal and gastroesophageal junction carcinoma. *J Am Coll Surg.* 2004;198(1):42-50.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Ann-Christin Heilmann versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: **„Frühzeitige Identifikation und Behandlung von Anastomoseninsuffizienzen im oberen Gastrointestinaltrakt mittels innovativer Therapie- und Managementkonzepte“** bzw. **"Early identification and treatment of anastomotic insufficiencies in the upper gastrointestinal tract using innovative therapy and management concepts"** selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Erstbetreuer, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilserklärung

Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Ann-Christin Heilmann hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1:

The Impact of Obesity on Outcomes Following Resection for Gastric Cancer.
Struecker B, Biebl M, Dadras M, Chopra S, Denecke C, Spenke J, **Heilmann AC**, Bahra M, Sauer IM, Pratschke J, Andreou A. Dig Surg. 2017;34(2):133-141.

Beitrag im Einzelnen: Datenerhebung, statistische Auswertung

Publikation 2:

Routine Radiologic Contrast Agent Examination After Gastrectomy for Gastric Cancer Is Not Useful.
Struecker B, Chopra S, **Heilmann AC**, Spenke J, Denecke C, Sauer IM, Bahra M, Pratschke J, Andreou A, Biebl M. J Gastrointest Surg. 2017;21(5):801-806.

Beitrag im Einzelnen: Datenerhebung, statistische Auswertung

Unterschrift, Datum und Stempel des erstbetreuenden Hochschullehrers

Unterschrift der Doktorandin

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

Publikation 1:

The Impact of Obesity on Outcomes Following Resection for Gastric Cancer.

Struecker B, Biebl M, Dadras M, Chopra S, Denecke C, Spenke J, **Heilmann AC**, Bahra M, Sauer IM, Pratschke J, Andreou A. Dig Surg. 2017;34(2):133-141.

Publikation 2:

Routine Radiologic Contrast Agent Examination After Gastrectomy for Gastric Cancer Is Not Useful.

Struecker B, Chopra S, **Heilmann AC**, Spenke J, Denecke C, Sauer IM, Bahra M, Pratschke J, Andreou A, Biebl M. J Gastrointest Surg. 2017;21(5):801-806.

Danksagung

Hiermit möchte ich mich zunächst ganz herzlich bedanken bei Herrn Prof. Dr. med. Matthias Biebl und Herrn PD Dr. med. Andreas Andreou für die Überlassung des Dissertationsthemas und die wertvolle Motivation und Unterstützung. Die Zusammenarbeit hat mir viel Freude bereitet.

Ein weiteres Dankeschön richte ich an meine liebe Mit-Doktorandin Johanna. Die Zeit der gemeinsamen Erarbeitung der Daten und der stetige Austausch darüber waren sehr motivierend. Es freut mich sehr, dass wir diesen Abschnitt nun beide gemeistert haben.

Mein innigster Dank gilt meiner Familie und Aaron. Ich danke euch von ganzem Herzen für die stetige Ermutigung, Unterstützung und Liebe.