

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

**Ist die robotisch-assistierte minimalinvasive
Ösophagektomie der Hybrid-Ösophagektomie
überlegen? Ein Vergleich der frühpostoperativen
Ergebnisse nach Propensity Score Matching.**

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

vorgelegt von
Paula Grisar
aus Bremen

promoviert am 18. November 2024

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln
Druckjahr 2024

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink
1. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. H. F. Fuchs
2. Gutachter: Privatdozent Dr. med. J. O. Herden

Erklärung

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

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

Frau Dr. Dolores Thea Müller.

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

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

Der dieser Arbeit zugrunde liegende Datensatz wurde ohne meine Mitarbeit in der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, und Tumorchirurgie der Universität zu Köln von Frau Dr. Dolores Thea Müller erhoben und mir zur weiteren Verarbeitung zur Verfügung gestellt. Es erfolgte eine prospektive Erhebung von Patientendaten und eine retrospektive Auswertung nach Propensity Score Matching. Hierfür wurden die Computerprogramme Python 3.9 und Visual Studio Code (Version 1.59) zur Hilfe genommen. Die Ergebnisse wurden bereits am 03.05.2022 in Surgical Endoscopy mit dem englischen Titel „Robot-assisted minimally invasive esophagectomy (RAMIE) vs. Hybrid minimally invasive esophagectomy: propensity score matched short-term outcome analysis of a European high volume center“ vorabveröffentlicht. Zur gleichen Zeit wurden die Ergebnisse von mir in dieser Dissertationsschrift niedergeschrieben. Dies erfolgte allein und ohne Hilfe Dritter.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

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

Kelkheim, den 15.06.2024

Unterschrift:.....

Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. Fuchs für seine Unterstützung bei der Umsetzung dieser Arbeit. Er und sein gesamtes Team der Universität Köln haben mir zu jeder Zeit helfend zur Seite gestanden. Für diese uneingeschränkte Unterstützung bin ich sehr dankbar.

Ohne die Hilfe meiner Familie wäre die Durchführung dieser Arbeit als berufstätige Mutter von zwei Kindern nicht möglich gewesen. Deshalb gilt mein besonderer Dank meinem Partner Benjamin. Da er mir nicht nur zu jeder Zeit mit Rat und Tat zur Seite stand, sondern mich auch immer wieder zum Weitermachen motivierte, konnte ich diese Arbeit überhaupt zu Ende führen.

Zuletzt möchte ich meiner Mutter danken. Sie machte mir deutlich, wie wichtig Ausdauer ist, auch wenn sie unbequem und anstrengend sein kann. Mit ihren Worten war sie ein großer Antrieb, diese Arbeit zu vollenden.

Für Jonah und Mathilda

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	7
1. ZUSAMMENFASSUNG	8
2. EINLEITUNG	9
2.1. Epidemiologie des Ösophaguskarzinoms	9
2.1.1. Ätiologie und Pathogenese des Ösophaguskarzinoms	10
2.1.2. Diagnostik des Ösophaguskarzinoms	11
2.2. Therapie des Ösophaguskarzinoms	12
2.2.1. Chirurgische Therapie	12
2.2.2. Peri- und postoperatives Management	18
2.2.3. Neoadjuvante und adjuvante Therapie	19
2.3. Fragestellungen und Ziel der Arbeit	20
3. MATERIAL UND METHODEN	22
3.1. Methodik	22
3.2. Operationstechnik	22
3.3. Studienendpunkte	22
3.4. Statistische Analyse	23
4. ERGEBNISSE	24
4.1. Präoperative Risikofaktoren	25
4.2. Postoperative Komplikationen / Patientenoutcome	26
5. DISKUSSION	29
6. LITERATURVERZEICHNIS	32
7. ANHANG	39
7.1. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	39

Abkürzungsverzeichnis

IL-E	Ivor-Lewis Ösophagektomie
GERD	Gastroesophageal Reflux Disease
ÖGD	Ösophagogastroduodenoskopie
PET-CT	Positronenemissionstomographie
HE	Hybrid-Ösophagektomie
RAMIE	Robotisch-assistierte minimalinvasive Ösophagektomie
AEG	Adenokarzinom des ösophagogastralen Übergangs
ABB	Abbildung
ERAS	Enhanced Recovery After Surgery
PEEP	Post end-expiratory pressure
DGCE	Delayed gastric conduit emptying
ECCG	Esophagectomy Complications Consensus Group
FLOT	5-Flururacil, Folinsäure, Oxaliplatin, Docetaxel
USA	United States of America
BMI	Body Mass Index
PSM	Propensity-Score Matching
KHK	Koronare Herzkrankheit
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
FEV1	Forciertes expiratorisches Volumen
VC	Vitalkapazität
ITS	Intensivstation
CD	Clavien-Dindo Klassifikation
CROSS	Chemoradiotherapy for Oesophageal cancer followed by Surgery Study
ASA	American Society of Anesthesiologist
ECOG	Eastern Co-Operative Group

1. Zusammenfassung

Mit einer steigenden weltweiten Inzidenz gewinnen das Ösophaguskarzinom und seine chirurgische Therapie an Relevanz im klinischen Alltag. Neben der Radio- und der Chemotherapie gehört die chirurgische Therapie zum Goldstandard des kurativen Therapieansatzes. Die transthorakale Ösophagektomie ist ein anspruchsvoller chirurgischer Eingriff mit hohen Morbiditätsraten und einer signifikanten Mortalität. In den vergangenen Jahren gelang es durch die Weiterentwicklung zunächst zur Hybrid-Ösophagektomie (HE), im Verlauf zur minimalinvasiven Ösophagektomie und zuletzt zur robotisch-assistierten minimalinvasiven Ösophagektomie (RAMIE), das chirurgische Trauma der Eingriffe deutlich zu verringern und damit ein besseres Patientenoutcome zu erzielen.

Ziel der vorliegenden Studie ist es, die frühpostoperativen Ergebnisse von Patienten zu vergleichen, die an der Universität Köln entweder eine HE oder eine RAMIE erhielten. Dazu wurden Daten von insgesamt 611 Patienten ausgewertet, die sich zwischen Mai 2016 und Mai 2021 einer Ivor-Lewis Ösophagektomie unterzogen. Die Patientendaten wurden retrospektiv analysiert und einem Propensity-Score Matching unterzogen.

Es zeigte sich in der Studie, dass sowohl die Hybrid-Ösophagektomie, als auch die robotisch-assistierte minimalinvasive Ösophagektomie durchführbare und sichere Verfahren sind. Im Vergleich konnte ein komplikationsloser postoperativer Verlauf (erfasst nach Clavien-Dindo, entsprechend Clavien-Dindo 0) und ein kürzerer Aufenthalt auf der Intensivstation häufiger nach RAMIE festgestellt werden. Darüber hinaus wiesen beide Operationsverfahren vergleichbare und sehr gute Ergebnisse bezüglich der R0-Resektionsrate und der Menge an resezierten Lymphnoten auf. Diese Arbeit soll zum weiteren wissenschaftlichen Diskurs um die Durchführbarkeit und Sicherheit von RAMIE und HE beitragen.

2. Einleitung

Das Ösophaguskarzinom ist eine weit verbreitete Tumorerkrankung. Sie geht mit einer hohen Mortalität einher und zeigt auch in der westlichen Welt eine steigende Inzidenz (1). Aktuell werden weltweit circa 400.000 neue Fälle jährlich gezählt (2). Das Ösophaguskarzinom ist die sechsthäufigste Ursache bei Todesfällen durch Krebserkrankungen (3). Dies zeigt die besondere Relevanz des Krankheitsbildes und die damit einhergehende Notwendigkeit zur stetigen Anpassung und Verbesserung von Diagnostik- und Therapie.

Die aktuelle Therapie der Wahl bei funktionell und onkologisch operablen Tumoren stellt die Resektion des Ösophagus (Ösophagektomie) und dem dazugehörigen Lymphabflussgebiet mit anschließendem Magenhochzug dar. Goldstandard in der chirurgischen Therapie des Ösophaguskarzinoms ist vor allem in der westlichen Welt gegenwärtig die transthorakale Ivor-Lewis Ösophagektomie (IL-OE) mit Magenhochzug und der Anlage einer hohen intrathorakalen ösophagogastralen Anastomose (4, 5). Bei einem Großteil der Patienten liegt ein lokal fortgeschrittenes Tumorleiden vor, weshalb eine neoadjuvante Behandlung in Form einer Radiochemotherapie oder einer alleinigen Chemotherapie indiziert ist. Im Falle einer Chemotherapie, wird diese postoperativ komplettiert (6, 7).

Insgesamt handelt es sich bei der transthorakalen Ösophagektomie um einen hochkomplexen und anspruchsvollen Eingriff mit Morbiditätsraten über 60 % und einer nicht unerheblichen Mortalität von bis zu 5 %, auch in spezialisierten Zentren (8). Durch Forschung und Entwicklung der jüngeren Vergangenheit und dem damit verbundenen Fortschritt in den technischen Möglichkeiten zeigen sich zunehmend bessere postoperative Resultate. Zum einen zeigen Studien, dass die Versorgung von Patienten in großen Zentren mit hohen Fallzahlen und damit einhergehender Erfahrung des versorgenden Personals einen positiven Einfluss auf die postoperative Morbidität der Patienten hat (9-11). Zum anderen hat auch die stetige Weiterentwicklung neuer Technologien und damit auch des chirurgischen Procederes einen positiven Einfluss auf das Outcome der Patienten (12).

2.1. Epidemiologie des Ösophaguskarzinoms

War das Ösophaguskarzinom früher eine Erkrankung, die vor allem in Asien weit verbreitet war, so ist es mittlerweile auch in Mittel- und Westeuropa eine prävalente Tumorerkrankung mit deutlich steigender Inzidenz (1, 13). Die häufigsten Formen sind das Adeno- und das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, sowie das Adenokarzinom des ösophagogastralen Übergangs. Weltweit gibt es deutliche Unterschiede in der Inzidenz der beiden Tumorentitäten. In Asien stellt das Plattenepithelkarzinom mit einer Inzidenz von bis zu 13,6/100 000 bei

Männern und 4,3/100 000 bei Frauen die deutlich häufigere Tumorform dar (14, 15). Eine Auswertung von globalen Daten zur Tumorerkrankungen des Ösophagus im Jahr 2012 zeigte, dass nahezu 80% aller weltweiten Fälle des Plattenepithelkarzinoms in Zentral- und Südostasien auftraten (14). Im Gegensatz dazu ist die Inzidenz des Adenokarzinoms vor allem in Westeuropa, Nordamerika und Ozeanien hoch. Die Inzidenzen betragen hier bis 7,2/100 000 bei Männern und 2,5/100 000 bei Frauen (14). Bis vor einiger Zeit war auch in der westlichen Welt das Plattenepithelkarzinom die deutlich häufiger auftretende Form. In den 1970er Jahren war die Inzidenz noch bis zu viermal höher als beim Adenokarzinom (16). In den letzten Jahrzehnten kam es jedoch zu einer signifikanten Veränderung des Verhältnisses und einer deutlichen Inzidenzsteigerung des Adenokarzinoms, wie sie bei keiner anderen malignen Erkrankung zu finden ist (17). Wie es zu diesem deutlichen Anstieg der Erkrankungshäufigkeit vor allem in der westlichen Bevölkerung um über 20% kommt ist nicht abschließend geklärt und bleibt Gegenstand der Forschung. Ein Zusammenhang zwischen dem „westlichen“ Lebenswandel sowie der Ernährung gilt als nahezu sicher (18, 19).

Aktuell erkranken in Deutschland jährlich circa 7000 Menschen an einem Ösophaguskarzinom. Damit ist es bei Männern die dreizehnhäufigste Krebserkrankung (2,1% aller Krebserkrankungen), bei Frauen steht es an 22. Stelle aller Krebserkrankungen (0,7% aller Krebserkrankungen). Insgesamt sind Männer circa drei- bis viermal häufiger betroffen als Frauen. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei Männern bei 67, bei Frauen bei 71 Jahren (20).

Beim Ösophaguskarzinom handelt es sich um eine aggressive Tumorerkrankung mit einer hohen Mortalität. Obwohl sich die Therapiekonzepte stetig weiterentwickeln und verbessern, wird die Fünf-Jahres-Überlebensrate je nach Literatur immer noch mit 15 – 55 % angegeben (21-23). Bei neoadjuvant vorbehandelten Patienten mit einem kompletten histopathologischen Response kann diese bis fast auf 80 % gesteigert werden (24) .

2.1.1. Ätiologie und Pathogenese des Ösophaguskarzinoms

Bei der Entstehung von Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus scheinen exogene Noxen eine große Rolle zu spielen. Vor allem der gleichzeitige Verzehr von Zigaretten und Alkohol führte in einer Studie zu einer 10 bis 23,9-fachen Erhöhung des Risikos für eine Erkrankung mit einem Plattenepithelkarzinom (25). Ein weiterer signifikanter Risikofaktor ist eine Bestrahlung im Hals-Thorax-Bereich (26, 27).

Gesicherte Risikofaktoren für die Entstehung eines Adenokarzinoms des Ösophagus sind Adipositas, Nikotinkonsum, weiße Hautfarbe, männliches Geschlecht sowie die gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD). Zeitlich korreliert die Zunahme der Inzidenz des

Risikofaktors GERD mit der ansteigenden Inzidenz des Adenokarzinoms des Ösophagus, jedoch ist ein reeller Zusammenhang durch ausreichend belastbare Daten noch nicht klar hergestellt (28, 29).

Bei bis zu 15% aller Patienten mit einer GERD kann ein Barrett-Ösophagus entstehen (30, 31). Die stetige Belastung des distalen Ösophagus mit saurem Refluat kann zu einer Metaplasie des Plattenepithels zu einem Zylinderepithel und damit zur präneoplastischen Barrett-Mukosa führen (32). Diese ist als Präkanzerose zu verstehen, da sie mit einem bis zu 40-fach erhöhten Risiko für die Entstehung eines Adenokarzinoms einhergeht (33, 34). Aus der Barrett-Mukosa kann sich dann über low- und high-grade Dysplasien ein invasives Adenokarzinom entwickeln. Der Zeitraum, in welchem diese Veränderungen auftreten, ist nicht abschließend geklärt und bleibt Gegenstand aktueller Forschung (35, 36).

2.1.2. Diagnostik des Ösophaguskarzinoms

Eine akkurate Diagnostik des Ösophaguskarzinoms ist essentiell für die Entscheidung über Therapie und Prozedere. Grundsätzlich sind eine ausführliche Anamnese und die körperliche Untersuchung Grundstein jeder Diagnosestellung. Das Ösophaguskarzinom zeigt sich in der Frühphase häufig symptomlos oder zumindest symptomarm. Beschwerden treten bei Patienten nicht selten erst bei lokaler Fortschreitung des Tumors auf. Das Leitsymptom Dysphagie beispielsweise tritt häufig erst bei höhergradiger Verlegung des Ösophaguslumens auf. Des Weiteren berichten Patienten häufig über Übelkeit und Erbrechen, Inappetenz, Sättigungsgefühl und thorakale Schmerzen. Kommt es durch das Karzinom zu gastrointestinalen Blutungen kann eine Anämie auftreten. Bei Auftreten eines oder mehrerer dieser Symptome, womöglich auch in Kombination mit B-Symptomatik (Gewichtsverlust, Nachtschweiß, Fieber) ist eine frühzeitige Primärdiagnostik in Form einer Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) indiziert. Sie zeigt die höchste Sensitivität und Spezifität zur Diagnosestellung von Tumoren im oberen Gastrointestinaltrakt und ist der Goldstandard bei der Diagnostik dieser. Sie ist eine breit verfügbare und sichere Methode; Komplikationsraten liegen bei circa 1%, die Letalität bei unter 0,1% (37). Mit der ÖGD können suspekte Läsionen visualisiert und lokalisiert, genaue Lageangaben gemacht und Biopsien entnommen werden. Die technischen Möglichkeiten der Endoskopie haben sich in den letzten Jahren deutlich weiterentwickelt und verbessert, so dass beispielsweise mit Hilfe von virtuellen Chromoendoskopieverfahren (z.B. Narrow-band-imaging, Fujion intelligent chromoendoscopy oder iSCAN), der Endozytoskopie oder der konfokalen Laserscanning-Endomikroskopie die Schleimhautveränderungen deutlich besser dargestellt werden können und häufig eine Differenzierung und Interpretation von Gewebe noch in vivo möglich ist (38, 39). Der Nutzen

dieser Verfahren ist ein weiterer Gegenstand diverser wissenschaftlicher Untersuchungen (40-43).

Nach der Endoskopie und histologischer Untersuchung der gewonnenen Biopsien sollte die Computertomographie von Hals, Thorax und Abdomen mit Kontrastmittelgabe erfolgen. Sie ermöglicht eine Aussage über die topographische Lage und Ausbreitung des Tumors, sowie eine mögliche Metastasierung (44). Um die Eindringtiefe und damit die T-Kategorie des Tumors zu beurteilen, ist die Endosonographie ein Verfahren mit hoher Sensitivität (bis zu 92%) und Spezifität (bis zu 99%) (45, 46). Mittels Positronenemissionstomographie (PET-CT) können mögliche Fernmetastasen diagnostiziert werden. Eine generelle Empfehlung zur Durchführung eines PET-CT besteht nicht. Neuste Daten zeigen beispielsweise beim Magenkarzinom keinen Mehrwert für Patienten, bei gleichzeitiger Verzögerung der ursächlichen Behandlung durch zusätzliche Untersuchungen (47). Vielmehr scheint eine Laparoskopie neue Erkenntnisse im Rahmen des Stagings zu bringen (48).

2.2. Therapie des Ösophaguskarzinoms

Die Entscheidung über die Therapie des Ösophaguskarzinoms ist von mehreren Faktoren abhängig: zum einen von Tumorstadium, das heißt von der örtlichen und systemischen Ausbreitung, zum anderen aber auch von patientenspezifischen Faktoren. Da es sich bei der chirurgischen Therapie um einen hochkomplexen und für die Patienten belastenden Eingriff mit teils hoher Morbidität handelt, muss präoperativ die Operabilität in Zusammenschau aller Komorbiditäten und Risikofaktoren für die Patienten ermittelt werden. Hierbei ist dann auch zwischen funktioneller und onkologischer Operabilität zu differenzieren. Das bedeutet, dass bei onkologisch prinzipiell operablem Befund, eine funktionelle Inoperabilität bestehen kann. Dies ist der Fall, wenn die Komorbiditäten des Patienten den Allgemeinzustand so einschränken, dass eine Operation funktionell nicht durchführbar ist (z.B. ausgeprägte Herzinsuffizienz).

Eine endgültige Empfehlung über das Therapieregime sollte immer interdisziplinär nach ausführlicher onkologischer und funktioneller Abklärung im Rahmen eines interdisziplinären Tumorboards erfolgen.

2.2.1. Chirurgische Therapie

Goldstandard in der chirurgischen Therapie des Ösophaguskarzinoms ist die transthorakale Ösophagektomie mit Zwei-Feld-Lymphadenektomie. Sie ist der transhiatalen Ösophagektomie in Bezug auf das erkrankungsfreie Überleben überlegen (49). Bei einem kurativen Therapieansatz sollte das Ziel der Operation stets die R0-Resektion sein.

Die in der Uniklinik Köln routinemäßig durchgeführte transthorakale Ivor-Lewis-Ösophagektomie (IL-E) ist in vielen Zentren das Standardverfahren bei der Behandlung des Ösophaguskarzinoms. Die Operation besteht aus zwei Teilen. Zunächst erfolgt im Abdomen die Gastrolyse mit onkologischer Lymphadenektomie und anschließender Umformung des Magens zu einem Schlauchmagen. Im zweiten Teil der Operation erfolgt rechtsseitig transthorakal die onkologische, subtotale Ösophagektomie und der Hochzug des vorbereiteten Schlauchmagens. Schließlich erfolgt die ösophagogastrale Anastomose hoch intrathorakal. Diese Operation wird häufig als Hybrid Ösophagektomie (HE) durchgeführt (Abb. 1-3): nach laparoskopischer Gastrolyse erfolgt die Ösophagektomie und der Schlauchmagenhochzug in offener Technik via Thorakotomie.

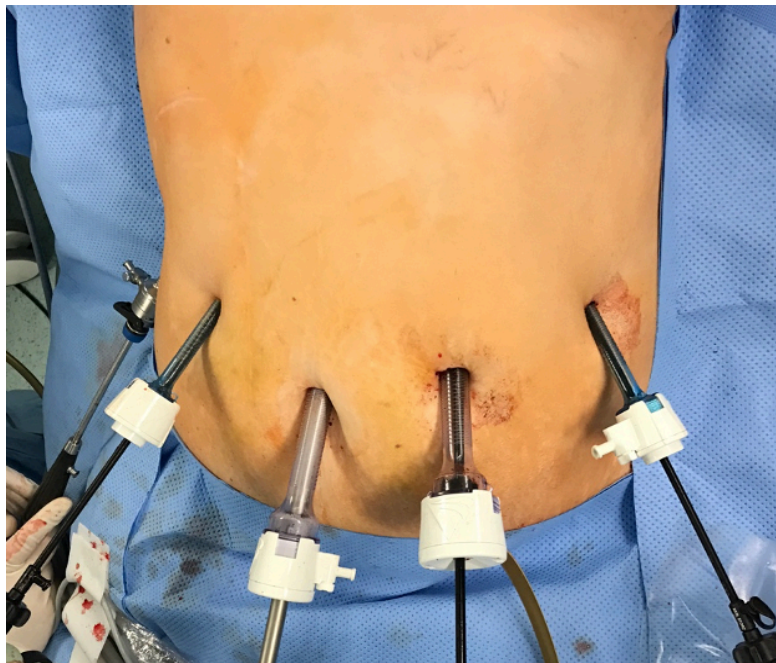


Abb. 1: Trokarpositionen bei laparoskopischer Gastrolyse mit umbilicaler Kameraposition sowie jeweils zwei lateralen Instrumententrokaren

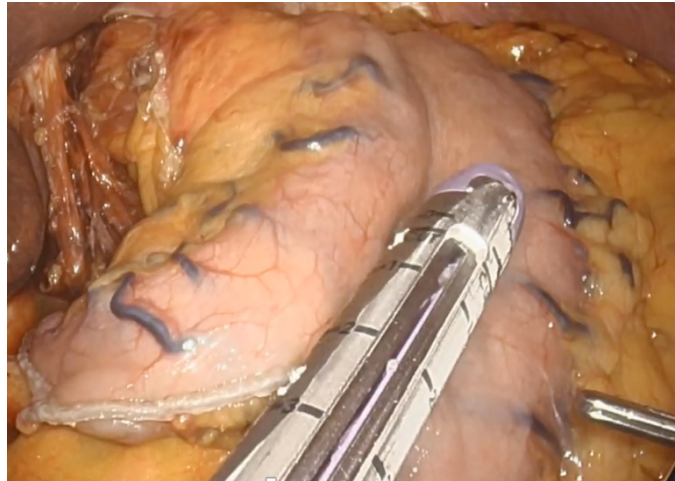


Abb. 2: Laparoskopische Schlauchmagenbildung nach erfolgter Lymphadenektomie

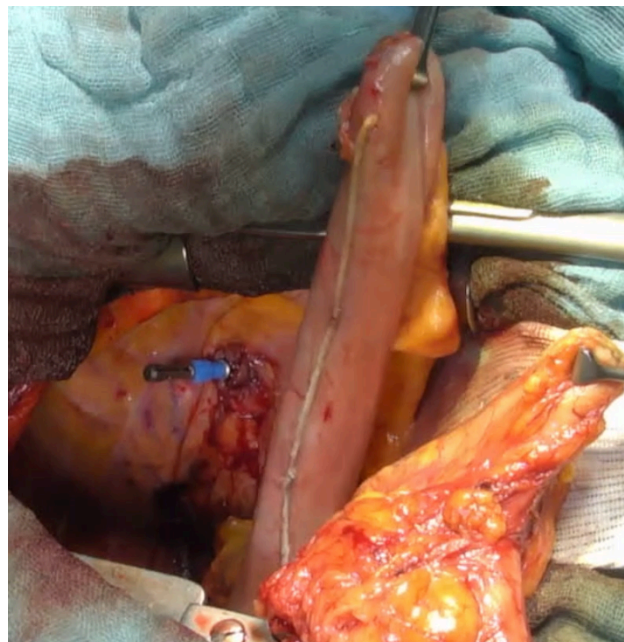


Abb. 3: Situs bei Thorakotomie mit vorbereitetem Schlauchmagen und eingeknüpftem Staplerkopf im Ösophagusstumpf

In darauf spezialisierten Zentren wird dieser Eingriff auch total-minimalinvasiv oder als robotisch-assistierte minimalinvasive Ösophagektomie (RAMIE) durchgeführt (Abb. 4 und 5). Im Vergleich zur komplett offen durchgeführten Ösophagektomie, weisen die minimalinvasiven und Hybrid-Techniken durch das geringere Zugangstrauma einen signifikanten Vorteil für die Patienten auf und gehen entsprechend mit verminderten peri- und postoperativen Komplikationen einher. Dieser Benefit für Patienten ist jedoch hauptsächlich in darauf spezialisierten Zentren zu erreichen (12, 50-54).

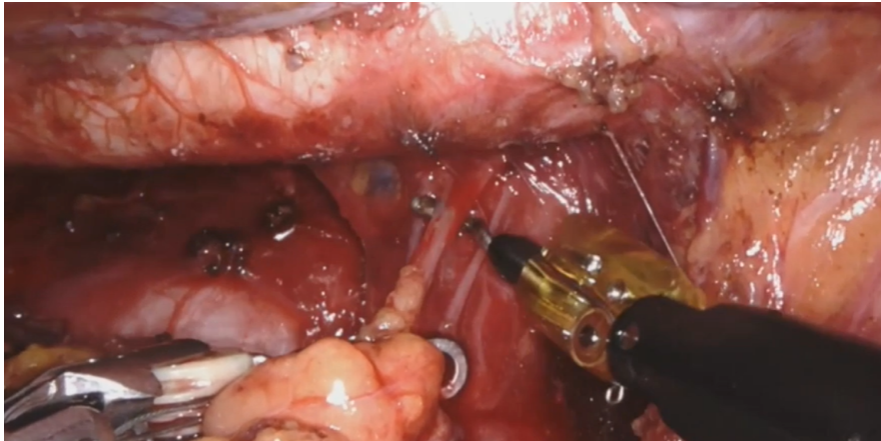


Abb. 4: Präparation des Mesoösophagus an der thorakalen Aorta in robotisch assistierter Technik (RAMIE)



Abb. 5: Minithorakotomie zur Bergung des Präparates und zur Rekonstruktion der Ösophagogastrostomie



Abb. 6: Ösophagektomiepräparat bei distalem Ösophaguskarzinom mit hoher intrathorakaler Anastomose (IL-E)

Neben der IL-E stellt die McKeown-Ösophagektomie eine zweite relevante Rekonstruktionstechnik dar. Hier erfolgt die Anastomosierung des Ösophagus mit dem hochgezogenen Magenschlauch nicht thorakal, sondern zervikal. Die Anastomosierung wird über einen links-zervikalen Zugang durchgeführt.



Abb. 7: Ösophagektomiepräparat bei proximalem Ösophaguskarzinom mit zervikaler Anastomose (McKeown)

Lange konnte kein klarer Vorteil für eine der beiden Rekonstruktionstechniken nachgewiesen werden. Die zervikale Rekonstruktion ist vor allem in Asien verbreitet, da Plattenepithelkarzinome im oberen Ösophagusdrittel dort häufiger auftreten als in Europa. Einige Arbeiten zeigten, dass die IL-E möglicherweise Vorteile bezüglich des Krankenhausaufenthaltes und auch des intra- und postoperativen Blutverlustes aufweist (55, 56). Des Weiteren wurden nach McKeown-Ösophagektomien häufiger Anastomoseninsuffizienzen nachgewiesen, jedoch führen die zervikalen Leckagen deutlich seltener zu einer Mediastinitis oder einer Sepsis (57). Letztlich wurde in einer 2021 publizierten randomisierten Studie gezeigt, dass die IL-E nicht nur eine niedrigere Rate an Anastomoseninsuffizienz nach sich zieht, sondern auch weitere Komplikationen, wie die Verletzung des N. Laryngeus recurrens ebenfalls seltener sind. Zusätzlich war die Lebensqualität nach IL-E in mehreren Teilbereichen besser (58).

Adenokarzinome des ösophagogastralen Übergangs (AEG-Tumoren) spielen eine Sonderrolle. Sie werden in Abhängigkeit der Lokalisation der Haupttumormasse nach Siewert klassifiziert (59). Bei Karzinomen mit Haupttumormasse im distalen Ösophagus (AEG I) wird in der Regel eine transthorakale IL-E durchgeführt. Beim klassischen Kardiakarzinom (AEG II) kann sowohl eine transthorakale IL-E als auch eine transhiatal erweiterte Gastrektomie mit

Resektion des distalen Ösophagus und Rekonstruktion nach Roux-Y durchgeführt werden. Ein klarer onkologischer Vorteil ist bisher für kein Verfahren nachgewiesen (60, 61). Internationale Studien hierzu laufen (62). Beim AEG III, also Tumoren, bei denen die Haupttumormasse subkardial zum Magen hin liegt, ist die chirurgische Therapie der Wahl eine transhiatal erweiterte Gastrektomie.

In seltenen Fällen mit langstreckigem Tumorbefall des Ösophagus und des Magens kann eine totale Ösophagogastrektomie notwendig sein. Im Anschluss erfolgt die Rekonstruktion der Nahrungspassage dann in der Regel mit Hilfe eines Coloninterponats.

2.2.2. Peri- und postoperatives Management

Wie bereits eingangs beschrieben, ist die chirurgische Therapie des Ösophaguskarzinoms für die Patienten ein kräftezehrender Eingriff, der mit einer hohen Morbidität einhergeht. Bereits präoperativ sollte deshalb eine ausführliche Evaluation des körperlichen Zustandes der Patienten erfolgen. Hierzu erfolgt eine pulmonale, kardiovaskuläre, anästhesiologische sowie laborchemische Abklärung zur Einschätzung der funktionellen Operabilität (44). Ältere Patienten zeigen ein erhöhtes Risiko für postoperative Komplikationen, weshalb vor Therapiebeginn ein geriatrisches Assessment empfohlen ist (63). Die präoperative Leistungsfähigkeit ist nachgewiesenermaßen ein zuverlässiger prädiktiver Faktor für die postoperative Prognose nach Ösophagektomie (64, 65). Um das bestmögliche postoperative Outcome zu erreichen, kann die Anwendung eines Rehabilitationskonzeptes, einem sogenannten „Enhanced Recovery After Surgery“ (ERAS) beziehungsweise der Fast-Track-Rehabilitation sinnvoll sein, die speziell an die besonderen Gegebenheiten der Ösophagektomie angepasst wurde. Eine Arbeitsgruppe der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Tumorchirurgie der Universität Köln publizierte unlängst hierzu eine Arbeit (66).

Perioperativ ist zur Prävention von postoperativen pulmonalen Komplikationen eine Beatmung mit niedrigem Tidalvolumen und optimiertem PEEP (post end-expiratory pressure) anzustreben, sofern eine Extubation direkt postoperativ nicht möglich ist. Die Flüssigkeitstherapie sollte insgesamt eher restriktiv gehandhabt werden, da die Hypervolämie einen Risikofaktor für pulmonale Komplikationen sowie Anastomoseninsuffizienzen darstellen kann. Hypotensive Phasen sollten trotz allem wenn möglich vermieden werden, da diese mit einer Minderdurchblutung der Anastomosenregion einhergehen können (67). Eine Periduralanästhesie kann die postoperative Schmerztherapie vereinfachen und antiinflammatorisch wirken (68).

Die postoperative Ernährung ist ein weiterer wichtiger Faktor, der Einfluss auf das generelle Patientenoutcome hat. Patienten mit einem Ösophaguskarzinom und einer möglichen

neoadjuvanten Therapie leiden per se häufig an Malnutrition. So scheint eine frühzeitige angepasste orale Ernährung in einigen Studien der parenteralen zu überwiegen und mit weniger postoperativen Komplikationen und einem kürzeren Krankenhausaufenthalt in Verbindung zu stehen (69-71). Allerdings ist dies häufig in der Praxis nicht problemlos durchführbar, da bis zu einem Drittel der Patienten nach Ösophagektomie unter einem „delayed gastric conduit emptying“ (DGCE) leiden, also einer postoperativ eingeschränkten Entleerung des hochgezogenen Schlauchmagens. Dies kann als Folge der beidseitigen Vagotomie im Rahmen des operativen Eingriffs auftreten und dann beispielsweise mittels Ballondilatation des Pylorus nach vorheriger entsprechender Diagnostik therapiert werden. Eine präoperative endoskopisch-pneumatische Ballondilatation des Pylorus kann zu niedrigeren Rate an postoperativem DGCE führen (72).

Des Weiteren wird eine, wenn möglich frühzeitige postoperative Mobilisierung der Patienten empfohlen. So können beispielsweise pulmonale oder thrombembolische Risiken reduziert werden. Auch hierfür ist eine suffiziente analgetische Therapie essenziell. Die Mobilisation sollte nicht nur alle großen Gelenke umfassen, sondern auch eine angeleitete Atemtherapie beinhalten(73).

Eine standardisierte Aufnahme von peri- und postoperativen Ergebnissen und Komplikationen nach Ösophagektomie ist nach der Esophagectomy Complications Consensus Group (ECCG) empfohlen. Diese große Datenbank dient einer besseren Analyse und Vergleichbarkeit der Ergebnisse einzelner internationaler Zentren (74).

2.2.3. Neoadjuvante und adjuvante Therapie

Zum multimodalen Therapiekonzept bei der Behandlung des Ösophaguskarzinoms gehören neben der Chirurgie auch die perioperative und/oder adjuvante Chemotherapie bzw. Radiochemotherapie. Die Entscheidung über die Notwendigkeit einer neoadjuvanten Therapie ist abhängig von Tumorstadium zum Zeitpunkt der Diagnose und dem allgemeinen Zustand des Patienten.

Die multimodale Therapie kommt beim lokal fortgeschrittenen Tumorleiden zu tragen. Dies bedeutet, ab einer klinischen T-Kategorie von größer cT2, also einem lokal fortgeschrittenen Tumor mit Infiltration der Adventitia oder Hinweisen für eine regionale Lymphknotenmetastasierung, also cN+, sieht die Behandlung nach der S3-Leitlinie eine neoadjuvante Therapie im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzepts vor. Sowohl die neoadjuvante Radiochemotherapie, als auch die alleinige Chemotherapie werden im klinischen Alltag angewandt (75, 76).

Aktueller Standard zur chemotherapeutischen Behandlung eines Adenokarzinoms des Ösophagus in der westlichen Welt besteht aus einer neoadjuvanten Gabe von vier Zyklen nach dem FLOT-Protokoll (5-Flururacil, Folinsäure, Oxaliplatin, Docetaxel). Die Therapie wird postoperativ mit vier weiteren Zyklen nach dem gleichen Schema komplettiert. Studien konnten eine 5-Jahres Überlebensrate von 45% und eine komplette Tumorregression in 16% der Fälle beschreiben (77-79).

Neben der alleinigen Chemotherapie wird auch eine neoadjuvante kombinierte Radiochemotherapie regelhaft angewandt, die Therapie erfolgt hier mit Carboplatin und Paclitaxel mit nachfolgender Tumorbestrahlung mit 41,4 Gy. Diese Behandlung wird über fünf Zyklen durchgeführt. In Studien konnte eine 5-Jahres Überlebensrate von 44% angegeben werden, eine komplette Remission in 23% der Fälle (80). Eine erhöhte Rate an pathologisch kompletter Remission nach neoadjuvanter Radiochemotherapie hat erstaunlicherweise keinen signifikanten Überlebensvorteil in Bezug auf das 5-Jahres Überleben im Vergleich zur neoadjuvanten Chemotherapie. Im Gegenteil, langfristig scheint die neoadjuvante Chemotherapie überlegen zu sein (81).

Beim Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit lokaler Tumorausbreitung ist eine neoadjuvante kombinierte Radiochemotherapie empfohlen, da sie mit einer signifikanten Verbesserung des Gesamtüberlebens für die Patienten einhergeht (82). Die Therapie sieht eine Chemotherapie mit Cisplatin und Fluoruracil vor, zusätzliche eine lokale Bestrahlung. Im Vergleich zu einer reinen neoadjuvanten Chemotherapie konnte in Studien eine Verbesserung der 3-Jahres Überlebensrate aufgewiesen werden. Zusätzlich zeigte sich bei Patienten mit Radiochemotherapie eine deutlich verbesserte lokale Tumorkontrolle (83).

2.3. Fragestellungen und Ziel der Arbeit

Die chirurgische Therapie des Ösophaguskarzinoms spielt eine entscheidende Rolle in der Behandlung dieses Krankheitsbildes. In Studien zeigte sich, dass vor allem Anastomoseninsuffizienzen eine gefürchtete postoperative Komplikation darstellen, die für hohe Morbiditätsraten verantwortlich sind. In der Literatur wird beschrieben, dass sie in bis zu 35% der Fälle auftreten können (84-89). Bereits vorgelegte Arbeiten konnten zeigen, dass die Rate der Anastomoseninsuffizienzen unabhängig von der Größe des für die Anastomose genutzten zirkulären Staplers waren. Es zeichnete sich jedoch ein Trend der zunehmend besseren postoperativen Ergebnisse nach robotisch-assistierter minimalinvasiver Ösophagektomie ab (90).

Ziel dieser Studie ist es, die postoperativen Ergebnisse und das kurzfristige Patientenoutcome nach robotisch-assistierter minimalinvasiver und in Hybrid-Technik durchgeführter Ösophagektomie zu vergleichen. Durch ein Propensity-Score-Matching sollen ungleiche Variable in beiden Gruppen eliminiert und dadurch die Vergleichbarkeit verbessert werden.

3. Material und Methoden

3.1. Methodik

In die von uns durchgeführte Studie wurden insgesamt 611 Patienten eingeschlossen, die zwischen Mai 2016 und Mai 2021 in der Abteilung für Allgemein-, Viszeral- und Onkologische Chirurgie der Universität Köln mittels transthorakaler Ivor-Lewis Ösophagektomie operiert wurden. Im Januar 2019 wurde mit der standardisierten, robotisch durchgeführten Anastomosentechnik mit zirkulärem Stapler und einer Kontrolle mittels Indozyanin grün ein neuer Standard für die hoch intrathorakale ösophagogastrale Anastomose eingeführt. Nach Durchführung eines Propensity-Score-Matching wurden die Ergebnisse der Patienten, die von Januar 2019 bis Mai 2021 mit dem robotisch assistierten Verfahren operiert wurden, mit denen der Kohorte verglichen, die zwischen Mai 2016 und April 2021 mittels Hybrid-Verfahren operiert wurden.

Die Patientendaten wurden prospektiv erhoben und retrospektiv ausgewertet.

3.2. Operationstechnik

In allen 611 Fällen wurde eine transthorakale Ösophagektomie mit Zwei-Feld-Lymphadenektomie durchgeführt. Die Rekonstruktion der intestinalen Passage erfolgte bei allen Patienten mit der Formung eines Magenschlauchs und hoher intrathorakaler Anastomosierung des Schlauchmagens mit dem Ösophagus (Ivor-Lewis Ösophagektomie). Die Patienten der Hybrid-Gruppe erfuhren eine laparoskopische Gastrolise und die Ösophagektomie mit Magenhochzug über eine rechtsseitige Thorakotomie (HE). Die Robotisch-assistierte Operation wurde komplett minimalinvasiv durchgeführt, die Gastrolise erfolgte laparoskopisch, die transthorakale Ösophagektomie mit einem robotisch-assistierten thorakalen Zugang (RAMIE). Bei allen robotisch assistierten Eingriffen wurde entweder der Da Vinci X oder der Da Vinci Xi genutzt (Da Vinci X / Da Vinci Xi, Intuitive Surgical Inc. Sunnyvale, Ca, USA). Die Ösophagogastrastomie erfolgte in Form einer End-zu-Seit-Anastomose mit Hilfe eines zirkulären Staplers (Medtronic (Covidien) EEA 28mm DST Circular Stapler, Medtronic GmbH, Meerbusch, Deutschland). Routinemäßig wurde dafür ein 28mm Stapler verwendet, in einzelnen Fällen mit besonders engem Ösophagus ein 25mm Stapler.

3.3. Studienendpunkte

Die Gruppen der mittels Hybrid-Technik operierten und der mittels Robotisch-assistierter minimalinvasiver Technik operierten Patienten wurden hinsichtlich postoperativer

Komplikationen und im Speziellen dem Auftreten einer Anastomosensuffizienz verglichen. Die postoperative Morbidität wurde mittels der Clavien-Dindo-Klassifikation erfasst (91).

3.4. Statistische Analyse

Die Datenauswertung und -analyse sowie die Berechnung und das Patientenmatching wurden mit Python 3.9 und mit Visual Studio Code (Version 1.59) durchgeführt. Die postoperativen Ergebnisse von Patienten nach einer robotisch-assistierten minimalinvasiven Ösophagektomie (RAMIE) bzw. nach Ösophagektomie in Hybrid-Technik (HE) wurden miteinander verglichen. Um mögliche Datenunvollständigkeiten zu berücksichtigen, wurden Fälle ausgeschlossen, bei denen die Fall- und Variabilitätsspezifität über 25% lag. Insgesamt waren in 98% der Fälle die auszuwertenden Daten vollständig. Wir führten eine Vielzahl von Berechnungen mit n=1000 Wiederholungen mit Hilfe von IterativeImputer vom SciKit learn package durch. Schließlich wurde eine Propensity-Score-Matching (PSM) Analyse mit Hilfe des Python Package pymatch (vom R Package Matching angepasst) durchgeführt. Damit sollten die Auswirkungen von möglichen Einflussfaktoren auf die Ergebnisse reduziert werden. Als mögliche Störfaktoren wurden alle Variablen gewertet, die präoperativ erfasst wurden und unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit zu RAMIE oder HE waren.

4. Ergebnisse

Insgesamt wurden 611 Patienten in die Studie eingeschlossen. 76 Patienten wurden mittels robotisch-assistierter minimalinvasiver Ösophagektomie behandelt und erhielten eine standardisierte hochthorakale Anastomose mittels Stapler (RAMIE-Gruppe). Bei 535 Patienten erfolgte die Ösophagektomie in Hybrid-Technik mit einer zirkulär gestapelten ösophagogastralen Anastomose (Hybrid-Gruppe). Nach erfolgtem Propensity-Score Matching verblieben in jeder Gruppe 70 Patienten mit hoher Vergleichbarkeit und Homogenität der Ausgangsdaten. Die postoperativen Ergebnisse dieser Gruppen wurden miteinander verglichen. Die onkologischen Patientencharakteristika sind in Tabelle 1 dargestellt.

Bevor die Daten mittels Propensity-Matching angepasst wurden, betrug das Durchschnittsalter der untersuchten Patienten in der RAMIE-Gruppe 63 Jahre (Range 46-79), das Durchschnittsalter in der Hybrid-Gruppe ebenfalls 63 Jahre (Range 33-91) ($p=0.6377$). Nach erfolgtem Matching zeigte sich in der RAMIE-Gruppe ein Durchschnittsalter von 62,5 Jahren (Range 46-79), verglichen dazu in der Hybrid-Gruppe ein Durchschnittsalter von 60,9 Jahren (Range 33-80). Es zeigte sich keine statistisch signifikante Differenz bezüglich des Alters ($p=0.3061$). Der durchschnittliche BMI in der RAMIE-Gruppe betrug $25,3 \text{ kg/m}^2$ (Range $15,6 \text{ kg/m}^2 - 35,4 \text{ kg/m}^2$), in der Hybrid-Gruppe $26,9 \text{ kg/m}^2$ (Range $16,1 \text{ kg/m}^2 - 48,4 \text{ kg/m}^2$) ($p=0.0074$ vor dem Matching). Das Propensity-Score Matching löste in diesem Fall die statistisch signifikante Differenz der BMI-Werte auf ($p=0.4418$) und erzielte damit eine bessere Vergleichbarkeit.

	RAMIE- Gruppe		Hybrid- Gruppe		P Matched
	N (%)	N matched (%)	N (%)	N matched (%)	
Patienten	76 (100)	70 (100)	535 (100)	70 (100)	-
Weiblich	15 (19.7)	14 (20)	82 (15.3)	18 (25.7)	0.546
Pathologie					
Adenokarzinom	58 (76.3)	55 (78.6)	432 (80.7)	52 (74.3)	0.691
Plattenepithelkarzinom	18 (23.7)	15 (21.4)	103 (19.3)	18 (25.7)	
Neoadjuvante Therapie					
Keine	12 (15.8)	11 (15.7)	78 (14.6)	12 (17.1)	1
CROSS	41 (53.9)	39 (55.7)	312 (58.3)	39 (55.7)	1
FLOT	23 (30.3)	20 (28.6)	132 (24.7)	18 (25.7)	0.850
Andere	0 (0)	0 (0)	13 (2.4)	1 (1.4)	1

Tabelle 1: Onkologische Patientencharakteristika der RAMIE- und Hybrid Gruppe vor und nach PSM

4.1. Präoperative Risikofaktoren

In Tabelle 2 werden die präoperativ erfassten Komorbiditäten der Patienten sowie Ergebnisse von Labor- und Lungenfunktionsuntersuchungen in der RAMIE- und der Hybrid-Gruppe dargestellt. Die Tabelle zeigt die Daten vor und nach dem Matching. Nach dem Matching zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich präoperativer Risikofaktoren zwischen den beiden Gruppen. Die Einordnung der Patienten in die American Society of Anesthesiologist (ASA)-Klassifikation war in beiden Gruppen im Median bei 1 (Range 1-3). Der Eastern Co-operative Oncology Group (ECOG) Status der Patienten beider Gruppen lag im Median bei 0 (Range 0-1).

	RAMIE- Gruppe		Hybrid-Gruppe		P Matched
	N (%)	N matched (%)	N (%)	N matched (%)	
Patienten	76 (100)	70 (100)	535 (100)	70 (100)	-
Präoperative Komorbiditäten					
Arterielle Hypertension	30 (39.5)	27 (38.6)	306 (57.2)	21 (30)	0.373
Koronare Herzkrankheit	7 (9.2)	6 (8.6)	74 (13.8)	10 (14.3)	0.426
Z.n. Myokardinfarkt	4 (5.3)	3 (4.3)	45 (8.4)	5 (7.1)	0.718
KHK mit Z.n. Revaskularisation	3 (3.9)	2 (2.9)	39 (7.3)	6 (8.6)	0.275
Vorhofflimmern	6 (7.9)	5 (7.1)	42 (7.9)	8 (11.4)	0.562
PAVK	1 (1.3)	1 (1.4)	21 (3.9)	1 (1.4)	1
COPD	3 (3.9)	3 (4.3)	51 (9.5)	2 (2.9)	1
Diabetes	7 (9.2)	7 (10)	67 (12.5)	9 (12.9)	0.791
Lebererkrankungen	4 (5.3)	4 (5.7)	30 (5.6)	1 (1.4)	0.366
Gewichtsabnahme > 10%	17 (22.4)	16 (22.9)	125 (23.4)	11 (15.7)	0.392
Präoperative Laborergebnisse [Mittelwert (±)]					
Albumin (g/dl)	40.3 (3.6)	40.3 (3.4)	39.9 (4.4)	41.2 (4.8)	0.1628
Bilirubin (mg/dl)	0.43 (0.2)	0.44 (0.2)	0.47 (0.42)	0.43 (0.22)	0.8259
Kreatinin (mg/dl)	0.83 (0.18)	0.82 (0.18)	0.88 (0.22)	0.82 (0.21)	0.9210
GFR (ml/min)	90.1 (18.9)	91 (18.5)	85.6 (18.2)	92.5 (21)	0.6624
Quick (%)	107.3 (12.4)	106.7 (12.7)	106.9 (15.5)	110.3 (15.2)	0.1409
Präoperative Laborergebnisse [n (%)]					
Leukozyten < 4.4	16 (21.1)	14 (20)	95 (17.8)	18 (25.7)	0.546

Thrombozyten < 150,000	8 (10.5)	7 (10)	48 (9)	12 (17.1)	0.324
FEV 1 < 80%	12 (15.8)	10 (14.3)	123 (23)	14 (20)	0.502
VC < 80%	8 (10.5)	6 (8.6)	107 (20)	13 (18.6)	0.137

Tabelle 2: Präoperative Patientencharakteristika und Komorbiditäten der RAMIE- und Hybrid-Gruppe vor und nach PSM

4.2. Postoperative Komplikationen / Patientenoutcome

Die postoperativen Ergebnisse weisen darauf hin, dass die robotisch-assistierte minimalinvasive Ösophagektomie der in Hybrid-Technik nicht unterlegen ist. Im Detail hatten Patienten der RAMIE-Gruppe einen signifikant kürzeren postoperativen Aufenthalt auf der Intensivstation (ITS) (3.2. vs. 4.9 d, $p = 0.0436$). Bei der Anzahl der entfernten Lymphknoten (36.3 vs. 33.9, $p = 0.3380$) und der R0-Resektionsrate (92.9 % vs. 95.7 %, $p = 0.7184$) zeigten sich zwischen den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede, so dass von einer gleichwertigen onkologischen Operationsqualität ausgegangen werden kann. Nach erfolgtem PSM zeigten sich in der Hybrid-Gruppe bei 14,3% der Patienten eine Anastomoseninsuffizienz, in der RAMIE-Gruppe bei 4,3% der Patienten. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($p=0.0225$). Die postoperativen Ergebnisse der beiden Gruppen nach erfolgtem PSM werden in Tabelle 3 und in den Abbildungen 1 – 3 illustriert.

	RAMIE-Gruppe		Hybrid-Gruppe		P matched
	N (%)	N matched (%)	N (%)	N matched (%)	
Total	76 (100)	70 (100)	535 (100)	70 (100)	-
Anastomoseninsuffizienzen	6 (7.9)	3 (4.3)	59 (11)	10 (14.3)	0.077
ITS-Aufenthalt in Tagen (median)	3.2 (2)	3.2 (2)	5 (2)	4.9 (2)	0.0436
Clavien-Dindo Klassifikation					
CD 0	36 (47.4)	33 (47.1)	180 (33.6)	19 (27.1)	0.0225
CD I	2 (2.6)	2 (2.9)	28 (5.2)	5 (7.1)	0.4411
CD II	6 (7.9)	5 (7.1)	47 (8.8)	11 (15.7)	0.1829
CD IIIa	22 (28.9)	20 (28.6)	192 (35.9)	24 (34.3)	0.5852
CD IIIb	4 (5.3)	4 (5.7)	31 (5.8)	4 (5.7)	1
CD IVa	4 (5.3)	4 (5.7)	22 (4.1)	4 (5.7)	1
CD IVb	1 (1.3)	1 (1.4)	22 (4.1)	1 (1.4)	1
CD V	1 (1.3)	1 (1.4)	13 (2.4)	2 (2.9)	1

Resektionsergebnis

R0	70 (92.1)	65 (92.9)	516 (96.4)	67 (95.7)	0.7184
N [Mittelwert (±)]	36.3	36.2 (14.3)	32.4	33.9 (13.5)	0.3380
N positiv [Mittelwert (±)]	2.3	2.4	2.4	3.1	0.4838

Tabelle 3: Postoperative Ergebnisse nach erfolgter RAMIE vs. HE und PSM

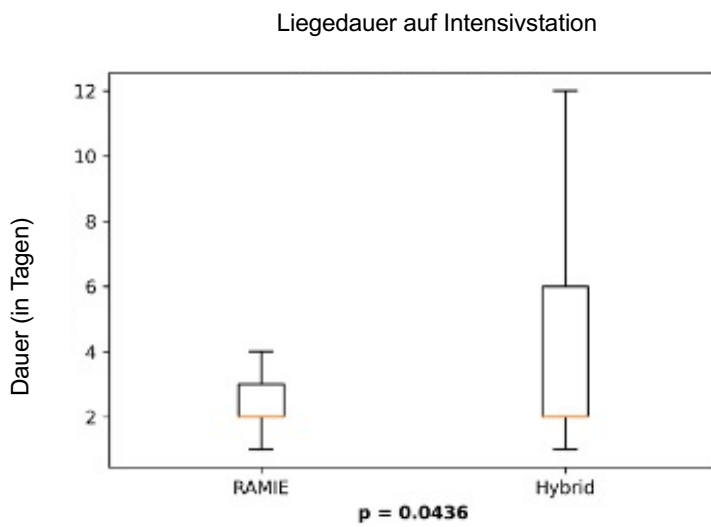


Abbildung 8: Diagramm zum Vergleich des IST-Aufenthaltes nach RAMIE und HE

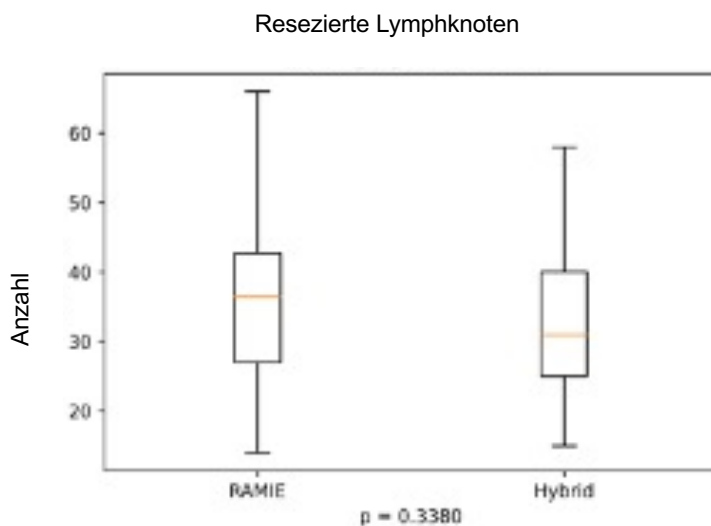


Abbildung 9: Diagramm zum Vergleich der resezierten Lymphknoten nach RAMIE und HE

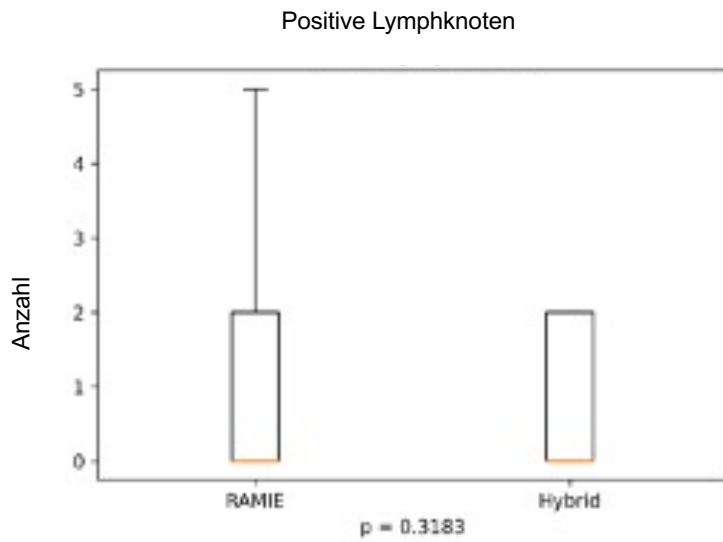


Abbildung 10: Diagramm zum Vergleich resezierter positiver Lymphknoten nach RAMIE und HE

5. Diskussion

Diese Arbeit vergleicht postoperative Komplikationen und das kurzfristige Patientenoutcome nach Ivor-Lewis Ösophagektomie in Abhängigkeit von der chirurgischen Technik bei Patienten mit Ösophaguskarzinom. Um eine höhere Vergleichbarkeit der beiden Patientengruppen zu erzielen, wurde bei den Kollektiven ein Propensity-Score matching durchgeführt. Im Detail erfolgte der Vergleich von postoperativen Ergebnissen nach Hybrid Ösophagektomie mit denen nach Robotisch-assistierter minimalinvasiver Ösophagektomie in einem europäischen High-Volume Zentrum mit hohen Fallzahlen und großer Expertise. Es konnte klar gezeigt werden, dass die postoperativen Ergebnisse der RAMIE-Gruppe denen der Hybrid-Gruppe hinsichtlich Morbidität und den onkologischen Ergebnissen nicht unterlegen sind. Zudem zeigen unsere Ergebnisse, dass die Patienten der RAMIE-Gruppe einen signifikant kürzeren postoperativen Aufenthalt auf der Intensivstation hatten, im Vergleich zu den Patienten der Hybrid-Gruppe (durchschnittlich 3,2 Tage nach RAMIE vs. 4,9 Tage nach HE, $p = 0.0436$). Darüber hinaus zeigte sich bei der Erfassung der postoperativen Komplikationen nach Clavien Dindo Klassifikation in der RAMIE-Gruppe in 47% der Fälle die Einteilung in Klasse 0, in der Hybrid-Gruppe dagegen nur in 27% der Fälle ($p=0.0225$). Dies bedeutet, dass ein signifikant höherer Anteil an Patienten einen natürlichen, komplikationslosen postoperativen Verlauf nach RAMIE haben als nach HE. Dies weist nicht nur einen statistischen, sondern einen tatsächlichen Benefit für Patienten nach RAMIE nach.

Als Schwachpunkt der Studie kann angesehen werden, dass sie als retrospektive Analyse angelegt ist und dass es sich um eine sogenannte Single-Center Studie handelt, das Patientenkollektiv also nur aus einer Klinik gewonnen wurde. Allerdings weist die Studie auch einige Stärken auf. So wurden über 600 Fälle aus über fünf Jahren in unsere prospektiv geführte Datenbank eingepflegt. In Bezug auf die jährliche Fallzahl ist das sicher die größte europäische Datenbank. Das Operationsverfahren in unserem Zentrum ist hochstandardisiert und damit sowohl bei RAMIE, als auch bei HE gut reproduzierbar. Kingma et. al. zeigten 2020, dass die Lernkurve nach 22 Fällen ein Plateau erreicht (92). Ähnliches berichten Sluis et. al. in ihrer 2018 veröffentlichten Studie, wo dieses Plateau nach 24 Fällen erreicht wird. Dies ist vergleichbar mit asiatischen Daten, wo die Lernkurve bei 20 Fällen abgeschlossen zu sein scheint. Das bedeutet, dass die postoperativen Ergebnisse sich nach Erreichen einer Fallzahl nicht mehr signifikant verändern (93, 94). Um diese Variable auszuklammern, wurden in unserer Studie nur Ergebnisse von Patienten aufgenommen, deren Eingriff durch eine/n erfahrene*n Operateur*in mit einer adäquaten Anzahl, das heißt nach Komplettierung der Lernkurve, von bereits durchgeführten RAMIE-Operationen durchgeführt wurde. So sollte ein möglicher Effekt der Lernkurve auf die Ergebnisse der Studie in Form einer Verzerrung vermieden werden. Die Kohortengröße ließ es zu, dass für das Propensity-Score Matching

strenge Kriterien angewendet werden konnten. Nachdem diese angewendet wurden, zeigte sich nur eine vernachlässigbar kleine Datenlücke von 2 % im Gesamtkollektiv, was wiederum für die hohe Gesamtqualität der hiesigen Datenbank spricht. Es wurde ein Schwellenwert von 0.003 gewählt, um unpassende Matches zu vermeiden. Trotz der hohen Einschlusskriterien war es möglich, eine ausreichend hohe Anzahl von Fällen in unsere Studie einzuschließen. Dementsprechend unterscheiden sich die Kollektive der Vergleichsgruppen in den Basischarakteristika nicht signifikant voneinander.

Dies resultiert schließlich in dem Ergebnis, dass ein großes Patientenkollektiv mit Daten von hoher Qualität gemachted werden konnte. Vergleichbare Single-Center Studien, in denen minimalinvasive Operationstechniken mittels Propensity-matching verglichen wurden, wiesen beispielsweise deutlich geringere Fallzahlen zwischen 100 und 211 Patienten auf (95, 96). In einer Studie aus 2020 wurden Fallzahlen von einer Kohorte aus knapp 700 Patienten analysiert. Hierbei handelte es sich allerdings um eine multizentrische Studie, so dass die Vergleichbarkeit von Operationstechniken und dem postoperativen Management der Patienten nicht uneingeschränkt garantiert werden kann (97).

Eine kürzlich erschienene Meta-Analyse wies keine Unterschiede bezüglich des Ausmaßes der Lymphknotenresektion zwischen Patienten mit RAMIE und Patienten nach konventioneller minimalinvasiver Ösophagektomie (98). In unserem Kollektiv lag in beiden Gruppen die Anzahl resezierter Lymphknoten durchschnittlich über 30. Die Zahl liegt über den Anforderungen internationaler Richtlinien und ist ein weiteres Indiz für die hohe Qualität der chirurgischen Prozedur in unserer Klinik (44). Die Anzahl der entfernten Lymphknoten in beiden Gruppen (RAMIE- und Hybrid-Gruppe) unterschied sich nicht signifikant voneinander.

Ein Thema des wissenschaftlichen Diskurses der letzten Jahre ist die Wahl der ösophagogastralen Anastomose zwischen der intrathorakalen oder der zervikalen Anastomose (5, 99). In einer randomisierten Kontrollstudie zeigten van der Sluis et. al., dass die die robotisch-assistierte minimalinvasive Ösophagektomie ein sicheres und gut durchführbares Verfahren darstellt. Die Tatsache, dass in ihrer Studie allerdings die zervikale McKeown Anastomose durchgeführt wurde, sorgt für eine schlechtere Vergleichbarkeit der Daten zu anderen Kohorten (54). Unserer Erfahrung nach zeigt die intrathorakale Anastomose deutliche Vorteile gegenüber dem vorgenannten Verfahren, weshalb sie in unserem Zentrum der Goldstandard ist. Die internen Erfahrungswerte decken sich auch mit den aktuellsten Daten, in denen die Patienten mit intrathorakaler Anastomose eine signifikant geringere Morbiditätsrate aufweisen als Patienten mit einer zervikalen Anastomose nach minimalinvasiver oder Hybrid-Ösophagektomie. Die randomisiert kontrollierte Studie von van Workum et. al. bestätigte die Erfahrungswerte und die Überlegenheit der thorakalen

Anastomose (58). Dies wurde durch ältere Daten eines gematchten Kollektivs bereits nahegelegt (97). Wie jüngst beschrieben hat die Staplergröße (25mm vs. 28mm) keinen signifikanten Einfluss auf die Morbidität der Patienten (90). Obwohl eine jüngere Studie keinen eindeutigen Vorteil von Indozyaninrot zur Prävention von Anastomoseninsuffizienz beschrieb, ist dessen Einsatz vor Anastomosenrekonstruktion in unserer Klinik Standard (100). In unserer Studie zeigte sich eine Anastomoseninsuffizienzrate von 4,3% in der RAMIE-Gruppe, im Vergleich zu 14,3% in der Hybrid-Gruppe. Ohne statistisch signifikant zu sein, weisen diese Ergebnisse trotz allem den Trend auf, dass hochthorakale Anastomosen mittels RAMIE zu einer Verbesserung der Anastomoseninsuffizienzrate führen können.

Es lässt sich zusammenfassen, dass unsere vorgelegte Studie die Sicherheit und auch die Durchführbarkeit von robotisch-assistierten minimalinvasiven und in Hybrid-Technik operierten Ösophagektomien bestätigt. Ein regelhafter postoperativer Verlauf (Clavien-Dindo Klassifikation 0) zeigte sich signifikant häufiger in der RAMIE-, als in der Hybrid-Gruppe. Bezüglich des kurzfristigen onkologischen Outcomes der Patienten gemessen am Ausmaß der Lymphknotenresektion und der R0-Resektionsrate wies unsere Arbeit für beide Kohorten exzellente Ergebnisse auf. Diese Ergebnisse sind aufgrund der Auswertung der Patientendaten einer sehr großen Kohorte nach hoch standardisierten Operationstechniken und nach erfolgreichem Propensity-Score Matching wissenschaftlich und statistisch belastbar. Eine randomisiert kontrollierte Studie, die RAMIE und HE miteinander vergleicht, steht noch aus und wird hoffentlich – wie auch diese Arbeit – zum weiteren wissenschaftlichen Diskurs dieses Themas beitragen.

6. Literaturverzeichnis

1. Pennathur A, Gibson MK, Jobe BA, Luketich JD. Oesophageal carcinoma. *Lancet*. 2013;381(9864):400-12.
2. Gupta B, Kumar N. Worldwide incidence, mortality and time trends for cancer of the oesophagus. *Eur J Cancer Prev*. 2017;26(2):107-18.
3. Global Burden of Disease Cancer C, Kocarnik JM, Compton K, Dean FE, Fu W, Gaw BL, et al. Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life Years for 29 Cancer Groups From 2010 to 2019: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *JAMA Oncol*. 2022;8(3):420-44.
4. Lewis I. The surgical treatment of carcinoma of the oesophagus; with special reference to a new operation for growths of the middle third. *Br J Surg*. 1946;34:18-31.
5. Biere SS, Maas KW, Cuesta MA, van der Peet DL. Cervical or thoracic anastomosis after esophagectomy for cancer: a systematic review and meta-analysis. *Dig Surg*. 2011;28(1):29-35.
6. Omloo JM, Lagarde SM, Hulscher JB, Reitsma JB, Fockens P, van Dekken H, et al. Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the mid/distal esophagus: five-year survival of a randomized clinical trial. *Ann Surg*. 2007;246(6):992-1000; discussion -1.
7. Kutup A, Nentwich MF, Bollscheweiler E, Bogoevski D, Izbicki JR, Holscher AH. What should be the gold standard for the surgical component in the treatment of locally advanced esophageal cancer: transthoracic versus transhiatal esophagectomy. *Ann Surg*. 2014;260(6):1016-22.
8. Babic B, Muller DT, Jung JO, Schiffmann LM, Grisar P, Schmidt T, et al. Robot-assisted minimally invasive esophagectomy (RAMIE) vs. hybrid minimally invasive esophagectomy: propensity score matched short-term outcome analysis of a European high-volume center. *Surg Endosc*. 2022;36(10):7747-55.
9. Finks JF, Osborne NH, Birkmeyer JD. Trends in hospital volume and operative mortality for high-risk surgery. *N Engl J Med*. 2011;364(22):2128-37.
10. Fuchs HF, Harnsberger CR, Broderick RC, Chang DC, Sandler BJ, Jacobsen GR, et al. Mortality after esophagectomy is heavily impacted by center volume: retrospective analysis of the Nationwide Inpatient Sample. *Surg Endosc*. 2017;31(6):2491-7.
11. Fuchs HF, Harnsberger CR, Broderick RC, Chang DC, Sandler BJ, Jacobsen GR, et al. Simple preoperative risk scale accurately predicts perioperative mortality following esophagectomy for malignancy. *Dis Esophagus*. 2017;30(1):1-6.
12. Muller-Stich BP, Probst P, Nienhuser H, Fazeli S, Senft J, Kalkum E, et al. Meta-analysis of randomized controlled trials and individual patient data comparing minimally invasive with open oesophagectomy for cancer. *Br J Surg*. 2021.
13. Di Pardo BJ, Bronson NW, Diggs BS, Thomas CR, Jr., Hunter JG, Dolan JP. The Global Burden of Esophageal Cancer: A Disability-Adjusted Life-Year Approach. *World J Surg*. 2016;40(2):395-401.
14. Arnold M, Soerjomataram I, Ferlay J, Forman D. Global incidence of oesophageal cancer by histological subtype in 2012. *Gut*. 2015;64(3):381-7.
15. Pakzad R, Mohammadian-Hafshejani A, Khosravi B, Soltani S, Pakzad I, Mohammadian M, et al. The incidence and mortality of esophageal cancer and their relationship to development in Asia. *Ann Transl Med*. 2016;4(2):29.
16. Lagergren J, Lagergren P. Recent developments in esophageal adenocarcinoma. *CA Cancer J Clin*. 2013;63(4):232-48.

17. Pohl H, Welch HG. The role of overdiagnosis and reclassification in the marked increase of esophageal adenocarcinoma incidence. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(2):142-6.
18. Devesa SS, Blot WJ, Fraumeni JF, Jr. Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States. *Cancer.* 1998;83(10):2049-53.
19. Bollschweiler E, Wolfgarten E, Gutschow C, Holscher AH. Demographic variations in the rising incidence of esophageal adenocarcinoma in white males. *Cancer.* 2001;92(3):549-55.
20. RKI. Zentrum für Krebsregisterdaten 2021 [Available from: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Speiserohrenkrebs/speiserohrenkrebs_node.html?jsessionid=7F597CB50A297FE89FE386A5E377BC63.internet111].
21. Enzinger PC, Mayer RJ. Esophageal cancer. *N Engl J Med.* 2003;349(23):2241-52.
22. Portale G, Hagen JA, Peters JH, Chan LS, DeMeester SR, Gandamihardja TA, et al. Modern 5-year survival of resectable esophageal adenocarcinoma: single institution experience with 263 patients. *J Am Coll Surg.* 2006;202(4):588-96; discussion 96-8.
23. Vallbohmer D, Holscher AH, DeMeester S, DeMeester T, Salo J, Peters J, et al. A multicenter study of survival after neoadjuvant radiotherapy/chemotherapy and esophagectomy for ypT0N0M0R0 esophageal cancer. *Ann Surg.* 2010;252(5):744-9.
24. Schroeder W, Ghadimi MPH, Schloesser H, Loeser H, Schiller P, Zander T, et al. Long-Term Outcome After Histopathological Complete Response with and Without Nodal Metastases Following Multimodal Treatment of Esophageal Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2022.
25. Lee CH, Wu DC, Lee JM, Wu IC, Goan YG, Kao EL, et al. Anatomical subsite discrepancy in relation to the impact of the consumption of alcohol, tobacco and betel quid on esophageal cancer. *Int J Cancer.* 2007;120(8):1755-62.
26. Zablotska LB, Chak A, Das A, Neugut AI. Increased risk of squamous cell esophageal cancer after adjuvant radiation therapy for primary breast cancer. *Am J Epidemiol.* 2005;161(4):330-7.
27. Morton LM, Gilbert ES, Hall P, Andersson M, Joensuu H, Vaalavirta L, et al. Risk of treatment-related esophageal cancer among breast cancer survivors. *Ann Oncol.* 2012;23(12):3081-91.
28. Falk GW. Risk factors for esophageal cancer development. *Surg Oncol Clin N Am.* 2009;18(3):469-85.
29. Murray L, Romero Y. Role of obesity in Barrett's esophagus and cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2009;18(3):439-52.
30. Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A, Nyren O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 1999;340(11):825-31.
31. DeMeester SR. Epidemiology and biology of esophageal cancer. *Gastrointest Cancer Res.* 2009;3(2 Suppl):S2-5.
32. Sharma P. Clinical practice. Barrett's esophagus. *N Engl J Med.* 2009;361(26):2548-56.
33. Hamilton SR, Smith RR. The relationship between columnar epithelial dysplasia and invasive adenocarcinoma arising in Barrett's esophagus. *Am J Clin Pathol.* 1987;87(3):301-12.
34. Shaheen N, Ransohoff DF. Gastroesophageal reflux, Barrett esophagus, and esophageal cancer: clinical applications. *JAMA.* 2002;287(15):1982-6.
35. Cengia G, Missale G, Minelli L, Villanacci V, Rossi E, Cestari R. Screening for and surveillance of Barrett's esophagus is clinically indicated. *Dig Dis.* 2007;25(3):197-202.
36. Williamson WA, Ellis FH, Jr., Gibb SP, Shahian DM, Aretz HT, Heatley GJ, et al. Barrett's esophagus. Prevalence and incidence of adenocarcinoma. *Arch Intern Med.* 1991;151(11):2212-6.
37. Behrens A, Labenz J, Schuler A, Schroder W, Runzi M, Steinmann RU, et al. [How safe is sedation in gastrointestinal endoscopy? A multicentre analysis of 388,404 endoscopies and

analysis of data from prospective registries of complications managed by members of the Working Group of Leading Hospital Gastroenterologists (ALGK)]. *Z Gastroenterol.* 2013;51(5):432-6.

38. Qumseya BJ, Wang H, Badie N, Uzomba RN, Parasa S, White DL, et al. Advanced imaging technologies increase detection of dysplasia and neoplasia in patients with Barrett's esophagus: a meta-analysis and systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11(12):1562-70 e1-2.

39. Uedo N, Fujishiro M, Goda K, Hirasawa D, Kawahara Y, Lee JH, et al. Role of narrow band imaging for diagnosis of early-stage esophagogastric cancer: current consensus of experienced endoscopists in Asia-Pacific region. *Dig Endosc.* 2011;23 Suppl 1:58-71.

40. Canto MI, Anandasabapathy S, Brugge W, Falk GW, Dunbar KB, Zhang Z, et al. In vivo endomicroscopy improves detection of Barrett's esophagus-related neoplasia: a multicenter international randomized controlled trial (with video). *Gastrointest Endosc.* 2014;79(2):211-21.

41. Coletta M, Sami SS, Nachiappan A, Fraquelli M, Casazza G, Ragunath K. Acetic acid chromoendoscopy for the diagnosis of early neoplasia and specialized intestinal metaplasia in Barrett's esophagus: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* 2016;83(1):57-67 e1.

42. Gupta A, Attar BM, Koduru P, Murali AR, Go BT, Agarwal R. Utility of confocal laser endomicroscopy in identifying high-grade dysplasia and adenocarcinoma in Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2014;26(4):369-77.

43. Sharma P, Hawes RH, Bansal A, Gupta N, Curvers W, Rastogi A, et al. Standard endoscopy with random biopsies versus narrow band imaging targeted biopsies in Barrett's oesophagus: a prospective, international, randomised controlled trial. *Gut.* 2013;62(1):15-21.

44. Holscher AH, Gockel I, Porschen R. [Updated German S3 guidelines on esophageal cancer and supplements from a surgical perspective]. *Chirurg.* 2019;90(5):398-402.

45. Puli SR, Reddy JB, Bechtold ML, Antillon D, Ibdah JA, Antillon MR. Staging accuracy of esophageal cancer by endoscopic ultrasound: a meta-analysis and systematic review. *World J Gastroenterol.* 2008;14(10):1479-90.

46. Thosani N, Singh H, Kapadia A, Ochi N, Lee JH, Ajani J, et al. Diagnostic accuracy of EUS in differentiating mucosal versus submucosal invasion of superficial esophageal cancers: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* 2012;75(2):242-53.

47. Gertsen EC, Borggreve AS, Brenkman HJF, Verhoeven RHA, Vegt E, van Hillegersberg R, et al. Evaluation of the Implementation of FDG-PET/CT and Staging Laparoscopy for Gastric Cancer in The Netherlands. *Ann Surg Oncol.* 2021;28(4):2384-93.

48. Gertsen EC, Brenkman HJF, van Hillegersberg R, van Sandick JW, van Berge Henegouwen MI, Gisbertz SS, et al. 18F-Fludeoxyglucose-Positron Emission Tomography/Computed Tomography and Laparoscopy for Staging of Locally Advanced Gastric Cancer: A Multicenter Prospective Dutch Cohort Study (PLASTIC). *JAMA Surg.* 2021;156(12):e215340.

49. 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.

50. Biere SS, van Berge Henegouwen MI, Maas KW, Bonavina L, Rosman C, Garcia JR, et al. Minimally invasive versus open oesophagectomy for patients with oesophageal cancer: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2012;379(9829):1887-92.

51. Giugliano DN, Berger AC, Rosato EL, Palazzo F. Total minimally invasive esophagectomy for esophageal cancer: approaches and outcomes. *Langenbecks Arch Surg.* 2016;401(6):747-56.

52. Maas KW, Cuesta MA, van Berge Henegouwen MI, Roig J, Bonavina L, Rosman C, et al. Quality of Life and Late Complications After Minimally Invasive Compared to Open Esophagectomy: Results of a Randomized Trial. *World J Surg.* 2015;39(8):1986-93.
53. Mariette C, Markar SR, Dabakuyo-Yonli TS, Meunier B, Pezet D, Collet D, et al. Hybrid Minimally Invasive Esophagectomy for Esophageal Cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(2):152-62.
54. van der Sluis PC, van der Horst S, May AM, Schippers C, Brosens LAA, Joore HCA, et al. Robot-assisted Minimally Invasive Thoracoscopic Esophagectomy Versus Open Transthoracic Esophagectomy for Resectable Esophageal Cancer: A Randomized Controlled Trial. *Ann Surg.* 2019;269(4):621-30.
55. van Workum F, Berkelmans GH, Klarenbeek BR, Nieuwenhuijzen GAP, Luyer MDP, Rosman C. McKeown or Ivor Lewis totally minimally invasive esophagectomy for cancer of the esophagus and gastroesophageal junction: systematic review and meta-analysis. *J Thorac Dis.* 2017;9(Suppl 8):S826-S33.
56. Deng J, Su Q, Ren Z, Wen J, Xue Z, Zhang L, et al. Comparison of short-term outcomes between minimally invasive McKeown and Ivor Lewis esophagectomy for esophageal or junctional cancer: a systematic review and meta-analysis. *Onco Targets Ther.* 2018;11:6057-69.
57. Zhai C, Liu Y, Li W, Xu T, Yang G, Lu H, et al. A comparison of short-term outcomes between Ivor-Lewis and McKeown minimally invasive esophagectomy. *J Thorac Dis.* 2015;7(12):2352-8.
58. van Workum F, Verstegen MHP, Klarenbeek BR, Bouwense SAW, van Berge Henegouwen MI, Daams F, et al. Intrathoracic vs Cervical Anastomosis After Totally or Hybrid Minimally Invasive Esophagectomy for Esophageal Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg.* 2021;156(7):601-10.
59. Siewert JR, Stein HJ. Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *Br J Surg.* 1998;85(11):1457-9.
60. Kamarajah SK, Phillips AW, Griffiths EA, Ferri L, Hofstetter WL, Markar SR. Esophagectomy or Total Gastrectomy for Siewert 2 Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma? A Registry-Based Analysis. *Ann Surg Oncol.* 2021;28(13):8485-94.
61. Oh SE, Lee GH, An JY, Lee JH, Sohn TS, Bae JM, et al. Comparison of transabdominal and transthoracic surgical approaches in the treatment of Siewert type II esophagogastric junction cancers: A propensity score-matching analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2022;48(2):370-6.
62. Leers JM, Knepper L, van der Veen A, Schroder W, Fuchs H, Schiller P, et al. The CARDIA-trial protocol: a multinational, prospective, randomized, clinical trial comparing transthoracic esophagectomy with transhiatal extended gastrectomy in adenocarcinoma of the gastroesophageal junction (GEJ) type II. *BMC Cancer.* 2020;20(1):781.
63. Markar SR, Low DE. Physiology, not chronology, dictates outcomes after esophagectomy for esophageal cancer: outcomes in patients 80 years and older. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(3):1020-6.
64. Murray P, Whiting P, Hutchinson SP, Ackroyd R, Stoddard CJ, Billings C. Preoperative shuttle walking testing and outcome after oesophagogastric resection. *Br J Anaesth.* 2007;99(6):809-11.
65. Yanni F, Moyes LH, McCaffer CJ, Carter RC. Cardiopulmonary exercise testing as a predictor of complications. *Ann R Coll Surg Engl.* 2014;96(1):86.
66. Schroeder W, Mallmann C, Babic B, Bruns C, Fuchs HF. [Fast-track Rehabilitation after Oesophagectomy]. *Zentralbl Chir.* 2021;146(3):306-14.
67. Bartels K, Fiegel M, Stevens Q, Ahlgren B, Weitzel N. Approaches to perioperative care for esophagectomy. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2015;29(2):472-80.

68. Durkin C, Schisler T, Lohser J. Current trends in anesthesia for esophagectomy. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2017;30(1):30-5.
69. Xiao-Bo Y, Qiang L, Xiong Q, Zheng R, Jian Z, Jian-Hua Z, et al. Efficacy of early postoperative enteral nutrition in supporting patients after esophagectomy. *Minerva Chir.* 2014;69(1):37-46.
70. Mazaki T, Ebisawa K. Enteral versus parenteral nutrition after gastrointestinal surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials in the English literature. *J Gastrointest Surg.* 2008;12(4):739-55.
71. Fujita T, Daiko H, Nishimura M. Early enteral nutrition reduces the rate of life-threatening complications after thoracic esophagectomy in patients with esophageal cancer. *Eur Surg Res.* 2012;48(2):79-84.
72. Hadzijusufovic E, Tagkalos E, Neumann H, Babic B, Heinrich S, Lang H, et al. Preoperative endoscopic pyloric balloon dilatation decreases the rate of delayed gastric emptying after Ivor-Lewis esophagectomy. *Dis Esophagus.* 2019;32(6).
73. Post S, Vilz T. [S3 Guideline "Perioperative management of gastrointestinal tumors (POMGAT)"]. *Chirurgie (Heidelb).* 2023;94(5):468.
74. Low DE, Alderson D, Cecconello 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;262(2):286-94.
75. Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM, Zalcborg JR, Simes RJ, Barbour A, et al. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2011;12(7):681-92.
76. Holscher AH, Bollschweiler E, Bogoevski D, Schmidt H, Semrau R, Izbicki JR. Prognostic impact of neoadjuvant chemoradiation in cT3 oesophageal cancer - A propensity score matched analysis. *Eur J Cancer.* 2014;50(17):2950-7.
77. 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;393(10184):1948-57.
78. 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;17(12):1697-708.
79. Al-Batran SE, Hartmann JT, Hofheinz R, Homann N, Rethwisch V, Probst S, et al. Biweekly fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel (FLOT) for patients with metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction: a phase II trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *Ann Oncol.* 2008;19(11):1882-7.
80. van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, Steyerberg EW, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BP, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(22):2074-84.
81. Cools-Lartigue J, Markar S, Mueller C, Hofstetter W, Nilsson M, Ilonen I, et al. An International Cohort Study of Prognosis Associated with Pathologically Complete Response Following Neoadjuvant Chemotherapy versus Chemoradiotherapy of Surgically Treated Esophageal Adenocarcinoma. *Ann Surg.* 2022.

82. Shapiro J, van Lanschot JJB, Hulshof M, 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.
83. Babic B, Fuchs HF, Bruns CJ. [Neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy for locally advanced esophageal cancer?]. *Chirurg*. 2020;91(5):379-83.
84. Blencowe NS, Strong S, McNair AG, Brookes ST, Crosby T, Griffin SM, et al. Reporting of short-term clinical outcomes after esophagectomy: a systematic review. *Ann Surg*. 2012;255(4):658-66.
85. Crestanello JA, Deschamps C, Cassivi SD, Nichols FC, Allen MS, Schleck C, et al. Selective management of intrathoracic anastomotic leak after esophagectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;129(2):254-60.
86. Kuppusamy MK, Low DE, International Esodata Study G. Evaluation of International Contemporary Operative Outcomes and Management Trends Associated With Esophagectomy: A 4-Year Study of >6000 Patients Using ECCG Definitions and the Online Esodata Database. *Ann Surg*. 2020.
87. Low DE, Kuppusamy MK, Alderson D, Cecconello I, Chang AC, Darling G, et al. Benchmarking Complications Associated with Esophagectomy. *Ann Surg*. 2019;269(2):291-8.
88. Messenger M, Warlaumont M, Renaud F, Marin H, Branche J, Piessen G, et al. Recent improvements in the management of esophageal anastomotic leak after surgery for cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2017;43(2):258-69.
89. Raymond DP, Seder CW, Wright CD, Magee MJ, Kosinski AS, Cassivi SD, et al. Predictors of Major Morbidity or Mortality After Resection for Esophageal Cancer: A Society of Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery Database Risk Adjustment Model. *Ann Thorac Surg*. 2016;102(1):207-14.
90. Muller DT, Babic B, Herbst V, Gebauer F, Schlosser H, Schiffmann L, et al. Does Circular Stapler Size in Surgical Management of Esophageal Cancer Affect Anastomotic Leak Rate? 4-Year Experience of a European High-Volume Center. *Cancers (Basel)*. 2020;12(11).
91. 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.
92. Kingma BF, Hadzijusufovic E, Van der Sluis PC, Bano E, Lang H, Ruurda JP, et al. A structured training pathway to implement robot-assisted minimally invasive esophagectomy: the learning curve results from a high-volume center. *Dis Esophagus*. 2020;33(Supplement_2).
93. Park SY, Kim DJ, Kang DR, Haam SJ. Learning curve for robotic esophagectomy and dissection of bilateral recurrent laryngeal nerve nodes for esophageal cancer. *Dis Esophagus*. 2017;30(12):1-9.
94. van der Sluis PC, Ruurda JP, van der Horst S, Goense L, van Hillegersberg R. Learning Curve for Robot-Assisted Minimally Invasive Thoracoscopic Esophagectomy: Results From 312 Cases. *Ann Thorac Surg*. 2018;106(1):264-71.
95. Na KJ, Park S, Park IK, Kim YT, Kang CH. Outcomes after total robotic esophagectomy for esophageal cancer: a propensity-matched comparison with hybrid robotic esophagectomy. *J Thorac Dis*. 2019;11(12):5310-20.
96. Tagkalos E, Goense L, Hoppe-Lotichius M, Ruurda JP, Babic B, Hadzijusufovic E, et al. Robot-assisted minimally invasive esophagectomy (RAMIE) compared to conventional minimally invasive esophagectomy (MIE) for esophageal cancer: a propensity-matched analysis. *Dis Esophagus*. 2020;33(4).

97. van Workum F, Slaman AE, van Berge Henegouwen MI, Gisbertz SS, Kouwenhoven EA, van Det MJ, et al. Propensity Score-Matched Analysis Comparing Minimally Invasive Ivor Lewis Versus Minimally Invasive Mckeown Esophagectomy. *Ann Surg.* 2020;271(1):128-33.
98. Jin D, Yao L, Yu J, Liu R, Guo T, Yang K, et al. Robotic-assisted minimally invasive esophagectomy versus the conventional minimally invasive one: A meta-analysis and systematic review. *Int J Med Robot.* 2019;15(3):e1988.
99. van Workum F, Bouwense SA, Luyer MD, Nieuwenhuijzen GA, van der Peet DL, Daams F, et al. Intrathoracic versus Cervical ANastomosis after minimally invasive esophagectomy for esophageal cancer: study protocol of the ICAN randomized controlled trial. *Trials.* 2016;17(1):505.
100. Casas MA, Angeramo CA, Bras Harriott C, Dreifuss NH, Schlottmann F. Indocyanine green (ICG) fluorescence imaging for prevention of anastomotic leak in totally minimally invasive Ivor Lewis esophagectomy: a systematic review and meta-analysis. *Dis Esophagus.* 2021.

7. Anhang

7.1. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

- Abbildung 1: Trokarpositionen bei laparoskopischer Gastrolise mit umbilicaler Kameraposition sowie jeweils zwei lateralen Instrumententrokaren
- Abbildung 2: Laparoskopische Schlauchmagenbildung nach erfolgter Lymphadenektomie
- Abbildung 3: Situs bei Thorakotomie mit vorbereitetem Schlauchmagen und eingeknüpftem Staplerkopf im Ösophagusstumpf
- Abbildung 4: Präparation des Mesoösophagus an der thorakalen Aorta in robotisch assistierter Technik (RAMIE)
- Abbildung 5: Minithorakotomie zur Bergung des Präparates und zur Rekonstruktion der Ösophagogastrostomie
- Abbildung 6: Ösophagektomiepräparat bei distalem Ösophaguskarzinom mit hoher intrathorakaler Anastomose (IL-E)
- Abbildung 7: Ösophagektomiepräparat bei proximalem Ösophaguskarzinom mit zervikaler Anastomose (McKeown)
- Tabelle 1: Onkologische Patientencharakteristika der RAMIE- und Hybrid Gruppe vor und nach PSM
- Tabelle 2: Präoperative Patientencharakteristika und Komorbiditäten der RAMIE- und Hybrid-Gruppe vor und nach PSM
- Tabelle 3: Postoperative Ergebnisse nach erfolgter RAMIE vs. HE und PSM
- Abbildung 8: Diagramm zum Vergleich des IST-Aufenthaltes nach RAMIE und HE
- Abbildung 9: Diagramm zum Vergleich der resezierten Lymphknoten nach RAMIE und HE
- Abbildung 10: Diagramm zum Vergleich resezierter positiver Lymphknoten nach RAMIE und HE

Alle intraoperativen Aufnahmen sind anonymisiert und wurden freundlicherweise von Herrn Prof. Dr. H. F. Fuchs zur Verfügung gestellt.

8. Vorabveröffentlichung von Ergebnissen

Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden am 03.05.2022 im Surgical Endoscopy mit dem englischen Titel „Robot-assisted minimally invasive esophagectomy (RAMIE) vs. Hybrid minimally invasive esophagectomy: propensity score matched short-term outcome analysis of a European high volume center“ vorabveröffentlicht. Die Publikation ist erhältlich unter: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00464-022-09254-2>