

Aus dem Zentrum für Operative Medizin der Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Tumor- und Transplantationschirurgie
Direktorin: Universitätsprofessorin Dr. med. C. Bruns

**Darstellung des Lymphabflusses beim
Ösophaguskarzinom mittels Nahinfrarot-
Fluoreszenz-Bildgebung und Indocyaningrün
während robotisch assistierter minimalinvasiver
Ivor-Lewis-Ösophagektomie (RAMIE) im Rahmen
der prospektiven ESOMAP-Pilotstudie**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Alissa Reisewitz
aus Bochum

promoviert am 27. August 2025

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. H. F. Fuchs
2. Gutachter: Privatdozent Dr. med. N. Abdullayev

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Univ.-Prof. Dr. med. Hans F. Fuchs
Dr. med. Dolores T. Krauss

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Der dieser Arbeit zugrunde liegende Datensatz wurde im Rahmen des ESOMAP-Trials in der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax- und Transplantationschirurgie der Uniklinik Köln u.a. durch meine Mitarbeit erhoben.

Die Datenanalyse erfolgte in Zusammenarbeit von Frau Dr. med. Dolores T. Krauss, Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Hans F. Fuchs und mir. Frau Dr. med. Dolores T. Krauss und ich nahmen die Visualisierung der zugrundeliegenden Publikation gemeinsam vor.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 22.03.2025

Unterschrift:

Danksagung

Ich möchte mich bei meiner Familie und allen Personen, die mich in der Zeit meiner Promotionsarbeit unterstützt haben, herzlich bedanken.

Insbesondere möchte ich Frau Dr. med. Dolores T. Krauss und Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Hans F. Fuchs meinen besonderen Dank für die exzellente Betreuung im Rahmen meiner Promotionsarbeit aussprechen.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	6
1. ZUSAMMENFASSUNG	7
2. EINLEITUNG	8
2.1 Epidemiologie des Ösophaguskarzinoms	9
2.2 Ätiologie des Ösophaguskarzinoms	9
2.3 Histologische Einteilung des Ösophaguskarzinoms	10
2.4 Klassifikation des Ösophaguskarzinoms	11
2.5 Diagnostik des Ösophaguskarzinoms	12
2.6 Therapie des Ösophaguskarzinoms	13
2.6.1. Neoadjuvante und perioperative Therapie	14
2.6.2. Operative Therapie	15
2.7 Robotisch assistierte minimalinvasive Ösophagektomie (RAMIE)	17
2.8 Nahinfrarot-Fluoreszenz-Bildgebung mit Indocyaningrün	17
2.9 Postoperative Komplikationen	19
2.10 Fragestellung und Ziel der Arbeit	20
3. MATERIAL UND METHODEN	21
3.1 PatientInnen	21
3.2 Methoden	21
3.2.1. Präoperatives onkologisches Staging	21
3.2.2. Chirurgisches Vorgehen	22
3.2.3. Lymphadenektomie und operative Technik der RAMIE	22
3.2.4. ESOMAP-Protokoll	23
3.2.5. Standardisiertes Follow-Up nach RAMIE	25
3.2.6. Datenanalyse und statistische Auswertung	26
4. ERGEBNISSE	27

4.1	ESOMAP-Protokoll / Onkologisches Outcome	29
4.2	Postoperatives Outcome	31
5.	DISKUSSION	34
5.1	ESOMAP vs. RAMIE	34
5.2	Lymphknoten-Mapping mittels NIR und ICG	35
5.3	ICG-Quantifizierung	39
5.4	Limitationen	40
6.	LITERATURVERZEICHNIS	42
7.	ANHANG	48
7.1	Abbildungsverzeichnis	48
7.2	Tabellenverzeichnis	48
8.	VORABVERÖFFENTLICHUNG VON ERGEBNISSEN	49

Abkürzungsverzeichnis

BMI	Body Mass Index
CT	Computertomografie
EUS	Endoskopischer Ultraschall
FEV1	Einsekundenkapazität
GEJ	Gastroösophagealer Übergang (gastroesophageal junction)
HE	Hybrid-Ösophagektomie (hybrid esophagectomy)
ICG	Indocyaningrün
KI	Konfidenzintervall
MDCT	Multidetektor-Computertomografie
NIR	Nahinfrarot-Fluoreszenz
OE	Offene Ösophagektomie (open esophagectomy)
ÖGD	Ösophagogastrroduodenoskopie
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
RAMIE	Robotisch assistierte minimalinvasive Ösophagektomie (robotic-assisted minimally invasive esophagectomy)
TMIE	Total minimalinvasive Ösophagektomie (totally minimally invasive esophagectomy)

1. Zusammenfassung

Das Ösophaguskarzinom ist ein Malignom mit hoher Mortalität und ungünstiger Prognose ¹. In der Therapie des fortgeschrittenen Ösophaguskarzinoms finden multimodale Therapiekonzepte Anwendung. Die Operation hat dabei die vollständige Entfernung im Sinne einer R0-Resektion zum Ziel ². Die Lymphadenektomie bildet einen wichtigen Bestandteil der Operation, da die Anzahl der resezierten Lymphknoten einen Prädiktor für das Überleben nach onkologischer Ösophagektomie darstellt ³. In unserer Studie konnte gezeigt werden, dass im Rahmen einer robotisch assistierten minimalinvasiven Ösophagektomie (RAMIE) die Bildgebung mittels Nahinfrarot-Fluoreszenz (NIR) und Indocyaningrün (ICG) zur Detektion von Lymphknotenmetastasen sicher angewendet werden kann (ESOMAP-Protokoll). Weder die peritumorale ICG-Injektion noch die endoskopische Intervention verursachten Nebenwirkungen. Insgesamt wurden 106 PatientInnen, die zwischen 2019 und 2021 eine RAMIE einschließlich einer standardisierten Anastomose mittels zirkulärem Stapler erhielten, in die Studie eingeschlossen. Bei 20 dieser PatientInnen wurde zusätzlich das ESOMAP-Protokoll durchgeführt. In Summe wurden 15 ICG-positive Lymphknoten in der ESOMAP-Kohorte reseziert. Keiner dieser Lymphknoten wies eine Tumordinfiltration auf. Zudem wurden in den ICG-negativen Lymphknoten ebenfalls keine lebensfähigen Krebszellen detektiert. Im Hinblick auf das onkologische Ergebnis und die postoperativen Komplikationen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der RAMIE- und der RAMIE + ESOMAP-Kohorte ⁴.

Die Aufarbeitung des ICG-positiven Materials sowie die Auswertung der Langzeitnachverfolgung sind Ziele für folgende Studien an unserem Zentrum. Die ICG-Quantifizierung beim Lymphknoten-Mapping des Ösophaguskarzinoms könnte zukünftig vom Einsatz künstlicher Intelligenz profitieren und unser Studienprotokoll somit präzisieren. Eine prospektive Studie, die weitere Lymphknotenstationen systematisch einschließt, sollte dieser Machbarkeitsstudie angeschlossen werden ⁴.

Zusammenfassend konnte unsere Studie die Sicherheit und Durchführbarkeit des Lymphknoten-Mappings mittels ICG und NIR-Bildgebung während der RAMIE zeigen ⁴.

2. Einleitung

Das Ösophaguskarzinom zählt zu den zehn häufigsten Malignomen weltweit und geht mit einer hohen Mortalität einher ¹. Wesentliche Risikofaktoren für die Entstehung eines Ösophaguskarzinoms stellen das Rauchen von Tabak, der Konsum von Alkohol sowie Übergewicht und Adipositas dar ². Im Hinblick auf die Histologie sind die zwei häufigsten Karzinome das Adenokarzinom und das Plattenepithelkarzinom ⁵. Zu den wichtigen Bestandteilen der Diagnostik zählen die Ösophagogastrroduodenoskopie (ÖGD), der endoskopische Ultraschall und die Computertomografie (CT). Darüber hinaus gibt es verschiedene kurative Therapieansätze. Neben der chirurgischen Therapie bestehen noch die Möglichkeiten der endoskopischen Resektion sowie multimodale Therapiekonzepte ². Die robotisch assistierte minimalinvasive Ösophagektomie ist ein Operationsverfahren unter Einsatz eines OP-Roboters und konnte sich in der Vergangenheit bereits als sicher und durchführbar erweisen ⁶. Ein wichtiges Element der chirurgischen Therapie bildet die Lymphadenektomie, die standardmäßig zwei Felder umfasst ². In anderen Fachrichtungen wie der Gynäkologie wird ICG bereits zur Detektion von Sentinellymphknoten bei Brustkrebs eingesetzt ⁷. Im Bereich der onkologischen Ösophaguschirurgie konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass der Einsatz von Indocyaningrün und die Darstellung der Lymphknoten mittels NIR-Bildgebung sicher durchführbar ist ^{8,9}. In einer kleinen Kohorte wurde mittels NIR die Häufigkeit der ICG-positiven Lymphknoten in Zusammenhang mit der Metastasierungshäufigkeit bei PatientInnen, die eine RAMIE erhielten, untersucht ¹⁰.

Das Ziel dieser Studie umfasste die Darstellung des lymphatischen Abflusses beim Ösophaguskarzinom mittels ICG und NIR während RAMIE. Zudem sollte die Frage nach einer potenziellen Korrelation zwischen den intraoperativen Bildern und des histopathologischen Ausmaßes der lymphatischen Metastasierung untersucht werden ⁴.

2.1 Epidemiologie des Ösophaguskarzinoms

Das Ösophaguskarzinom ist mit 604 000 neuen Fällen im Jahr 2020 weltweit das siebt häufigste Malignom. Im Hinblick auf die Mortalität ist das Ösophaguskarzinom mit 544 000 Todesfällen an sechster Stelle einzuordnen. Männer sind mit 70 Prozent der Fälle häufiger betroffen als Frauen. Die höchsten regionalen Inzidenzen bei Frauen sowie Männern sind in Ostasien zu verzeichnen. Dies ist unter anderem auf die hohen Fallzahlen in China zurückzuführen. Darauf folgen mit absteigenden Inzidenzen bei Männern Südafrika, Ostafrika, Nordeuropa und Süd-Zentralafrika. Kap Verde und Malawi weisen global gesehen die höchsten Inzidenzen bei Frauen und Männern auf. Bei Frauen und Männern in Bangladesch sowie Männern in Malawi stellt das Ösophaguskarzinom die führende krebsbedingte Todesursache dar ¹.

In Deutschland steht das Ösophaguskarzinom im Vergleich der Tumorlokalisationen bei Neuerkrankungen bei Männern an dreizehnter Stelle. 3,6 Prozent der Todesfälle bei Männern, die auf eine Krebserkrankung zurückzuführen sind, fallen auf maligne Erkrankungen des Ösophagus und stehen damit an achter Stelle. Das Ösophaguskarzinom bei Frauen hingegen ist in Deutschland auf Platz 22 der häufigsten Tumorerkrankungen einzuordnen. Das Ösophaguskarzinom ist in Bezug auf die Sterbefälle an 17. Stelle zu finden und umfasst damit 1,3 Prozent der krebsbedingten Todesfälle bei Frauen. Insgesamt sind im Jahr 2020 5660 Männer und 1720 Frauen neu an einem Ösophaguskarzinom erkrankt. Die Zahl der Sterbefälle betrug bei Männern 4556 und bei Frauen 1398 im Jahr 2020 ¹¹. Die standardisierte Neuerkrankungsrate liegt für Männer bei 9,4 je 100 000 Personen und für Frauen bei 2,2 je 100 000 Personen. Bei Frauen ist das mittlere Erkrankungsalter mit 72 Jahren höher als im Vergleich zu Männern mit 68 Jahren. Die Prognose bei einem Ösophaguskarzinom gestaltet sich ungünstig. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate liegt für Frauen bei 24 Prozent und für Männer bei 25 Prozent ⁵.

2.2 Ätiologie des Ösophaguskarzinoms

Für die Entstehung eines Ösophaguskarzinoms gibt es verschiedene bekannte Risikofaktoren. Dabei lässt sich zwischen Risikofaktoren, die die Genese eines Adenokarzinoms, eines Plattenepithelkarzinoms oder beider Entitäten begünstigen, unterscheiden. Alkohol, Strahlentherapie im Bereich von Hals und Thorax sowie synchrone und metachrone Tumoren im Kopf- oder Halsbereich steigern insbesondere das Risiko für ein Plattenepithelkarzinom. Hingegen stellen Übergewicht und Adipositas, gastroösophagealer Reflux und ein Barrett-Ösophagus Risikofaktoren für das Auftreten eines Adenokarzinoms dar. Die Genese beider Entitäten wird begünstigt durch Rauchen, Achalasie und Stenosen nach Säure- sowie Laugenverletzungen ².

Eine multizentrische Fall-Kontroll-Studie aus Taiwan konnte Tabakrauchen als Risikofaktor identifizieren. Im Vergleich zu Nichtrauchern haben aktive Raucher ein 2,7 bis 6,2-fach erhöhtes Risiko an einem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus zu erkranken. Auf das mittlere Drittel entfällt hierbei das höchste Risiko. Treten die Einflüsse Rauchen und Alkohol in Verbindung miteinander auf, steigt das Risiko 10 bis 23,9-fach an ¹². Eine Metaanalyse aus 33 Studien von Tramacere et al. ergab für (jemals) Raucher verglichen mit Nie-Rauchern ein relatives Risiko von 1,85 ein Adenokarzinom des Ösophagus zu entwickeln ¹³.

Alkoholkonsum konnte für Plattenepithelkarzinome des Ösophagus in einem systematischen Review und Metaanalyse ebenfalls als Risikofaktor bestätigt werden. Islami et al. schlossen 40 Fall-Kontroll-Studien und 13 Kohorten-Studien aus Amerika, Asien, Australien und Europa ein. Ein geringer Alkoholkonsum bis 12,5 g pro Tag war mit einem Risiko von 1,31 (95% Konfidenzintervall (KI) 1,10-1,57) verbunden. Möglicherweise haben genetische Faktoren einen Einfluss, da die Assoziation zwischen geringem Alkoholkonsum und dem Risiko für ein Plattenepithelkarzinom vor allem in Studien aus Asien beobachtet wurde. Moderater Alkoholkonsum zwischen 12,5 und 50 g pro Tag barg ein relatives Risiko von 2,27 (95% KI 1,89-2,72) und starkes Trinken ging mit einem relativen Risiko von 4,89 einher (95% KI 3,84-6,23) ¹⁴. Diese Schlussfolgerung zum Plattenepithelkarzinom lässt sich allerdings nicht auf das Adenokarzinom übertragen. Tramacere et al. konnten in einer weiteren Metaanalyse selbst zwischen hohem Alkoholkonsum und dem Risiko für die Entstehung von Adenokarzinomen des Ösophagus oder der Kardia des Magens keinen Zusammenhang nachweisen ¹⁵.

Übergewicht und Adipositas sind weitere Faktoren, die sich auf die Entstehung von Adenokarzinomen des Ösophagus sowie des gastroösophagealen Übergangs auswirken können. Turati et al. untersuchten in einer Metaanalyse 22 Studien auf eine Assoziation zwischen hohem Body Mass Index (BMI) und Adenokarzinomen des Ösophagus und der Kardia hin. Für einen BMI zwischen 25 und 30 kg/m² liegt das relative Risiko an einem Adenokarzinom des Ösophagus oder der Kardia zu erkranken bei 1,71 (95% KI 1,50–1,96). Liegt der BMI bei oder über 30 kg/m², ergibt sich ein relatives Risiko von 2,34 (95% KI 1,95–2,81). In Hinblick auf die Lokalisation präsentierte sich der Zusammenhang für den Ösophagus stärker als für die Kardia. Geschlechterspezifische oder geografische Unterschiede stellten sich nicht heraus ¹⁶.

2.3 Histologische Einteilung des Ösophaguskarzinoms

Die zwei häufigsten histologischen Entitäten des Ösophaguskarzinoms sind das Plattenepithelkarzinom und das Adenokarzinom. In Deutschland entfallen 41 Prozent der Ösophaguskarzinome auf Plattenepithelkarzinome und 47 Prozent auf Adenokarzinome. In

den letzten Jahren ist eine Zunahme des Anteils der Adenokarzinome zu verzeichnen. Betrachtet man ausschließlich die Verteilung bei Männern, fällt diese mit 51 Prozent noch deutlicher zu Gunsten des Adenokarzinoms aus ⁵. Weltweit dominiert mit 84 Prozent der malignen Speiseröhrenerkrankungen das Plattenepithelkarzinom, während das Adenokarzinom lediglich 15 Prozent ausmacht (2018). Die höchsten Inzidenzen für das Adenokarzinom sind in Nordeuropa und Nordamerika zu finden. Zudem übersteigt die Fallzahl der Adenokarzinome nur in Nordamerika, Nordeuropa und Ozeanien die Anzahl der Plattenepithelkarzinome. Mehr als 80% der Plattenepithelkarzinome wurden in Asien gezählt ¹⁷.

2.4 Klassifikation des Ösophaguskarzinoms

Anhand verschiedener Klassifikationen lässt sich das Ösophaguskarzinom in Lokalisationen und Stadien einteilen. Siewert et al. haben die Einordnung des Adenokarzinoms am gastroösophagealen Übergang in drei Typen vorgenommen. Typ I Tumore sind im distalen Ösophagus lokalisiert und entstehen aus einem Areal mit intestinaler Metaplasie, das heißt auf dem Boden eines Barrett-Ösophagus. In diesem Fall kann eine Infiltration des gastroösophagealen Übergangs von oral vorliegen. Als wahres Karzinom der Kardia werden die Typ II Tumore bezeichnet. Diese haben ihren Ursprung im Kardiaepithel oder an kurzen metaplastischen Teilen des gastroösophagealen Übergangs und werden häufig „junctional carcinoma“ genannt. Die Typ III Tumore infiltrieren den gastroösophagealen Übergang als subkardiale Magenkarzinome von aboral ¹⁸. Abbildung 1 zeigt die anatomische Lage der drei verschiedenen Typen nach Siewert.

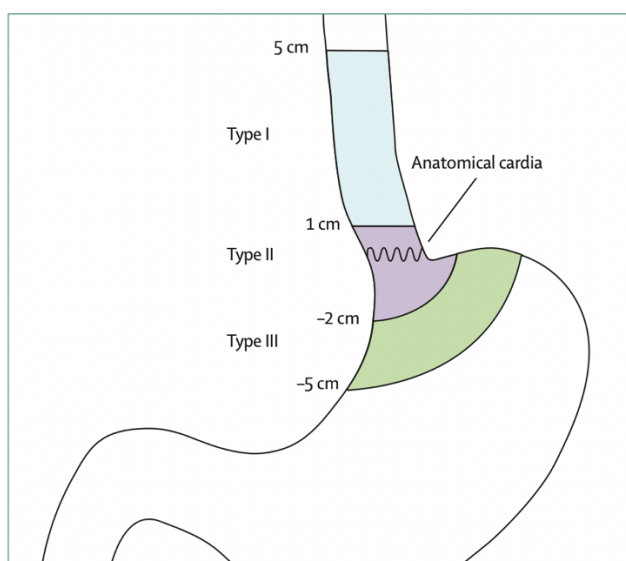


Abbildung 1: Siewert Klassifikation für Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs, mit freundlicher Genehmigung von Elsevier ¹⁹

Um die Tumorerkrankung des Ösophagus in Stadien einzuteilen, wird die TNM Klassifikation der International Union Against Cancer (UICC) verwendet. Hierbei fließt die Konstitution des Primärtumors (T), das Vorhandensein von Metastasen in regionalen Lymphknoten (N) und von Metastasen in entfernter Lokalisation (M) ein. Anhand der TNM Klassifikation kann eine weitere Einteilung in die UICC Stadien 0 bis IV vorgenommen werden ²⁰.

Das Ösophaguskarzinom wird häufig erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert. In Deutschland wurden bei Männern zwischen 2019 und 2020 39 Prozent der Erkrankungen im UICC Stadium IV und 35 Prozent im Stadium III erstdiagnostiziert. Bei Frauen erfolgte die Erstdiagnose in 35 Prozent der Fälle im Stadium IV und 34 Prozent im Stadium III (ohne Berücksichtigung der fehlenden Angaben beziehungsweise der Death-Certificate-Only Fälle). Nur 13 Prozent der Tumore bei beiden Geschlechtern wurden im UICC Stadium I erkannt ⁵.

2.5 Diagnostik des Ösophaguskarzinoms

Den ersten Schritt der Diagnostik bildet in der deutschen S3-Leitlinie die Primärdiagnostik. Diese beinhaltet bei PatientInnen mit klinischen Symptomen wie Dysphagie, Blutungen des Gastrointestinaltraktes, wiederkehrende Aspiration oder Emesis, Dyspepsie oder unklare Gewichtsabnahme die möglichst zeitnahe Durchführung einer ÖGD. Die S3-Leitlinie empfiehlt die ÖGD aufgrund ihrer hohen Sensitivität und Spezifität als Standard in der Diagnostik. Darüber hinaus sollte die Primärdiagnostik die Entnahme von Biopsien verdächtiger Läsionen im Rahmen der ÖGD umfassen. Bei Vorliegen von Risikokonstellationen kann die Primärdiagnostik durch die Anwendung der Chromendoskopie mittels Lugol'scher Lösung oder durch computergestützte digitale (Filter-)Verfahren erweitert werden ².

Bei Nachweis eines Karzinoms des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus folgt das Staging. Bei PatientInnen mit angestrebtem kurativen Therapieansatz sollte das Staging den endoskopischen Ultraschall (EUS) beinhalten ². Eine Metanalyse aus 49 Studien ergab für den EUS eine Sensitivität von 92,4% (95% KI: 89,2-95,0) und eine Spezifität von 97,4% (95% KI: 96,6-98,0) um Ösophaguskarzinome im Stadium 4 zu diagnostizieren. Für Tumore mit einem T1 Stadium lag die Sensitivität des EUS bei 81,6% (95% KI: 77,8-84,9) und die Spezifität bei 99,4% (95% KI: 99,0-99,7) ²¹. Entsprechend der deutschen S3-Leitlinie sollte das Primärstaging bei erstdiagnostiziertem Ösophaguskarzinom eine thorakale und abdominelle kontrastmittelgestützte Multidetektor-Computertomografie (MDCT) einschließen. Für das M-Staging bildet die CT-Untersuchung die Standarddiagnostik. Um Lebermetastasen auszuschließen, ist primär die B-Bild-Sonografie des Abdomens einzusetzen, da sie ohne Risiko und Invasivität durchführbar ist ². In einer Studie von Piscaglia et al. erreichte die B-Bild-Sonografie bezüglich der Detektion von Lebermetastasen eine Sensitivität von 76,9%. Die

kontrastverstärkte Ultraschalluntersuchung ist der B-Bild-Sonografie mit einer Sensitivität 95,4% überlegen. Im Vergleich dazu erzielt die Computertomografie eine Sensitivität von 90,8% bei der Erkennung von Lebermetastasen ²². Eine Erweiterung des Stagings kann durch ein PET-CT bei lokal fortgeschrittenen Ösophaguskarzinomen zur M-Klassifikation erfolgen ².

Im Rahmen des Re-Stagings nach neoadjuvanter Therapie scheint es mittels bildgebender Verfahren wie CT, PET-CT und EUS nicht sicher beurteilbar zu sein, ob ein vollständiges Ansprechen vorliegt ²³. Bei fortgeschrittenen Adenokarzinomen, die sich im distalen Ösophagus oder am gastroösophagealen Übergang befinden, kann ein diagnostisch laparoskopisches Vorgehen zur Detektion von Metastasen in Leber oder Peritoneum herangezogen werden. Eine Studie von de Graaf et al. mit 511 PatientInnen kam zu dem Ergebnis, dass bei 20,2% der Fälle mit ösophagogastralem Karzinom eine Änderung der Therapieentscheidung infolge der Staging-Laparoskopie stattfand. Somit konnte bei 20,2% der PatientInnen eine Laparotomie vermieden werden. Die Laparoskopie erreichte im Hinblick auf die Resektabilität eine Sensitivität von 88%. Den größten Nutzen erzielte die Staging-Laparoskopie bei Adenokarzinomen, im distalen Ösophagus, am gastroösophagealen Übergang und bei Magenkarzinomen ²⁴.

2.6 Therapie des Ösophaguskarzinoms

Für die Therapieentscheidung beim Ösophaguskarzinom sollten verschiedene Faktoren berücksichtigt werden. Dazu zählen die Staging-Ergebnisse, Nebendiagnosen der Patientin oder des Patienten, der Ernährungszustand sowie der individuelle PatientInnenwunsch. Die Therapieempfehlung sollte interdisziplinär gestellt werden. Eine endoskopische Therapie kann bei einem mukosalen Karzinom oder einer hochgradigen intraepithelialen Neoplasie in einem Stadium entsprechend L0, V0, ohne Ulzerationen sowie einem Grading G1 oder G2 erwogen werden. Therapiemöglichkeiten für lokal fortgeschrittene Tumoren sind operative Verfahren, Radiochemotherapie sowie multimodale Therapiekonzepte. Eine definitive Radiochemotherapie ist bei fehlender Resektabilität oder Operabilität sowie bei Ablehnung einer Operation durch die Patientin oder den Patienten möglich. Kliniken, in denen Ösophaguskarzinome chirurgisch behandelt werden, sollten eine Mindestanzahl von 20 umfangreichen operativen Eingriffen am Ösophagus pro Jahr aufweisen können. Zudem sollte die Chirurgin oder der Chirurg über Erfahrung mit dieser Operation verfügen ². Die Metaanalyse von Metzger et al. konnte herausstellen, dass in einem High-Volume-Center mit mehr als 20 Ösophagektomien pro Jahr die Mortalität signifikant auf 4,9% gesenkt werden kann ²⁵. Bei der Ösophagektomie handelt es sich um einen abdomino-thorakalen Eingriff unter obligatorischem Einsatz der Einlungenventilation. Trotz Anwendung von minimalinvasiven Techniken bedeutet dies eine Belastung für die Patientin oder den Patienten. Präoperativ sollte

daher zur Beurteilung der funktionellen Operabilität eine Risikoanalyse elementarer Organe und ihrer Funktion erhoben werden ². Schröder et al. konnten in einer Studie mit 126 PatientInnen nachweisen, dass das präoperativ ermittelte Risiko signifikant mit dem postoperativen Verlauf korrelierte ($p < 0,001$) ²⁶.

2.6.1. Neoadjuvante und perioperative Therapie

In der kurativen Therapie des Ösophaguskarzinoms kommen verschiedene multimodale Therapiekonzepte zum Einsatz. Die deutsche S3-Leitlinie empfiehlt für das Adenokarzinom des Ösophagus in einem lokal fortgeschrittenen resektablen Stadium cT3/T4 oder cN1-3 die Durchführung einer Chemotherapie perioperativ oder einer neoadjuvanten Radiochemotherapie, sofern eine Operation möglich ist ². Sowohl das Gesamtüberleben, das erkrankungsfreie Überleben als auch die Rate an kurativen Resektionen kann durch eine perioperative Chemotherapie gegenüber einer alleinigen Operation beim resektablen gastroösophagealen Adenokarzinom signifikant erhöht werden ²⁷. In der Metaanalyse von Ronellenfitch et al. konnte ebenfalls ein gesteigertes Überleben der PatientInnen mit einem Adenokarzinom nach präoperativer Chemotherapie und anschließender Resektion gegenüber alleiniger chirurgischer Therapie herausgestellt werden ²⁸. Al-Batran et al. veröffentlichten eine Studie zum FLOT-Protokoll, welches Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin und Docetaxel beinhaltet. Diese perioperative Chemotherapie entsprechend FLOT konnte gegenüber der Kontrollgruppe (Epirubicin, Cisplatin, Fluorouracil/Capecitabine) das Gesamtüberleben bei lokal fortgeschrittenem Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs oder des Magens verbessern ²⁹. Auch im Hinblick auf eine neoadjuvante Radiochemotherapie zeigten sich ähnliche Erkenntnisse. Van Hagen et. al. konnten bei PatientInnen, die eine präoperative Radiochemotherapie mit anschließender chirurgischer Resektion erhielten im Vergleich zu PatientInnen, bei denen eine alleinige Operation erfolgte, ein signifikant besseres Gesamtüberleben nachweisen. Die Radiochemotherapie bestand aus Carboplatin und Paclitaxel für 5 Wochen sowie gleichzeitiger Radiotherapie mit 41,4 Gy in 23 Einheiten (CROSS Protokoll). Dieser Vorteil zeigte sich sowohl für das Adenokarzinom als auch für das Plattenepithelkarzinom ³⁰. Im Rahmen der multizentrischen, randomisierten Phase 3 ESOPEC Studie wurde die perioperative Chemotherapie entsprechend FLOT plus operativer Resektion mit der neoadjuvanten Radiochemotherapie gemäß CROSS und anschließender Operation verglichen. Die perioperative Chemotherapie gemäß FLOT stellte sich hinsichtlich des Gesamtüberlebens als überlegen gegenüber der neoadjuvanten Radiochemotherapie heraus. In der FLOT Gruppe lag das Gesamtüberleben nach 3 Jahren bei 57.4% und in der Gruppe mit präoperativer Radiochemotherapie bei 50.7% (Hazard Ratio für Tod 0,70; 95% KI, 0,53-0,92; $p = 0,01$) ³¹. Im Hinblick auf das Plattenepithelkarzinom sollte gemäß deutscher S3-Leitlinie eine neoadjuvante Radiochemotherapie mit folgender Operation auch bei einem

Plattenepithelkarzinom des Ösophagus im lokal fortgeschrittenen resektablen Stadium cT3/4 oder cN1-3 bei gegebener Operabilität Anwendung finden. Hingegen wird keine Empfehlung für eine isolierte präoperative Chemotherapie im Falle eines Plattenepithelkarzinoms ausgesprochen. Eine isolierte Strahlentherapie vor der Operation wird für das Ösophaguskarzinom mit gegebener Resektabilität ebenfalls nicht empfohlen ².

2.6.2. Operative Therapie

Die operative Therapie zielt auf die komplette Resektion des Adeno- oder Plattenepithelkarzinoms sowie der regionalen Lymphknoten ab. Die deutsche S3-Leitlinie empfiehlt, sofern keine Kontraindikationen vorliegen, minimalinvasive Verfahren der Ösophagektomie. Dabei wird zwischen total minimalinvasiven und Hybrid-Verfahren differenziert ²:

Total minimalinvasive Verfahren

- Gastrolyse, laparoskopisch + Ösophagektomie, thorakoskopisch

Hybrid-Verfahren

- Gastrolyse, laparoskopisch + Ösophagektomie, offen transthorakal
- Gastrolyse, offen + Ösophagektomie, thorakoskopisch
- Gastrolyse, laparoskopisch + Ösophagektomie, transhiatal ²

Eine Metaanalyse und systematischer Review von Bras Hariott et al. verglich das chirurgische Ergebnis nach offener (OE), hybrider (HE) und nach total minimalinvasiver Ösophagektomie (TMIE). Die HE und TMIE wiesen im Vergleich zur OE eine geringere Gesamtmorbidität, eine reduzierte postoperative Mortalität und eine kürzere Aufenthaltsdauer im Krankenhaus auf. Gegenüber der HE zeigte die TMIE eine geringere Mortalität sowie eine kürzere Aufenthaltsdauer im Krankenhaus ³².

Entsprechend der deutschen S3-Leitlinie erfolgt auch in unserer Klinik standardmäßig die Wiederherstellung der Kontinuität bei der subtotalen Ösophagektomie durch Hochzug des Magens. Alternativ kann ein Kolon- oder in seltenen Fällen ein Jejunum-Interponat gewählt werden ². Es gibt verschiedene chirurgische Ansätze, die sich in ihrer Lokalisation der Anastomose unterscheiden ³³. Ursprünglich beschrieb Ivor Lewis im Jahr 1946 die gleichnamige Technik ³⁴. Die Anastomose wird bei dem Ivor-Lewis-Prozedere intrathorakal gebildet ³³. McKeown war 1976 der Erstbeschreiber der 3-Feld-Ösophagektomie ³⁵. Bei dem Vorgehen nach McKeown wird die Anastomose im zervikalen Bereich platziert ³³. In der Metaanalyse von Wang et al. zeigte sich eine Überlegenheit der Ivor-Lewis-Ösophagektomie

hinsichtlich der Operationszeit, der Dauer des Krankenhausaufenthaltes, der Mortalität im Krankenhaus, der Mortalität in den Zeiträumen von 30 und 90 Tagen, Verletzungen des Nervus laryngeus recurrens, des Auftretens eines Chylothorax, pulmonaler sowie gesamter Komplikationen und der Anastomoseninsuffizienzrate gegenüber dem McKeown Verfahren. Allerdings sind diese Ergebnisse aufgrund möglicher Selektionsbias mit Vorsicht zu interpretieren³⁶. Deng et al. kamen in ihrer Metanalyse zu dem Fazit, dass beide Verfahren vergleichbar bezüglich ihrer klinischen Sicherheit sind. Sofern die Indikation gegeben ist, stellt die McKeown Ösophagektomie eine sichere Alternative zum Ivor-Lewis-Prozedere dar³⁷. Eine weitere Technik bietet die transhiatale Ösophagektomie. Diese setzt sich aus einer abdominellen und einer zervikalen Phase zusammen. Im Anschluss folgt die mediastinale Präparation sowie die zervikale Bildung der gastroösophagealen Anastomose. Dadurch lässt sich eine Thorakotomie mit intrathorakaler Anastomosenbildung vermeiden³⁸. Auch die transhiatale Ösophagektomie kann unter Hinzunahme robotischer Assistenz durchgeführt werden³⁹. Die AEG-Klassifikation ist ein wichtiges Kriterium für die Entscheidung, in welchem Umfang die Resektion erfolgen soll. Für Ösophaguskarzinome des AEG Typ I kommen die subtotale transthorakale Ösophagektomie sowie alternativ die transhiatale Ösophagektomie mit zervikaler Anastomose infrage. Die transhiatal erweiterte Gastrektomie inklusive distaler Entfernung des Ösophagus sowie die Ösophagektomie mit oberer Entfernung des Magens bilden Therapieoptionen für AEG Typ II Tumoren. Das favorisierte Verfahren bei AEG Typ III Tumoren, welche zu den Magenkarzinomen zählen, ist die transhiatal erweiterte Gastrektomie inklusive distaler Resektion des Ösophagus². Die Lage des Tumors ist zudem ausschlaggebend für den Umfang der Lymphadenektomie. Die Einteilung umfasst das zervikale, das thorakale und das abdominelle Feld. Standardmäßig wird bei distalen und mittleren Ösophaguskarzinomen eine Zweifeld-Lymphadenektomie mit thorakalem und abdominellem Feld durchgeführt. Bei Ösophaguskarzinomen im zervikalen Bereich sollte zusätzlich eine Lymphadenektomie des zervikalen Feldes erfolgen und wird dann als Dreifeld-Lymphadenektomie bezeichnet². Eine internationale Studie mit 2303 PatientInnen konnte die Anzahl der resezierten Lymphknoten als unabhängigen Prädiktor für das Überleben nach einer onkologischen Ösophagektomie identifizieren. Die Resektion von mindestens 23 regionalen Lymphknoten ist notwendig, um den Überlebensvorteil zu maximieren³. Unsere Klinikstandard umfasst eine total minimalinvasive Ivor-Lewis-Ösophagektomie mit Zweifeld-Lymphadenektomie. Dabei erfolgt die Gastrolise laparoskopisch und der thorakale Teil entweder robotisch oder thorakoskopisch. Die laparoskopische Gastrolise wird zudem als Ausbildungseingriff genutzt.

Des Weiteren existieren mehrere Techniken für die intraoperative Bildung der gastroösophagealen Anastomose. Die Wiederherstellung der Kontinuität kann mittels Stapler

oder handgenäht erfolgen. Die Auswahl richtet sich nicht zuletzt nach der Präferenz der Chirurgin oder des Chirurgen. Bislang konnte kein signifikanter Unterschied im Hinblick auf die Anastomoseninsuffizienzrate der verschiedenen Techniken gezeigt werden ⁴⁰. Standardmäßig wird in unserer Klinik ein Stapler zur Anastomosierung verwendet.

2.7 Robotisch assistierte minimalinvasive Ösophagektomie (RAMIE)

In der Uniklinik Köln, einem nationalen Exzellenzzentrum für Chirurgie des oberen Gastrointestinaltraktes, wird das Verfahren der robotisch assistierten minimalinvasiven (RAMIE) Ivor-Lewis-Ösophagektomie angewandt. Der minimalinvasive Operationsansatz wird in unserer Studie durch den Operationsroboter Da Vinci Xi (Intuitive Surgical, Sunnyvale, CA, USA) unterstützt. Die Sicherheit und Durchführbarkeit dieser Operationstechnik konnten bereits in vorangegangenen Studien gezeigt werden ⁶. Bei den robotisch assistierten Operationsverfahren lässt sich zwischen einer total robotisch assistierten minimalinvasiven Ösophagektomie (T-RAMIE) und einer hybrid robotisch assistierten minimalinvasiven Ösophagektomie (H-RAMIE) unterscheiden. Werden sowohl der abdominelle als auch der thorakale Teil robotisch assistiert, spricht man von einer T-RAMIE. Im Falle der H-RAMIE erfolgt die thorakale Phase mit robotischer Assistenz in Verbindung mit einer laparoskopisch oder offen durchgeführten abdominellen Phase. Grimmering et al. zeigten in einer multizentrischen Studie, die Überlegenheit einer total robotisch assistierten Ösophagektomie gegenüber eines Hybrid-Verfahrens im Hinblick auf die postoperative Morbidität, die Anastomoseninsuffizienzrate und die Operationszeit ⁴¹. Für die Durchführung einer robotisch assistierten Ivor-Lewis-Ösophagektomie haben die Autoren aus sieben verschiedenen robotischen Universitätszentren Empfehlungen bezüglich des Aufbaus im Operationssaal, Lagerung der Patientin oder des Patienten, Platzierung des Portes und chirurgischer Schritte herausgegeben ⁴². Müller et al. empfehlen, die Stapler-Größe entsprechend den anatomischen Voraussetzungen für jede Patientin und jeden Patienten individuell auszuwählen. Insbesondere bei total minimalinvasiven Eingriffen könnte die Stapler-Größe von höherer Relevanz sein ⁴³. In unserer Klinik wird standardmäßig der Zirkularstapler in der Größe von 28 mm verwendet.

2.8 Nahinfrarot-Fluoreszenz-Bildgebung mit Indocyaningrün

Die Nahinfrarot-Fluoreszenz-Bildgebung mittels Indocyaningrün findet verschiedene Anwendungen im Bereich der onkologischen Chirurgie. Zum einen kann die NIR-Bildgebung mittels ICG zur angiografischen Darstellung bei Rekonstruktionen oder auch zur Identifikation solider Tumoren intraoperativ angewendet werden. Außerdem stellt dies eine Methode zur Identifikation von Sentinel-Lymphknoten dar ⁴⁴. In der Gynäkologie wird ICG als Tracer zur

Detektion von Sentinel-Lymphknoten bei Brustkrebs genutzt ^{7,45}. Der Einsatz des Sentinel-Lymphknoten-Mappings konnte auch beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom als sicher und durchführbar bestätigt werden ⁴⁶. In der Leberchirurgie konnte die NIR-Bildgebung mittels ICG ebenfalls erfolgreich eingesetzt werden. In einer proof-of-concept Studie wurde die Methode verwendet, um den lymphatischen Abfluss und den Sentinel-Lymphknoten bei primären sowie sekundären Leber- und Gallengangskarzinomen zu identifizieren. Das Verfahren wurde als sicher und durchführbar bewertet ⁴⁷. Romanzi et al. nutzten beim Magenkarzinom die ICG- und NIR-geführte Lymphknotendisektion während der robotischen subtotalen Gastrektomie. Die Injektion von ICG und die Anwendung von NIR rief in dieser Studie keine Komplikationen hervor ⁴⁸. Die Detektionsrate von Sentinel-Lymphknoten mittels NIR und ICG wurde in der Metaanalyse von Xiong et al. untersucht. Die Metanalyse umfasste 15 Studien und bildete Ösophagus-, Magen-, Kolon-, Kolorektal-, Lungen-, Brust-, Zervix-, Endometrium-, Prostata- sowie orale Karzinome ab. Die gepoolte Spezifität betrug 100%, die gepoolte Sensitivität belief sich auf 87% und die gepoolte Detektionsrate für Sentinel Lymphknoten lag bei 96% ⁴⁹.

Im Bereich der Ösophaguschirurgie findet die Nahinfrarot-Fluoreszenz-Bildgebung ebenfalls Anwendung. Hachey et al. konnten 2016 in einer Studie die Sicherheit und Durchführbarkeit des NIR-geführten Lymphknoten-Mappings beim Ösophaguskarzinom nachweisen ⁸. Schlottmann et al. veröffentlichten 2017 eine retrospektive Studie zur Identifikation des Lymphabflusses beim Ösophaguskarzinom mittels NIR. Die Technik wurde als durchführbar bezeichnet und in den meisten Fällen konnte ein zuerst linksseitiger Abfluss in die Lymphknoten des Magens beobachtet werden ⁹. Darüber hinaus bieten NIR und ICG noch weitere Anwendungsmöglichkeiten in der Ösophaguschirurgie. Zum Beispiel lässt sich die Perfusion des Schlauchmagens anhand einer Fluoreszenz-Angiografie visualisieren. Nerup et al. untersuchten die quantitative ICG-Fluoreszenz-Angiografie mit einem Touchscreen Tablet bei 10 PatientInnen während einer Ivor-Lewis-Ösophagektomie. Die Anwendung erwies sich als durchführbar mit ausgezeichneter Benutzerfreundlichkeit ⁵⁰. Eine Quantifizierung der NIR-Bildgebung des Schlauchmagens erfolgte ebenfalls durch Galema et al.: Die subjektiven Interpretationen der ICG-Fluoreszenz-Angiografie der Beobachter wiesen eine schlechte Übereinstimmung auf, wodurch die Notwendigkeit einer ICG-Quantifizierung verdeutlicht wird ⁵¹. Außerdem kann die NIR-Bildgebung eingesetzt werden, um den Ductus thoracicus intraoperativ darzustellen. In einer Studie von Tokumaru et al. wurde die Visualisierung des Ductus thoracicus mittels NIR und subkutaner inguinaler Injektion von ICG als einfaches und sicheres Vorgehen mit einer sehr hohen Sensitivität für die Detektion beschrieben ⁵². Barnes et al. identifizierten den Ductus thoracicus ebenfalls mittels NIR, allerdings erfolgte eine mesenteriale Injektion des ICG. Bei enteraler Gabe von ICG konnte der Ductus thoracicus nicht mittels NIR dargestellt werden ⁵³.

2.9 Postoperative Komplikationen

Die postoperativen Komplikationen können anhand der Klassifikation von Clavien und Dindo et al. eingeteilt werden. Im Folgenden sind die verschiedenen Grade aufgeführt ⁵⁴:

Grad I	Jegliche Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf ohne Notwendigkeit einer pharmakologischen, chirurgischen, endoskopischen, oder radiologischen Behandlung oder Intervention Folgende therapeutische Maßnahmen und Medikamente sind erlaubt: Analgetika, Antipyretika, Antiemetika, Diuretika, Elektrolyte und Physiotherapie. Bettseitig eröffnete Wundinfektionen sind ebenfalls eingeschlossen.
Grad II	Notwendigkeit einer pharmakologischen Therapie mit Medikamenten, die nicht zu den oben genannten erlaubten Medikamenten in Grad I zählen
Grad III	Notwendigkeit einer chirurgischen, endoskopischen oder radiologischen Intervention
Grad IIIa	Intervention ohne Allgemeinanästhesie
Grad IIIb	Intervention mit Allgemeinanästhesie
Grad IV	Lebensbedrohliche Komplikationen (Komplikationen des zentralen Nervensystems eingeschlossen) mit der Notwendigkeit einer intermediate care oder intensivmedizinischen Behandlung
Grad IVa	Funktionsstörung eines einzelnen Organs (Dialyse eingeschlossen)
Grad IVb	Multiorganversagen
Grad V	Tod der Patientin oder des Patienten ⁵⁴

Eine wichtige Komplikation der Ösophagektomie stellt die Anastomoseninsuffizienz dar. Zur weiteren Unterteilung existiert eine Klassifikation von Low et. al. Diese unterscheidet drei verschiedene Typen anhand der Maßnahmen, die notwendig für die Therapie der Anastomoseninsuffizienz sind. Typ I kann entweder medikamentös oder durch Umstellung der Ernährung behandelt werden oder bedarf keiner Therapieänderung. Im Falle einer Anastomoseninsuffizienz Typ II ist eine interventionelle, jedoch keine operative Behandlung notwendig. Typ III geht mit der Indikation einer chirurgischen Therapie der Anastomoseninsuffizienz einher ⁵⁵.

2.10 Fragestellung und Ziel der Arbeit

Das Ziel der Studie bestand darin, den Lymphabfluss beim Ösophaguskarzinom während des hoch standardisierten RAMIE-Eingriffes mittels NIR und ICG darzustellen (ESOMAP). Dabei sollte die Sicherheit und Anwendbarkeit der NIR-Bildgebung mittels ICG beim Ösophaguskarzinom während der RAMIE überprüft werden. Die Besonderheit im Vergleich zu vorherigen Studien bestand in dem robotisch assistierten Operationsverfahren, das für alle PatientInnen der ESOMAP-Kohorte vorgesehen war. In der Studie konnte darüber hinaus die peritumorale Injektion von ICG auf ihre Sicherheit und Durchführbarkeit untersucht werden. Außerdem stellte sich die Frage, ob die intraoperativen Bilder mit der histopathologischen Dissemination der lymphatischen Metastasen korrelieren ⁴.

3. Material und Methoden

3.1 PatientInnen

In die Studie wurden 20 PatientInnen prospektiv eingeschlossen. Zu den Einschlusskriterien zählte die Diagnose eines gemäß UICC-TNM Klassifikation (7. Edition) klinisch fortgeschrittenen Plattenepithel- oder Adenokarzinoms des Ösophagus und des gastroösophagealen Übergangs Siewert Typ I oder II (T1b-T4, N0-N3) ²⁰. Ein weiteres Kriterium bildete die geplante robotisch assistierte minimalinvasive Ivor-Lewis-Ösophagektomie an der Uniklinik Köln, einem Exzellenzzentrum für Chirurgie des oberen Gastrointestinaltraktes. Die prospektive Datenerhebung erfolgte mit Genehmigung der Ethikkommission der Universität zu Köln (IRB Referenz 19-1463). Alle PatientInnen willigten nach ausführlicher Aufklärung schriftlich in die Studienteilnahme ein ⁴.

3.2 Methoden

3.2.1. Präoperatives onkologisches Staging

Präoperativ erfolgte bei allen PatientInnen ein onkologisches Staging. Dies umfasste eine körperliche Untersuchung, eine gründliche Anamnese mit Erfassung der Krankengeschichte und der demographischen Daten, Erhebung der Vitalparameter und des Körpergewichtes sowie eine standardisierte Laboruntersuchung. Darüber hinaus erfolgte bei allen PatientInnen eine Ösophagogastroduodenoskopie mit Biopsie durch erfahrene Endoskopierende und entsprechender histopathologischer Aufarbeitung der Probe. Außerdem gehörte eine Endosonografie und eine Computertomografie von Abdomen sowie Thorax zum präoperativen onkologischen Staging. Optional konnte die Durchführung eines FDG-PET/CT erwogen werden. Ein kardiologisches Konsil, eine Echokardiographie (Ejektionsfraktion >50%) oder Lungenfunktionstestung (FEV1>1,5l) waren obligatorische Bestandteile der präoperativen Untersuchung. Bei neoadjuvant vorbehandelten PatientInnen, wurde nach Komplettierung ein CT und eine ÖGD im Sinne eines Restagings durchgeführt. Heutzutage gilt die multimodale Behandlung als Therapiestandard für PatientInnen mit einem lokal fortgeschrittenen Adenokarzinom ⁴. Den standardisierten Behandlungspfad für PatientInnen mit resektablen Ösophaguskarzinom haben Müller et al. bereits publiziert ⁴³. Die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie wurden für jede Patientin und jeden Patienten geprüft und validiert, sobald die Basisdiagnostik abgeschlossen war. Dies folgte entweder im Anschluss an das Restaging oder an das Staging, falls ein primärer chirurgischer Therapieansatz gewählt wurde ⁴.

3.2.2. Chirurgisches Vorgehen

Zur Einschätzung des individuellen Risikos der Patientin oder des Patienten wurde präoperativ eine standardisierte und validierte Risiko Skala verwendet ⁵⁶. Alle PatientInnen erhielten eine robotisch assistierte transthorakale Ösophagektomie. Diese erfolgte bei entsprechendem TNM-Stadium entweder als primär chirurgische Therapie oder im Anschluss an das Restaging, welches in der Regel vier bis sechs Wochen nach erfolgter neoadjuvanter Therapie stattfand. Im Rahmen der Ösophagektomie wurde die Rekonstruktion durch Bildung eines Magenschlauches sowie Anlage einer hoch intrathorakalen Anastomose erzielt. Bei allen PatientInnen konnte die Operation total minimalinvasiv durchgeführt werden. Dabei erfolgte der abdominelle Teil entweder laparoskopisch oder robotisch. Im thorakalen Teil konnte bei allen PatientInnen das robotische Vorgehen angewandt werden ⁴. Fuchs et al. haben bereits einen detaillierten Bericht der Operationstechnik veröffentlicht. Den ersten Schritt bildet die minimalinvasiven Gastrolise. Diese beginnt mit der Dissektion im Bereich des Hiatus und erfolgt nach Möglichkeit ohne Eröffnung der Pleura. Daraufhin wird die Lymphadenektomie im D2 Kompartiment durchgeführt. Nach der Dissektion der großen Kurvatur wird ein Teil des Omentum majus belassen, um damit später die Anastomose zu bedecken. Der erste Tri-Stapler wird für die Bildung des Schlauchmagens im Krähenfuß Bereich angesetzt. Mit zwei weiteren Tri-Staplern wird die Schlauchmagenbildung vervollständigt. Die gastroepiploischen Gefäße können nun mittels ICG dargestellt werden. In der anschließenden thorakalen Phase mit Einlungenventilation ermöglicht der Einsatz des Operationsroboters eine radikale und kontrollierte Dissektion des Ösophagus sowie der Lymphknoten. Daraufhin erfolgt die Minithorakotomie und der Kopf des Staplers wird im Ösophagusstumpf platziert. Das Konduit wird nun nach extrathorakal luxiert und unter Einsatz des Staplers komplettiert. Die ösophagogastrale Anastomose wird mithilfe eines zirkulären Staplers gebildet und im Anschluss mit dem zuvor belassenen Teil des Omentum majus bedeckt ⁵⁷. Zuletzt wird das Ergebnis durch Anwendung von ICG kontrolliert ⁴.

3.2.3. Lymphadenektomie und operative Technik der RAMIE

Der Zugangsweg für die Ösophagektomie erfolgte rechts transthorakal und minimalinvasiv. Standardmäßig wurde zudem der proximale Magen (gastroösophagealer Übergang, GEJ) mit abgesetzt sowie eine 2-Feld Lymphadenektomie durchgeführt. Diese bestand aus den mediastinalen (paraösophageale, subcarinale, paratracheale und aorto-pulmonale) sowie den abdominalen Lymphknoten. Im Abdomen fand die Orientierung anhand des D2 Kompartimentes statt. Dabei umfasste die Lymphadenektomie neben den perigastrischen Lymphknoten auch die Lymphknoten am Truncus Coeliacus, an der A. hepatica communis, an der A. gastrica sinistra und an der A. splenica ⁴. Mindestens 25 Lymphknoten sollten im Rahmen der D2-Lymphadenektomie entfernt und untersucht werden, wie es auch analog für

das Magenkarzinom in der deutschen S3 Leitlinie empfohlen wird ⁵⁸. Das Omentum majus und minus waren ebenfalls Teil des Resektates ⁴.

Mit dem nächsten Schritt folgte die Bildung des Magenschlauches sowie dessen Hochzug. Die Wiederherstellung der Kontinuität wurde durch eine intrathorakale Anastomose nach Ivor Lewis erzielt. Im Anschluss wurde die Lymphknotendisektion im oberen Mediastinum während des transthorakalen Teils der Ösophagektomie durchgeführt. Diese erfolgte en-bloc im Sinne einer onkologischen Resektion. Die Resektate beider Protokolle wurden in der Pathologie histopathologisch aufgearbeitet. Die Nachsorge im Sinne eines Follow-Up beträgt für jede Patientin und jeden Patienten 5 Jahre ⁴.

3.2.4. ESOMAP-Protokoll

Die stationäre Aufnahme der PatientInnen fand am Tag vor der Operation statt ⁴. Wie bereits durch Schlottmann et al. und andere beschrieben, wurde die ICG-Lösung (Diagnostic Green LLC, Farmington Hills, MI, USA) im Rahmen einer zusätzlichen ÖGD entweder am Aufnahmetag oder kurz vor der Operation peritumoral injiziert ^{9,59}. Die Vorbereitung des Indocyaningrün fand unmittelbar vor der Endoskopie statt. Um zunächst eine Lösung mit der Konzentration von 2,5 mg/ml zu erhalten, wurden 25 mg ICG in 10ml Wasser gelöst. Von dieser Lösung wurden 0,2 ml entnommen und erneut in 10 ml Wasser gegeben, um die für Zielkonzentration der Studie von 0,05 mg/ml zu erhalten. Am Folgetag beziehungsweise am selben Tag erfolgte bei den ESOMAP-PatientInnen die Ösophagektomie inklusive Lymphknoten-Mapping mittels Nahinfrarot-Fluoreszenz-Bildgebung. Intraoperativ wurde der Stryker 1688 (Stryker Corporation, Kalamazoo, MI, USA) oder das FIREFLY fluorescence (Intuitive Surgical Inc. Sunnyvale, CA, USA) Bildgebungs-System verwendet. Sofern Lymphknoten im Rahmen der zuvor beschriebenen Lymphadenektomie ICG aufnahmen, wurden diese separat entfernt und für den Versand in die Pathologie vorbereitet. Alle Lymphknoten wurden mit einer Kennzeichnung und einer Nummer versehen. In einem beschrifteten Probenbehälter wurden diese anschließend zur Färbung mit Hämatoxylin sowie Eosin und weiteren Aufarbeitung in das Institut für Pathologie geschickt. Das Ziel gemäß Studienprotokoll war es, nach Möglichkeit bei jeder Patientin und jedem Patienten mindestens einen ICG-positiven Lymphknoten zu gewinnen. Um unabhängige Analysen durchführen zu können, wurde immer zusätzlich ICG-negatives Gewebe entnommen. Die Pathologin oder der Pathologe hatte somit anhand des ESOMAP-Protokolls die Möglichkeit, die verschiedenen Lymphknotenpakete unter Berücksichtigung ihres ICG-Status individuell zu untersuchen. Die NIR-Bildgebung wurde intraoperativ nur bei Bedarf zur Unterstützung der Lymphadenektomie herangezogen und war nicht dauerhaft eingeschaltet. Nach vollständiger D2 Lymphadenektomie wurde die NIR-Bildgebung immer für eine finale Kontrolle eingesetzt.

Sofern nach Abschluss der Lymphadenektomie noch ICG-positives Gewebe entdeckt wurde, erfolgte die Resektion und die Einsendung dessen zur gesonderten Analyse ⁴.

In dieser Machbarkeitsstudie wurde keine komplette „histopathologische Karte“ für jede Lymphknotenstation entworfen. Die Studie sollte primär darauf abzielen, die technische Durchführbarkeit im Rahmen der robotisch durchgeführten Operationsmethode zu belegen. Für die Operationen wurde das zu diesem Zeitpunkt neuste verfügbare robotische System (Da Vinci Xi, Intuitive Surgical, Sunnyvale, CA, USA) verwendet. Im Falle des ESOMAP-Vorgehens wurde zudem die Korrelation zwischen den histopathologischen Befunden und dem ICG-Status der jeweiligen Probe untersucht. Im Anschluss wurden die Lymphabflussgebiete und die postoperativen Komplikationen der beiden Gruppen verglichen. Alle ESOMAP-PatientInnen wurden ebenfalls in das Follow-Up Programm aufgenommen und werden für fünf Jahre nachverfolgt. Abbildung 2 fasst in einem Flussdiagramm den Ablauf der Studie zusammen ⁴.

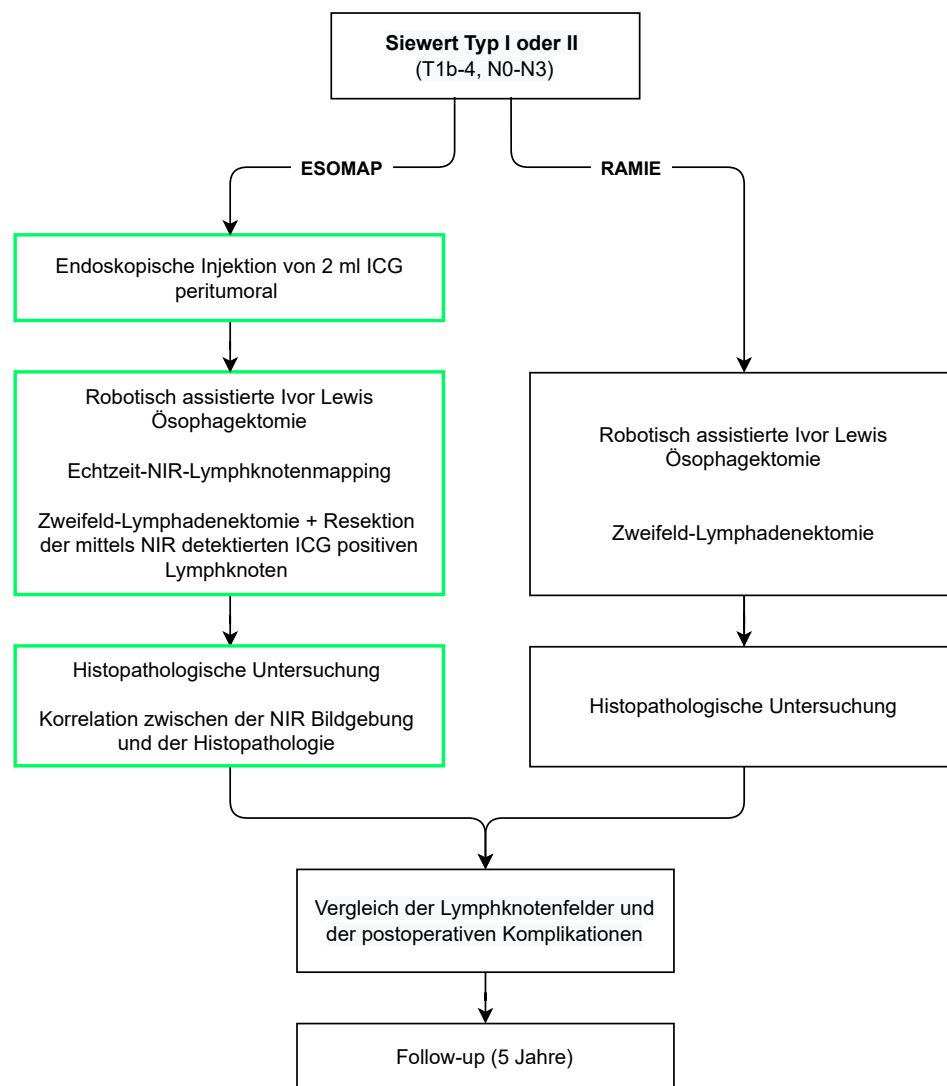


Abbildung 2: Das ESOMAP-Trial ⁴.

3.2.5. Standardisiertes Follow-Up nach RAMIE

In der Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax- und Transplantationschirurgie der Uniklinik Köln werden alle PatientInnen, die bei einem Ösophaguskarzinom das RAMIE-beziehungsweise ESOMAP-Prozedere erhalten haben, im Rahmen eines standardisiertes Follow-Up Programms angebunden und nachgesorgt. Die Evaluation wird anhand eines standardisierten Konzeptes inklusive körperlicher Untersuchungen, CT-Bildgebungen, ÖGDs und Bestimmungen von Tumormarkern zu definierten Zeitpunkten in den fünf darauffolgenden Jahren vorgenommen ⁴.

3.2.6. Datenanalyse und statistische Auswertung

Für die statistische Auswertung wurde eine standardisierte Kohorte mit PatientInnen, die in demselben Zeitraum das RAMIE-Verfahren erhalten haben, herangezogen. Die PatientInnen der ESOMAP-Kohorte wurden mit den PatientInnen der standardisierten Kohorte im Hinblick auf die postoperativen Komplikationen sowie die demographischen und onkologischen Daten verglichen. Die kontinuierlichen Daten wurden als Mittelwerte und Spannweiten aufgeführt, während kategorischen Daten als Zahlen und Prozente abgebildet wurden. Für alle bivariaten Analysen wurde bei kontinuierlichen Variablen der t-Test angewandt. Der exakte Test nach Fisher wurde bei nominalen oder kategorialen Variablen genutzt. Alle Tests waren zweiseitig bei einer festgelegten statistischen Signifikanz von $p \leq 0,05$ ⁴.

4. Ergebnisse

Zwischen 2019 und 2021 haben insgesamt 106 PatientInnen eine RAMIE einschließlich einer standardisierten Anastomose mittels zirkulärem Stapler erhalten. Davon wurden 20 PatientInnen zusätzlich in das ESOMAP-Protokoll inkludiert (ESOMAP-Gruppe). Tabelle 1 zeigt die demographischen und onkologischen Daten beider Gruppen. In beiden Kohorten waren über 80% der PatientInnen männlich. Die ESOMAP-Gruppe zeigte einen durchschnittlichen BMI von $25,6 \text{ kg/m}^2$ (Spannweite $18,5\text{-}35,4 \text{ kg/m}^2$) und die RAMIE-Gruppe von $25,5 \text{ kg/m}^2$ (Spannweite $15,6\text{-}35,2 \text{ kg/m}^2$), $p = 0,9101$. Das mittlere Alter der PatientInnen lag in der ESOMAP-Gruppe bei 60 Jahren (Spannweite 46-72 Jahre) und in der RAMIE-Gruppe bei 63 Jahren (Spannweite 47-80 Jahre), $p = 0,1238$ ⁴.

Bei 95% der ESOMAP-PatientInnen und bei 76,7% der RAMIE-PatientInnen lag ein Adenokarzinom vor, $p=0,1150$. Auf eine neoadjuvante Therapie verzichtet wurde bei 5% der ESOMAP-Kohorte und bei 19,8% der RAMIE-Kohorte, $p=0,1849$. Im Hinblick auf das pathologisch ermittelte Tumorstadium entfiel bei beiden Gruppen der größte Anteil auf das Tumorstadium T3. In der ESOMAP-Gruppe traf dies auf 35% und in der RAMIE-Gruppe auf 43% zu, $p=0,6179$. Bei 15% der ESOMAP-PatientInnen wurde ein T0 Stadium bestimmt sowie bei 16,3% der RAMIE-PatientInnen, $p=1$. Aus der pathologischen Untersuchung des Lymphknotenstatus resultierte bei 70% der ESOMAP-Kohorte ein N0 Stadium. Im Vergleich dazu wiesen 55,8% der RAMIE-Kohorte ein N0 Stadium auf, $p=0,3170$. Somit bildete in beiden Kohorten das N0 Stadium das häufigste Ergebnis. Ein N1-Stadium zeigte sich in 10% der ESOMAP-Fälle und in 19,8% der RAMIE-Fälle, $p=0,5174$. Bei 15% der ESOMAP-PatientInnen und bei 11,6% der RAMIE-PatientInnen wurde ein N2 Stadium bestimmt, $p=0,7079$. Ein N3 Stadium kam bei 5% der ESOMAP-Gruppe und bei 12,8% der RAMIE-Gruppe vor, $p=0,4561$

⁴.

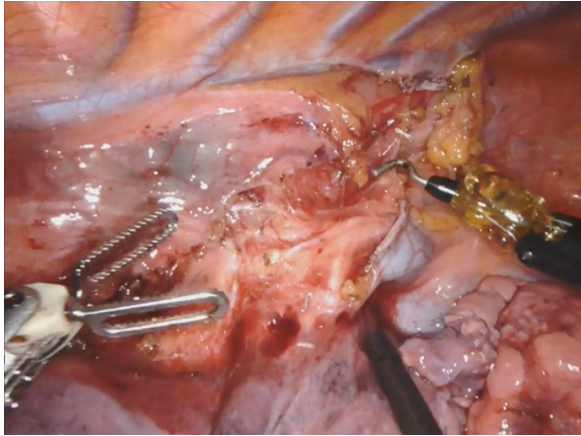
	ESOMAP Gesamt (%)	RAMIE Gesamt (%)	P-Wert
PatientInnen	20 (100)	86 (100)	-
Geschlecht männlich	17 (85)	71 (82,6)	1
Adenokarzinom	19 (95)	66 (76,7)	0,1150
Plattenepithelkarzinom	1 (5)	19 (22,1)	0,1127
Andere	0	1 (1,2)	1
Neoadjuvante Therapie			
Keine	1 (5)	17 (19,8)	0,1849
CROSS	12 (60)	38 (44,2)	0,2234
FLOT	7 (35)	30 (34,9)	1
Andere	0	1 (1,2)	1
Pathologisches Tumor Stadium			
T0	3 (15)	14 (16,3)	1
T1a	2 (10)	7 (8,1)	0,6768
T1b	4 (20)	12 (14)	0,4971
T2	4 (20)	11 (12,8)	0,4761
T3	7 (35)	37 (43)	0,6179
T4	0	4 (4,7)	1
Tx	0	1 (1,2)	1
Pathologisches Lymphknotenstadium			
N0	14 (70)	48 (55,8)	0,3170
N1	2 (10)	17 (19,8)	0,5174
N2	3 (15)	10 (11,6)	0,7079
N3	1 (5)	11 (12,8)	0,4561

Tabelle 1: Demografische und onkologische Daten der PatientInnen, die das RAMIE-Prozedere inklusive und exklusive des ESOMAP-Protokolls erhalten haben ⁴.

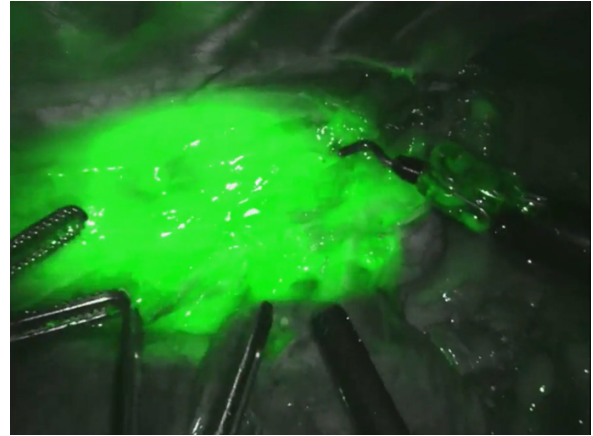
4.1 ESOMAP-Protokoll / Onkologisches Outcome

Die endoskopische peritumorale ICG-Injektion konnte bei allen PatientInnen der ESOMAP-Kohorte durchgeführt werden. Weder infolge der ICG-Injektion noch der endoskopischen Intervention traten Nebenwirkungen oder Komplikationen auf. Bei 18 PatientInnen fand die ICG-Injektion am Tag vor der Operation statt, während zwei PatientInnen diese Intervention am Tag der Operation erhielten. Die Durchführung der Echtzeit Nahinfrarot Bildgebung war bei allen PatientInnen erfolgreich. Die Visualisierung von ICG und die Identifizierung des Tumors sowie der Lymphknoten sind in den Abbildung 3 bis 7 zu erkennen. Abbildung 3a zeigt einen Ausschnitt der minimalinvasiven Tumorsektion unter Einsatz des OP-Roboters. Im Verlauf der robotisch assistierten Operation wird der Tumor, wie in Abbildung 3b dargestellt, durch die Anwendung von ICG und NIR visualisiert. In den Abbildungen 4a bis 7a ist die Entfernung eines paraösophagealen Lymphknotens zu sehen, welcher sich jeweils in den Abbildungen 4b bis 7b unter Einsatz von NIR als ICG-positiv präsentierte ⁴.

Aus dem D2-Kompartiment konnte bei 15 PatientInnen ein ICG-positiver Lymphknoten entnommen werden. Diese Lymphknoten wurden zur gesonderten Untersuchung in die Pathologie geschickt. Bei den anderen 5 PatientInnen war die Resektion eines ICG-positiven Lymphknotens nicht möglich, da im D2-Kompartiment keine Aufnahme von ICG beobachtet werden konnte. Bei jeder Patientin und jedem Patienten wurde zudem ein ICG-negativer Lymphknoten aus dem D2-Kompartiment entfernt. In der ESOMAP-Gruppe wurden im Mittel 32,9 Lymphknoten (Spannweite 17- 57 Lymphknoten) entfernt, während es in der RAMIE-Gruppe durchschnittlich 36,8 resezierte Lymphknoten (Spannweite 14-97 Lymphknoten) waren, $p = 0,2384$. In der gesamten Studienpopulation wurden insgesamt 15 ICG-positive Lymphknoten reseziert. Bei keinem dieser Lymphknoten konnte eine Tumordinfiltration nachgewiesen werden. Außerdem wurden keine lebensfähigen Krebszellen in den ICG-negativen Lymphknoten gefunden. 20 von den übrigen Lymphknoten, die nicht in Zusammenhang mit ihrem ICG-Status aufgearbeitet wurden, waren durch den Tumor infiltriert. Unter dem ESOMAP-Protokoll zeigte der chirurgische Eingriff eine signifikant kürzere Dauer im Vergleich zu dem standardisierten RAMIE-Prozedere. Die mittlere Operationsdauer in der ESOMAP-Kohorte lag bei 341 Minuten (Spannweite 235-486 Minuten), während der Eingriff in der RAMIE-Gruppe im Mittel 375 Minuten (Spannweite 273-615 Minuten) dauerte, $p = 0,0410$. Insbesondere der thorakale Teil der Operation fiel in der ESOMAP-Gruppe mit einer Dauer von 151 Minuten im Durchschnitt (Spannweite 90-240 Minuten) kürzer aus als in der RAMIE-Gruppe, die eine durchschnittlichen thorakalen Dauer von 184,4 Minuten (Spannweite 90-317 Minuten) aufwies, $p = 0,0198$ ⁴.

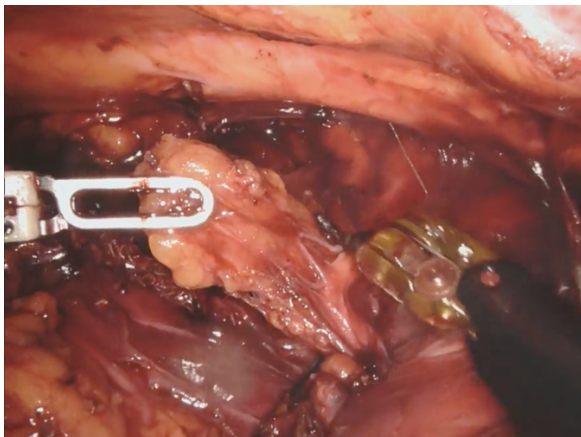


3a



3b

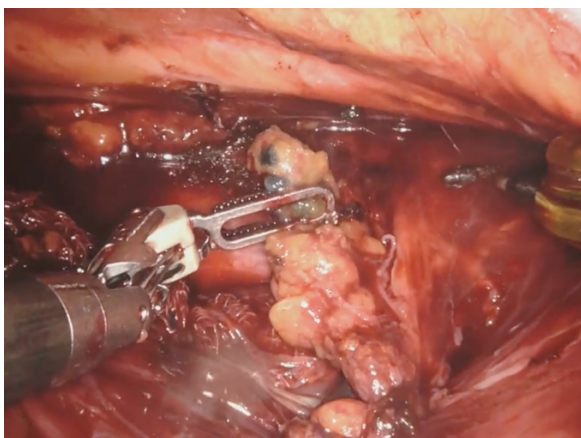
Abbildung 3: Identifikation und Visualisierung des ösophagealen Tumors mittels NIR und ICG. (a) Robotisch assistierte minimalinvasive Tumorresektion. (b) Visualisierung des Tumors mittels ICG und NIR während der robotisch assistierten Resektion.



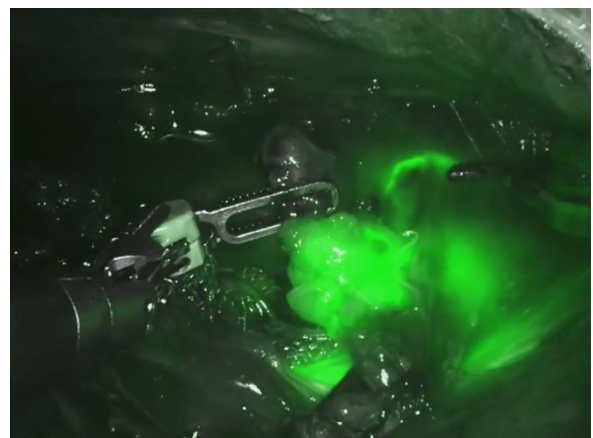
4a



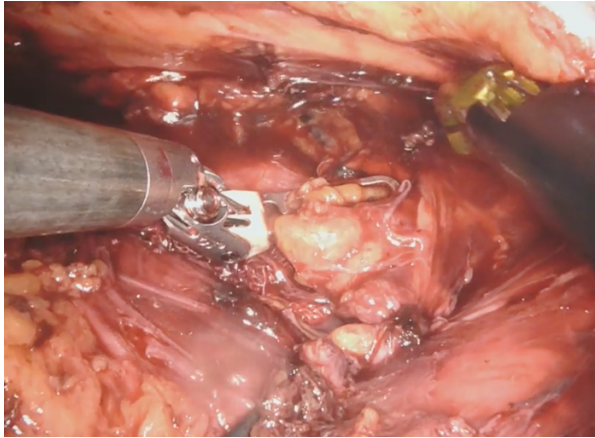
4b



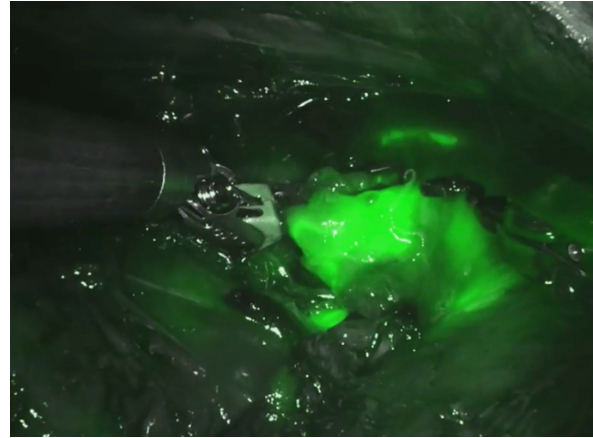
5a



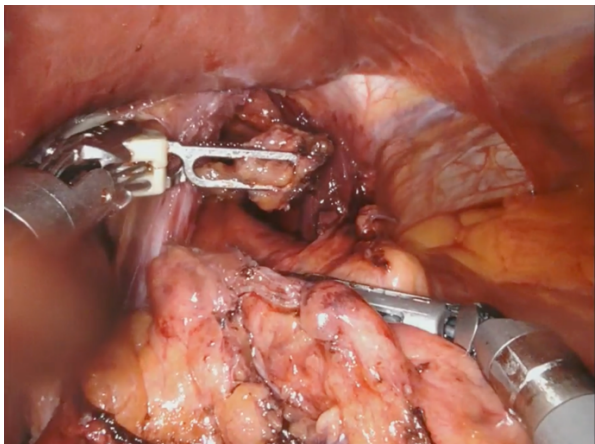
5b



6a



6b



7a



7b

Abbildungen 4-7: Visualisierung und Identifikation paraösophagealer Lymphknoten während der robotisch assistierten Lymphadenektomie. **(a)** Resektion von paraösophagealen Lymphknoten. **(b)** Visualisierung ICG-positiver paraösophagealer Lymphknoten.

4.2 Postoperatives Outcome

In Tabelle 2 sind die postoperativen Komplikationen aufgeführt und anhand der Clavien Dindo Klassifikation eingeteilt. Hinsichtlich der Verweildauer auf der Intensivstation ließ sich kein signifikanter Unterschied ableiten. Die PatientInnen der ESOMAP-Gruppe haben im Median 2 Tage (Spannweite 2-16 Tage) auf der Intensivstation verbracht. Im Vergleich dazu lag die mediane Aufenthaltsdauer der RAMIE-Gruppe bei 2 Tagen (Spannweite 1- 65 Tage), $p = 0,6520$. Darüber hinaus hat sich die Dauer des postoperativen Aufenthaltes der ESOMAP- und der RAMIE-Gruppe ebenfalls nicht signifikant unterschieden. Die ESOMAP-Kohorte verbrachte postoperativ im Median 12 Tage (Spannweite 10-52 Tage) und die RAMIE-Kohorte im Median 13 Tage (Spannweite 10-123 Tage) im Krankenhaus, $p = 0,9669$ ⁴.

Die Hälfte der PatientInnen in der ESOMAP-Kohorte wiesen keine postoperativen Komplikationen auf. In der RAMIE-Kohorte zeigte sich bei 48,8% der Fälle ein komplikationsloser postoperativer Verlauf und somit kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Kohorten, $p=1$. 10% der ESOMAP-PatientInnen und 4,6% der RAMIE-PatientInnen wurden nach Clavien Dindo II eingestuft, $p=0,3161$. Eine Einteilung nach Clavien Dindo IIIa erfolgte für 25% der ESOMAP-Gruppe und für 27,9% der RAMIE-Gruppe, $p=1$. 10% der ESOMAP-Fälle sowie 4,6% der RAMIE-Fälle wurden entsprechend Clavien Dindo IIIb klassifiziert, $p=0,3161$. In der ESOMAP-Kohorte traten keine postoperativen Komplikationen entsprechend der Clavien Dindo Klassifikation IVb oder V auf ⁴.

Des Weiteren ist in Tabelle 2 die Anzahl der PatientInnen, die eine Anastomoseninsuffizienz entwickelten, zu finden. Diese sind in die zuvor beschriebenen drei Typen der Anastomoseninsuffizienz aufgegliedert. Eine Anastomoseninsuffizienz Typ II fand sich bei 5% der ESOMAP-Gruppe und bei 10,5% der RAMIE-Gruppe, $p=0,6835$. Ebenfalls 5% der ESOMAP-PatientInnen wiesen eine Insuffizienz der Anastomose Typ III auf. Bei den RAMIE-PatientInnen lag eine Typ III Insuffizienz bei 2,3% vor, $p=0,4695$. In keiner der beiden Kohorten zeigte sich eine Typ I Anastomoseninsuffizienz ⁴.

	ESOMAP Gesamt (%)	RAMIE Gesamt (%)	p Wert
PatientInnen	20 (100)	86 (100)	
Postoperative Komplikationen			
Keine	10 (50)	42 (48,8)	1
Clavien Dindo I	0	3 (3,5)	1
Clavien Dindo II	2 (10)	4 (4,6)	0,3161
Clavien Dindo IIIa	5 (25)	24 (27,9)	1
Clavien Dindo IIIb	2 (10)	4 (4,6)	0,3161
Clavien Dindo IVa	1 (5)	6 (7)	1
Clavien Dindo IVb	0	1 (1,2)	1
Clavien Dindo V	0	2 (2,4)	1
Anastomoseninsuffizienz			
Typ I	0	0	1
Typ II	1 (5)	9 (10,5)	0,6835
Typ III	1 (5)	2 (2,3)	0,4695

Tabelle 2: Postoperative Komplikationen der PatientInnen, die ein RAMIE-Prozedere erhalten haben, verglichen mit den PatientInnen, die zusätzlich zu RAMIE das ESOMAP-Protokoll durchlaufen haben ⁴.

5. Diskussion

Die Durchführbarkeit und Sicherheit für die Anwendung von ICG und NIR während der robotisch assistierten minimalinvasiven Ösophagektomie konnte durch das ESOMAP-Protokoll gezeigt werden ⁴.

5.1 ESOMAP vs. RAMIE

In der Gegenüberstellung der ESOMAP- und der RAMIE-Gruppe zeigten sich keine Unterschiede im Hinblick auf die grundlegenden Merkmale. Interessante Beobachtungen fanden sich im Vergleich der Operationsdauer. Während des ESOMAP Protokolls sind durch die Anwendung verschiedener Bildgebungsmodi zusätzliche Schritte erforderlich gewesen. Dennoch dauerte der chirurgische Eingriff entsprechend des ESOMAP-Protokolls nicht länger als in der RAMIE-Kohorte. Die Operationszeit unter dem ESOMAP-Protokoll fiel sogar signifikant kürzer als die Operationszeit anderer RAMIE-Fälle in unserem Zentrum aus. Dies zeigte sich vor allem im thorakalen Teil. Zusätzlich muss erwähnt werden, dass in der ESOMAP-Kohorte alle PatientInnen von demselben Chirurgen operiert wurden. In der RAMIE-Gruppe hingegen kamen verschiedene OperateurlInnen zum Einsatz. Da unsere Klinik auch als Ausbildungszentrum fungiert, könnten Lernkurven- und Lehraspekte Einfluss genommen haben. In Anbetracht dessen ist anzunehmen, dass die kürzere Operationszeit primär auf eine Bias zurückzuführen ist. Durch die erweiterte realitätsnahe Darstellung des intraoperativen Bildes mittels NIR-Anwendung in der ESOMAP-Kohorte kann die Dissektion erleichtert werden. An dieser Stelle lässt sich spekulieren, ob die Operationsdauer durch die verbesserte Ansicht verkürzt wird ⁴.

Hinsichtlich der postoperativen Komplikationen ließen sich keine Unterschiede zwischen den Kohorten feststellen. In beiden Gruppen wurde die Hälfte der PatientInnen ohne postoperative Komplikationen entlassen. Dies unterstreicht die positiven Auswirkungen eines minimalinvasiven robotergestützten Ansatzes. Zudem handelte es sich in unserer Studie um ein Zentrum mit hohem PatientInnenaufkommen, wodurch grundsätzlich eine niedrigere Rate an postoperativen Komplikationen angenommen werden kann ⁴. Dies wird besonders deutlich, wenn man als Maßstab zuvor veröffentlichte Benchmarks zu Operationen des Speiseröhrenkrebs heranzieht. In der multizentrischen Analyse von Schmidt et. al. trat bei 15,9% der Benchmark PatientInnen nach total minimalinvasiver Ösophagektomie eine Anastomoseninsuffizienz auf ⁶⁰. Im Vergleich dazu zeigte sich in unserer ESOMAP-Kohorte bei 10% und in der RAMIE-Kohorte bei 12,8% der PatientInnen eine Anastomoseninsuffizienz ⁴.

Bei der vorliegenden Studie handelte es sich um eine Machbarkeitsstudie im Rahmen dessen die sichere Durchführbarkeit der Methodik ohne Gefährdung der PatientInnensicherheit nachgewiesen werden sollte. Daher wurden Erkenntnisse, die durch das ESOMAP-Protokoll entstanden sind, in der Operationsphase der Lymphadenektomie nicht berücksichtigt. Alle PatientInnen erhielten dementsprechend eine standardisierte Lymphadenektomie und es wurde aufgrund des Studienprotokolls nicht vom Standardvorgehen abgewichen. Nur wenn die Aufnahme von ICG detektiert wurde, erfolgte eine zusätzliche Lymphknotenresektion. Den Einfluss dieser Studie auf das onkologische Resultat wird in Zukunft die Nachverfolgung der PatientInnen zeigen ⁴.

5.2 Lymphknoten-Mapping mittels NIR und ICG

Die Durchführbarkeit und Sicherheit der Methodik des Lymphknoten-Mappings mittels Nahinfrarot-Fluoreszenz-Bildgebung und ICG konnte bereits in verschiedenen Studien gezeigt werden ^{9,59,61}.

Das erste Beispiel hierfür bildet eine prospektive Studie von Osterkamp et al. Die AutorInnen haben bei robotisch assistierten Resektionen von Tumoren des gastroösophagealen Übergangs die intraoperative Lymphografie mittels NIR und ICG untersucht. Zwischen Juni 2020 und Oktober 2021 wurden 70 PatientInnen eingeschlossen, von denen wiederum 65 PatientInnen in die Analyse aufgenommen werden konnten. Das operative Vorgehen bestand aus einem robotisch assistierten abdominalen Teil und einem offen chirurgischen Ansatz im thorakalen Bereich. ICG wurde im Anschluss an die anästhesiologische Einleitung proximal und distal des Tumors injiziert. Die NIR-Darstellung erfolgte wie auch in unserer Studie im Anschluss an die standardisierte Lymphadenektomie, um das Resektionsausmaß zu überprüfen. Verbliebenes fluoreszierendes Gewebe konnte in 52% der Fälle detektiert und zusätzlich entfernt werden. Alle ICG-positiven Resektate waren frei von Tumorgewebe. In unserer Studie detektierten wir ebenfalls keine Tumordinfiltration in fluoreszierendem Gewebe. Folglich muss der Zusammenhang zwischen der Darstellung von ICG und Lymphknotenmetastasen kritisch hinterfragt werden. In der Hinsicht, dass es weiterer Studien bedarf, um die klinische Relevanz der Lymphografie mittels NIR zu beurteilen, stimmen wir den Autoren zu ⁶¹.

Eine weitere Studie, die sich mit NIR im Rahmen der Ösophagektomie befasst, stammt von Schlottmann et al. In diese retrospektive Studie wurden 9 PatientInnen eingeschlossen. Darunter befanden sich sowohl neoadjuvant vorbehandelte PatientInnen als auch primär chirurgische Ansätze. In unsere Studie wurden ebenfalls PatientInnen mit neoadjuvanter Therapie sowie ein primär chirurgisch therapierter Fall einbezogen. Die Injektion von ICG

erfolgte am Tag der geplanten Ivor-Lewis-Ösophagektomie peritumoral. Bei allen PatientInnen konnte das abdominale Lymphknoten-Mapping intraoperativ erfolgreich durchgeführt werden. Die erste ICG aufnehmende Lymphknotenstation wurde reseziert und einer separaten pathologischen Untersuchung zugeführt. Im Anschluss wurde bei allen PatientInnen eine standardisierte Ösophagektomie mit 2-Feld-Lymphadenektomie durchgeführt. Bei 88,9% der PatientInnen konnte die Lymphknotenstation 17 entlang der linken A. gastrica als erste Station des ICG-Abflusses identifiziert werden. Insgesamt wiesen drei PatientInnen (33,3%) Lymphknotenmetastasen auf. In allen drei Fällen waren positive Lymphknoten in der ersten ICG drainierenden Lymphknotenstation zu finden. Ebenso wie in unserer Studie präsentierten sich die meisten PatientInnen ohne Lymphknotenmetastasen (N0)⁹. Von den in unserer Studie eingeschlossenen PatientInnen wiesen 70% keine Lymphknotenmetastasen (N0) in der finalen pathologischen Beurteilung auf, obwohl präoperativ kein Selektionsalgorithmus angewandt wurde. Dadurch lässt sich das Potential der getesteten Methode nur eingeschränkt darstellen. Die Möglichkeit, PatientInnen mit Lymphknotenmetastasen aktiv in eine Studie ein- oder auszuschließen ist begrenzt⁴. Der Grund besteht darin, dass das Staging beziehungsweise die Vorhersage des N Stadiums mittels EUS oder CT/PET, wie in vorherigen Analysen gezeigt werden konnte, nicht immer zuverlässig ist^{62,63}. Die Diskussion kann zukünftig durch die aktuell noch laufende multizentrische CARDIA Studie ergänzt werden. Leers et al. vergleichen hierbei die transthorakale Ösophagektomie mit der transhiatal erweiterten Gastrektomie bei resektablen GEJ Typ 2 Tumoren hinsichtlich des primären Endpunktes Gesamtüberleben und sekundären Endpunkten wie vollständige Resektion (R0), Lymphknoteninfiltration, postoperative Komplikationen, erkrankungsfreies Überleben, Lebensqualität sowie Kosten⁶⁴.

Park et al. haben ebenfalls die Sicherheit und Durchführbarkeit des Lymphknoten-Mappings mittels NIR demonstriert. Die Analyse fokussierte sich dabei auf die Lymphknoten entlang des N. laryngeus recurrens. In die Analyse wurden 29 PatientInnen mit einem Plattenepithelkarzinom sowie einem Tumorstadium von cT1 eingeschlossen. Ausschlusskriterien für diese Studie waren unter anderem eine neoadjuvante Therapie und eindeutige Lymphknotenmetastasen im Mediastinum. Die Injektion von ICG erfolgte endoskopisch am Tag vor der Operation. Bei den PatientInnen wurde dann eine robotisch assistierte McKeown Ösophagektomie und eine totale mediastinale Lymphadenektomie durchgeführt. Für die Lymphknotendisektion entlang des N. laryngeus recurrens wurde die NIR-Darstellung intermittierend eingeschaltet. Es traten übereinstimmend mit unseren Beobachtungen keine unerwünschten Ereignisse in Zusammenhang mit der endoskopischen Applikation von ICG auf. Bei 20,7% der PatientInnen konnten mittels NIR und ICG Metastasen identifiziert werden, die in vorangegangener Diagnostik unentdeckt blieben⁵⁹. Allerdings ist

die Validität der Ergebnisse insbesondere bezogen auf die klinische Routine limitiert, da PatientInnen mit einer neoadjuvanten Therapie oder mit Lymphknotenmetastasen im Mediastinum von der Studie ausgeschlossen wurden. Um die Durchführbarkeit für die Mehrheit der PatientInnen zu demonstrieren, haben wir PatientInnen mit Adenokarzinom und Plattenepithelkarzinom, die eine primär chirurgische Therapie erhalten haben als auch PatientInnen, die zuvor neoadjuvant behandelt wurden, bewusst in die Studie eingeschlossen. In der ESOMAP-Studie haben 95% der PatientInnen eine vollständige neoadjuvante Therapie erhalten ⁴.

In einer prospektiven randomisierten klinischen Studie überprüften Chen et al. die Anwendung von ICG während der Lymphknotendisektion bei Gastrektomie auf ihre Sicherheit und Wirksamkeit. 258 PatientInnen mit einem potenziell resektablen Adenokarzinom des Magens wurden in die Studie eingeschlossen. Die Analyse beinhaltete zwei Gruppen mit jeweils 129 PatientInnen. Eine Gruppe erhielt eine konventionelle laparoskopische Gastrektomie, während bei der anderen Gruppe zusätzlich die NIR-Bildgebung mittels ICG zum Einsatz kam. Unter Anwendung von ICG wurden im Mittel 50,5 Lymphknoten und damit signifikant mehr reseziert als in der Vergleichsgruppe ohne ICG-Darstellung mit einem Mittelwert von 42,0 Lymphknoten ($p < 0,001$). Daraus lässt sich schließen, dass die Anwendung von ICG zu einer gesteigerten Anzahl resezierter Lymphknoten führen und das Verbleiben von Lymphknotenstationen verringern kann ⁶⁵. In der Studie konnte dies für das Magenkarzinom demonstriert werden, dennoch könnte die Erkenntnis ebenfalls richtungsweisend für das Ösophaguskarzinom sein und Anhalt für entsprechende Studien beim Ösophaguskarzinom geben.

Ein Punkt, der in bisher veröffentlichten Studien Varianz aufweist, ist der Zeitpunkt der ICG-Injektion. Der ideale zeitliche Abstand zwischen der Injektion von ICG und NIR-Darstellung der Lymphknoten bleibt weiterhin fraglich, da bislang nur Machbarkeitsstudien mit kleinen PatientInnenzahlen veröffentlicht wurden. In der Literatur findet man verschiedene Angaben zum Zeitpunkt der ICG-Injektion, in der Regel fand diese zwischen 15 Minuten bis zu drei Tagen vor der Operation statt ^{8-10,44,59,61}. In unserer Studie konnten wir belegen, dass bei peritumoraler ICG-Injektion sowohl unmittelbar präoperativ als auch einen Tag vor der Operation das NIR-basierte Lymphknoten-Mapping möglich war. Es zeigten sich in der von uns untersuchten Kohorte keine Unterschiede zwischen den beiden Zeitpunkten der Injektion ⁴.

In verschiedenen Studien wurde zusätzlich Kochsalzlösung vor der Injektion von ICG in dem jeweiligen Bereich appliziert. Dieses Vorgehen sollte zum einen das Überlaufen des ICG bei der Injektion vermeiden und zum anderen eine akzidentelle Applikation in die Muskelschicht

bei cT1 Tumoren verhindern ^{59,61}. In unserer Studie ist keine zusätzliche Injektion von Kochsalzlösung erfolgt.

Zu dem Thema Lymphknoten-Mapping bei PatientInnen mit Ösophaguskarzinom ist ebenfalls eine Übersichtsarbeit zu finden. Eine Metaanalyse und systematischer Review wurde Anfang des Jahres 2021 von Jimenez-Lillo et al. veröffentlicht. Die Beurteilung der Detektionsrate für Wächterlymphknoten und Lymphknotenmetastasen mittels ICG-Darstellung stellte das Ziel der Analyse dar. Unter Einschluss von sechs Studien zeigte sich eine Detektionsrate von 89% für die Wächterlymphknotendarstellung mittels ICG. Insgesamt 65 PatientInnen erhielten ein ICG basiertes Wächterlymphknoten-Mapping im Anschluss an die chirurgische Resektion eines Ösophaguskarzinoms. Für die Erkennung von Lymphknotenmetastasen mittels ICG-Darstellung ergab sich eine gepoolte Sensitivität von 84% und eine Spezifität von 15%. Die geringe PatientInnenzahl mit minimal fünf und maximal zwanzig PatientInnen pro eingeschlossene Studie ist als Limitation der Metaanalyse zu betrachten. Statistisch resultierten daraus sehr weite Konfidenzintervalle und infolgedessen ebenfalls sehr weite Vorhersageintervalle. Die Übertragung der Ergebnisse auf den klinischen Alltag kann dadurch erschwert werden ⁶⁶. Wir teilen die Meinung der AutorInnen, dass bei negativem Wächterlymphknoten-Mapping in keinem Fall der Umfang der chirurgischen Therapie eingeschränkt werden sollte ⁴.

Dem gegenüber stehen die Ergebnisse der Metaanalyse von Xiong et al., welche die diagnostische Performance und Detektionsrate der Sentinellymphknoten Biopsie mittels ICG bei verschiedenen Tumorentitäten darstellt. Dabei ergab sich eine gepoolte Spezifität von 100%. Obwohl eine signifikante Heterogenität zwischen den eingeschlossenen Studien bestand, fiel diese im Hinblick auf die Spezifität nur gering aus ⁴⁹.

Auch in unserer Studie belief sich die Spezifität auf 100%, da unter den ICG-negativen Lymphknoten keine Lymphknotenmetastase nachgewiesen werden konnte. Allerdings ist diese Erkenntnis nur eingeschränkt zu verwerten, da die ICG-Darstellung nicht während der gesamten Lymphknotendisektion zum Einsatz kam. In unserer Studie wurde die NIR-Bildgebung intermittierend eingeschaltet und im Zuge dessen bei 15 PatientInnen stichprobenartig jeweils ein ICG-positiver Lymphknoten aus dem D2-Kompartiment reseziert. Bei 5 PatientInnen hingegen wurde keine Aufnahme von ICG im D2-Kompartiment detektiert und somit konnte auch kein ICG-positiver Lymphknoten entnommen werden. Außerdem resultierte bei 70% der ESOMAP-PatientInnen postoperativ ein pN0 Stadium. Die Möglichkeit, Lymphknotenmetastasen nachzuweisen, war dadurch limitiert ⁴.

5.3 ICG-Quantifizierung

Ein weiterführender Aspekt könnte die Quantifizierung von ICG in den Lymphknoten beim Ösophaguskarzinom sein. Bislang existieren noch keine Veröffentlichungen, in denen ICG in resezierten Lymphknoten bei Ösophagektomie quantifiziert wurden. Zuvor publizierte Studien zeigen das Konzept der ICG-Quantifizierung vor allem im Zusammenhang mit der Durchblutung. Quantifiziertes ICG fungiert hierbei als objektiver Wert, um die Durchblutung des Magenschlauchs zu beurteilen ^{50,67,68}.

Nerup et al. haben die Quantifizierung der Fluoreszenz-Angiografie in einem Tiermodell an Schweinen untersucht. Dabei wurde die Durchblutung des Magens in zwei festgelegten Regionen während einer Laparotomie mittels ICG dargestellt. Für die Auswertung entwickelten die Autoren eine Software, die die Quantifizierung der ICG-Perfusion ermöglicht ⁶⁹. In einer anschließenden Studie von Nerup et al. wurde die zuvor beschriebene ICG-Quantifizierung intraoperativ bei PatientInnen mit Tumoren des gastroösophagealen Übergangs angewendet. Während der Ivor-Lewis-Ösophagektomie erfolgte bei 10 eingeschlossenen PatientInnen eine quantitative Fluoreszenz-Angiografie des Schlauchmagens. Die Durchführbarkeit und Benutzerfreundlichkeit dieser Methode konnte sowohl für ein total minimalinvasives, hybrides als auch für ein offenes Operationsverfahren erwiesen werden ⁵⁰.

Ein ähnliches Verfahren nutzten Okubo et al. bei Magenkarzinomen in frühen Stadien zur Detektion von Wächterlymphknoten. Bei 17 PatientInnen wurde ein duales Vorgehen mittels ICG und Radioisotopen angewandt. Die Quantifizierung des ICG erfolgte ebenfalls mithilfe einer Software. Zwischen der Aufnahme des Radioisotopes und der ICG-Intensität der untersuchten Lymphknoten konnte eine Korrelation beobachtet werden ⁷⁰.

Eine weitere Studie zum Thema ICG-Quantifizierung veröffentlichten Yukaya et al. im Jahr 2015. Die 27 eingeschlossenen PatientInnen erhielten eine Ösophagektomie mit Schlauchmagenbildung. Intraoperativ wurde die Durchblutung des Schlauchmagens mit einem System zur Visualisierung von ICG beurteilt und als Video aufgezeichnet. Die AutorInnen verwendeten eine Software zur Videoanalyse, um die aufgezeichnete ICG-Darstellung der Perfusion im Schlauchmagen auszuwerten. Die Quantifizierung des ICG erfolgte anhand der Änderung der Luminanz während der Messung ⁶⁷.

Slooter et al. verfolgten in ihrer Studie einen anderen Ansatz zur quantitativen Beurteilung der Perfusion mittels ICG während der Ösophagektomie. Das Ziel der Studie war es, einen Schwellenwert zu definieren, um die Anastomose betreffende postoperative Komplikationen vorhersagen zu können. In die Analyse dieser prospektiven Kohorten-Studie wurden 84

PatientInnen, die eine Ösophagektomie mit Schlauchmagen Rekonstruktion erhielten, einbezogen. Die Zeit bis zur Anreicherung des fluoreszierenden Farbstoffs wurde mittels einer digitalen Uhr gemessen. Während der Fluoreszenz-Angiografie wurden verschiedene Zeitpunkte beobachtet, beispielsweise die Anreicherung an der Basis des Schlauchmagens, an der geplanten Seite für die Anastomose und an der Spitze des Schlauchmagens. Im Anschluss erfolgte die Berechnung der Differenz zwischen den verschiedenen Zeitpunkten. Die Zeit von der ICG-Injektion bis zur Anreicherung in der Spitze des Schlauchmagens korrelierte mit dem Auftreten einer Anastomosensuffizienz ($p = 0,174$, Bereich unter der Kurve = 0,731) ⁶⁸.

Die Ergebnisse der zuvor genannten Studien erweisen sich als vielversprechend. Allerdings fanden diese Techniken bislang noch keinen Einsatz beim Lymphknoten-Mapping des Ösophaguskarzinoms ⁴. Zwei Arbeitsgruppen konnten nachweisen, dass es für künstliche Intelligenz möglich ist, visuelle Aspekte anhand von intraoperativen Videoaufzeichnungen zu erkennen. Das chirurgische Arbeiten könnte in Zukunft durch maschinelles Lernen objektiver, standardisierter sowie effizienter gestaltet werden ^{71,72}. Die Anwendung von künstlicher Intelligenz könnte zukünftig auch im Bereich der ICG-Quantifizierung neue Möglichkeiten eröffnen ⁴.

Die wahre Quantifizierung des ICG in unseren resezierten Lymphknoten wird in zukünftigen Untersuchungen den Mittelpunkt darstellen. Die Aufarbeitung wird mittels spezieller Geräte in der Pathologie erfolgen. Darüber hinaus kann man eine ex vivo Fluoreszenz-Bildgebung für weitere Analysen hinzuziehen. Dies bietet die Möglichkeit, die in der Pathologie bestimmte Menge des im Lymphknoten akkumulierten ICG, die Tumorerkrankung und das quantitative ICG einer Probe auf eine Korrelation zu überprüfen ⁴.

5.4 Limitationen

Für die Studie ergeben sich verschiedene Limitationen, da der Studienaufbau auf die Überprüfung der Durchführbarkeit abzielte ⁴.

In unsere Pilotstudie wurde nur eine kleine Zahl von 20 PatientInnen eingeschlossen. Zudem muss erwähnt werden, dass die Untersuchungen sich auf ein einziges Zentrum beschränkten ⁴.

Der Einsatz des ICG erfolgte in einem kontrollierten Rahmen, da die Substanz aktuell ausschließlich für die intravenöse Injektion zugelassen ist. Für andere Applikationsformen besteht bislang keine Zulassung durch die Food and Drug Administration (FDA) oder

Conformité Européenne (CE). In unserer Kohorte sind keine nachteiligen Vorkommnisse weder infolge der Applikation von ICG, der Intervention noch der NIR aufgetreten ⁴. Auch in vorherigen Studien wurden in Übereinstimmung mit unseren Beobachtungen, keine negativen Auswirkungen dokumentiert ^{9,59,61}.

Außerdem wurden nicht alle resezierten Lymphknoten auf ihren ICG-Status untersucht. Pro PatientIn wurde ein ICG-negativer sowie wenn möglich ein ICG-positiver Lymphknoten entfernt und einer separaten pathologischen Aufarbeitung zugeführt. Aufgrund dieser strichprobenartigen Untersuchung lassen sich keine Schlüsse über eine onkologische Relevanz ziehen ⁴.

Die visuelle Wahrnehmung bildet die Grundlage bei der Anwendung von ICG. Häufig werden Lymphknoten während der Darstellung mittels ICG und NIR nicht als solche erkannt und dem primären Resektat zugeordnet. Präsentiert sich ein unerkannter Lymphknoten ICG-negativ, ist es intraoperativ trotz Anwendung von ICG nicht sicher möglich festzustellen, ob ein Lymphknoten entfernt wurde. Die ICG-Darstellung konnte in unserer Machbarkeitsstudie nicht objektiv beurteilt werden, da diese auf der subjektiven visuellen Wahrnehmung der OperateurInnen basierte ⁴.

Zuletzt bleibt noch ein technischer Aspekt zu erwähnen. Im Vergleich zu anderen verfügbaren laparoskopischen Einheiten, bietet das robotische System zur NIR-Darstellung weniger Modi, um ICG sichtbar zu machen. In Zukunft wären neue Innovationen wünschenswert, die an dieser Stelle anknüpfen und mehr Möglichkeiten im Bereich der Darstellung und Quantifikation bieten ⁴.

6. Literaturverzeichnis

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2021; **71**(3): 209-49.
2. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus, Langversion 4.0, 2023, AWMF-Registernummer: 021-023OL <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/oesophaguskarzinom/>; (Zuletzt abgerufen am 08.01.2024).
3. Peyre CG, Hagen JA, DeMeester SR, et al. The number of lymph nodes removed predicts survival in esophageal cancer: an international study on the impact of extent of surgical resection. *Ann Surg* 2008; **248**(4): 549-56.
4. Müller DT, Schiffmann LM, Reisewitz A, et al. Mapping the Lymphatic Drainage Pattern of Esophageal Cancer with Near-Infrared Fluorescent Imaging during Robotic Assisted Minimally Invasive Ivor Lewis Esophagectomy (RAMIE)-First Results of the Prospective ESOMAP Feasibility Trial. *Cancers (Basel)* 2023; **15**(8).
5. Institut RK. Zentrum für Krebsregisterdaten, Krebs in Deutschland, 3.3 Speiseröhre. Stand 07.12.2023. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2023/kid_2023_c15_speiseroehre.pdf?_blob=publicationFile (Zuletzt abgerufen am 10.01.2024).
6. Zhang Y, Dong D, Cao Y, et al. Robotic Versus Conventional Minimally Invasive Esophagectomy for Esophageal Cancer: A Meta-analysis. *Ann Surg* 2023; **278**(1): 39-50.
7. Akrida I, Michalopoulos NV, Lagadinou M, Papadoliopoulou M, Maroulis I, Mulita F. An Updated Review on the Emerging Role of Indocyanine Green (ICG) as a Sentinel Lymph Node Tracer in Breast Cancer. *Cancers* 2023; **15**(24): 5755.
8. Hachey KJ, Gilmore DM, Armstrong KW, et al. Safety and feasibility of near-infrared image-guided lymphatic mapping of regional lymph nodes in esophageal cancer. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2016; **152**(2): 546-54.
9. Schlottmann F, Barbetta A, Mungo B, Lidor AO, Molena D. Identification of the Lymphatic Drainage Pattern of Esophageal Cancer with Near-Infrared Fluorescent Imaging. *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques* 2017; **27**(3): 268-71.
10. Hosogi H, Yagi D, Sakaguchi M, Akagawa S, Tokoro Y, Kanaya S. Upper mediastinal lymph node dissection based on mesenteric excision in esophageal cancer surgery: confirmation by near-infrared image-guided lymphatic mapping and the impact on locoregional control. *Esophagus* 2021; **18**(2): 219-27.
11. Institut RK. Zentrum für Krebsregisterdaten, Krebs in Deutschland, 3.0 Übersichten zu den Krebsneuerkrankungs- und Krebssterbefällen. Stand 07.12.2023. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2023/kid_2023_c00_97_krebs_gesamt.pdf?_blob=publicationFile (Zuletzt abgerufen am 10.01.2024).
12. Lee CH, Wu DC, Lee JM, et al. Anatomical subsite discrepancy in relation to the impact of the consumption of alcohol, tobacco and betel quid on esophageal cancer. *International Journal of Cancer* 2007; **120**(8): 1755-62.

13. Tramacere I, La Vecchia C, Negri E. Tobacco Smoking and Esophageal and Gastric Cardia Adenocarcinoma: A Meta-analysis. *Epidemiology* 2011; **22**(3): 344-9.
14. Islami F, Fedirko V, Tramacere I, et al. Alcohol drinking and esophageal squamous cell carcinoma with focus on light-drinkers and never-smokers: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cancer* 2011; **129**(10): 2473-84.
15. Tramacere I, Pelucchi C, Bagnardi V, et al. A meta-analysis on alcohol drinking and esophageal and gastric cardia adenocarcinoma risk. *Annals of Oncology* 2012; **23**(2): 287-97.
16. Turati F, Tramacere I, La Vecchia C, Negri E. A meta-analysis of body mass index and esophageal and gastric cardia adenocarcinoma. *Annals of Oncology* 2013; **24**(3): 609-17.
17. Arnold M, Ferlay J, Van Berge Henegouwen MI, Soerjomataram I. Global burden of oesophageal and gastric cancer by histology and subsite in 2018. *Gut* 2020; **69**(9): 1564-71.
18. Siewert JR, Stein HJ. Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *British Journal of Surgery* 2003; **85**(11): 1457-9.
19. Mariette C, Piessen G, Briez N, Gronnier C, Triboulet JP. Oesophagogastric junction adenocarcinoma: which therapeutic approach? *The Lancet Oncology* 2011; **12**(3): 296-305.
20. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumours: Wiley; 2011.
21. Puli SR, Reddy JB, Bechtold ML, Antillon D, Ibdah JA, Antillon MR. Staging accuracy of esophageal cancer by endoscopic ultrasound: a meta-analysis and systematic review. *World J Gastroenterol* 2008; **14**(10): 1479-90.
22. Piscaglia F, Corradi F, Mancini M, et al. Real time contrast enhanced ultrasonography in detection of liver metastases from gastrointestinal cancer. *BMC Cancer* 2007; **7**(1): 171.
23. De Gouw DJJM, Klarenbeek BR, Driessen M, et al. Detecting Pathological Complete Response in Esophageal Cancer after Neoadjuvant Therapy Based on Imaging Techniques: A Diagnostic Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Thoracic Oncology* 2019; **14**(7): 1156-71.
24. de Graaf GW, Ayantunde AA, Parsons SL, Duffy JP, Welch NT. The role of staging laparoscopy in oesophagogastric cancers. *Eur J Surg Oncol* 2007; **33**(8): 988-92.
25. Metzger R, Bollschweiler E, Vallböhmer D, Maish M, Demeester TR, Hölscher AH. High volume centers for esophagectomy: what is the number needed to achieve low postoperative mortality? *Diseases of the Esophagus* 2004; **17**(4): 310-4.
26. Schröder W, Bollschweiler E, Kossow C, Hölscher AH. Preoperative risk analysis—a reliable predictor of postoperative outcome after transthoracic esophagectomy? *Langenbeck's Archives of Surgery* 2006; **391**(5): 455-60.
27. Ychou M, Boige V, Pignon JP, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2011; **29**(13): 1715-21.
28. Ronellenfitsch U, Schwarzbach M, Hofheinz R, et al. Preoperative chemo(radio)therapy versus primary surgery for gastroesophageal adenocarcinoma: Systematic review with meta-analysis combining individual patient and aggregate data. *European Journal of Cancer* 2013; **49**(15): 3149-58.

29. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet* 2019; **393**(10184): 1948-57.
30. Van Hagen P, Hulshof MCCM, Van Lanschot JJB, et al. Preoperative Chemoradiotherapy for Esophageal or Junctional Cancer. *New England Journal of Medicine* 2012; **366**(22): 2074-84.
31. Hoepfner J, Brunner T, Schmoor C, et al. Perioperative Chemotherapy or Preoperative Chemoradiotherapy in Esophageal Cancer. *N Engl J Med* 2025; **392**(4): 323-35.
32. Bras Harriott C, Angeramo CA, Casas MA, Schlottmann F. Open versus hybrid versus totally minimally invasive Ivor Lewis esophagectomy: Systematic review and meta-analysis. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2022; **164**(6): e233-e54.
33. Schröder W, Gisbertz SS, Voeten DM, Gutschow CA, Fuchs HF, Van Berge Henegouwen MI. Surgical Therapy of Esophageal Adenocarcinoma—Current Standards and Future Perspectives. *Cancers* 2021; **13**(22): 5834.
34. Lewis I. The surgical treatment of carcinoma of the oesophagus; with special reference to a new operation for growths of the middle third. *Br J Surg* 1946; **34**: 18-31.
35. McKeown KC. Total three-stage oesophagectomy for cancer of the oesophagus. *Br J Surg* 1976; **63**(4): 259-62.
36. Wang J, Hu J, Zhu D, et al. McKeown or Ivor Lewis minimally invasive esophagectomy: a systematic review and meta-analysis. *Translational Cancer Research* 2020; **9**(3): 1518-27.
37. Deng J, Su Q, Ren Z, et al. Comparison of short-term outcomes between minimally invasive McKeown and Ivor Lewis esophagectomy for esophageal or junctional cancer: a systematic review and meta-analysis. *OncoTargets and Therapy* 2018; **Volume 11**: 6057-69.
38. Lin J, Iannettoni MD. Transhiatal Esophagectomy. *Surgical Clinics of North America* 2005; **85**(3): 593-610.
39. Broderick RC, Horgan S, Fuchs HF. Robotic transhiatal esophagectomy. *Diseases of the Esophagus* 2020; **33**(Supplement_2).
40. Borggreve AS, Kingma BF, Domrachev SA, et al. Surgical treatment of esophageal cancer in the era of multimodality management. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2018; **1434**(1): 192-209.
41. Grimminger PP, Staubitz JI, Perez D, et al. Multicenter Experience in Robot-Assisted Minimally Invasive Esophagectomy — a Comparison of Hybrid and Totally Robot-Assisted Techniques. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 2021; **25**(10): 2463-9.
42. Egberts J-H, Biebl M, Perez DR, et al. Robot-Assisted Oesophagectomy: Recommendations Towards a Standardised Ivor Lewis Procedure. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 2019; **23**(7): 1485-92.
43. Müller DT, Babic B, Herbst V, et al. Does Circular Stapler Size in Surgical Management of Esophageal Cancer Affect Anastomotic Leak Rate? 4-Year Experience of a European High-Volume Center. *Cancers* 2020; **12**(11): 3474.

44. Schaafsma BE, Mieog JSD, Hutteman M, et al. The clinical use of indocyanine green as a near-infrared fluorescent contrast agent for image-guided oncologic surgery. *Journal of Surgical Oncology* 2011; **104**(3): 323-32.
45. Verbeek FPR, Troyan SL, Mieog JSD, et al. Near-infrared fluorescence sentinel lymph node mapping in breast cancer: a multicenter experience. *Breast Cancer Research and Treatment* 2014; **143**(2): 333-42.
46. Stasiak F, Seittlinger J, Streit A, et al. Sentinel Lymph Node in Non-Small Cell Lung Cancer: Assessment of Feasibility and Safety by Near-Infrared Fluorescence Imaging and Clinical Consequences. *Journal of Personalized Medicine* 2022; **13**(1): 90.
47. Ruzzenente A, Conci S, Isa G, et al. The Liver SEntinel LYmph-node (LISELY) study: A prospective intraoperative real time evaluation of liver lymphatic drainage and sentinel lymph-node using near-infrared (NIR) imaging with Indocyanine Green (ICG). *Eur J Surg Oncol* 2022; **48**(12): 2455-9.
48. Romanzi A, Mancini R, Ioni L, Picconi T, Pernazza G. ICG-NIR-guided lymph node dissection during robotic subtotal gastrectomy for gastric cancer. A single-centre experience. *The International Journal of Medical Robotics and Computer Assisted Surgery* 2021; **17**(2).
49. Xiong L, Gazyakan E, Yang W, et al. Indocyanine green fluorescence-guided sentinel node biopsy: a meta-analysis on detection rate and diagnostic performance. *Eur J Surg Oncol* 2014; **40**(7): 843-9.
50. Nerup N, Svendsen MBS, Svendsen LB, Achiam MP. Feasibility and usability of real-time intraoperative quantitative fluorescent-guided perfusion assessment during resection of gastroesophageal junction cancer. *Langenbeck's Archives of Surgery* 2020; **405**(2): 215-22.
51. Galema HA, Faber RA, Tange FP, et al. A quantitative assessment of perfusion of the gastric conduit after oesophagectomy using near-infrared fluorescence with indocyanine green. *European Journal of Surgical Oncology* 2023; **49**(5): 990-5.
52. Tokumaru S, Kitazawa M, Nakamura S, Koyama M, Soejima Y. Intraoperative visualization of morphological patterns of the thoracic duct by subcutaneous inguinal injection of indocyanine green in esophagectomy for esophageal cancer. *Annals of Gastroenterological Surgery* 2022; **6**(6): 873-9.
53. Barnes TG, Macgregor T, Sgromo B, Maynard ND, Gillies RS. Near infra-red fluorescence identification of the thoracic duct to prevent chyle leaks during oesophagectomy. *Surgical Endoscopy* 2021.
54. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004; **240**(2): 205-13.
55. Low DE, Alderson D, Cecconello I, et al. International Consensus on Standardization of Data Collection for Complications Associated With Esophagectomy: Esophagectomy Complications Consensus Group (ECCG). *Ann Surg* 2015; **262**(2): 286-94.
56. Fuchs HF, Harnsberger CR, Broderick RC, et al. Simple preoperative risk scale accurately predicts perioperative mortality following esophagectomy for malignancy. *Diseases of the Esophagus* 2016: n/a-n/a.

57. Fuchs HF, Müller DT, Leers JM, Schröder W, Bruns CJ. Modular step-up approach to robot-assisted transthoracic esophagectomy—experience of a German high volume center. *Translational Gastroenterology and Hepatology* 2019; **4**: 62-.
58. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF):S3-Leitlinie Magenkarzinom, Langversion 2.0, 2019 AWMF Registernummer: 032/009OL. <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/magenkarzinom/> (Zuletzt abgerufen am 11.01.2024).
59. Park SY, Suh JW, Kim DJ, et al. Near-Infrared Lymphatic Mapping of the Recurrent Laryngeal Nerve Nodes in T1 Esophageal Cancer. *The Annals of Thoracic Surgery* 2018; **105**(6): 1613-20.
60. Schmidt HM, Gisbertz SS, Moons J, et al. Defining Benchmarks for Transthoracic Esophagectomy: A Multicenter Analysis of Total Minimally Invasive Esophagectomy in Low Risk Patients. *Ann Surg* 2017; **266**(5): 814-21.
61. Osterkamp J, Strandby R, Nerup N, Svendsen M-B, Svendsen L-B, Achiam M. Intraoperative near-infrared lymphography with indocyanine green may aid lymph node dissection during robot-assisted resection of gastroesophageal junction cancer. *Surgical Endoscopy* 2023; **37**(3): 1985-93.
62. Van Vliet EPM, Heijenbrok-Kal MH, Hunink MGM, Kuipers EJ, Siersema PD. Staging investigations for oesophageal cancer: a meta-analysis. *British Journal of Cancer* 2008; **98**(3): 547-57.
63. Thosani N, Singh H, Kapadia A, et al. Diagnostic accuracy of EUS in differentiating mucosal versus submucosal invasion of superficial esophageal cancers: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2012; **75**(2): 242-53.
64. Leers JM, Knepper L, Van Der Veen A, et al. The CARDIA-trial protocol: a multinational, prospective, randomized, clinical trial comparing transthoracic esophagectomy with transhiatal extended gastrectomy in adenocarcinoma of the gastroesophageal junction (GEJ) type II. *BMC Cancer* 2020; **20**(1).
65. Chen QY, Xie JW, Zhong Q, et al. Safety and Efficacy of Indocyanine Green Tracer-Guided Lymph Node Dissection During Laparoscopic Radical Gastrectomy in Patients With Gastric Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg* 2020; **155**(4): 300-11.
66. Jimenez-Lillo J, Villegas-Tovar E, Momblan-Garcia D, et al. Performance of Indocyanine-Green Imaging for Sentinel Lymph Node Mapping and Lymph Node Metastasis in Esophageal Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *Annals of Surgical Oncology* 2021; **28**(9): 4869-77.
67. Yukaya T, Saeki H, Kasagi Y, et al. Indocyanine Green Fluorescence Angiography for Quantitative Evaluation of Gastric Tube Perfusion in Patients Undergoing Esophagectomy. *Journal of the American College of Surgeons* 2015; **221**(2): e37-e42.
68. Slooter MD, De Bruin DM, Eshuis WJ, et al. Quantitative fluorescence-guided perfusion assessment of the gastric conduit to predict anastomotic complications after esophagectomy. *Diseases of the Esophagus* 2021; **34**(5).
69. Nerup N, Andersen HS, Ambrus R, et al. Quantification of fluorescence angiography in a porcine model. *Langenbeck's Archives of Surgery* 2017; **402**(4): 655-62.

70. Okubo K, Uenosono Y, Arigami T, et al. Quantitative assessment of fluorescence intensity of ICG in sentinel nodes in early gastric cancer. *Gastric Cancer* 2018; **21**(5): 776-81.
71. Garrow CR, Kowalewski K-F, Li L, et al. Machine Learning for Surgical Phase Recognition: A Systematic Review. *Annals of Surgery* 2021; **273**(4): 684-93.
72. Hashimoto DA, Rosman G, Witkowski ER, et al. Computer Vision Analysis of Intraoperative Video: Automated Recognition of Operative Steps in Laparoscopic Sleeve Gastrectomy. *Ann Surg* 2019; **270**(3): 414-21.

7. Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1 Siewert Klassifikation für Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs, mit freundlicher Genehmigung von Elsevier ¹⁹
- Abbildung 2 Das ESOMAP-Trial ⁴.
- Abbildung 3 Identifikation und Visualisierung des ösophagealen Tumors mittels NIR und ICG. (a) Robotisch assistierte minimalinvasive Tumorsektion. (b) Visualisierung des Tumors mittels ICG und NIR während der robotisch assistierten Resektion.
- Abbildung 4-7 Visualisierung und Identifikation paraösophagealer Lymphknoten während der robotisch assistierten Lymphadenektomie. (a) Resektion von paraösophagealen Lymphknoten. (b) Visualisierung ICG-positiver paraösophagealer Lymphknoten.

7.2 Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1 Demografische und onkologische Daten der PatientInnen, die das RAMIE-Prozedere inklusive und exklusive des ESOMAP-Protokolls erhalten haben ⁴.
- Tabelle 2 Postoperative Komplikationen der PatientInnen, die ein RAMIE-Prozedere erhalten haben, verglichen mit den PatientInnen, die zusätzlich zu RAMIE das ESOMAP-Protokoll durchlaufen haben ⁴.

8. Vorabveröffentlichung von Ergebnissen

Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden am 12.04.2023 in dem Journal *cancers* veröffentlicht ⁴.

Die Publikation ist abzurufen unter <https://doi.org/10.3390/cancers15082247>.

DOI: 10.3390/cancers15082247



Article

Mapping the Lymphatic Drainage Pattern of Esophageal Cancer with Near-Infrared Fluorescent Imaging during Robotic Assisted Minimally Invasive Ivor Lewis Esophagectomy (RAMIE)—First Results of the Prospective ESOMAP Feasibility Trial

Dolores T. Müller ¹, Lars M. Schiffmann ¹, Alissa Reisewitz ¹, Seung-Hun Chon ¹, Jennifer A. Eckhoff ¹, Benjamin Babic ², Thomas Schmidt ¹, Wolfgang Schröder ¹, Christiane J. Bruns ¹ and Hans F. Fuchs ^{1,*}

¹ Department of General, Visceral, Cancer and Transplant Surgery, University of Cologne, Kerpener Str. 62, D-50937 Cologne, Germany

² Center for Esophagogastric Cancer Surgery Frankfurt, St. Elisabethen Hospital Frankfurt, D-60487 Frankfurt am Main, Germany

* Correspondence: hans.fuchs@uk-koeln.de

Simple Summary: While the sentinel lymph node concept is routinely applied in other surgical fields, no established and valid modality for lymph node mapping for esophageal cancer surgery currently exists. Near-infrared light fluorescence (NIR) using indocyanine green (ICG) has been recently proven to be a safe technology for peritumoral injection and consecutive lymph node mapping in small cohorts. The aim of this study was to identify the lymphatic drainage pattern of esophageal cancer during robotic-assisted minimally invasive esophagectomy (RAMIE) and to correlate the intraoperative images with the histopathological dissemination of lymphatic metastases. $n = 20$ patients were included in the study, and feasibility and safety for the application of NIR using ICG during robotic-assisted minimally invasive RAMIE were shown. We conclude that RAMIE can be safely combined with NIR to detect lymph node metastases. Further analyses in our center will focus on the ICG-positive tissue as well as quantification and long-term follow-up data.

Abstract: While the sentinel lymph node concept is routinely applied in other surgical fields, no established and valid modality for lymph node mapping for esophageal cancer surgery currently exists. Near-infrared light fluorescence (NIR) using indocyanine green (ICG) has been recently proven to be a safe technology for peritumoral injection and consecutive lymph node mapping in small surgical cohorts, mostly without the usage of robotic technology. The aim of this study was to identify the lymphatic drainage pattern of esophageal cancer during highly standardized RAMIE and to correlate the intraoperative images with the histopathological dissemination of lymphatic metastases. Patients with clinically advanced stage squamous cell carcinoma or adenocarcinoma of the esophagus undergoing a RAMIE at our Center of Excellence for Surgery of the Upper Gastrointestinal Tract were prospectively included in this study. Patients were admitted on the day prior to surgery, and an additional EGD with endoscopic injection of the ICG solution around the tumor was performed. Intraoperative imaging procedures were performed using the Stryker 1688 or the FIREFLY fluorescence imaging system, and resected lymph nodes were sent to pathology. A total of 20 patients were included in the study, and feasibility and safety for the application of NIR using ICG during RAMIE were shown. NIR imaging to detect lymph node metastases can be safely performed during RAMIE. Further analyses in our center will focus on pathological analyses of ICG-positive tissue and quantification using artificial intelligence tools with a correlation of long-term follow-up data.

Keywords: esophageal cancer; robotic-assisted minimally invasive esophagectomy (RAMIE); near-infrared fluorescence imaging; indocyanine green (ICG); lymph node mapping



Citation: Müller, D.T.; Schiffmann, L.M.; Reisewitz, A.; Chon, S.-H.; Eckhoff, J.A.; Babic, B.; Schmidt, T.; Schröder, W.; Bruns, C.J.; Fuchs, H.F. Mapping the Lymphatic Drainage Pattern of Esophageal Cancer with Near-Infrared Fluorescent Imaging during Robotic Assisted Minimally Invasive Ivor Lewis Esophagectomy (RAMIE)—First Results of the Prospective ESOMAP Feasibility Trial. *Cancers* **2023**, *15*, 2247. <https://doi.org/10.3390/cancers15082247>

Academic Editor: Hajime Isomoto

Received: 10 January 2023

Revised: 4 April 2023

Accepted: 9 April 2023

Published: 12 April 2023



Copyright: © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).