

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

**Vergleich der neoadjuvanten Radiochemotherapie versus der perioperativen  
Chemotherapie bei lokal fortgeschrittenen Adenokarzinomen des Ösophagus im  
Hinblick auf die postoperative Morbidität und Mortalität nach Ivor-Lewis  
Ösophagektomie**

Eine retrospektive Promotionsarbeit

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

vorgelegt von  
Lisa Wilhelm  
aus Duisburg

promoviert am 03. April 2023



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

1. Gutachter: Privatdozent Dr. med. M. Bludau

2. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. A. Quaas

### 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 keine Unterstützungsleistungen erhalten.

Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung 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 liegenden Datensatz wurde teilweise aus den Datenregistern der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Tumor- und Transplantationschirurgie der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln zur Verfügung gestellt und wurde mit meiner Mitarbeit in dieser Arbeit komplettiert.

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 und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 03.06.2022

Unterschrift:



## Danksagung

Ich danke Frau Univ.-Prof. Dr. Christiane Bruns für die Möglichkeit in ihrer Klinik eine Doktorarbeit anfertigen zu dürfen.

Mein herzlicher Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Marc Bludau MHBA, für die Idee zu dieser Arbeit und die freundliche Überlassung des Themas. Die konstruktive Zusammenarbeit und die inhaltliche Unterstützung haben wesentlich zur Beendigung meiner Dissertation beigetragen.

Ich danke außerdem Priv.-Doz. Dr. Patrick Plum, Prof. Dr. Wolfgang Schröder, Prof. Dr. Arnulf Heinrich Hölscher, Dr. Alexander Damanakis, Angela Ernst, Dr. Rabi Raj Datta, Priv.-Doz. Dr. Lars Schiffmann, Priv.-Doz. Dr. Thomas Zander, Priv.-Doz. Dr. Hans Fuchs, Dr. Seung-Hun Chon, Prof. Dr. Hakan Alakus für ihre Unterstützung und das zur Verfügung gestellte Material.

Ein großer Dank geht ebenfalls an Angela Ernst und Dr. rer. medic. Hildegard Christ.

Zudem möchte ich Dr. Henner Schmidt, Prof. Dr. Joachim Knappe, Silvia Sons und Prof. Dr. Christian Wilhelm für ihre inhaltliche Unterstützung und ihr offenes Ohr danken.

Ein ganz besonderer Dank geht an meine Familie sowie an meinen Mann Sebastian Wilhelm für ihre Geduld und unbändigen Glauben an mich und meine Arbeit.

Für meine Familie

# Inhaltsverzeichnis

1. ZUSAMMENFASSUNG .....	7
2. EINLEITUNG.....	9
2.1. ALLGEMEINES .....	10
2.1.1. Anatomie und Physiologie des Ösophagus.....	10
2.1.2 Ätiologie und Risikofaktoren .....	11
2.2. METASTASIERUNG.....	12
2.3. SYMPTOME UND DIAGNOSTIK .....	13
2.4. KLASSIFIKATION UND STADIENEINTEILUNG .....	13
2.5. THERAPIEKONZEPTE .....	15
2.5.1. Chirurgische Therapie des Ösophaguskarzinoms.....	16
2.5.2. Multimodale Therapie des Ösophaguskarzinoms.....	16
2.5.2.1. Perioperative Chemotherapie .....	17
2.5.2.2. Neoadjuvante Radiochemotherapie .....	17
2.6. PRÄOPERATIVE KLASSIFIKATION VON KOMORBIDITÄTEN: CHARLSON KOMORBIDITÄTSINDEX .....	18
2.7. POSTOPERATIVE KLASSIFIKATION VON KOMPLIKATIONEN: CLAVIEN-DINDO-KLASSIFIKATION .....	18
2.8. MOTIVATION UND ZIEL DER STUDIE .....	19
3. MATERIAL UND METHODE.....	20
3.1. PATIENTENKOLLEKTIV .....	20
3.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien.....	20
3.1.2. Therapieoptionen .....	21
3.1.2.1. Prä- / Perioperative Therapie .....	21
3.1.2.2. Chirurgische Therapie .....	21
3.2. HISTOLOGIE.....	21
3.3. DATENERHEBUNG .....	22
3.4. STATISTISCHE AUSWERTUNG.....	22
4. ERGEBNISSE.....	24
4.1. PATIENTENKOHORTEN UND MATCHING-PROZESS.....	24
4.2. DEMOGRAFIE UND HISTOPATHOLOGISCHE ERGEBNISSE .....	27
4.3. POSTOPERATIVE KOMPLIKATIONEN UND PROGNOSE .....	28
4.3.1. Univariate Analyse.....	28
4.3.2. Multivariate Analyse der postoperativen Komplikationen nach nCRT verglichen mit denen nach pCT.....	32
5. DISKUSSION.....	33
6. LITERATURVERZEICHNIS .....	41
7.1. ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....	50
7.2. TABELLENVERZEICHNIS .....	50
7.3. BALANCE DER MATCHING-VARIABLEN VOR UND NACH PS-MATCHING .....	51
8. VORABVERÖFFENTLICHUNG VON ERGEBNISSEN .....	52

## Abkürzungsverzeichnis

5-FU	5-Fluorouracil
AEG	Adenokarzinom des ösophagogastralen Übergangs (A: Adenokarzinom, E: Esophageal, G: Gastric)
AIC	Akaike information criterion
AIDS	Acquired immunodeficiency syndrome
ASA	American Society of Anesthesiologist
AUC	Area under the curve
BMI	Body-Mass-Indes
CCI	Charlson Komorbiditätsindex
CF	Kombination aus Cisplatin/5-FU
CROSS	Kombination aus Carboplatin/Paclitaxel plus Bestrahlung
ECF	Kombination aus Epirubicin/Cisplatin/5-FU
ECCG	Esophageal Complications Consensus Group
ECX	Kombination aus Epirubicin/Cisplatin/Capecitabin
EOX	Kombination aus Epirubicin/Oxaliplatin/Xeloda
EMR	Endoskopische Mukosaresektion
ESD	Endoskopische Submukosadisektion
FLO	5-FU/Leukovorin/Oxaliplatin
FLOT	Kombination aus 5-FU/ Leukovorin/Oxaliplatin/Docetaxel
FOLFOX	Kombination aus Folinsäure/5-FU/Oxaliplatin
GERD	Gastroösophageale Refluxkrankheit
Gy	Grey
ICU	Intensive care unit
nCRT	Neoadjuvante Radiochemotherapie
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
pCT	perioperative Chemotherapie
PEG	Perkutane endoskopische Gastrostomie
PS	Propensity-Score
SIRS	Systemic inflammatory response syndrom
TNM	Tumor, Nodus, Metastase
UICC	Union internationale contre le cancer
ÜLR	Überlebensrate
ZNS	Zentrales Nervensystem
ZVK	Zentraler Venenkatheter

## 1. Zusammenfassung

Das Ösophaguskarzinom steht aktuell auf Platz 6 der tödlichsten Karzinome weltweit. Dieses resultiert nicht zuletzt daraus, dass sich die Patienten meist erst mit weit fortgeschrittenen Tumorstadien in den Kliniken vorstellen. Des Weiteren hat natürlich die Auswahl des Therapieverfahrens einen großen Einfluss auf die Mortalität und Morbidität der betroffenen Patienten. Es bestehen mehrere Optionen, ein solches Karzinom zu behandeln. In den aktuellen Leitlinien wird für das Adenokarzinom des Ösophagus ein multimodales Therapiekonzept empfohlen. Dabei obliegt die Entscheidung zwischen der Behandlung mittels nCRT oder pCT dem interdisziplinären Team selbst. Bei allen fortgeschrittenen Ösophagustumoren wird eine chirurgische Komplettresektion des Ösophagus vollzogen. Dieses invasive Operationsverfahren hat meist schwere Folgen auf die perioperative Morbidität und Mortalität. Das Speiseröhrenkrebszentrum der Uniklinik Köln gehört mit zu den zwei Exzellenzzentren in Deutschland für die Ösophagus- und Magen Chirurgie. Dies stellt eine wichtige Voraussetzung für ein positives Outcome der behandelten Patienten dar.

Mittels klinischer Erfahrungen mit den multimodalen Therapieoptionen bei Adenokarzinomen des Ösophagus und veröffentlichten Studien zu diesem Thema aus dem letzten Jahrzehnt kann bisher keines der beiden Therapieregime, die nCRT oder pCT, definitiv favorisiert werden, welches durch die aktuelle S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus“ untermauert werden kann. Aus diesem Grund war es das Ziel der vorliegenden retrospektiven Studie eine Aussage darüber machen zu können, welche der beiden leitliniengerechten Therapieoptionen einen besseren Einfluss auf die Morbidität nach transthorakaler Ösophagektomie (Ivor-Lewis-Ösophagektomie) aufweist. Unsere retrospektive Studie befasst sich mit den aus fünf Jahren gesammelten Patientendaten, welche ein Gesamtkollektiv von 873 Patienten ausmachten. Nach Ausschluss der Patienten, welche die geforderten Kriterien nicht erfüllten, blieben noch 437 Patienten übrig, die in zwei homogene Gruppen, à 97 Patienten je Kohorte mittels des PS eingeteilt wurden. Die eine Kohorte wurde mit einer nCRT analog zum CROSS-Protokoll behandelt, die andere Kohorte wurde mit einer pCT nach dem FLOT-Protokoll behandelt. Das Tumoransprechen auf die eingesetzten Therapien wies in beiden Kohorten vergleichbare Ergebnisse auf.

Zu den postoperativen Komplikationen, die bei unserem Patientenkollektiv auftraten, gehörten Anastomoseninsuffizienzen, Pylorospasmen, notwendige Reintubationen, Rethorakotomien, tracheobronchiale Fisteln, Hiatushernien, Chylothorax, Mageninterponatentleerungsstörungen sowie pulmonologische und kardiovaskuläre Komplikationen. Die meisten dieser Komplikationen konnten in beiden Kohorten zu vergleichbaren Anteilen festgestellt werden. Die pCT schnitt jedoch tendenziell schlechter ab in Bezug auf Anastomoseninsuffizienzen, Pylorospasmen und Grad IIIA-Komplikationen nach Clavien-Dindo-Klassifikation. Während in der univariaten Analyse nur die Grad IIIA-Komplikationen ein signifikantes Ergebnis aufwies, konnte in der

multivariaten Analyse gezeigt werden, dass präoperative Komorbiditäten einen Einfluss auf postoperative Komplikationen haben, wie es bei den Pylorospasmen der Fall war.

Abgesehen davon stellten wir in der Gruppe der CROSS-Patienten eine höhere Anzahl an Lymphknotenmetastasen fest.

In beiden Kohorten konnten keine Todesfälle während der 90-Tage-Nachbeobachtungszeit beobachtet werden.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigten, dass die nCRT nach dem CROSS-Protokoll sowie die pCT nach dem FLOT-Protokoll als sichere und effiziente Therapieoptionen bei Patienten mit einem Adenokarzinom des Ösophagus und des ösophagogastralen Übergangs eingesetzt werden können. Postoperative Mortalität und Komplikationen waren in beiden Therapiearmen vergleichsweise selten. Bezüglich postoperativer Morbidität gaben unsere Ergebnisse Hinweise darauf, dass körperliche Funktionsstörungen, wie der Pylorospasmus, häufiger nach der pCT auftreten.

Es konnte keine Überlegenheit der einen oder anderen Therapieoption bezüglich postoperativer Mortalität und Morbidität bewiesen werden.

In zukünftigen Studien sollte die wissenschaftliche Einordnung unserer Ergebnisse sowie deren Weiterentwicklung erfolgen.

## 2. Einleitung

Das Ösophaguskarzinom ist ein aggressiver und bösartiger Tumor mit ungünstigen Überlebensaussichten bei einer relativen 10-Jahres-Überlebensrate (ÜLR) von knapp über 20% (1). Er ist verantwortlich für 3% aller Todesfälle bei Männern und ca. 1% bei Frauen in Deutschland. Ursächlich ist dies unter anderem zurückzuführen auf eine geringe Rate an frühzeitig diagnostizierten Tumoren (2,3). Die Prävalenz des Ösophaguskarzinoms in Deutschland hat sich innerhalb von 20 Jahren, von 1990 bis zum Jahr 2010, verdoppelt (4). Man kann beobachten, dass innerhalb weniger Jahre, von 2013-2018, die Inzidenz des Karzinoms des Ösophagus in Deutschland bei Männern von 5150 auf über 5700, bei Frauen von 1490 auf über 1800, gestiegen ist (1,2). An diesen Zahlen wird auch deutlich, dass die Inzidenz bei Männern dreimal so hoch ist wie bei Frauen. Im weiteren Geschlechtervergleich beträgt das Durchschnittsalter eines Ösophaguskarzinoms beim Mann 68 Jahre, bei Frauen 71 Jahre (1). Die Sterberate weist in Deutschland innerhalb von sieben Jahren, von 2011-2018, einen Zuwachs auf. So starben im Jahr 2011 in Deutschland 3966 Männer und 1172 Frauen mit einem Ösophaguskarzinom und im Jahr 2018 über 4200 Männer und über 1300 Frauen (1,2,5).

Weltweit betrachtet wird das Ösophaguskarzinom auf Platz 7 der häufigsten bösartigen Tumoren gelistet mit ca. 604 100 Neuerkrankungen im Jahr 2020. Dies entspricht einem weltweiten Auftreten von 3.1% aller Krebserkrankungen. Die Sterberate liegt weltweit beim Ösophaguskarzinom auf Platz 6 mit 544076 Todesfällen im Jahr 2020. Die höchsten Inzidenzen im weltweiten Vergleich findet man in Asien (79.7%), danach folgen Europa mit einer Inzidenz von 8.8%, Afrika (4.6%), Nordamerika (3.4%) und Lateinamerika (3.1%) (6).

Histologisch betrachtet stellt das Plattenepithelkarzinom dabei weltweit den häufigeren Subtyp des Ösophaguskarzinoms dar. Die Auftretenswahrscheinlichkeit in Bezug auf den histologischen Typ macht in den letzten Jahrzehnten jedoch einen Wandel durch. Im Gegensatz zum Plattenepithelkarzinom des Ösophagus hat das Adenokarzinom eine immer höher werdende Inzidenz. Diese Veränderung wird besonders in folgenden Ländern deutlich: England, Irland, Neuseeland, Australien, Dänemark, Schweden, Kanada, den Niederlanden und USA. In diesen hat die Inzidenz des Adenokarzinoms des Ösophagus die des Plattenepithelkarzinoms bereits übertroffen (3,7–9). Eine US-amerikanische Studie von 2017 sagt vorher, dass im Jahr 2030 einer von 100 Männern in den Niederlanden und England in ihrem Leben von einem Adenokarzinom der Speiseröhre betroffen sein werden (10).

Zum besseren Verständnis der Entstehung von Ösophaguskarzinomen wird nachfolgend zunächst auf die anatomischen und histologischen Besonderheiten des Ösophagus sowie deren Ätiologie und Risikofaktoren eingegangen. Anschließend werden die Therapieoptionen dargelegt und die Fragestellung dieser Arbeit erörtert.

## 2.1. Allgemeines

### 2.1.1. Anatomie und Physiologie des Ösophagus

Der Ösophagus ist ein Muskelschlauch, der ca. 25 cm lang ist. Er beginnt im Hals (Pars cervicalis), auf Höhe des 6.–7. Halswirbels. Danach verläuft er durch die Brusthöhle (Pars thoracica), wobei er vom oberen in das hintere untere Mediastinum gelangt. Dort befindet sich sein letzter Abschnitt in der Bauchhöhle (Pars abdominalis), ca. 1-2 cm unter dem Zwerchfell am Übergang zum Magen. Damit stellt er die Verbindung zwischen Mundhöhle und dem restlichen Verdauungstrakt dar. Um seiner Funktion gerecht zu werden, Bestandteile in den Magen zu transportieren, ist er sehr dehnbar. Auf seinem Weg passiert er jedoch drei physiologische Engstellen, an denen die Dehnkraft eingeschränkt ist: Die erste Enge befindet sich am Ösophaguseingang (Constrictio pharyngoesophagealis). Die mittlere Enge, Constrictio bronchoaortica, wird durch den Aortenbogen und den linken Hauptbronchus, die auf den Ösophagus drücken, verursacht. Die Zwerchfelleuge, Constrictio phrenica oder Constrictio diaphragmatica, ist die unterste Enge im Bereich des Hiatus oesophageus des Diaphragmas. Diese Engen begünstigen Verletzungen durch Fremdkörper sowie das Auftreten von Tumoren. Neben den drei physiologischen Engstellen finden sich im Verlauf der Speiseröhre drei typische Krümmungen: Im Pars cervicalis und Pars abdominalis jeweils eine Krümmung nach links und im Pars thoracica eine Krümmung nach rechts (11,12).

Der Wandaufbau des Ösophagus ähnelt dem des restlichen Verdauungstraktes. Von innen nach außen besteht die Wand aus Tunica mucosa, Tunica submucosa, Tunica muscularis und Tunica adventitia. Die Adventitia dient der Beweglichkeit der Ösophaguswand im Mediastinum. Der Pars abdominalis des Ösophagus wird anstelle der Adventitia von einer Tunica serosa überzogen. Die in der Submucosa gelegenen Drüsen (Glandulae oesophageae) erleichtern durch ihre Schleimproduktion den Nahrungstransport. Die Unterschiede zum restlichen Verdauungstrakt zeigen sich v.a. in der Tunica mucosa und der Tunica muscularis. Im Gegensatz zu anderen Verdauungsorganen besteht das Epithel der Tunica mucosa aus einem mehrschichtig unverhornten Plattenepithel. Das mehrschichtig unverhornte Plattenepithel wandelt sich zu Zylinderepithel um an der sogenannten Z-Linie, welche den gastroösophagealen Übergang darstellt und eine wichtige Information für das Verständnis bei der Entstehung der Adenokarzinome des Ösophagus ist und im Weiteren näher beschrieben wird. Um den Schluckakt durchführen zu können, besteht die Muskelschicht aus einer Kombination von zirkulär, längs und quer verlaufenden Muskelfasern, die sich wellenförmig kontrahieren und somit den Bissen aktiv in den Magen transportieren können. Dabei befindet sich im zervikalen Ösophagus ausschließlich gestreifte Muskulatur, welche sich im Verlauf zunehmend zur glatten Muskulatur umwandelt, sodass sich im Pars abdominalis ausschließlich glatte Muskulatur befindet. Im unteren Teil der Speiseröhre dient die Muskulatur v.a. dem Verschluss des Ösophagus zum Magen hin, die sog. Anti-Reflux-Barriere (11–13).

Die arterielle Blutversorgung ist je nach Lokalisation der Speiseröhre sehr unterschiedlich, so bezieht der Ösophagus Äste der Arteria subclavia, der thorakalen Aorta, der Interkostalarterien sowie der Arteria gastrica sinistra und der Arteria phrenica inferior sinistra. Die am wenigsten gut ausgebaute arterielle Blutversorgung im thorakalen Teil, das Fehlen eines Serosa-Überzugs und die elastische Eigenspannung des Ösophagus tragen dazu bei, dass es bei Operationen an der Speiseröhre häufiger zu Anastomoseninsuffizienzen kommen kann. Der venöse Abfluss unterscheidet sich wie die arterielle Versorgung im oberen, mittleren und unteren Drittel des Ösophagus. Im Zusammenhang mit der Tumormetastasierung an der Speiseröhre ist es wichtig zu erwähnen, dass durch den unteren venösen Abfluss, über die Vena gastrica sinistra zur Pfortader, eine Verbindung zur Vena cava superior existiert. (11). Die Lymphabflusssysteme des Ösophagus entspringen der Tunica mucosa und Tunica muscularis, wobei die Lymphe von der Mucosa in die Muscularis verläuft. Der Abfluss der Lymphe erfolgt in paraösophagealen Lymphknoten, in welchen vordringlich Metastasen zu finden sind (12).

Die nervale Versorgung der Speiseröhre erfolgt in der zervikalen, quer gestreiften Muskulatur durch den N. recurrens. Die nach kaudal zunehmende glatte Muskulatur wird parasymphatisch durch den N. vagus innerviert. Sympathisch wird der Ösophagus aus dem Ganglion cervicothoracicum und dem Truncus sympathicus versorgt (12).

### 2.1.2 Ätiologie und Risikofaktoren

Histopathologisch können die Ösophaguskarzinome in mehrere Subtypen unterschieden werden, wobei das Plattenepithelkarzinom und das Adenokarzinom dabei die häufigsten Subtypen darstellen. Weitere Subtypen sind im Folgenden genannt: Adenoidzystisches/ Adenosquamöses/ Mukoepidermoides/ Undifferenziertes/ Neuroendokrines Karzinom, Basaloides/ Spindelzelliges/ Verruköses Plattenepithelkarzinom, Groß-/ Kleinzelliges/ Gemischtes neuroendokrines Karzinom (12).

Die Plattenepithelkarzinome entstehen aus der plattenepithelialen Schleimhaut der Speiseröhre und können somit im gesamten Bereich der Speiseröhre auftreten, bevorzugt an den drei zuvor genannten Engstellen (13). Zu den Risikofaktoren zählen hauptsächlich häufiger Alkoholkonsum, Tabakrauchen sowie der Verzehr von rotem Fleisch (14). Zusätzlich wurde ein Zusammenhang zwischen dem Plattenepithelkarzinom der Speiseröhre und einer Infektion mit humanen Papillomaviren gefunden, welcher v. a. in Asien signifikant aufgefallen ist (15).

Weitere Risikofaktoren können die Achalasie des Ösophagus sowie ein Zustand nach therapeutischer Bestrahlung im Kopf- und Halsbereich sein (7).

Das Adenokarzinom des Ösophagus hingegen entwickelt sich zu 90% aus drüsenartig veränderter Schleimhaut im unteren Drittel der Speiseröhre. Dieser sogenannte Barrett-Ösophagus beruht auf einer intestinalen Metaplasie. Am Übergang vom Ösophagus zum Magen, an der zuvor erwähnten Z-Linie, wird das mehrschichtig unverhornte

Plattenepithel durch dünn darm-ähnliches, einschichtig, hochprismatisches Zylinderepithel mit Becherzellen ersetzt (7). Das Phänomen dieser Metaplasie wurde erstmalig im Jahre 1957 von Norman Rupert Barrett beschrieben (16). Der Barrett-Ösophagus stellt eine Präkanzerose dar und kann maligne entarten. Das Risiko beträgt 0.12-0.5% pro Patientenjahr (17,18). Hauptgrund einer solchen Umwandlung ist ein chronischer Reflux von Magen- und Duodenalinhalt in die Speiseröhre, was als sogenannte Gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD) beschrieben wird. Diese chronische Reizung kann zu einer Refluxösophagitis führen. Mit Ausbildung eines peptischen Ulkus spricht man dann von einem Barrett-Syndrom (7). Der Reflux kann durch verschiedene Mechanismen verursacht werden. Dazu zählt als größter Risikofaktor des Adenokarzinoms die Adipositas. Das Risiko eines Adenokarzinoms des Ösophagus steigt um 13% pro 5kg/m<sup>2</sup> Body Mass Index (BMI) (15).

Fettreiche Ernährung begünstigt sowohl die Adipositas als auch eine Verminderung des Drucks des unteren Schließmuskels des Ösophagus, welches wiederum ursächlich für einen Reflux sein kann (19). Abgesehen von fettreicher Ernährung zählt auch bei dem Adenokarzinom der Konsum von rotem und bearbeitetem Fleisch sowie Tabakkonsum zu den Risikofaktoren (3,14,15). Neben den Risikofaktoren für Plattenepithel- und Adenokarzinomen des Ösophagus gibt es auch protektive Faktoren, die eine Auftretenswahrscheinlichkeit sinken lassen. Dazu gehört beim Plattenepithelkarzinom eine gesunde Ernährung mit ausreichend Obst und Gemüse, sowie beim Adenokarzinom eine gesunde Lebensweise mit ausreichend Bewegung und ausgewogener Ernährung, als auch eine Infektion mit *Helicobacter pylori* (15).

Die weiteren Subtypen des Ösophaguskarzinoms, wie z.B. die adenosquamösen und undifferenzierten Karzinome, treten vergleichsweise selten auf, weswegen in dieser Dissertation nicht weiter auf sie eingegangen wird (12).

## 2.2. Metastasierung

Bei dem Ösophaguskarzinom kommt es häufig zu lymphogenen Metastasen. Dies wird begünstigt durch die Lymphabflussbahnen, die sich in der Tunica mucosa und Tunica muscularis befinden. Zusätzlich kann es frühzeitig zum Eindringen in benachbarte Strukturen kommen, da dem Ösophagus der Serosaüberzug fehlt (13). Auch ist eine hämatogene Metastasierung möglich. Da der untere venöse Abfluss des Ösophagus über die Vena gastrica sinistra zur Pfortader verläuft, besteht eine Verbindung zur Vena cava superior. Dadurch ist die Leber der häufigste hämatogene Metastasierungsort eines Ösophaguskarzinoms, gefolgt von der Lunge, den Knochen und dem Gehirn (20).

### 2.3. Symptome und Diagnostik

Die vorherrschenden Leitsymptome sind besonders die Dysphagie (74%) und Odynophagie (17%) (21). Weitere sind Symptome einer N. laryngeus recurrens-Parese und Zeichen von Aspiration bei Nervenkompression und/oder Fisteln (12). Diese Symptome treten erst sehr spät in Erscheinung, wenn der Tumor bereits über die Hälfte des Ösophaguslumens einengt. Aus diesem Grund werden die meisten Karzinome erst in einem fortgeschrittenen Tumorstadium entdeckt (22). Uncharakteristische Symptome wie Gewichtsverlust, retrosternale Schmerzen und Zeichen der gastrointestinalen Blutung, wie blutiges Erbrechen, Teerstuhl oder Anämie, können weitere Hinweise für das Vorliegen eines Ösophaguskarzinoms sein. Bei einem solchen Verdacht stehen zunächst die Diagnostik und Klassifizierung des Karzinoms im Vordergrund.

Die Diagnostik des Ösophaguskarzinoms beinhaltet neben der allgemeinen körperlichen und laborchemischen Untersuchung, zunächst eine Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) mit Biopsieentnahme. Des Weiteren gehören eine Endosonografie sowie eine Thorax- und Abdomencomputertomographie zu den diagnostischen Schritten. Eine Bronchoskopie wird bei enger topographischer Nähe des Tumors zu den Atemwegen durchgeführt und eine Panendoskopie bei Plattenepithelkarzinomen. Diese spezielle Diagnostik dient einerseits der Sicherung der Verdachtsdiagnose, andererseits ist sie unumgänglich für die Lokalisation des Tumors, die Einschätzung der Tumorausbreitung, -klassifikation und -histologie sowie die Beurteilung von Lymphknotenbefall und dem Ausschluss von Zweittumoren und Fernmetastasen (7).

### 2.4. Klassifikation und Stadieneinteilung

Die TNM-Klassifikation (siehe Tabelle 1) wird von der „Union internationale contre le cancer“ (UICC) veröffentlicht und dient als internationales Mittel zur Stadienbestimmung bösartiger Tumoren. Dabei wird der Tumor, basierend auf dem anatomischen Ausmaß, in verschiedene Stadien eingeteilt, das sogenannte „Staging“. Durch die TNM-Klassifikation und die weitere Stadieneinteilung nach UICC (siehe Tabellen 1 und 2) kann eine gezielte Therapie durchgeführt und eine genauere Prognose erstellt werden.

Die Klassifikation wird in drei Kategorien eingeteilt:

- 1) T = Ausmaß des Primärtumors
- 2) N = (Nicht-) Vorhandensein von regionalen Lymphknotenmetastasen
- 3) M = (Nicht-) Vorhandensein von Fernmetastasen

Zusätzlich unterscheidet man zwischen der vor einer therapeutischen Maßnahme durchgeführten klinischen Klassifikation (engl. „clinical“=cTNM) und einer postoperativen histopathologisch gesicherten Klassifikation (engl. „pathological“=pTNM). Wenn eine neoadjuvante Therapie durchgeführt wurde, so fügt man der Bezeichnung ein „y“ an den Anfang hinzu (23).

UICC – TNM 8 – Klassifikation 2017 (23):

<b>TNM</b>	<b>Definition</b>
T0	Kein Primärtumor nachweisbar
Tis	Carcinoma in situ
T1	Infiltration von Lamina propria, Muscularis mukosae oder Submukosa
T1a	Infiltration von Lamina propria und Muscularis mukosae
T1b	Infiltration der Tela submukosa
T2	Infiltration der Tunica muscularis
T3	Infiltration der Adventitia
T4a	Infiltration von Pleura, Perikard, Vena azygos, Peritoneum oder Zwerchfell
T4b	Infiltration von anderen Organen wie Aorta, Wirbelkörper oder Trachea
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	1-2 regionäre Lymphknotenmetastasen
N2	3-6 regionäre LK-Metastasen
N3	> 7 regionäre LK-Metastasen
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastase(n)

Tab. 1 UICC-TNM 8-Klassifikation 2017 (23)

UICC – Stadien des Ösophagus (23):

<b>Klinisches Stadium</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>	<b>Pathologisches Stadium</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
Stadium 0	Tis	N0	M0	Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0	Stadium Ia	T1a	N0	M0
				Stadium Ib	T1b	N0	M0
Stadium IIa	T1	N1	M0	Stadium IIa	T2	N0	M0
Stadium IIb	T2	N0	M0	Stadium IIb	T1	N1	M0
					T3	N0	M0
Stadium III	T2	N1	M0	Stadium IIIa	T1	N2	M0
	T3, T4a	N0-1	M0		T2	N1	M0
				Stadium IIIb	T2	N2	M0
					T3	N1-2	M0
					T4a	N0-1	M0
Stadium IVa	T4b	N0-2	M0	Stadium IVa	T4a	N2	M0
	Jedes T	N2-3	M0		T4b	Jedes N	M0
					Jedes T	N3	M0
Stadium IVb	Jedes T	Jedes N	M1	Stadium IVb	Jedes T	Jedes N	M1

Tab. 2 UICC-Stadien nach TNM-Klassifikation (23)

Zu der Klassifikation eines Tumors nach UICC gehört neben dem Staging des Tumorgewebes auch ein sogenanntes „Grading“, welches die Beschaffenheit der Tumorzellen beschreibt. Dabei werden die Zellen in verschiedene Differenzierungsgrade eingeteilt, d.h. wie sehr sich die Zellen von denen eines gesunden Gewebes unterscheiden. Diese Differenzierung erfolgt in 4 Grade (G1-4), wobei das Gewebe weniger ausdifferenziert ist je höher die Gradzahl.

Zusätzlich gibt es fakultative Deskriptoren in der aktuellen TNM-Klassifikation (23):

- L-Klassifikation: Lymphgefäßinvasion
- V-Klassifikation: Veneninvasion
- Pn-Klassifikation: perineurale Klassifikation

Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs (AEG= A: Adenokarzinom, E: Esophageal, G: Gastric) werden anhand der anatomischen Lage des Tumors nach Siewert eingeteilt (24):

Typ	Lokalisation
Typ I	distaler Ösophagus: 1-5 cm oberhalb der Z-Linie
Typ II	eigentliche Kardiaregion: 1 cm oberhalb bis 2 cm unterhalb der Z-Linie
Typ III	Subkardiale Lokalisation: 2 cm unterhalb bis 5 cm unterhalb der Z-Linie

Tab. 3 Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs (AEG) n. Siewert (24)

## 2.5. Therapiekonzepte

Die Strategie der Therapie des Ösophaguskarzinoms ist abhängig von dem präoperativen Tumorstadium, der Resektabilität des Tumors sowie der Operabilität des Patienten. Während Tumore im Stadium T1a „low risk“ mit der Endoskopischen Mukosaresektion (EMR) oder Endoskopischen Submukosadisektion (ESD) behandelt werden können, werden alle ab T1 „high risk“, T1b, T2 N0 M0 primär chirurgisch reseziert. Ab den Stadien T3/4 N0 M0 oder Tx N+ M0 sollte eine neoadjuvante Radiochemotherapie (nCRT) mit nachfolgender Resektion erfolgen oder alternativ beim Adenokarzinom eine perioperative Chemotherapie (pCT) plus Resektion. Sobald Fernmetastasen aufgetreten sind, strebt man eine palliative Behandlung an. Diese kann symptomorientiert aus einer endoskopischen Stent-Einlage, einer perkutanen endoskopischen Gastrostomie (PEG) oder Katheterjejunostomie bestehen (7). Außerdem sollte eine Systemtherapie im Sinne einer Immun- u./o. Chemotherapie angeboten werden sowie eine perkutane Radiotherapie bei lokalen Symptomen

### 2.5.1. Chirurgische Therapie des Ösophaguskarzinoms

Das Ziel der chirurgischen Therapie ist, unabhängig vom histologischen Subtyp, die totale Entfernung des Tumors und der regionären Lymphknoten (25).

Die chirurgische Therapie ist heute noch die First-Line-Therapie der Ösophaguskarzinome. Dabei wird zwischen der offenen Ösophagektomie und der minimalinvasiven Ösophagektomie unterschieden (26).

Bei den Adenokarzinomen des gastroösophagealen Übergangs wird je nach Lage des Tumors unterschiedlich vorgegangen. Tumore des Typs AEG I werden abdominothorakal entfernt, damit die Entfernung aller mediastinal befallenen Lymphknoten gewährleistet ist. Die Typen AEG II und III können transhiatal entfernt werden mit einer erweiterten Gastrektomie und distalen Ösophagektomie (27).

Der chirurgische Standardeingriff bei Adenokarzinomen des Ösophagus ist die transthorakale En-bloc-Ösophagektomie mit 2-Feld-Lymphadenektomie (12). Die sogenannte Ivor-Lewis-Resektion. Diese ist eine offene, transthorakale Entfernung der Speiseröhre durch eine posterolaterale Thorakotomie rechts und die Bildung eines Magenkonduits mittels einer Schlauchmagenbildung im abdominalen Kompartiment mit End-zu-Site-Anastomose und mediastinaler und abdominaler Lymphadenektomie. Dieser Eingriff kann alternativ auch minimalinvasiv durchgeführt werden (7).

Mehrere Studien aus den letzten Jahren konnten eine positive Auswirkung der minimalinvasiven Ösophagektomie, verglichen mit einer offenen Ösophagektomie, auf das Outcome der Patienten berichten (26,28–30).

### 2.5.2. Multimodale Therapie des Ösophaguskarzinoms

Die multimodale Therapie beinhaltet neben der chirurgischen Resektion des Tumors eine Vorbehandlung durch präoperative (neoadjuvante) Radio- und/oder Chemotherapie sowie eine mögliche Nachbehandlung durch eine adjuvante Chemotherapie. Die aktuelle deutsche S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus“ empfiehlt für lokal fortgeschrittene Karzinome der Speiseröhre eine nCRT bei Adeno- und Plattenepithelkarzinomen sowie ausschließlich bei Adenokarzinomen und AEGs eine pCT (25).

Folgende Kombinationen mit Zytostika können unter anderem für eine nCRT erfolgsversprechend eingesetzt werden (31–33):

- 5-Fluorouracil (5-FU)/ Cisplatin (CF)
- Carboplatin/Paclitaxel
- Oxaliplatin/ Folinsäure/ 5-FU (FOLFOX)

Die präoperativen strahlentherapeutischen Dosierungen sollten konventionell fraktioniert bei einer Dosis von 40-50.4 Grey (Gy) liegen, mit 1.8-2 Gy pro Fraktion (25).

### 2.5.2.1. Perioperative Chemotherapie

Wie vorher beschrieben, können Adenokarzinome des Magens, des distalen Ösophagus und des ösophagogastralen Übergangs ohne Metastasierung (M0) primär reseziert werden. Ab den Stadien T3/4 N0 M0 oder Tx N+ M0 kann zu der chirurgischen Therapie bei Adenokarzinomen zudem eine pCT erfolgen (25).

Die systemische Chemotherapie ist als palliative Behandlung des Magenkarzinoms und Karzinoms des ösophagogastralen Übergangs weltweit anerkannt (34).

Die erste Studie, die zeigte, dass durch die pCT die Überlebenszeit, im Vergleich zur alleinigen Resektion, verlängert werden kann war die MAGIC-Studie, die im Jahr 2006 veröffentlicht wurde. Patienten mit Adenokarzinomen des Magens (75%), des distalen Ösophagus (15%) und des ösophagogastralen Übergangs (12%) in Stadien II/III wurden entweder mit Epirubicin, Cisplatin, 5-FU (=ECF) perioperativ, in jeweils 3 Zyklen vor und nach der Resektion, oder nur chirurgisch durch eine Resektion behandelt. Es zeigte sich, dass durch die pCT die 5-Jahres-ÜLR signifikant gesteigert werden konnte (36% zu 23%) (35).

Seitdem etablierte sich die pCT mit zu den Standardverfahren bei Adenokarzinomen des Ösophagus und des ösophagogastralen Übergangs (36). Mehrere perioperative Chemotherapieregimen wurden in Bezug auf eine gute Ansprechrate bei gleichzeitig angemessener Verträglichkeit in den letzten zwei Jahrzehnten getestet (34,37–44).

Die aktuell standardmäßig eingesetzten Substanzen sind v. a. fluorouracil- und cisplatinhaltige Chemotherapeutika bei weit fortgeschrittenen Tumoren (25). Zu den oben genannten, in der S3-Leitlinie favorisierten Chemotherapieregimen gehört das CF-Schema, die Kombination aus Carboplatin und Paclitaxel und das FOLFOX-Schema (25). Ebenfalls gilt das FLOT-Protokoll leitliniengemäß zu den bevorzugten Chemotherapieregimen. Dabei kommen folgende Chemotherapiesubstanzen zum Einsatz: 5-FU/Leukovorin, Oxaliplatin und Docetaxel (45).

### 2.5.2.2. Neoadjuvante Radiochemotherapie

In bisherigen Studien konnte bewiesen werden, dass eine nCRT präoperativ zu einer Verkleinerung des Primärtumors führt. Dadurch kann eine bessere lokale Tumorkontrolle gewährleistet werden. Durch die Verkleinerung des Tumors ist die Strahlentherapie zusätzlich noch effektiver. Zudem können subklinische Metastasen durch die präoperative Chemotherapie behandelt werden (46).

Aktuell wird die nCRT in deutschen Guidelines mit der pCT bei Adenokarzinomen des Ösophagus und des ösophagogastralen Übergangs (cT3 und resektable cT4-Stadien) als gleichwertige Therapie angesehen (25).

Das CROSS-Protokoll beinhaltet eine wöchentliche Gabe von Carboplatin (2mg/ml/min Area under the Curve (AUC)) und Paclitaxel (50mg/m<sup>2</sup>) über 5 Wochen, sowie eine gleichzeitige Radiotherapie (insgesamt 41.4 Gy) in 23 Fraktionen, 5 Tage die Woche) (46).

Neuere Studien haben belegt, dass die nCRT sowie die pCT der alleinigen chirurgischen Resektion des Tumors überlegen sind (35,46).

## 2.6. Präoperative Klassifikation von Komorbiditäten: Charlson Komorbiditätsindex

Abgesehen von den verschiedenen Therapieoptionen weisen Patienten ein individuelles Risikoprofil auf, welches ebenfalls Auswirkungen auf den Therapieerfolg haben kann. Der Charlson Komorbiditätsindex (CCI) ist ein Verfahren, welches eingesetzt wird, um mögliche Einflussfaktoren auf die Mortalität identifizieren zu können durch die Klassifizierung der Komorbiditäten. Der CCI wurde erstmalig 1987 veröffentlicht (47). Seitdem wurde er viele Male validiert und wird auch heute noch als Hilfsmittel eingesetzt, um mögliche Risikofaktoren zu ermitteln, die sich auf die Mortalität auswirken können (48). Da der CCI individuelle Risikoprofile der Patienten erstellt, welche Auswirkungen auf das postoperative Ergebnis haben können, wurde dieser auch in der vorliegenden Studie für das Matching der Patienten auf die jeweilige Kohorte mittels des Propensity Scores (PS) genutzt.

## 2.7. Postoperative Klassifikation von Komplikationen: Clavien-Dindo-Klassifikation

Um Komplikationen nach chirurgischen Interventionen international vergleichbarer machen zu können, wurde im Jahr 2004 die Clavien-Dindo-Klassifikation beschrieben. Dabei werden die postoperativen Komplikationen in fünf Schweregrade eingeteilt. Anders als bei anderen Klassifikationssystemen postoperativer Komplikationen wird bei diesem Score der Fokus auf die erforderliche Therapie gelegt (49).

Grad	Definition
Grad I	Jede Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf ohne Notwendigkeit einer pharmakologischen, operativen, endoskopischen oder radiologischen Intervention. Erlaubtes therapeutisches Regime: Medikamente wie Antiemetika, Antipyretika, Diuretika, Elektrolyte und Physiotherapie
Grad II	Bedarf an medikamentöser Behandlung mit nicht unter Grad I angeführten Medikamenten inklusive parenterale Ernährung und Bluttransfusionen
Grad III	Komplikationen mit chirurgischem, endoskopischen oder radiologischem Interventionsbedarf
Grad IIIa	Revisionsoperation/Eingriff ohne Vollnarkose
Grad IIIb	Revisionsoperation/Eingriff mit Vollnarkose
Grad IV	Lebensbedrohliche Komplikationen (einschließlich ZNS-Komplikationen wie Hirnblutung, ischämischer Insult, Subarachnoidalblutung jedoch exklusive TIA), die eine intensivmedizinische Behandlung verlangen
Grad IVa	Dysfunktion eines Organs (inklusive Dialyse)
Grad IVb	Dysfunktion multipler Organe
Grad V	Tod des Patienten

Tab. 4 Die modifizierte Klassifikation nach Clavien-Dindo (50)

## 2.8. Motivation und Ziel der Studie

Während vor 30 Jahren die chirurgische Tumorresektion als einzige Behandlungsmethode des Ösophaguskarzinoms galt und das Behandlungsregime in der palliativen Therapie der Dysphagie lag, ist das heutige Therapieziel kurativ und Langzeitüberleben (51).

Die Langzeitüberlebensraten nach traditioneller Ösophagektomie ohne neo- /adjuvante Therapie bei Adenokarzinomen des Ösophagus waren sehr niedrig. Die 3-, bzw. 5-Jahres-ÜLR liegen bei 40 %/39 % bei einem thorakoabdominellen Eingriff und bei 34%/27% bei einer transhiatalen Entfernung des Ösophagus (52).

Aufgrund dessen spielt der Einsatz multimodaler Therapien bei Adenokarzinomen des Ösophagus eine immer größer werdende Rolle im klinischen Alltag und in der Wissenschaft.

Mehrere randomisierte Studien haben gezeigt, dass die multimodale Therapie bessere Überlebenschancen für Betroffene bietet (35,46,53–55).

Zwei Studien zeigten den Vorteil der hinzugefügten Radiotherapie zur neoadjuvanten Chemotherapie. Durch die geringe Probandenzahl und einen verfrühten Abbruch der Therapien haben beide Studien zwar keine signifikanten Ergebnisse geliefert, sie zeigten jedoch, dass tendenziell die zusätzliche neoadjuvante Bestrahlung zu höheren Raten an R0-Resektionen, niedrigen Tumorstadien zum Zeitpunkt der Resektion, also höheren histopathologischen Ansprechraten sowie einer höheren Rate an tumorfreien Lymphknoten führt (56,57). Bisher bleibt es ungeklärt, welche der beiden Therapieoptionen (nCRT oder pCT) der anderen überlegen ist, da beide unerwünschte Nebenwirkungen aufweisen. Während 12 % der Patienten, die mit einer nCRT behandelt wurden, eine Ösophagitis, Thrombozytopenie, Neutropenie oder Leukopenie aufgewiesen haben (32), kam es bei Patienten, die mit einer pCT behandelt wurden, in 7 % der Fälle zu Infektionen, einer Neuropathie, Neutropenie oder Übelkeit (58). Bisher konnte in keiner retrospektiven Studie gezeigt werden, welche der beiden Therapieoptionen eine signifikant verbesserte Überlebenschance bietet (59,60). Um dieser Frage nachzugehen, beschäftigen sich aktuell mehrere prospektive multizentrische Beobachtungsstudien mit diesem Thema (61–63).

Ziel dieser Dissertation ist eine retrospektive Analyse der postoperativen Mortalität (30-/90-Tage- und 1-Jahres-Mortalität) und der postoperativen Komplikationen nach transthorakaler Ösophagektomie in Anlehnung an eine nCRT (nach dem CROSS-Protokoll) und pCT (nach dem FLOT-Protokoll).

### 3. Material und Methode

#### 3.1. Patientenkollektiv

In einem Zeitraum vom 1.1.2013-31.12.2017 sind 873 Patienten in der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Tumor- und Transplantationschirurgie der Uniklinik Köln durch eine Ivor-Lewis-Operation ösophagektomiert worden. Das Untersuchungskollektiv ergab sich aus den Patienten, die in diesem Zeitraum ein lokal fortgeschrittenes Adenokarzinom des Ösophagus hatten und entweder eine nCRT analog zu dem CROSS-Protokoll oder eine pCT nach dem FLOT-Protokoll erhalten haben.

Das Staging erfolgte durch eine ÖGD inklusive Biopsie, einer Endosonografie und einer Computertomografie des Thorax und des Abdomens. Um eine individuell passende Therapieform für jeden Patienten gewährleisten zu können, wurden alle Krankheitsbilder der Patienten nach dem Staging in einer Tumorkonferenz innerhalb eines multidisziplinären Teams besprochen und die bestmögliche Therapie festgelegt. Alle Patientendaten wurden prospektiv in dem oben genannten Zeitraum erfasst und in einer Datenbank gesammelt. Die aktuelle Datenanalyse wurde retrospektiv nach den Kriterien der Esophageal Complications Consensus Group (ECCG) verarbeitet (64,65). Die Nachsorge der Patienten erfolgte in der Poliklinik-Ambulanz der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Tumor- und Transplantationschirurgie der Uniklinik Köln. Diese retrospektive Studie wurde nach den Richtlinien der Ethikkommission des Universitätsklinikums Kölns durchgeführt.

##### 3.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien:

- Patienten mit fortgeschrittenen Adenokarzinomen des Ösophagus (cT2-4)
- Chirurgische Therapie in der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Tumor- und Transplantationschirurgie der Uniklinik Köln mittels einer Ivor-Lewis-Operation
- Prä- oder perioperative Behandlung des Karzinoms in kurativer Intention analog zum CROSS-, bzw. FLOT-Protokoll
- Zeitraum vom 1.1.2013-31.12.2017

Ausschlusskriterien:

- Patienten mit Fernmetastasen (M1)
- Keine Vorbehandlung des Karzinoms
- Frühkarzinome des Ösophagus
- Abweichende Histologie von der eines Adenokarzinoms des Ösophagus
- Zweittumorleiden (Patienten litten bereits an einem anderen Karzinom)
- Behandlung durch andere Chemotherapie-Regimen

### 3.1.2. Therapieoptionen

#### 3.1.2.1. Prä- / Perioperative Therapie

Das Patientenkollektiv, welches in der nCRT-Gruppe analog zum CROSS-Protokoll behandelt wurde, erhielt eine neoadjuvante Radiotherapie mit insgesamt 41.4 Gy in 23 Fraktionen an 5 Tagen der Woche, sowie wöchentlich Carboplatin (2mg/ml/min AUC) und Paclitaxel (50mg/m<sup>2</sup>) über 5 Wochen.

Die anderen 97 Patienten wurden durch eine perioperative Chemotherapie nach dem FLOT-Protokoll behandelt. Sie erhielten eine neoadjuvante Therapie mit 5-FU/Leukovorin, Oxaliplatin und Docetaxel mit 50mg/m<sup>2</sup> alle zwei Wochen. Adjuvant erfolgten ebenfalls, je nach Toleranz, weitere Zyklen der Chemotherapie.

#### 3.1.2.2. Chirurgische Therapie

Die chirurgische Resektion durch eine Ivor-Lewis-Resektion erfolgte in beiden Therapiearmen 4-5 Wochen nach der neoadjuvanten Therapie und einer erneuten klinischen Stadieneinteilung des Tumorausmaßes. Als Standardoperationsverfahren wurde bei den Patienten der vorliegenden Studie eine laparoskopische Gastrolise durchgeführt und eine rechtsseitige En-bloc-Resektion des Ösophagus. Die intrathorakale Ösophagogastrostomie wurde mittels eines zirkulären Staplers ausgeführt und die lokalen Lymphknoten der Ösophagusregion wurden zur histologischen Aufarbeitung nach einem Standardprotokoll reseziert (66,67). Zusätzlich wurden die mediastinalen und abdominalen Lymphknoten, gemäß einer 2-Felder Lymphadenektomie bestrahlt. Die postoperativen Komplikationen wurden gemäß Clavien-Dindo-Klassifikation eingeteilt (49).

### 3.2. Histologie

Die Gewebestücke wurden zunächst in 5%igem Formaldehyd fixiert und in Paraffin eingebettet. Um die Gewebeproben histologisch beurteilen zu können wurden diese in 5µm dünne Schichten geschnitten und mittels Hämatoxylin-Eosin-Färbung morphologisch untersucht. Die histologische Aufarbeitung und Analyse der resezierten Lymphknoten und ösophagealen Gewebeproben erfolgte durch erfahrene gastroenterologische Pathologen und richtete sich nach den UICC-Stadien der TNM-Klassifikation. Bei dieser Einteilung wurden die Gewebeproben anhand der Tumorausbreitung und dem Grading sowie nach der Anzahl der mit dem Tumor befallenen Lymphknoten eingeteilt (23).

### 3.3. Datenerhebung

Die Daten dieser Studie wurden generiert durch eine retrospektive Analyse von epidemiologischen Daten und postoperativen Komplikationen nach prospektiver Erfassung während des Zeitraums von Januar 2013 bis Dezember 2017 in der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Tumor- und Transplantationschirurgie der Universität zu Köln.

Folgende Parameter wurden für das Gesamtkollektiv gesammelt: Geschlecht, Geburtsdatum, Alter, Größe, Gewicht, BMI, Operationsdatum, Entlassungsdatum, Anzahl der postoperativen stationären Tage, Art der Ösophagektomie, Art der Gastrolise, Art der Rekonstruktion, Art des operativen Vorgehens (einzeitig/zweizeitig), Art der Anastomose, Art der Therapie, Datum des Endes der neoadjuvanten Therapie, Histologie des Karzinoms, pTNM-Stadien, Grading, Anzahl der entnommenen Lymphknoten, Anzahl der pathologischen Lymphknoten, Kölner Regressionsgrad, American Society of Anesthesiologist (ASA) -Grad, Vorhandensein von Komorbiditäten. Zu diesen gehören: stattgehabter Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, pAVK, chronische Lungenerkrankung, Kollagenose, zerebrovaskuläre Insuffizienz, Demenz, Ulkusleiden, Diabetes Mellitus ohne/mit bereits eingetretenen Endorganschäden, Leukämie, Lymphom, Lebererkrankung mild/schwer, Hemiplegie, solider Tumor, Metastasen, Nierenerkrankung moderat bis schwer, acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Weitere Parameter wurden wie folgt gesammelt: CCI, Clavien-Dindo-Klassifikation und postoperative Komplikationen. Zu diesen zählen Anastomoseninsuffizienz und Typ der Behandlung dieser, Konduitnekrose und -typ, Reintubation, Rethorakotomie, tracheobronchiale Fistel, Enterothorax, Chylothorax, Pylorusspasmus/Magenentleerungsstörung, Pneumonie, akutes Atemnotsyndrom, Pleuraerguss, Atelektase, kardiovaskuläre Erkrankung, Harnwegsinfekt, Wundinfektion, ZVK (=zentraler Venenkatheter) -Infektion, Sepsis, Infektion allgemein, ZNS (=zentrales Nervensystem) -Infektion, gastrointestinale Infektion und eine Re-Aufnahme auf die Intensivstation (engl. Intensive care unit=ICU). Außerdem folgende Parameter bezüglich der Mortalität: Im-Krankenhaus-Mortalität, 30-/90-Tage-Mortalität, sowie 1-Jahres-Überleben.

Um eine Anonymisierung hinsichtlich des Datenschutzes gewährleisten zu können wurden persönliche Patientendaten durch eine Identifikationsnummer ersetzt.

### 3.4. Statistische Auswertung

Da die Vorbehandlung bei den einzelnen Patienten nicht randomisiert erfolgte, führten wir in der vorliegenden Studie die Methode des Propensity-Score-Matchings durch.

Der Propensity Score (PS) wurde 1983 von Rosenbaum und Rubin als  $e(x) = P(z = 1|x)$  definiert. Dabei beschreibt der Propensity Score ( $e$ ) die bedingte Wahrscheinlichkeit ( $P$ ) für ein Subjekt eine bestimmte Behandlung ( $Z=1$ ) unter Berücksichtigung der

unabhängigen Kovariablen (X) zu erhalten (68). Mithilfe dieses Neigungs-Scores kann die Wahrscheinlichkeit angegeben werden, mit welcher ein Proband, unter Betrachtung einer Anzahl an verschiedenen Variablen, eine bestimmte Intervention erhält. Bei der Propensity-Score-Methode wird ein 2-Schritt-Verfahren angewendet. Zunächst wird die Zuteilungswahrscheinlichkeit mittels einer logistischen Regression berechnet. Als abhängige Variable dient die zugeteilte Therapie, als unabhängige Variablen werden Patientenmerkmale verwendet, welche bereits zu Beginn der Therapie bestehen. Der zweite Schritt besteht vereinfacht ausgedrückt aus der Analyse und Bildung der Vergleichsgruppen mit dem Propensity-Score (69). Dieser Schritt kann durch verschiedene Techniken ausgeführt werden (70): Stratifizierung des Propensity Scores, Propensity-Score-Matching, „inverse probability of treatment weighting“ (IPTW)-Schätzung und Kovariatenanpassung unter Verwendung des Propensity Scores. Bei der Methode des Propensity-Score-Matchings, welche in unserer statistischen Auswertung angewendet wurde, wird jedem Patienten einer Kohorte ein Patient (1:1) oder mehrere Patienten (1:n) der Kontrollgruppe mit vergleichbarem Propensity Score zugeteilt. Darauffolgend kann der Behandlungseffekt dieser gematchten Partner kalkuliert werden (71).

In unserem Fall wurde ein 1:1 Propensity-Score-Matching unter Verwendung einer Caliper-Weite von 0,2 Standardabweichung durchgeführt um eine vergleichbare Kontrollgruppe der nCRT- (CROSS-) Gruppe zu erhalten. Die Patienten beider Kohorten wurden anhand folgender Parameter aufeinander abgestimmt: Geschlecht, Alter, BMI, ASA-Grad und Charlson-Komorbiditätsindex.

Quantitative Variablen wurden anhand des Mittelwertes zusammengefasst und mithilfe des t-Test verglichen. Qualitative Variablen werden durch Zähldaten und Prozentsätze zusammengefasst und unter Verwendung von Chi-Quadrat-Test verglichen. Im Fall von Ordinalzahlen wurde der Jonckheere-Terpstra-Test angewendet. Der Datensatz wurde mittels univariater und multivariater (multinomialer) bedingter logistischer Regression analysiert. In der multivariaten Analyse wurde jeweils eine Forward- und Backward-Regression durchgeführt um nach AIC (Informationskriterium nach Akaike, engl. Akaike information criterion) das optimale Modell zu ermitteln. In der gesamten Analyse wurde ein zweiseitiger p-Wert von  $< 0,5$  als statistisch signifikant angesehen.

Die Datensammlung wurde in das Programm SPSS Statistics Version 25 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) for Windows (Microsoft Corp, Redmond, WA) und R Version 3.3.0. eingefügt und für die statistische Auswertung verwendet.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Patientenkohorten und Matching-Prozess

In dem Zeitraum von Januar 2013 bis Dezember 2017 wurden 873 Patienten mit einem Ösophaguskarzinom in der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Tumor- und Transplantationschirurgie der Uniklinik Köln behandelt und prospektiv in der Datenbank aufgenommen.

Nach Ausschluss der Patienten, die eine abweichende Histologie als das Adenokarzinom aufwiesen, verblieben in der Kohorte noch 661 Patienten in unserem Untersuchungskollektiv. Von den 661 Patienten wurden 208 Patienten nicht nach den oben genannten Einschlusskriterien präoperativ vorbehandelt, sodass diese ebenfalls ausgeschlossen werden mussten. Von den 453 Patienten mussten weitere 17 Patienten ausgeschlossen werden, da diese zum Zeitpunkt des Therapiebeginns bereits Metastasen aufwiesen.

Somit umfasste das untersuchte Patientenkollektiv eine Fallzahl von 436. Dabei beinhaltete die nCRT-Gruppe 339 Patienten und die pCT-Gruppe 97 Patienten.

Um diese beiden unterschiedlich großen Patientenkollektive besser miteinander vergleichen zu können und zwei vergleichbare Gruppen zu gewährleisten, wendeten wir die PS-Methode an. Für das PS-Matching nutzten wir folgende Parameter: Neoadjuvante Therapie, Alter, BMI, Geschlecht und ASA-Grad. Außerdem folgende Parameter, die in den CCI einberechnet wurden: periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, Diabetes Mellitus unkompliziert, Lebererkrankung mild, Nierenerkrankung moderat bis schwer und zu guter Letzt auch den berechneten CCI selber. Parameter, die in den CCI einberechnet wurden und eine zu geringe Ausprägung zeigten, wurden ausgeschlossen.

Nach einem 1:1 Matching wurden jeweils 97 Patienten den Kohorten zugeordnet.

Abbildung 1 veranschaulicht den Prozess der ein- bzw. ausgeschlossenen Patienten.

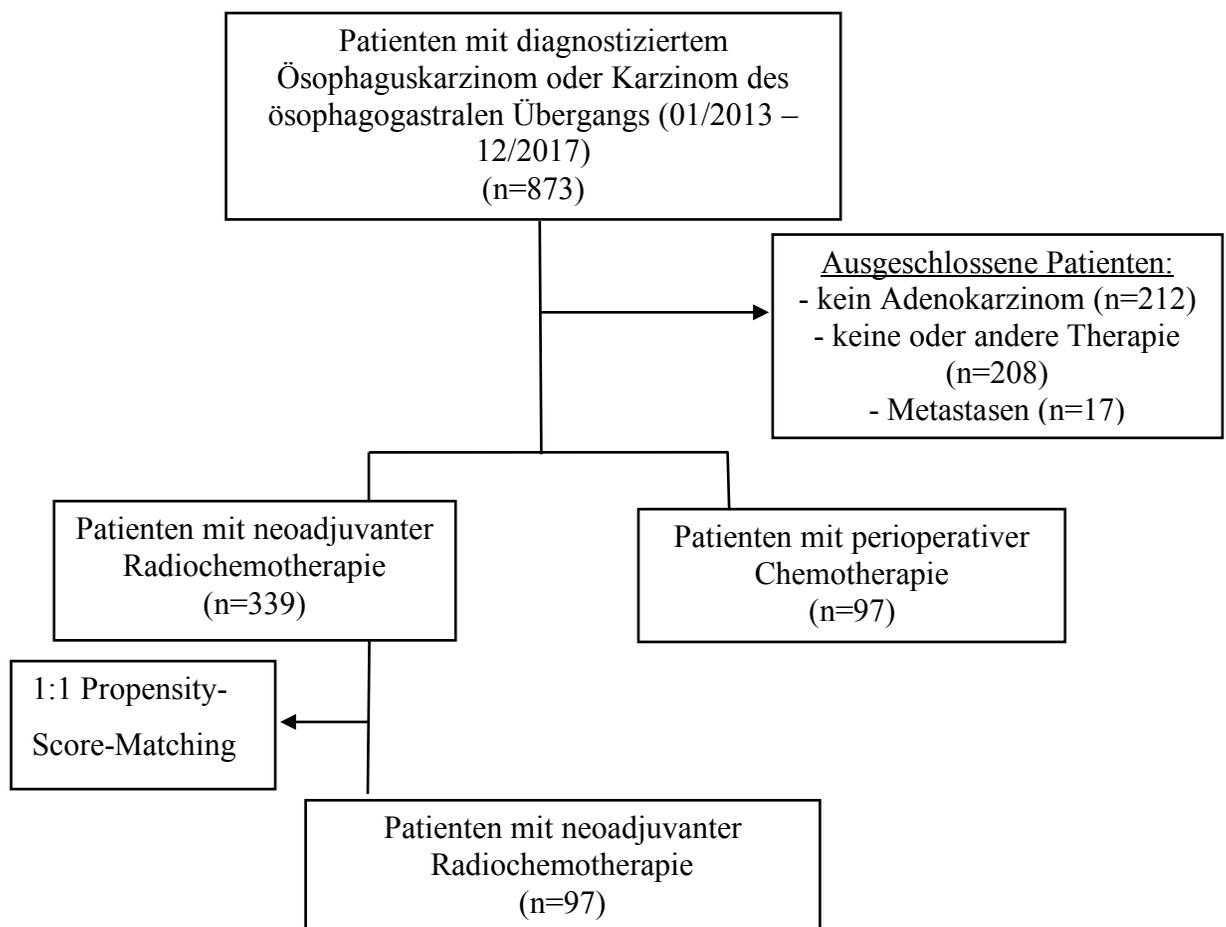


Abb. 1 Flow-chart des Patientenkollektives und des Matchings (72)

Eingesetzt wurde der optimale Matching-Algorithmus um die Patienten der CROSS-Gruppe mit denen der FLOT-Gruppe vergleichbar zu machen.

Tabelle 4 zeigt die demografischen und histopathologischen Daten beider Patientenkohorten vor und nach dem 1:1 PS-Matching wodurch das Angleichen beider Kohorten veranschaulicht wird.

Variable	Vor 1:1 PS-Matching			Nach 1:1 PS-Matching		
	nCRT	pCT	p- Wert	nCRT	pCT	p- Wert
Alle (N; Row-%)	339 (77.8)	97 (22.2)		97 (50)	97 (50)	
Alter N: mean (Std.)	339: 61.9 (9.68)	97: 62.0 (10.87)	P*= 0.497	97: 62.2 (8.71)	97: 62.0 (10.87)	P*= 0.176
Geschlecht (N; Col.-%)			P <sup>†</sup> =0.612			P <sup>†</sup> =0.663
Weiblich	47 (13.9)	11 (11.3)		13 (13.4)	11 (11.3)	
Männlich	292 (86.1)	86 (88.7)		84 (86.6)	86 (88.7)	
BMI N: mean (Std.)	339: 25.9 (4.33)	97: 27.6 (4.81)	P*= 0.197	97: 27.6 (4.50)	97: 27.6 (4.81)	P*= 0.464
Lymphknotenmetastasen N: mean (Std.)	302: 1.67 (3.93)	81: 3.31 (5.57)	P*= <0.001	87: 1.76 (3.30)	81: 3.31 (5.57)	P*= 0.001

Charlson-Komorbiditätsindex N: mean (Std.)	339: 3.86 (1.16)	97: 3.92 (1.20)	P* = 0.938	97: 3.97 (1.13)	97: 3.92 (1.20)	P* = 0.805
Kölner Regressionsgrad (N; Col.-%)			P*** = 0.006			P*** = 0.464
1	47 (13.9)	25 (31.6)	P† = 0.020	18 (22.8)	25 (31.6)	
2	82 (24.2)	23 (29.1)		29 (36.7)	23 (29.1)	
3	79 (23.3)	16 (20.3)		16 (20.3)	16 (20.3)	
4	75 (22.1)	15 (19.0)		16 (20.3)	15 (19.0)	
nicht angegeben	56 (16.5)	18 (18.6)		18 (18.6)	18 (18.6)	
ASA-Grad (N; Col.-%)			P† = 0.344			P*** = 0.845
0	1 (0.3)	0 (0)	P*** = 0.167	0 (0)	0 (0)	
1	13 (3.8)	5 (5.2)		4 (4.1)	5 (5.2)	
2	189 (55.8)	44 (45.4)		47 (48.5)	44 (45.4)	
3	134 (39.5)	48 (49.5)		46 (47.4)	48 (49.5)	
4	2 (0.6)	0 (0)		0 (0)	0 (0)	
pT-Stadium (N; Col.-%)			P† = 0.003			P† = 0.118
pT0/pTis	80 (23.6)	13 (13.4)	P*** = 0.009	17 (17.5)	13 (13.4)	P*** = 0.356
pT1	60 (17.7)	18 (18.6)		16 (16.5)	18 (18.6)	
pT2	52 (15.3)	13 (13.4)		14 (14.4)	13 (13.4)	
pT3	143 (42.2)	46 (47.4)		49 (50.5)	46 (47.4)	
pT4	3 (0.9)	7 (7.2)		0	7 (7.2)	
pTx	1 (0.3)	0 (0)		1 (1.0)	0	
N-Stadium (N; Col.-%)			P† = 0.002			P† = 0.174
pN0	209 (61.7)	40 (41.2)	P*** = <0.001	55 (56.7)	40 (41.2)	
pN1	57 (16.8)	26 (26.8)		21 (21.6)	26 (26.8)	
pN2	48 (14.2)	16 (16.5)		12 (12.4)	16 (16.5)	
pN3	25 (7.4)	15 (15.5)		9 (9.3)	15 (15.5)	
Grading (N; Col.-%)			P† = 0.626			P† = 0.997
G0	8 (2.4)	3 (3.1)	P*** = 0.411	3 (9.4)	3 (10.0)	
G2	56 (16.5)	13 (13.4)		14 (43.8)	13 (43.3)	
G3	74 (21.8)	14 (14.4)		15 (46.9)	14 (46.7)	
Fehlend	201 (59.3)	67 (69.1)		65 (67.0)	67 (69.1)	

\* = t-test

\*\* = Jonckheere-Terpstra-Test

† = Pearson Chi<sup>2</sup> - Test

N = Patientenzahl, Col.-% = Prozentualer Anteil des Kollektives, mean = Mittel, Std. = Standardabweichung, Row-  
% = Prozentualer Teil des Datensatzes

Tab. 5 Histopathologische Datenanalyse beider Kohorten (72)

## 4.2. Demografie und histopathologische Ergebnisse

Die demografischen und histopathologischen Daten beider Patientenkohorten können ebenfalls aus Tabelle 4 entnommen werden. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede beider Kohorten im Alter der Patienten, im Geschlecht und im BMI.

Das Durchschnittsalter betrug in beiden Kohorten 62 Jahre (Alter zwischen 33-86 Jahren). Der größte Anteil des Patientenkollektives wurde in beiden Kohorten durch das männliche Geschlecht ausgefüllt mit insgesamt 170 Patienten (83.3%). Der BMI lag im Mittel bei 28 kg/m<sup>2</sup> (Reichweite zwischen 16.1-44.6).

Keiner der eingeschlossenen Patienten wies ASA-Grad 0 oder 4 auf. 4.5% der Patienten wiesen Grad 1 auf (n=9). Wie in Abbildung 2 ersichtlich, wies der Großteil des Gesamtpatientenkollektives ASA-Grad 2 (n=91, 44.6%) und 3 (n=94, 46.1%) auf.

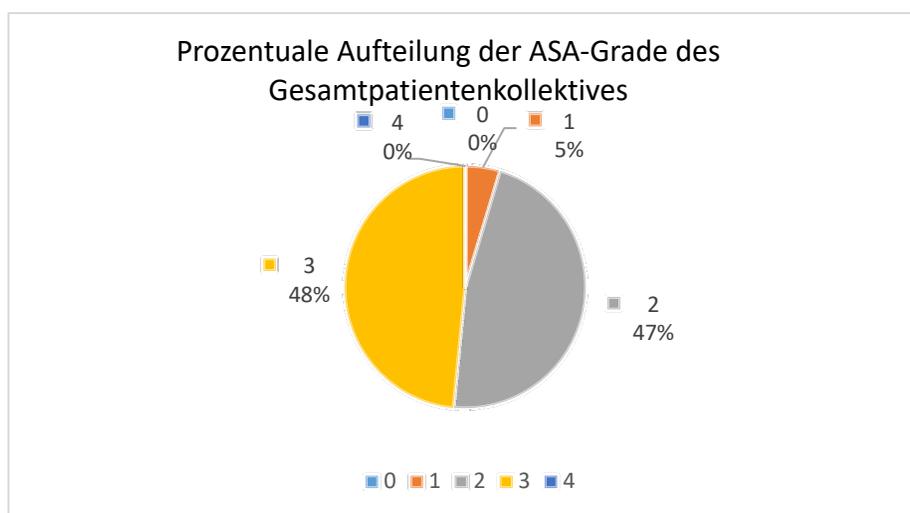


Abb. 2 Prozentuale Aufteilung der ASA-Grade des Gesamtpatientenkollektives

Der in der nCRT-Gruppe gemittelte Wert des CCI<sub>s</sub> war 3.97 (SD 1.13), der in der pCT-Gruppe 3.92 (SD 1.20) mit einem p-Wert von 0.805.

Somit wurde deutlich, dass innerhalb von funktionellen Parametern wie dem ASA-Grad und dem CCI keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Patientenkohorten gefunden werden konnten. Dieses galt ebenfalls für die Tumortiefe (pT-Stadium), den Lymphknotenstatus (N-Stadium) und das Grading.

Ein signifikanter Unterschied fiel jedoch bei der Anzahl der pathologischen Lymphknoten innerhalb der Gewebeproben beider Gruppen auf. Die Anzahl an Lymphknotenmetastasen in der nCRT-Kohorte betrug 87 (mean: 1.76) im Vergleich zu 81 befallenen Lymphknoten in der pCT-Gruppe (mean: 3.31) (p=0.001). Ein ähnlicher signifikanter Unterschied zeigte sich bei der durchschnittlichen Anzahl der entnommenen Lymphknoten pro Patienten. Während in der nCRT-Kohorte durchschnittlich 28.86 Lymphknoten entnommen wurden, konnten in der pCT-Gruppe durchschnittlich 35.81 Lymphknoten entnommen werden (p<0.001) (siehe Tabelle 4+5).

Mithilfe des histomorphologischen Regressionsgradings wurden die Gewebeproben nach dem Kölner Regressionsgrad in vier Kategorien eingeteilt: Grad 1= > 50% verbleibende vitale Tumorzellen, Grad 2= 10%-50% verbleibende vitale Tumorzellen, Grad 3= nahezu komplettes Tumoransprechen mit 10% verbleibenden vitalen Tumorzellen und Grad 4=

komplettes Tumorsprechen (73). Es zeigten sich auch hierbei keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Nur ein kleiner Anteil der Kohorten erreichte ein nahezu komplettes bis komplettes Tumorsprechen, der größte Anteil an Patienten wies auch nach der Behandlung mittels nCRT oder pCT verbleibende vitale Tumorzellen auf (siehe Tabelle 4).

### 4.3. Postoperative Komplikationen und Prognose

#### 4.3.1. Univariate Analyse

Mittels der univariaten Analyse konnte das postoperative Follow-Up und die postoperativen Komplikationen ermittelt werden (siehe Tabelle 5).

Postoperative Komplikationen nach Clavien-Dindo-Klassifikation (Grad I-V) konnten bei 119 unserer Patienten festgestellt werden (49). Wie in Abbildung 3 ersichtlich wies der Großteil des gesamten Patientenkollektives Grad IIIA-Komplikationen auf (n=72, 37.1%).

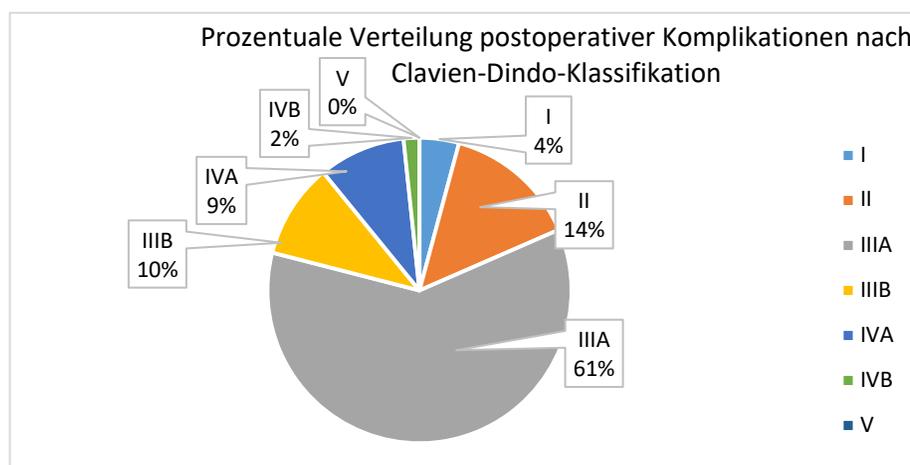


Abb. 3 Prozentuale Verteilung postoperativer Komplikationen nach Clavien-Dindo-Klassifikation

Grad I- und II-Komplikationen wiesen insgesamt in der nCRT-Gruppe 10 Patienten auf (10.3%), in der pCT-Gruppe 11 Patienten (11.3 %). Dabei zeigte sich in der univariaten Analyse beider Gruppen im Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied (Grad I: HR 2.13, 95% CI 0.34-13.50, p=0.423; Grad II: HR 1.60, 95% CI 0.55-4.60, p=0.386).

Im Gegensatz dazu konnte ein signifikanter Unterschied in der univariaten Analyse festgestellt werden bei den Grad IIIa-Komplikationen. In Abbildung 4 ersichtlich wiesen 30.9% (n=30) der Patienten der nCRT-Kohorte und 43.3% (n=42) Patienten der pCT-Kohorte Grad IIIa-Komplikationen auf.

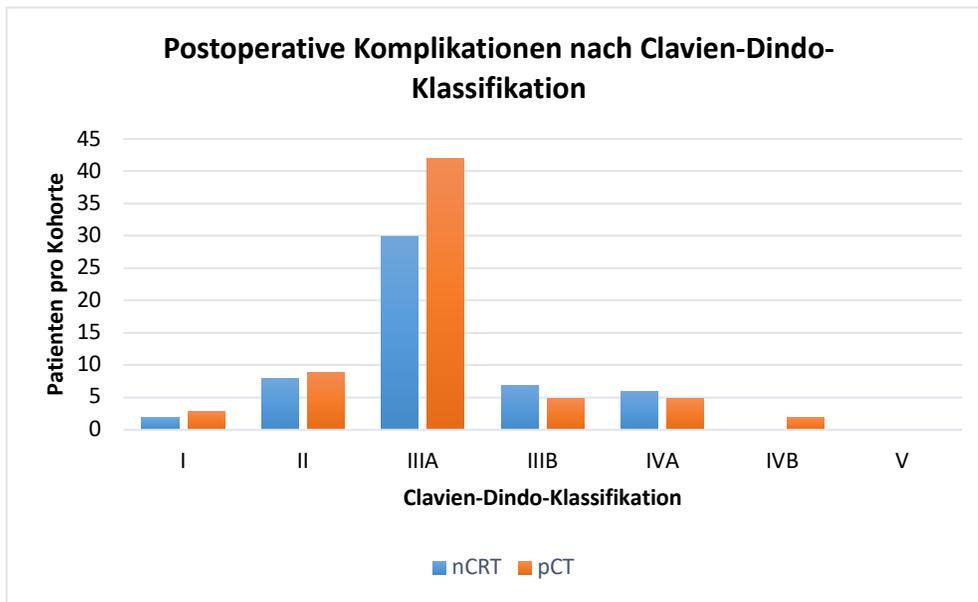


Abb. 4 Postoperative Komplikationen nach Clavien-Dindo-Klassifikation beider Kohorten

Es zeigte sich, dass in der nCRT-Gruppe statistisch signifikant weniger Patienten von einer Grad IIIa-Komplikation betroffen waren, als in der pCT-Gruppe (HR 1.99, 95% CI 1.03-3.83,  $p=0.04$ ). Lebensbedrohliche Grad-IVa/b-Komplikationen kamen bei 6 (6.2%) Patienten in der nCRT-Kohorte vor und bei 7 (7.2%) der Patienten der pCT-Gruppe. Kein Patient der vorliegenden Studie erlitt Grad V-Komplikationen.

Vergleichbar war die Anzahl an Patienten beider Kohorten, welche betroffen waren von Infektionen (wie Pneumonie, Wundinfektion, Harnwegsinfektion, etc.) und kardiovaskulären Komplikationen (wie Herzrhythmusstörung). Nur eine geringe Anzahl an Patienten ( $n=4$  pro Kohorte) musste wieder auf die Intensivstation aufgenommen werden.

Abbildung 5 veranschaulicht das Vorkommen postoperativer Komplikationen beider Kohorten im Vergleich

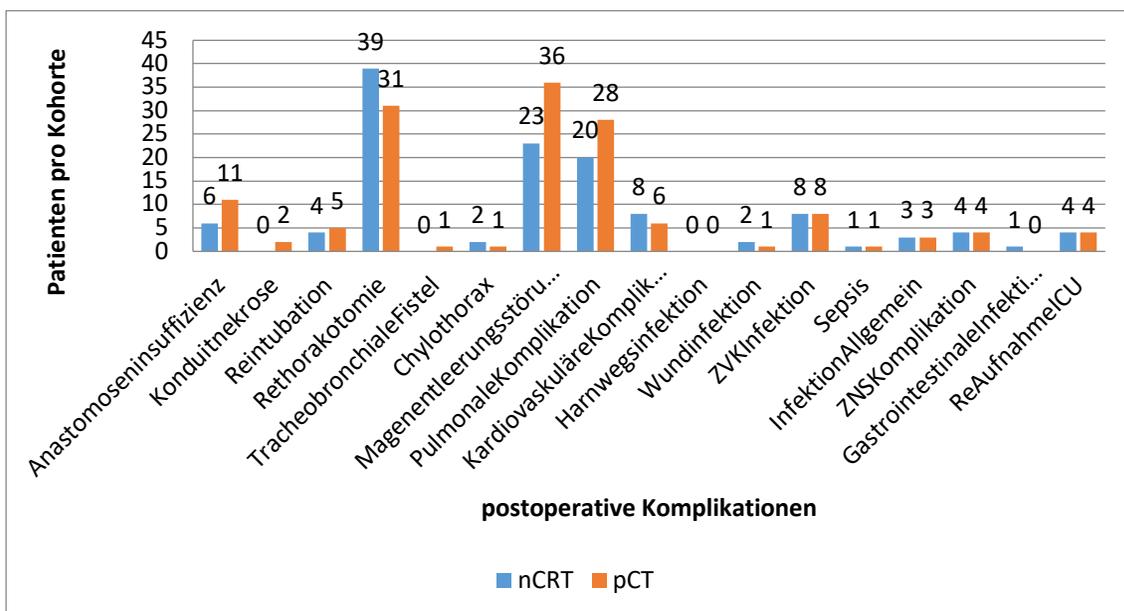


Abb. 5 Postoperative Komplikationen beider Kohorten

Eine Anastomoseninsuffizienz konnte bei insgesamt 17 Patienten des Gesamtkollektives postoperativ festgestellt werden. Davon waren 6 Patienten (6.2%) in der nCRT-Kohorte betroffen und 11 Patienten (11.3%) der pCT-Kohorte. Die geringere Ausprägung in der nCRT-Gruppe wies keine statistische Signifikanz auf (HR 2.0, 95% CI 0.68-5.85, p=0.206). Auch ein Pylorospasmus postoperativ kam bei weniger Patienten in der nCRT-Kohorte vor (n=23, 23.7%) verglichen mit dem Vorkommen in der pCT-Kohorte (n=36, 37.1%). Dieses Ergebnis wies jedoch ebenfalls keine statistische Signifikanz auf (HR 1.77, 95% CI 0.97-3.20, p=0.061). Postoperative pulmonale Komplikationen wurden bei insgesamt 48 Patienten festgestellt, davon waren 20.6% (n=20) in der nCRT-Gruppe und 28.8% (n=28) in der pCT-Gruppe betroffen (HR 1.53, 95% CI 0.80-2.94, p=0.198). Eine Rethorakotomie als postoperative Komplikation musste bei insgesamt 70 Patienten durchgeführt werden, davon bei 39 Patienten in der nCRT-Gruppe und 31 Patienten in der pCT-Gruppe (HR 0.65, 95% CI 0.34-1.25, p=0.198).

Bezüglich der postoperativen Mortalität (30-/90-Tage- und 1-Jahres-Mortalität) zeigten sich keine Unterschiede in beiden Kohorten. Die 1-Jahres-Überlebenskurve beider Kohorten im Vergleich kann Abbildung 6 entnommen werden.

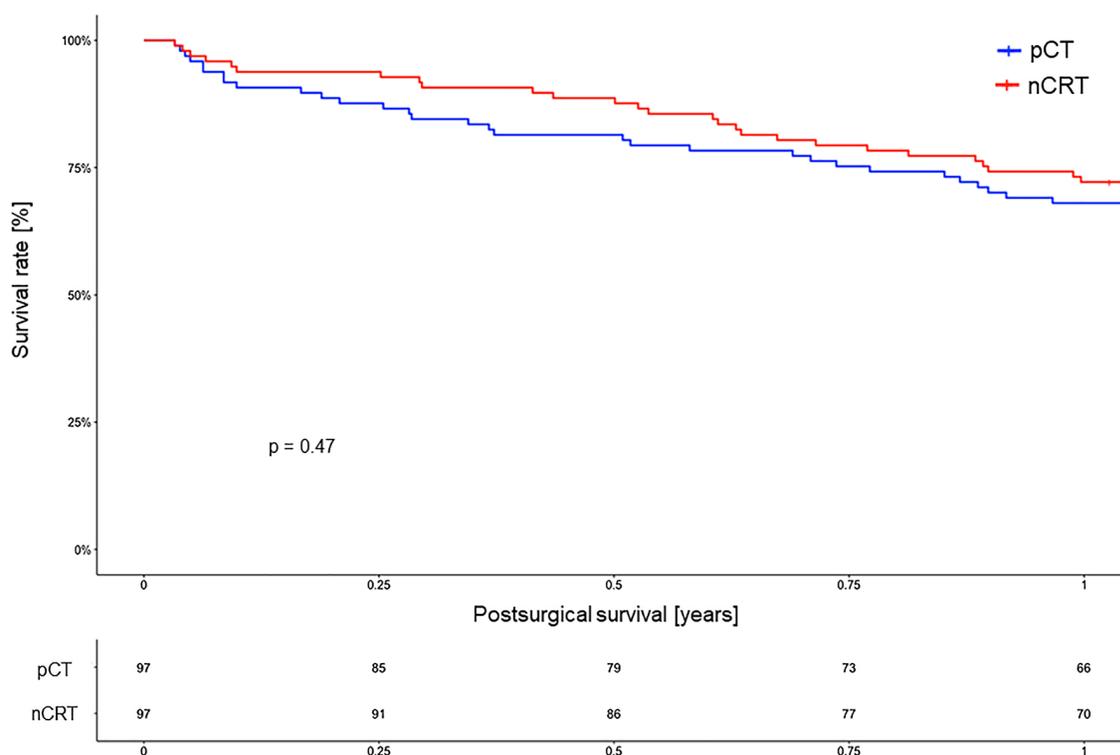


Abb. 6 Kaplan-Meier Überlebenskurve der 1-Jahres-Mortalität bei Patienten mit einer neoadjuvanten Radiochemotherapie (nCRT) versus einer perioperativen Chemotherapie (pCT) (72)

Die detaillierte Aufstellung der Datenanalyse der postoperativen Komplikationen kann der Tabelle 5 entnommen werden.

Variable	pCT vs. nCRT (Ref. = nCRT)		
	N (nCRT/pCT)	HR (95%-CI)	p-Wert
Clavien-Dindo-Klassifikation (Ref. = 0)	44/31		
I	2/3	2.13 (0.34 – 13.50)	0.423
II	8/9	1.60 (0.55 – 4.60)	0.386

IIIa	30/42	1.99 (1.03 – 3.83)	0.040
IIIb	7/5	1.01 (0.29 – 3.49)	0.983
IVa	6/5	1.18 (0.33 – 4.22)	0.796
IVb	0/2	N.A.	N.A.
V	0/0	N.A.	N.A.
Lymphknoten (Ref. = normale Lymphknoten)			
Mittlere Anzahl entnommener Lymphknoten/ Patient	28.86/35.81	(3.84-10.08)	< 0.001
Mittlere Anzahl positive Lymphknoten/Patient	1.74/3.19	(0.20-2.69)	0.023
Anastomoseninsuffizienz (Ref. = Nein)	91/86		
Ja	6/11	2.00 (0.68 – 5.85)	0.206
Konduitnekrose (Ref. = Nein)	97/95		
Ja	0/2	N.A.	
Reintubation (Ref. = Nein)	93/92		
Ja	4/5	1.25 (0.34 – 4.7)	0.739
Rethorakotomie (Ref. = Nein)	58/66		
Ja	39/31	0.65 (0.34 – 1.25)	0.198
Tracheobronchiale Fistel (Ref. = Nein)	97/91		
Nein	0/1	N.A.	
Hiatalhernie (Ref. = Nein)	97/97		
Ja	0/0	N.A.	
Chylothorax (Ref. = Nein)	95/96		
Ja	2/1	N.A.	
Pylorospasmus (Ref. = Nein)	74/61		
Ja	23/36	1.77 (0.97 – 3.20)	0.061
Pulmonale Komplikationen (Ref. = Nein)	77/69		
Ja	20/28	1.53 (0.80 – 2.94)	0.198
Kardiovaskuläre Komplikationen (Ref. = Nein)	89/91		
Ja	8/6	0.71 (0.23 – 2.25)	0.566
Harnwegsinfekte (Ref. = Nein)	97/97		
Ja	0/0	N.A.	
Wundinfektionen (Ref. = Nein)	95/96		
Ja	2/1	N.A.	
ZNS-Komplikationen (Ref. = Nein)	93/93		
Ja	4/4	1.00 (0.25 – 4.00)	1.000
Wiederaufnahme - ICU (Ref. = Nein)	93/93		
Ja	4/4	1.00 (0.25 – 4.00)	1.000
1-Jahres - Überleben (Ref. = Lebend)	69/71		
Verstorben	28/26	0.88 (0.44 – 1.77)	0.724
90-Tage-Überleben (Ref. = Lebend)	97/97		

Verstorben	0/0	N.A.	
30-Tage-Überleben (Ref. = Lebend)	97/97		
Verstorben	0/0	N.A.	

N= Patientenzahl, HR= Hazard Ratio, CI= Konfidenzintervall, Ref.= Referenz, N.A.= keine Angaben

Tab. 6 Datenanalyse der postoperativen Komplikationen beider Kohorten (Univariate bedingte logistische Regression mit der Behandlung als abhängige Variable) (72)

#### 4.3.2. Multivariate Analyse der postoperativen Komplikationen nach nCRT verglichen mit denen nach pCT

In der multivariaten Analyse konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang festgestellt werden zwischen dem Vorkommen eines Pylorospasmus, welcher als abhängige Variable genutzt wurde, der Behandlung mittels pCT ( $p=0.024$ ), einem jüngeren Alter ( $p=0.018$ ) und einem höheren CCI ( $p=0.041$ ). Dieses ist in Tabelle 6 ersichtlich.

Variable	Ja/Nein	Pylorospasmus	
		HR (95%-CI)	p-Wert
Behandlung (Ref. = nCRT); N	23 / 74		
pCT	36 / 61	2.41 (1.12 – 5.18)	0.024
Alter; Mittel	60.8 / 62.6	0.84 (0.73 – 0.97)	0.018
BMI; Mittel	28.1 / 27.3	0.69 (0.45 – 1.08)	0.106
Charlson Komorbiditätsindex; Mittel	3.97 / 3.93	3.59 (1.05 – 12.25)	0.041

N= Patientenzahl, Ref.= Referenz, HR= Hazard Ratio, BMI = Body Mass Index

Tab. 7 Multivariable Analyse mittels logistischer Regression und des Pylorospasmus als abhängige Variable (72)

In der multivariaten Analyse und bei beiden Kohorten im Vergleich konnten keine unabhängigen Variablen gefunden werden, welche einen Einfluss auf die Prognose der Patienten hatten.

## 5. Diskussion

In dieser retrospektiven Analyse wurden 873 Patienten untersucht, bei denen zwischen Januar 2013 und Dezember 2017 eine transthorakale Ösophagektomie nach Ivor-Lewis, in der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Tumor- und Transplantationschirurgie der Uniklinik Köln, durchgeführt wurde. Ausgeschlossen von der Studie wurden Patienten, die eine andere Histologie als ein Adenokarzinom des Ösophagus und des gastroösophagealen Übergangs aufgewiesen haben, mit einer anderen Therapie behandelt wurden oder bei denen es bereits zu einer Metastasierung kam. 339 der Patienten erhielten eine nCRT analog zum CROSS-Protokoll und 97 Patienten wurden mit einer pCT nach dem FLOT-Protokoll behandelt. Damit die beiden Kohorten in Größe und Patientenkollektiv vergleichbar miteinander gemacht werden konnten, wurden die 97 Patienten der pCT-Kohorte mit 97 Patienten der nCRT-Kohorte gemäß ihrem Geschlecht, ihrem Alter, ihrem BMI, ASA-Grad und ihrem CCI mittels des PS-Matching abgestimmt. So konnten wir insgesamt 194 Patienten in die Studie aufnehmen.

In den letzten Jahrzehnten hat sich die multimodale Therapie bei Adenokarzinomen des Ösophagus gegenüber der alleinigen Operation als überlegen erwiesen. Das multimodale Konzept weist verbesserte Resektionsraten sowie verminderte Lokalrezidivraten auf. Die nCRT sowie die pCT plus chirurgischer Resektion stellen im Vergleich zur alleinigen Resektion eine Überlegenheit in der Therapie der Ösophaguskarzinome dar (35,46,74,75). Bei der Bewertung einer multimodalen Therapieform kann nicht nur der Aspekt des Tumoransprechens auf die Therapie bedacht werden, sondern es müssen ebenso die perioperative Sterblichkeit sowie die mit der Behandlung selbst verbundenen Komplikationen mitbetrachtet werden. Darauf baut sich die Fragestellung dieser wissenschaftlichen Arbeit auf. Der Fokus der retrospektiven Datenanalyse liegt dabei auf dem Vergleich der postoperativen Mortalität (30-/90-Tage- und 1-Jahres-Mortalität) und den postoperativen Komplikationen sowie auf das histopathologische Tumoransprechen nach multimodaler Therapiebehandlung (CROSS/FLOT) gefolgt von einer Hybrid-Ösophagektomie nach Ivor-Lewis.

Wissenschaftliche Publikationen zur Behandlung von Ösophaguskarzinomen beschäftigen sich in Bezug auf das histopathologische Ansprechen und v.a. auf die Therapie-assoziierten Komplikationen (Mortalität und Morbidität) mit den unterschiedlichsten Therapiekonzepten. In der aktuellen Studienlage befinden sich keine Ergebnisse darüber, welche der beiden multimodalen Therapieformen, eine nCRT nach dem CROSS-Protokoll oder eine pCT nach dem FLOT-Protokoll, zu einer verbesserten postoperativen Morbidität und Mortalität führt. Favi et al. veröffentlichten in 2017 eine Studie mit einer Patientenzahl von n=40 pro Kohorte, welche sich mit dem postoperativen histopathologischen Tumoransprechen und der Prognose der Patienten befasst (76). Die postoperative Mortalität und Morbidität sowie die postoperativen Komplikationen wurden innerhalb der Studienfrage nicht berücksichtigt. Die Ergebnisse dieser Studie decken sich mit denen der vorliegenden Studie im Hinblick darauf, dass keine der beiden Therapieformen eine Überlegenheit in der Prognose der Patienten zeigte. Im Gegensatz

zu der Studie von Favi et al. (76) und ähnlichen Ergebnissen anderer Autoren (77) zeigten die Daten der vorliegenden Arbeit kein besseres Tumoransprechen {CROSS-Gruppe (17/40 pts. 43%) im Vergleich zur FLOT-Gruppe (11/40 pts. 27%)} oder eine geringere Anzahl an Lymphknotenmetastasen (CROSS- versus FLOT-Gruppe: ypN0=68% versus ypN0=40%) (76). Vor der Anwendung des PS-Matching fiel überraschenderweise bei den absoluten Zahlen eine erhöhte Rate an kompletten Respondern zugunsten der nCRT-Gruppe (nCRT: ypN0 = 80/339 versus pCT: ypN0 = 13/97; p=0.003) auf. Gleiches gilt für die absolute Anzahl an verbliebenen Lymphknotenmetastasen (nCRT: ypN0=209/339 versus pCT: ypN0=40/97; p=0.002). Nach dem PS-Matching zeigte sich ein signifikanter Unterschied bei der mittleren Anzahl entnommener Lymphknoten pro Patient zwischen beiden Kohorten, mit einer Anzahl von durchschnittlich 28.86 Lymphknoten in der nCRT-Kohorte verglichen mit 35.81 Lymphknoten pro Patient in der pCT-Kohorte (p<0.001). Markar et al. konnten diese Beobachtung ebenfalls machen (77). In ihrer Studie verglichen sie die multimodalen Therapieoption der neoadjuvanten Radiochemotherapie (n=301) mit der perioperativen Chemotherapie (n=307) bei Patienten mit Adenokarzinomen des Ösophagus und des gastroösophagealen Übergangs im Hinblick auf die Überlebensrate, die kurzfristige postoperative Mortalität und Morbidität sowie das histopathologische Ansprechen. Die Studie bezog Patienten ein aus 10 europäischen Zentren welche zwischen 2001-2012 behandelt wurden (77). Markar et al. konnten in ihrer Arbeit eine höhere Anzahl an entnommenen Lymphknoten in der pCT- Gruppe {27 (pCT) versus 14 (nCRT); p<0.001} feststellen. Damit verbunden zeigte sich bei ihnen in derselben Gruppe eine geringere Rezidivrate und ein verbessertes krankheitsfreies Überleben (77). Darüber hinaus berichten andere Autoren von einer niedrigeren Anzahl an entnommenen Lymphknoten bei Patienten nach nCRT im Vergleich zur alleinigen chirurgischen Resektion (78). Es ist jedoch wichtig die Unterschiede der Studiendesigns darzustellen. Im Gegensatz zu Markar et al. wurden in dem vorliegenden Untersuchungskollektiv nur Patienten eingeschlossen, welche eine Ivor-Lewis-Ösophagektomie erhielten. Solche, die eine transhiatale Gastrektomie oder andere chirurgische Verfahren erhielten wurden ausgeschlossen. Zusätzlich wurden in der Studie von Markar et al. verschiedene multimodale Therapien eingeschlossen, wie z.B. die pCT nach dem MAGIC-Protokoll und nicht wie bei uns nach dem FLOT-Protokoll. Ein interessanter Punkt ist, dass die Anzahl an entnommenen Lymphknoten in der vorliegenden, monozentrischen Studie höher ist, als in der zuvor erwähnten multizentrischen Studie. Der Grund dafür könnte sein, dass bei allen Patienten der vorliegenden Arbeit dasselbe hoch-standardisierte chirurgische Verfahren angewendet wurde, anstelle von unterschiedlichen Verfahren in den verschiedenen Zentren. Letztendlich scheinen beide multimodalen Therapieformen (nCRT, pCT) zu einer vergleichbaren lokoregionären Kontrolle zu führen, da die kurzfristige postoperative Prognose sich in beiden Kohorten nicht signifikant unterschieden hat. Zu diesem Ergebnis kam auch die Studie von Ende et al., welche 13 Studien untersucht hat in denen die nCRT nach dem CROSS-Protokoll mit der pCT nach dem FLOT-Protokoll verglichen wurde (79). Keiner der beiden Therapieoptionen zeigte eine Überlegenheit im Gesamtüberleben.

In dem vorliegenden Patientenkollektiv wurde für die pCT ausschließlich das FLOT-Protokoll angewendet, da sich dessen Wirksamkeit bewiesen hat und sich gezeigt hat, dass es anderen Therapieprotokollen gegenüber, wie dem ECX-Protokoll (Epirubicin/Cisplatin/Capecitabin) überlegen ist (80,81).

Auch weitere Studien haben die nCRT mit der pCT verglichen, wobei andere Protokolle als das FLOT-Protokoll in der pCT-Kohorte eingeschlossen wurden. So verglichen u.a. Koch et al. in ihrer Studie, publiziert im Jahr 2019, das CROSS-Protokoll (n=53) mit dem EOX-Protokoll (Epirubicin, Oxaliplatin und Xeloda, n=51) bei Patienten mit einem AEG. Diese Studie analysierte retrospektiv Patientendaten, welche in vier österreichischen Zentren zwischen 2007-2017 gesammelt wurden und fand heraus, dass es in der nCRT-Gruppe ein signifikant besseres Tumoransprechen sowie eine bessere lokale Tumorkontrolle gab, als in der pCT-Gruppe, welches den Ergebnissen ähnelt der Studie von Favi et al. (76,82). Anders als in der vorliegenden Studie zeigte Koch et al. eine signifikant verbesserte postoperative Prognose der Patienten der pCT-Gruppe im Vergleich zur nCRT-Gruppe (1-Jahres-ÜLR: pCT=92% versus nCRT=85%) (82). Die 1-Jahres-ÜLR der vorliegenden Studie zeigten keine Unterschiede in der CROSS- oder FLOT-Gruppe. Zu der gleichen Schlussfolgerung sind auch Markar et al. in ihrer Studie gekommen, in der sie das CROSS-Protokoll mit verschiedenen pCTs verglichen, wobei sie zudem eine postoperative Nachbeobachtungszeit von drei Jahren aufwiesen (77).

Bei der Diskussion um die Wahl von multimodalen Behandlungsschemata spielen ebenso die Komplikationen eine wichtige Rolle, welche aus der neoadjuvanten Therapie selbst abgeleitet werden können. Eine in 2017 veröffentlichte Studie aus den Niederlanden von Anderegg et al. verglich Patienten, welche eine nCRT nach dem CROSS-Protokoll (n=176) erhalten haben mit denen, welche eine pCT (n=137), nach verschiedenen Protokollen, wie z.B. MACIG, ECF, EOX oder ECF, erhielten (83). Es zeigte sich, dass die Mehrheit an Patienten, welche die nCRT erhalten haben, alle geplanten Therapiezyklen präoperativ vollzogen haben (92.0%), wohingegen dies nur bei 76.6% der Patienten, welche eine pCT erhalten haben, der Fall war. Darüber hinaus unterschied sich die Lokalisation sowie der Grad an manifestierten, schwerwiegenden Nebenwirkungen bei beiden Behandlungsoptionen. Während es unter den nCRT-Patienten vorwiegend zu Entzündungen der Speiseröhre kam, so zeigten sich in der pCT-Kohorte mehr thromboembolische Ereignisse, febrile Neutropenien, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Hand-/Fuß-Syndrome, Mukositis, kardiologische Komplikationen sowie Elektrolytentgleisungen. Aufgrund dieser Ergebnislage kamen die Autoren Anderegg et al. zu dem Entschluss, dass im Hinblick auf mögliche Nebenwirkungen die Behandlungsoption mit einer nCRT die der pCT vorzuziehen ist (83).

Nicht nur histopathologische und prognostische Aspekte spielen in der Bewertung von multimodalen Therapieoptionen eine wichtige Rolle, sondern auch die postoperative Morbidität. Im Hinblick auf postoperative Komplikationen stellt die kurative Ösophagektomie eine hochinvasive Methode da, welche eine Mortalitätsrate von 0,5%-6,7% aufweist. Bei über 50% der Patienten kommt es zu postoperativen Komplikationen. Mehrere Studien haben bereits das Outcome beider Therapieformen, der nCRT und der pCT, in Bezug auf postoperative Komplikationen miteinander verglichen, jedoch nicht

speziell bezüglich des CROSS- und des FLOT-Protokolls (56,57,84,85). In diesen Studien wurden ebenfalls nur Patienten in die Analyse aufgenommen, die ein Adenokarzinom des Ösophagus oder des ösophagogastralen Übergangs aufgewiesen haben (56,57) oder bei denen zumindest ein Großteils des Patientenkollektives eine solche Histologie geboten hatte (84–86). Die Ergebnisse dieser Studien waren jedoch heterogen. Visser et al. veröffentlichten 2018 eine australische Studie mit einem Kollektiv von 131 Patienten mit einem Adenokarzinom des Ösophagus, welche entweder durch eine nCRT oder einer pCT behandelt und zwischen 2000-2017 operiert wurden. Innerhalb der pCT-Gruppe wurde das MAGIC-Protokoll eingesetzt, die Gruppe der nCRT-Patienten erhielt eine Bestrahlung mit entweder 35 Gy in 15 Fraktionen aufgeteilt, oder 45 Gy in 25 Fraktionen. In den letzten zwei Jahren der Studie erhielt die Mehrheit der nCRT-Gruppe, von 2016-2017, eine Therapie nach dem CROSS-Protokoll (87). In dieser Studie waren die Ergebnisse beider Therapieformen bezüglich der postoperativen Komplikationen und der Sterblichkeit im Krankenhaus vergleichbar. Dies deckt sich mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit, abgesehen von einer erhöhten Rate an Grad 3a-Komplikationen nach Clavien-Dindo-Klassifikation. Die Einteilung in Grad IIIa beschreibt Komplikationen, welche eine chirurgische, radiologische oder endoskopische Intervention benötigen ohne Vollnarkose. Die Patienten der vorliegenden Studie zeigten eine signifikant hohe Rate an IIIa-Komplikationen nach Clavien-Dindo auf (37.1%,  $p=0.040$ ). 72 der 194 Patienten wurden anhand ihrer postoperativen Komplikationen in Grad IIIa eingestuft, davon 30 (30.9%) aus der nCRT-Kohorte und 42 (43.3%) aus der pCT-Kohorte ( $p=0.061$ ). In Grad I/II, bzw. IIIb/IV konnte zwischen den beiden Kohorten kein signifikanter Unterschied gemessen werden. Glatz et al. berichten von Komplikationen nach Clavien-Dindo-Klassifikation in Grad II und III von 48% und in Grad IV und V von 7% (30).

Anders als bei den vorliegenden Ergebnissen zeigte sich in dem Patientenkollektiv von Visser et al. eine 90-Tage-Mortalität von über 2% in beiden Kohorten. Die Patienten der vorliegenden Arbeit wiesen in beiden Kohorten in der 90-Tage-Nachbeobachtungszeit keine Mortalität auf, die 1-Jahres-ÜLR ähnelte sich in beiden Kohorten ebenfalls (71.1% in der nCRT-Gruppe, 73.2% in der pCT-Gruppe,  $p=0.724$ ), sodass in keiner der beiden Kohorten eine begünstigte Überlebensrate postoperativ gesehen werden konnte.

Zu den postoperativen Komplikationen nach Ösophagektomie zählen unter anderem Infektionen und kardiovaskuläre Komplikationen, die pulmonalen Komplikationen und die Anastomoseninsuffizienz stellen jedoch den Hauptteil der postoperativen Komplikationen dar (28,30,88). Anastomoseninsuffizienzen nach Ösophagektomien sind eine der häufigsten, gefürchteten und möglicherweise tödlich verlaufenden Komplikationen, die man bei Patienten in der Ösophaguschirurgie beobachten kann. Sie können zu Folgekomplikationen führen, wie z. B. einem Pyothorax oder einem systemischen inflammatorischen Response-Syndrom (englisch: systemic inflammatory response syndrome=SIRS) und können aufgrund dessen zu einer verlängerten Hospitalisierungszeit und höheren postoperativen Sterberaten führen. Carolyn und Kollegen beschreiben eine Mortalitätsrate von bis zu 20% bei Patienten mit Anastomoseninsuffizienzen nach Ösophagektomie (88,89). Das Auftreten von

Anastomoseninsuffizienzen kann durch operativ-technische Faktoren begünstigt werden. Zu diesen gehören der Ort der Anastomose, die Art des Konduits, Präparation und Mobilisation des Konduits, die Bildung einer spannungsfreien Anastomose, die Länge der Anastomose sowie die ausreichende Vaskularisation des Konduits. Ebenfalls ursächlich können Anastomoseninsuffizienzen auch aufgrund von patientenabhängigen Faktoren sein, wie u. a. dem Ernährungsstatus, Komorbiditäten und dem BMI (90,91). Zu den patientenabhängigen Faktoren gehört ebenfalls die Vorbehandlung, die sie erhalten haben. Man könnte mutmaßen, dass eine Vorbehandlung mittels nCRT, durch Zytostatika und Bestrahlung, einen möglichen Einfluss auf postoperative Anastomoseninsuffizienzen haben könnte. Vande Walle und Kollegen haben sich mit dieser Hypothese beschäftigt und konnten feststellen, dass die Dosierung der Radiotherapie einen Einfluss hat auf das Vorkommen von Anastomoseninsuffizienzen im Magenbereich, nicht jedoch im Bereich des Ösophagus (92). Shridhar und Kollegen konnten hingegen keinen Einfluss der nCRT auf Anastomoseninsuffizienzen bei Patienten mit einem Ösophaguskarzinom feststellen (90). Die vorliegende Studie zeigt eine Inzidenz an Anastomoseninsuffizienzen von 8.8%, davon eine geringere Anzahl in der nCRT-Kohorte (n=6, 6.2%) im Vergleich zur pCT-Kohorte (n=11, 11.3%). Dieses Ergebnis ist vergleichbar mit bisher in der Literatur veröffentlichten Raten an postoperativen Anastomoseninsuffizienzen zwischen 20-25% bei zervikalen und zwischen 3-25% bei thorakalen Anastomosen (93). Auch in den Ergebnissen von Anderegg et al. zeigen sich keine signifikanten Unterschiede in der Anzahl der Anastomoseninsuffizienzen beider Gruppen (12.8% versus 19.1%, p=0.134) (83). Im Gegensatz zu den Ergebnissen von Markar et al., in denen eine signifikant erhöhte Rate an Anastomoseninsuffizienzen in der nCRT-Gruppe (23.1%) im Vergleich zu 6.8% der pCT-Gruppe (p<0.001) beschrieben wird (77).

Eine weitere postoperative Komplikation, die nach Ösophagektomien auftreten kann, ist die Magenentleerungsstörung. Sie ist die häufigste funktionelle Störung, die postoperativ nach einer Magenrekonstruktion auftritt (12). Nach der Entfernung des Ösophagus wird in der Hauptzahl der Fälle ein Mageninterponat für die Wiederherstellung der Durchgängigkeit des oberen Gastrointestinaltraktes verwendet, wodurch eine Pylorusstenose/dysfunktion auftreten kann. Zusätzlich führen auch die veränderte nervale Versorgung und die Positionsveränderung des Magenanteils zu einem Pylorospasmus. Diese Komplikation kann meist schon durch ein interventionelles Vorgehen, wie der endoskopischen pneumatischen Ballondilatation des Pylorus, behandelt werden (91,94). Die Komplikation des Pylorospasmus nach Ösophagektomien und nachfolgender Rekonstruktion durch ein Mageninterponat weist ein Vorkommen von 10–50% auf, dabei wird das Mageninterponat, im Vergleich zur Rekonstruktion durch den gesamten Magen, favorisiert (95). In der vorliegenden Arbeit ist die Tendenz zu erkennen, dass diese Komplikation eher bei einer pCT zu erkennen ist. Es zeigte sich ein vermehrtes Vorkommen in der pCT-Kohorte mit 37.1% im Vergleich zur nCRT-Kohorte mit 24.1%, wenn auch nicht signifikant (p=0.061). Dies könnte die eher systemischen Nebenwirkungen widerspiegeln, welche bei der pCT auftreten, wohingegen die Wirkung der nCRT stärker lokal ausgerichtet ist. Eine durchgeführte postoperative Endoskopie, welche beispielsweise als therapeutische Intervention bei Pylorospasmen

eingesetzt wird, wird als Grad IIIa-Komplikation eingestuft. Somit könnte eine mögliche Ursache des isolierten Anstiegs von Grad IIIa-Komplikationen nach Clavien-Dindo-Klassifikation bei den Patienten der vorliegenden Studie in einer höheren Rate an Pylorospasmen in der pCT-Kohorte im Vergleich zur nCRT-Kohorte liegen (37.1% vs. 24.1%). Die genaue pathophysiologische Ursache des vermehrten Vorkommens an Pylorospasmen innerhalb der pCT ist nicht bekannt.

Aufgrund einer obligaten Vagotomie während einer En-bloc-Ösophagektomie kommt es unabhängig von der multimodalen Therapieform zu Motilitätsstörungen des hochgezogenen Magens sowie zu einem Pylorospasmus, welcher oftmals bestehen bleibt (12). Obwohl diese Tatsache die postoperative gastrointestinale Funktion sowie die Lebensqualitäten der Patienten stark beeinflusst (96–98), haben sich noch bisher wenige Studien mit diesem Thema befasst. In einer Studie von Sung et al. wurde der Effekt einer neoadjuvanten Chemotherapie auf die neuromuskuläre Funktion des Magens analysiert, indem sie Gewebeproben des Magens von Patienten mit einem gastroösophagealen Adenokarzinom mittels elektrischer Feldstimulation in Gewebebädern untersuchten (99). Dabei wurden die Patienten in drei verschiedene Analysegruppen unterteilt: Gruppe 1 bestand aus Patienten mit einem gastroösophagealen Adenokarzinom, welche eine chirurgische Resektion erhielten (n=3), die Patienten in Gruppe 2 erhielten eine Chemotherapie mit Cisplatin und 5-Fluorouracil (n=2) bei einem Adenokarzinom des Ösophagus und Gruppe 3 beinhaltete Patienten, welche mit Epirubicin, Cisplatin und Capecitabine bei einem Adenokarzinom des Magens behandelt wurden (n=2). Ergebnisse der Studie waren, dass nach neoadjuvanter Chemotherapie die Carbachol-induzierte Kontraktion in den Gewebeproben bei beiden Patientengruppen, Gruppe 2 und 3, reduziert war. Außerdem zeigte sich immunhistochemisch in beiden Gruppen eine geringere Konzentration an Acetylcholinesterase (jeweils  $p < 0.03$ ), welches einen Hinweis darauf gibt, dass die Wirkstoffe der Chemotherapeutika die cholinerge Funktion innerhalb der Magen neurotransmission reduzieren. Eine Zunahme der Ghrelin- und Motilinkonzentration in denselben Gewebeproben sehen sie als Kompensationsmechanismus bei beeinträchtigter prokinetischer Magenaktivität nach der neoadjuvanten Chemotherapie (99). Diese Daten basieren nur auf einer kleinen Anzahl von Patienten, die Ergebnisse können jedoch nützliche Hinweise liefern um den in der aktuellen Studie beobachteten Pathomechanismus zu erklären.

Verschiedene Studien konnten wie in der vorliegenden Arbeit keine signifikanten Unterschiede zwischen der nCRT und der pCT identifiziert werden bezüglich der postoperativen Mortalität sowie der Komplikationen (56,57,84,87). Burmeister et al. konnten jedoch eine erhöhte Rate an postoperativen Wundinfektionen feststellen nach einer Behandlung mittels nCRT (57), welches auf die angewendete Bestrahlung zurückzuführen sein könnte. Im Gegensatz zu den soeben erwähnten Studien wies die Studie von Swisher et al. signifikant erhöhte Raten an postoperativen Komplikationen in der Gruppe der nCRT-Patienten auf (85). Hierzu zählten pulmonale Komplikationen ( $p=0.007$ ), Reintubationen ( $p=0.002$ ), kardiovaskuläre Komplikationen (wie z.B. Arrhythmien,  $p=0.012$ ) und Anastomoseninsuffizienzen ( $p=0.03$ ). Eine mögliche Erklärung könnten die Auswirkungen der Bestrahlung auf das Lungenparenchym sein.

Die postoperative Mortalität wies unabhängig von der Wahl der multimodalen Therapieform keine signifikanten Unterschiede auf. Interessanterweise wiesen Visser et al. in ihrer Studie eine 90-Tage-Mortalität von 2% in der nCRT- sowie in der pCT-Kohorte auf (87). Wohingegen die größte diesbezügliche Studie von Markar et al. über eine 90-Tage-Mortalität in der nCRT-Kohorte von 5,9% und in der pCT-Kohorte von 2,3% ( $p=0.090$ ) berichteten (77). In der vorliegenden Studie wurde in keiner Kohorte, weder in der nCRT- oder pCT-Kohorte, eine 90-Tage-Mortalität festgestellt.

Dennoch sollte bei dem Vergleich der bisher genannten Studie mit der Vorliegenden beachtet werden, dass bei den anderen Studien erstens unterschiedlichste Chemotherapie- und Bestrahlungsregimen mit in die Studienfrage aufgenommen wurden. Zweitens wurden bei den eingeschlossenen Patienten nicht nur das Ivor-Lewis-Resektionsverfahren angewendet, sondern auch die transhiatale Gastrektomie oder die Dreifelder-Ösophagektomie und drittens wurden nicht nur Patienten mit einem Adenokarzinom des Ösophagus in die Studien mit aufgenommen.

Die heterogene Datenlage bezüglich des Vergleiches beider Therapieformen (nCRT versus pCT) lässt die Notwendigkeit einer prospektiven, randomisierten Studie mit einem aussagekräftigen Kollektiv offensichtlich werden. Erste Studien, welche diese Thematik prospektiv behandeln, wurden kürzlich aufgegleist. Dazu gehört die ESOPEC-Studie (NCT02509286) sowie die Neo-AEGIS- (NCT01726452) und TOGEAR-Studie (NCT01924819) (61–63), wobei nur die ESOPEC-Studie den direkten Vergleich zwischen einer nCRT mittels CROSS-Protokoll und einer pCT mittels FLOT-Protokoll bei Patienten mit einem Adenokarzinom des Ösophagus und des gastroösophagealen Übergangs stellt (62). Der primäre Endpunkt dieser Studie ist eine 3-Jahres-ÜLR. Die Neo-AEGIS- sowie die TOPGEAR-Studie berücksichtigen die möglichen Unterschiede in Abhängigkeit der jeweiligen neoadjuvanten Therapie (pCT versus nCRT), jedoch enthalten die Therapieschemata nicht die Protokolle analog zu FLOT (pCT) und CROSS (nCRT) (61,63).

Limitationen der vorliegenden Studie zeigen sich in der retrospektiven, monozentrischen Datensammlung und in der fehlenden Randomisierung der Patienten auf das jeweilige Therapieregime. Um trotz allem die Kohorten homogen und vergleichbar aufzustellen und mögliche confounding Bias zu vermeiden, wurde die Methode des PS-Matching genutzt.

Die Stärke der vorliegenden Studie besteht in der Kohortengröße, welche insgesamt 339 Patienten in der nCRT-Kohorte und 97 Patienten in der pCT-Kohorte zu Beginn der Datenanalyse aufwies. Durch die große Anzahl der Patienten in der nCRT-Kohorte konnte mit diesen ein homogenes, mit den Patienten der pCT-Kohorte vergleichbares, Patientenkollektiv erstellt werden.

Des Weiteren weisen Patienten mit einem Adenokarzinom des Ösophagus eine deutlich höhere Chance auf, gute Ergebnisse nach einer Ösophagektomie zu erzielen, wenn sie in darauf spezialisierten Zentren behandelt wurden. Die Ösophagektomie stellt als Zwei-Höhlen-Eingriff eine hochkomplexe chirurgische Prozedur dar und sollte in einem High-

Volume-Zentrum durchgeführt werden. Dies bedeutet in einem Klinikum, welches eine umfassende Erfahrung bezüglich Ösophagektomien aufweist. Dem interdisziplinären Komplikationsmanagement wird in der postoperativen Phase eine große Bedeutung zugemessen (91). Dieses Kriterium wird bei den Patienten in der vorliegenden Studie, die in der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Tumor- und Transplantationschirurgie der Uniklinik Köln behandelt wurden, welche als Nationales Exzellenzzentrum für Ösophagus- und Magen Chirurgie gilt, erfüllt. Diese Tatsache garantiert außerdem einen hohen Grad an Standardisierung, welches die Qualität der Studiendaten verbessert.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2017 / 2018 Krebs in Deutschland. Berlin [Internet]. 2021;13. Ausgab. Available from: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/krebs\\_in\\_deutschland\\_inhalt.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_inhalt.html)
2. Robert-Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2013/2014 [Internet]. Vol. 11, Krebs in Deutschland 2013/2014. 2017 [cited 2019 Aug 6]. p. 154. Available from: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2017/krebs\\_in\\_deutschland\\_2017.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf?__blob=publicationFile)
3. Coleman HG, Xie S-H, Lagergren J. The Epidemiology of Esophageal Adenocarcinoma. *Gastroenterology*. 2018 Jan;154(2):390–405.
4. Robert-Koch-Institut. Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010 [Internet]. 2010 [cited 2019 Aug 2]. Available from: [https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/Krebspraevalenz.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/Krebspraevalenz.pdf?__blob=publicationFile)
5. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland 2011/2012 [Internet]. Krebs in Deutschland 2011/2012. 2015 [cited 2019 Jul 21]. Available from: [http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2015/krebs\\_in\\_deutschland\\_2015.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/krebs_in_deutschland_2015.pdf?__blob=publicationFile)
6. The Global Cancer Observatory. Globocan 2020: Oesophagus Fact Sheet. Vol. 419. 2020.
7. Billmann F, Keck T. *Facharztwissen Viszeral- und Allgemein Chirurgie*. Springer Berlin Heidelberg; 2016. 10–11 p.
8. Kort EJ, Sevensma E, Fitzgerald TL. Trends in esophageal cancer and body mass index by race and gender in the state of Michigan. *BMC Gastroenterol*. 2009;
9. Jemal A, Center MM, DeSantis C, Ward EM. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19(8):1893–907.
10. Arnold M, Laversanne M, Brown LM, Devesa SS, Bray F. Predicting the Future Burden of Esophageal Cancer by Histological Subtype: International Trends in Incidence up to 2030. *Am J Gastroenterol*. 2017 Aug;112(8):1247–55.
11. Schünke M, Schulte E, Schumacher U. *Prometheus - Lernatlas der Anatomie: Innere Organe*. Thieme; 2009. 422 p.
12. Hölcher AH, Mönig SP, Meyer H-J. *Expertise Allgemein- und Viszeralchirurgie Oberer Gastrointestinaltrakt. Expertise Allgemein- und Viszeralchirurgie Oberer Gastrointestinaltrakt*. Thieme; 2021.
13. Hirner A, Weise K, Ade H, Becher, H, MD, PhD F, Becker H. *Chirurgie*.

- Thieme; 2008. 468–486 p.
14. Bouvard V, Loomis D, Guyton KZ, Grosse Y, Ghissassi F El, Benbrahim-Tallaa L, et al. Carcinogenicity of consumption of red and processed meat. Vol. 16, *The Lancet Oncology*. 2015. p. 1599–600.
  15. Castro C, Peleteiro B, Lunet N. Modifiable factors and esophageal cancer: a systematic review of published meta-analyses. *J Gastroenterol*. 2017 Aug;
  16. BARRETT NR. Chronic peptic ulcer of the oesophagus and “oesophagitis”. *Br J Surg*. 1950 Oct;38(150):175–82.
  17. Hvid-Jensen F, Pedersen L, Drewes AM, Sorensen HT, Funch-Jensen P. Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett’s esophagus. *N Engl J Med*. 2011 Oct;365(15):1375–83.
  18. Shaheen NJ, Crosby MA, Bozymski EM, Sandler RS. Is there publication bias in the reporting of cancer risk in Barrett’s esophagus? *Gastroenterology*. 2000 Aug;119(2):333–8.
  19. Bollschweiler E, Holscher AH. Deutliche Zunahme des Adenokarzinoms im Oesophagus. *Dtsch Arzteblatt-Arztliche Mitteilungen-Ausgabe A*. 2000;97(27):1896–901.
  20. Wu S-G, Zhang W-W, He Z-Y, Sun J-Y, Chen Y-X, Guo L. Sites of metastasis and overall survival in esophageal cancer: a population-based study. *Cancer Manag Res*. 2017;
  21. Enzinger PC, Mayer RJ, Enzinger PC, RJ M. Esophageal cancer. *N Engl J Med*. 2003;
  22. Cordin J, Lehmann K, Schneider PM. Clinical staging of adenocarcinoma of the esophagogastric junction. Recent results cancer Res Fortschritte der Krebsforsch Prog dans les Rech sur le cancer. 2010;182:73–83.
  23. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours - 8th edition. *Union Int Cancer Control*. 2017;241.
  24. Siewert JR, Stein HJ, Feith M. Adenocarcinoma of the esophago-gastric junction. *Scand J Surg*. 2006;95(4):260–9.
  25. Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e.V. (DGVS). S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus. Kurzversion 3.1 Juni 2022. Available from: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-023OLk\\_S3\\_Plattenepithel\\_Adenokarzinom\\_Oesophagus\\_2022-07.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-023OLk_S3_Plattenepithel_Adenokarzinom_Oesophagus_2022-07.pdf) [cited 2023 Apr 17].
  26. Yibulayin W, Abulizi S, Lv H, Sun W. Minimally invasive oesophagectomy versus open esophagectomy for resectable esophageal cancer: a meta-analysis. *World J Surg Oncol*. 2016;14(1):304.
  27. Holscher AH, Fetzner UK. Multimodale Therapie mit kurativem Ansatz

- [Internet]. Vol. 28, Visceral Medicine. 2012 [cited 2019 Aug 3]. p. 113–20.  
Available from: <http://www.karger.com/DOI/10.1159/000338283>
28. Findlay L, Yao C, Bennett DH, Byrom R, Davies N. Non-inferiority of minimally invasive oesophagectomy: an 8-year retrospective case series. *Surg Endosc.* 2017 Sep;31(9):3681–9.
  29. Zhou C, Zhang L, Wang H, Ma X, Shi B, Chen W, et al. Superiority of Minimally Invasive Oesophagectomy in Reducing In-Hospital Mortality of Patients with Resectable Oesophageal Cancer: A Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015;10(7):e0132889.
  30. Glatz T, Marjanovic G, Kulemann B, Sick O, Hopt UT, Hoeppe J. Hybrid minimally invasive esophagectomy vs. open esophagectomy: a matched case analysis in 120 patients. *Langenbeck's Arch Surg.* 2017 Mar;402(2):323–31.
  31. Conroy T, Galais MP, Raoul JL, Bouché O, Gourgou-Bourgade S, Douillard JY, et al. Definitive chemoradiotherapy with FOLFOX versus fluorouracil and cisplatin in patients with oesophageal cancer (PRODIGE5/ACCORD17): Final results of a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(3):305–14.
  32. van Hagen P, Hulshof MCCM, van Lanschot JJB, Steyerberg EW, Henegouwen MI van B, Wijnhoven BPL, et al. Preoperative Chemoradiotherapy for Esophageal or Junctional Cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(22):2074–84.
  33. Herskovic A, Martz K, Al-Sarraf M, Leichman L, Brindle J, Vaitkevicius V, et al. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med.* 1992;326:1593–8.
  34. Al-Batran S-E, Hartmann JT, Probst S, Schmalenberg H, Hollerbach S, Hofheinz R, et al. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol.* 2008 Mar;26(9):1435–42.
  35. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJH, Nicolson M, et al. Perioperative Chemotherapy versus Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Cancer. *N Engl J Med.* 2006;355(1):11–20.
  36. Lutz MP, Zalberg JR, Ducreux M, Ajani JA, Allum W, Aust D, et al. Highlights of the EORTC St. Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of gastric, gastroesophageal and oesophageal cancer - differential treatment strategies for subtypes of early gastroesophageal cancer. *Eur J Cancer.* 2012 Nov;48(16):2941–53.
  37. Louvet C, Andre T, Tigaud JM, Gamelin E, Douillard JY, Brunet R, et al. Phase II Study of Oxaliplatin, Fluorouracil, and Folinic Acid in Locally Advanced or Metastatic Gastric Cancer Patients. *J Clin Oncol.* 2002;20(23):4543–8.
  38. Al-Batran SE, Atmaca A, Hegewisch-Becker S, Jaeger D, Hahnfeld S, Rummel

- MJ, et al. Phase II trial of biweekly infusional fluorouracil, folinic acid, and oxaliplatin in patients with advanced gastric cancer. *J Clin Oncol*. 2004;22(4):658–63.
39. De Vita F, Orditura M, Matano E, Bianco R, Carlomagno C, Infusino S, et al. A phase II study of biweekly oxaliplatin plus infusional 5-fluorouracil and folinic acid (FOLFOX-4) as first-line treatment of advanced gastric cancer patients. *Br J Cancer*. 2005 May;92(9):1644–9.
  40. Lordick F, Lorenzen S, Stollfuss J, Vehling-Kaiser U, Kullmann F, Hentrich M, et al. Phase II study of weekly oxaliplatin plus infusional fluorouracil and folinic acid (FUFOX regimen) as first-line treatment in metastatic gastric cancer. *Br J Cancer*. 2005;93(2):190–4.
  41. Zaniboni A, Meriggi F. The emerging role of oxaliplatin in the treatment of gastric cancer. *J Chemother*. 2005;17(6):656–62.
  42. Kim DY, Kim JH, Lee S-H, Kim TY, Heo DS, Bang Y-J, et al. Phase II study of oxaliplatin, 5-fluorouracil and leucovorin in previously platinum-treated patients with advanced gastric cancer. *Ann Oncol*. 2003;14(3):383–7.
  43. Al-Batran S-E, Kerber A, Atmaca A, Dechow C, Reitsamer E, Schmidt S, et al. Mitomycin C, 5-fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin as a salvage therapy for patients with cisplatin-resistant advanced gastric cancer: a phase I dose escalation trial. [Internet]. Vol. 30, *Onkologie*. 2007 [cited 2019 Aug 3]. p. 29–34. Available from: <https://www.karger.com/Article/Abstract/97768>
  44. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M, Boni C, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol*. 2006;24(31):4991–7.
  45. Ajani JA, D’Amico TA, Bentrem DJ, Chao J, Corvera C, Das P, et al. Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers, Version 2.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019 Jul;17(7):855–83.
  46. Shapiro J, van Lanschot JJB, Hulshof MCCM, van Hagen P, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BPL, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): Long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(9):1090–8.
  47. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373–83.
  48. Quan H, Li B, Couris CM, Fushimi K, Graham P, Hider P, et al. Updating and validating the charlson comorbidity index and score for risk adjustment in hospital discharge abstracts using data from 6 countries. *Am J Epidemiol*.

- 2011;173(6):676–82.
49. 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.
  50. Hiess M, Ponholzer A, Lamche M, Schramek P, Seitz C. Die Komplikationsklassifikation nach Clavien-Dindo am Beispiel der radikalen Prostatektomie. *Wiener Medizinische Wochenschrift* [Internet]. 2014;164(15):297–301. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10354-014-0264-2>
  51. Stein HJ, Lordick F, Siewert JR. Ösophaguskarzinom: Chirurgische und multimodale therapie. *Chir Gastroenterol Interdiszip.* 2004;20(1):13–20.
  52. Hulscher JB, van Sandick JW, de Boer AG, Wijnhoven BP, Tijssen JG, Fockens P, et al. Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the esophagus. *N Engl J Med.* 2002;347(21):1662-9.
  53. Ychou M, Boige V, Pignon JP, Conroy T, Bouché O, Lebreton G, 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.
  54. Homann N, Pauligk C, Luley K, Werner Kraus T, Bruch HP, Atmaca A, et al. Pathological complete remission in patients with oesophagogastric cancer receiving preoperative 5-fluorouracil, oxaliplatin and docetaxel. *Int J Cancer.* 2012;130(7):1706–13.
  55. Lorenzen S, Pauligk C, Homann N, Schmalenberg H, Jäger E, Al-Batran S-E. Feasibility of perioperative chemotherapy with infusional 5-FU, leucovorin, and oxaliplatin with (FLOT) or without (FLO) docetaxel in elderly patients with locally advanced esophagogastric cancer. *Br J Cancer.* 2013;108(3):519–26.
  56. Stahl M, Walz MK, Stuschke M, Lehmann N, Meyer H-JJ, Riera-Knorrenschild J, et al. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol.* 2009;27(6):851–6.
  57. Burmeister BH, Thomas JM, Burmeister EA, Walpole ET, Harvey JA, Thomson DB, et al. Is concurrent radiation therapy required in patients receiving preoperative chemotherapy for adenocarcinoma of the oesophagus? A randomised phase II trial. *Eur J Cancer.* 2011;47(3):354–60.
  58. Al-Batran S-E, Homann N, Pauligk C, Goetze TO, Meiler J, Kasper S, 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 ra. *Lancet (London, England).* 2019

May;393(10184):1948–57.

59. Liu J, Xue L, Zhen F, Luo J. Efficacy and safety of chemoradiation therapy compared with chemotherapy for esophageal carcinoma: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Nov;96(47):e8929.
60. Petrelli F, Ghidini M, Barni S, Sgroi G, Passalacqua R, Tomasello G. Neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy for gastroesophageal junction adenocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Gastric Cancer*. 2019 Mar;22(2):245–54.
61. Leong T, Smithers BM, Michael M, Gebiski V, Boussioutas A, Miller D, et al. TOPGEAR: a randomised phase III trial of perioperative ECF chemotherapy versus preoperative chemoradiation plus perioperative ECF chemotherapy for resectable gastric cancer (an international, intergroup trial of the AGITG/TROG/EORTC/NCIC CTG). *BMC Cancer*. 2015 Jul;15:532.
62. Hoepfner J, Lordick F, Brunner T, Glatz T, Bronsert P, Röthling N, et al. ESOPEC: Prospective randomized controlled multicenter phase III trial comparing perioperative chemotherapy (FLOT protocol) to neoadjuvant chemoradiation (CROSS protocol) in patients with adenocarcinoma of the esophagus (NCT02509286). *BMC Cancer*. 2016;16(1):503.
63. Reynolds J V, Preston SR, O’Neill B, Baeksgaard L, Griffin SM, Mariette C, et al. ICORG 10-14: NEOadjuvant trial in Adenocarcinoma of the oEsophagus and oesophagoGastric junction International Study (Neo-AEGIS). *BMC Cancer*. 2017 Jun;17(1):401.
64. Low DE, Kuppusamy MK, Alderson D, Ceconello I, Chang AC, Darling G, et al. Benchmarking Complications Associated with Esophagectomy. *Ann Surg*. 2019 Feb;269(2):291–8.
65. Low DE, Alderson D, Ceconello I, Chang AC, Darling GE, D’Journo XB, et al. International Consensus on Standardization of Data Collection for Complications Associated With Esophagectomy: Esophagectomy Complications Consensus Group (ECCG). *Ann Surg*. 2015 Aug;262(2):286–94.
66. Plum PS, Hölscher AH, Pacheco Godoy K, Schmidt H, Berth F, Chon SH, et al. Prognosis of patients with superficial T1 esophageal cancer who underwent endoscopic resection before esophagectomy—A propensity score-matched comparison. *Surg Endosc*. 2018 Sep 1;32(9):3972–80.
67. Hölscher AH, Bollschweiler E, Schröder W, Metzger R, Gutschow C, Drebber U. Prognostic impact of upper, middle, and lower third mucosal or submucosal infiltration in early esophageal cancer. In: *Annals of Surgery*. 2011. p. 802–7.
68. ROSENBAUM PR, RUBIN DB. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika* [Internet]. 1983 Apr 1;70(1):41–55. Available from: <https://doi.org/10.1093/biomet/70.1.41>

69. Brookhart MA, Schneeweiss S, Rothman KJ, Glynn RJ, Avorn J, Stürmer T. Variable selection for propensity score models. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2006/04/19. 2006 Jun 15;163(12):1149–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16624967>
70. Austin PC. The Relative Ability of Different Propensity Score Methods to Balance Measured Covariates Between Treated and Untreated Subjects in Observational Studies. *Med Decis Mak* [Internet]. 2009 Aug 14;29(6):661–77. Available from: <https://doi.org/10.1177/0272989X09341755>
71. Austin PC. Type I error rates, coverage of confidence intervals, and variance estimation in propensity-score matched analyses. *Int J Biostat* [Internet]. 2009 Apr 14;5(1):13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20949126>
72. Plum PS, Damanakis A, Buschmann L, Ernst A, Datta RR, Schiffmann LM, et al. Short-term outcome of Ivor Lewis esophagectomy following neoadjuvant chemoradiation versus perioperative chemotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction: a propensity score-matched analysis. *J Cancer Res Clin Oncol* [Internet]. 2021;(0123456789). Available from: <https://doi.org/10.1007/s00432-021-03720-5>  
<https://link.springer.com/10.1007/s00432-021-03720-5>
73. Schneider PM, Baldus SE, Metzger R, Kocher M, Bongartz R, Bollschweiler E, et al. Histomorphologic tumor regression and lymph node metastases determine prognosis following neoadjuvant radiochemotherapy for esophageal cancer: implications for response classification. *Ann Surg*. 2005 Nov;242(5):684–92.
74. Siewert, Stein, Fink. Multimodality Therapy for Esophageal Cancer. *Oncologist*. 1996;1(4):210–8.
75. Goense L, van der Sluis PC, van Rossum PSN, van der Horst S, Meijer GJ, Haj Mohammad N, et al. Perioperative chemotherapy versus neoadjuvant chemoradiotherapy for esophageal or GEJ adenocarcinoma: A propensity score-matched analysis comparing toxicity, pathologic outcome, and survival. *J Surg Oncol*. 2017 Jun;115(7):812–20.
76. Favi F, Bollschweiler E, Berlth F, Plum P, Hescheler DA, Alakus H, et al. Neoadjuvant chemotherapy or chemoradiation for patients with advanced adenocarcinoma of the oesophagus? A propensity score-matched study. *Eur J Surg Oncol*. 2017 Aug;43(8):1572–80.
77. Markar SR, Noordman BJ, Mackenzie H, Findlay JM, Boshier PR, Ni M, et al. Multimodality treatment for esophageal adenocarcinoma: Multi-center propensity-score matched study. *Ann Oncol*. 2017 Mar 1;28(3):519–27.
78. Talsma AK, Shapiro J, Looman CWN, Van Hagen P, Steyerberg EW, Van Der Gaast A, et al. Lymph node retrieval during esophagectomy with and without neoadjuvant chemoradiotherapy : Prognostic and therapeutic impact on survival. In: *Annals of Surgery*. Lippincott Williams and Wilkins; 2014. p. 786–93.

79. van den Ende T, Hulshof MCCM, van Berge Henegouwen MI, van Oijen MGH, van Laarhoven HWM. Gastro-oesophageal junction: to FLOT or to CROSS? Vol. 59, *Acta Oncologica*. Taylor and Francis Ltd; 2020. p. 233–6.
80. Al-Batran SE, Hofheinz RD, Pauligk C, Kopp HG, Haag GM, Luley KB, et al. Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4-AIO): results from the phase 2 part of a multicentre, open-label, randomised phase 2/3 trial. *Lancet Oncol*. 2016 Dec 1;17(12):1697–708.
81. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, Goetze TO, Meiler J, Kasper S, 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 May 11;393(10184):1948–57.
82. Koch OO, Weitzendorfer M, Varga M, Tschoner A, Partl R, Perathoner A, et al. Perioperative chemotherapy versus neoadjuvant chemoradiation for patients with adenocarcinoma of the distal esophagus in Austria: a retrospective analysis. *World J Surg Oncol*. 2019 Aug;17(1):146.
83. Anderegg MCJ, van der Sluis PC, Ruurda JP, Gisbertz SS, Hulshof MCCM, van Vulpen M, et al. Preoperative Chemoradiotherapy Versus Perioperative Chemotherapy for Patients With Resectable Esophageal or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2017 Aug 1;24(8):2282–90.
84. Klevebro F, Alexandersson von Döbeln G, Wang N, Johnsen G, Jacobsen A-B, Friesland S, et al. A randomized clinical trial of neoadjuvant chemotherapy versus neoadjuvant chemoradiotherapy for cancer of the oesophagus or gastro-oesophageal junction. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2016 Apr;27(4):660–7.
85. Swisher SG, Hofstetter W, Komaki R, Correa AM, Erasmus J, Lee JH, et al. Improved long-term outcome with chemoradiotherapy strategies in esophageal cancer. *Ann Thorac Surg*. 2010 Sep;90(3):892–9.
86. Nusrath S, Thammineedi SR, Vijaya Narsimha Raju K V, Patnaik SC, Pawar S, Santa A, et al. Short-term Outcomes in Patients with Carcinoma of the Esophagus and Gastroesophageal Junction Receiving Neoadjuvant Chemotherapy or Chemoradiation before Surgery. A Prospective Study. *Rambam Maimonides Med J*. 2019 Jan;10(1).
87. Visser E, Edholm D, Smithers BM, Thomson IG, Burmeister BH, Walpole ET, et al. Neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for adenocarcinoma of the esophagus. *J Surg Oncol*. 2018 Jun;117(8):1687–96.

88. Morita M, Nakanoko T, Fujinaka Y, Kubo N, Yamashita N, Yoshinaga K, et al. In-hospital mortality after a surgical resection for esophageal cancer: analyses of the associated factors and historical changes. *Ann Surg Oncol*. 2011 Jun;18(6):1757–65.
89. Jones CE, Watson TJ. Anastomotic Leakage Following Esophagectomy. *Thorac Surg Clin*. 2015 Nov;25(4):449–59.
90. Shridhar R, Takahashi C, Huston J, Doepker MP, Meredith KL. Anastomotic leak and neoadjuvant chemoradiotherapy in esophageal cancer. *J Gastrointest Oncol*. 2018 Oct;9(5):894–902.
91. Hölscher A, Fetzner U, Bludau M, Leers J. Komplikationen und Komplikationsmanagement in der Ösophaguschirurgie. *Zentralbl Chir*. 2011 Jun 16;136(03):213–23.
92. Vande Walle C, Ceelen WP, Boterberg T, Vande Putte D, Van Nieuwenhove Y, Varin O, et al. Anastomotic complications after Ivor Lewis esophagectomy in patients treated with neoadjuvant chemoradiation are related to radiation dose to the gastric fundus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;82(3).
93. Manghelli JL, Ceppa DKP, Greenberg JW, Blitzer D, Hicks A, Rieger KM, et al. Management of anastomotic leaks following esophagectomy: When to intervene? *J Thorac Dis*. 2019;11(1):131–7.
94. Li B, Zhang J-H, Wang C, Song T-N, Wang Z-Q, Gou Y-J, et al. Delayed Gastric Emptying After Esophagectomy for Malignancy. *J Laparoendosc Adv Surg Tech*. 2014;24(5):306–11.
95. Akkerman RDL, Haverkamp L, van Hillegersberg R, Ruurda JP. Surgical techniques to prevent delayed gastric emptying after esophagectomy with gastric interposition: a systematic review. *Ann Thorac Surg*. 2014 Oct;98(4):1512–9.
96. Maus MKH, Leers J, Herbold T, Bludau M, Chon SH, Kleinert R, et al. Gastric Outlet Obstruction After Esophagectomy: Retrospective Analysis of the Effectiveness and Safety of Postoperative Endoscopic Pyloric Dilatation. *World J Surg*. 2016 Oct 1;40(10):2405–11.
97. Zhang R, Zhang L. Management of delayed gastric conduit emptying after esophagectomy. Vol. 11, *Journal of Thoracic Disease*. AME Publishing Company; 2019. p. 302–7.
98. Yang HC, Choi JH, Kim MS, Lee JM. Delayed gastric emptying after esophagectomy: Management and prevention. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg*. 2020 Aug 1;53(4):226–32.
99. Sung EZ, Arasaradnam RP, Jarvie EM, James S, Goodyear SJ, Borman RA, et al. Effects of neo-adjuvant chemotherapy for oesophago-gastric cancer on neuromuscular gastric function. *Mol Biol Rep*. 2012;39(12):9989–94.

## 7. Anhang

### 7.1. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1 Flow-chart des Patientenkollektives und des Matchings (72) .....	25
Abb. 2 Prozentuale Aufteilung der ASA-Grade des Gesamtpatientenkollektives .....	27
Abb. 3 Prozentuale Verteilung postoperativer Komplikationen nach Clavien-Dindo-Klassifikation .....	28
Abb. 4 Postoperative Komplikationen nach Clavien-Dindo-Klassifikation beider Kohorten .....	29
Abb. 5 Postoperative Komplikationen beider Kohorten .....	29
Abb. 6 Kaplan-Meier Überlebenskurve der 1-Jahres-Mortalität bei Patienten mit einer neoadjuvanten Radiochemotherapie(nCRT) versus einer perioperativen Chemotherapie (pCT) (72) .....	30

### 7.2. Tabellenverzeichnis

Tab. 1 UICC-TNM 8-Klassifikation 2017 (23) .....	14
Tab. 2 UICC-Stadien nach TNM-Klassifikation (23) .....	14
Tab. 3 Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs (AEG) n. Siewert (24) ...	15
Tab. 4 Die modifizierte Klassifikation nach Clavien-Dindo (50) .....	18
Tab. 5 Histopathologische Datenanalyse beider Kohorten (72) .....	26
Tab. 6 Datenanalyse der postoperativen Komplikationen beider Kohorten (Univariate bedingte logistische Regression mit der Behandlung als abhängige Variable) (72) .....	32
Tab. 7 Multivariable Analyse mittels logistischer Regression und des Pylorospasmus als abhängige Variable (72) .....	32
Tab. 8 Balance der Matching-Variablen vor und nach PS-Matching .....	51

### 7.3. Balance der Matching-Variablen vor und nach PS-Matching

#### Summary of balance for **all data**:

	Means FLOT	Means CROSS	SD CROSS	Std. Mean Diff.	eCDF Med	eCDF Mean	eCDF Max
distance	0.2432	0.2166	0.0651	0.3417	0.0934	0.0954	0.1801
Gender: woman	0.1134	0.1386	0.3461	-0.0792	0.0126	0.0126	0.0252
Gender: man	0.8866	0.8614	0.3461	0.0792	0.0126	0.0126	0.0252
BMI	27.5775	25.8776	4.3316	0.3532	0.0907	0.0890	0.1697
Age	61.9674	61.9311	9.6754	0.0033	0.0177	0.0221	0.0698
Charleson_Index	3.9175	3.8643	1.1587	0.0445	0.0059	0.0105	0.0389
ASAScore	2.4433	2.3628	0.5817	0.1353	0.0059	0.0226	0.0937

#### Summary of balance for **matched data**:

	Means FLOT	Means CROSS	SD CROSS	Std. Mean Diff.	eCDF Med	eCDF Mean	eCDF Max
distance	0.2432	0.2425	0.0754	0.0092	0.0103	0.0081	0.0309
Gender: woman	0.1134	0.1340	0.3424	-0.0647	0.0103	0.0103	0.0206
Gender: man	0.8866	0.8660	0.3424	0.0647	0.0103	0.0103	0.0206
BMI	27.5775	27.5810	4.4952	-0.0007	0.0206	0.0247	0.0722
Age	61.9674	62.2062	8.7117	-0.0220	0.0309	0.0329	0.0928
Charleson_Index	3.9175	3.9691	1.1315	-0.0431	0.0103	0.0162	0.0515
ASAScore	2.4433	2.4330	0.5757	0.0173	0.0103	0.0103	0.0206

#### Percent Balance Improvement:

	Std. Mean Diff.	eCDF Med	eCDF Mean	eCDF Max
distance	97.3094	88.9648	91.4760	82.8267
Genderwoman	18.3133	18.3133	18.3133	18.3133
Genderman	18.3133	18.3133	18.3133	18.3133
BMI	99.7898	77.2788	72.2208	57.4731
Age	-558.9321	-75.0430	-48.8215	-32.9412
Charleson_Index	3.1429	-74.7423	-54.8588	-32.6291
ASAScore	87.1882	-74.7423	54.2880	77.9870

#### Sample Sizes:

	CROSS	FLOT
All	339	97
Matched	97	97
Unmatched	242	0

Tab. 8 Balance der Matching-Variablen vor und nach PS-Matching

## 8. Vorabveröffentlichung von Ergebnissen

Patrick Sven Plum, Alexander Damanakis, Lisa Buschmann, Angela Ernst, Rabi Raj Datta, Lars Mortimer Schiffmann, Thomas Zander, Hans Fuchs, Seung-Hun Chon, Hakan Alakus, Wolfgang Schröder, Arnulf Heinrich Hölscher, Christiane Josephine Bruns, Marc Bludau. Short-term outcome of Ivor Lewis esophagectomy following neoadjuvant chemoradiation versus perioperative chemotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction: a propensity score-matched analysis. *J Cancer Res Clin Oncol*; Published: 05 July 2021.