

**Einfluss der Leberzirrhose auf das perioperative Outcome  
großer viszeralchirurgischer Operationen am Beispiel der  
Ösophagektomie**

Dissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades eines  
Doktors der Medizin (Dr. med.)  
an der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von  
Jan Dirk Tintrup  
aus  
Dortmund

2024

Angenommen von der Medizinischen Fakultät am: 13.06.2025

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

Betreuer:in / Gutachter:in der Dissertation:

PD Dr. Matthias Reeh

Gutachter:in der Dissertation:

PD Dr. Tarik Ghadban

## Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	5
1.1. Das Ösophaguskarzinom	5
1.1.1. Epidemiologie	5
1.1.2. Pathophysiologie	6
1.1.3. Diagnostik	7
1.1.4. Therapie	14
1.1.5. Komplikationen der chirurgischen Therapie	18
1.1.6. Prognose	20
1.2. Die Leberzirrhose	22
1.2.1. Epidemiologie	22
1.2.2. Diagnostik	24
1.2.3. Therapieoptionen	27
1.2.4. Koinzidenz der Leberzirrhose mit Malignomen am Beispiel des Ösophaguskarzinoms	29
2. Ziel der Arbeit	31
3. Material und Methoden	32
3.1. Klinikopathologische Parameter	32
3.2. Leberzirrhose	35
3.3. Ösophagusresektion	36
3.4. Outcome	37
3.5. Morbidität und Mortalität	37
3.6. Statische Auswertung	38
4. Ergebnisse	40
4.1. Patientengut	40
4.2. ASA-Klassifikation und Charlson Komorbiditätsindex	41
4.3. Klinisches und histopathologisches Tumorstadium	43
4.3.1. Histologie	43
4.3.2. TNM Stadien	44
4.3.2.1. pT-Stadium	45
4.3.2.2. pN-Stadium	45
4.3.2.3. pM-Stadium	45

4.3.3. UICC	46
4.4. Lokalisation	47
4.5. Neoadjuvante Therapie	47
4.6. Chirurgische Prozedur	48
4.7. Schweregrad der Leberzirrhose	49
4.8. Perioperative Komplikationen	51
4.9. Mortalität	53
4.10. Prognoserelevante Faktoren innerhalb von LCP-Kohorte	54
4.11. Langzeitüberleben	58
5. Diskussion	59
5.1. Klinikopathologische Parameter	59
5.2. Operative Therapie und Korrelation zum perioperativen Outcome	61
5.3. Perioperative Komplikationen	63
5.4. Mortalität	66
5.5. Perioperatives Outcome innerhalb von LCP	68
5.6. Prognoserelevante Faktoren innerhalb für LCP	70
5.7. Limitation	72
6. Zusammenfassung	73
7. Summary	74
8. Literaturverzeichnis	75
9. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis	86
10. Erklärung des Eigenanteils	88
11. Eidesstattliche Versicherung	89
12. Danksagung	90

# 1. Einleitung

## 1.1. Das Ösophaguskarzinom

### 1.1.1. Epidemiologie

Derzeit stellt das Ösophaguskarzinom die achthäufigste Krebsentität dar und ist die sechsthäufigste krebbedingte Todesursache weltweit [1]. In ganz Deutschland erkranken ungefähr 5700 Männer und 1840 Frauen jedes Jahr neu an Speiseröhrenkrebs. Dabei sind Männer dreimal häufiger betroffen und erkranken mit durchschnittlich 68 Jahren drei Jahre früher (2018) als Frauen [2].

Die Erkrankungsrate scheint bei beiden Geschlechtern für Menschen unter 60 Jahren rückläufig zu sein, gleichwohl wird eine ansteigende Tendenz für höhere Altersgruppen beobachtet [2]. Die epidemiologischen Falldaten zum Ösophaguskarzinom in Deutschland sind in Tabelle 1 dargestellt.

Insgesamt machen heutzutage Adenokarzinome die häufiger diagnostizierte Ösophaguskarzinomentität aus. Plattenepithelkarzinome treten mit einem Anteil von 43% etwas seltener auf [2]. Die Inzidenz des Adenokarzinoms zeigt seit mehreren Jahren eine ansteigende Tendenz und macht mittlerweile 47% aller Ösophaguskarzinomentitäten aus [1, 2]. Bisher konnte der Wandel nicht ausreichend erklärt werden. Ansätze zur Ursachenfindung werden in veränderten Lebens- und Ernährungsgewohnheiten der Menschen und in verbesserten diagnostischen Kapazitäten zur frühzeitigen Diagnosestellung gesucht. Der Trendwechsel zwischen Adeno- und Plattenepithelkarzinomen bestätigt sich vor allem in der westlichen Hemisphäre, in der die gastroösophageale Refluxkrankheit [3] eine höhere Inzidenz aufweist [4]. Diesbezüglich zeigten die Ergebnisse einer epidemiologischen Studie, dass die Prävalenz der Adenokarzinome zwischen Industrieländern und Entwicklungsländern stark differierte mit einer erhöhten Anzahl in den Industrienationen [5]. Zugleich konnten Then et al. in ihrer retrospektiven Arbeit im Jahr 2020 konstatieren, dass die Inzidenz der Plattenepithelkarzinome weltweit einen Abwärtstrend entwickelt. Plattenepithelkarzinome des Ösophagus zeigen sich verstärkt in den Entwicklungsländern, insbesondere in Ost- und Südostasien. Davon treten mehr als die Hälfte aller Plattenepithelkarzinome in China auf [6]. Die Gründe dafür sind noch nicht abschließend geklärt [5].

Weiterhin weisen die beiden Tumorentitäten geschlechtsspezifische Unterschiede auf. Während bei Frauen knapp über die Hälfte aller Speiseröhrenkarzinome als Plattenepithelkarzinom und nur ein Drittel als Adenokarzinom diagnostiziert wird,

überwiegen bei den Männern die Adenokarzinome (siehe Abb. 1). Darüber hinaus sind das Plattenepithelkarzinom der dominierende histologische Typ in der schwarzen Bevölkerung und das Adenokarzinom bei den Männern in der weißen Bevölkerung [4].

Tabelle 1: Epidemiologische Daten für das Ösophaguskarzinom in Deutschland nach [2].

Inzidenz	2017		2018		Prognose für 2022	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Neuerkrankungen	1660	5600	1840	5710	2000	6300
Neuerkrankungsrate	4	13,7	4,4	14,0	4,8	15,2
Standardisierte Neuerkrankungsrate	2,3	9,3	2,4	9,3	2,6	9,7
Mittleres Erkrankungsalter	71	67	71	68		

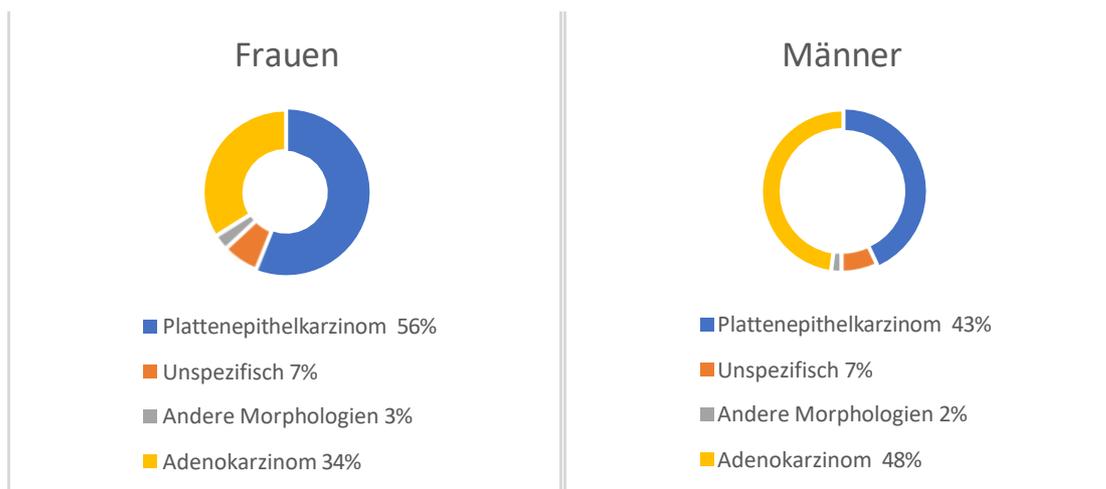


Abbildung 1: Verteilung der bösartigen Neubildungen der Speiseröhre nach histologischem Typ und Geschlecht, ICD-10 C15, Deutschland 2015-2016, nach [1].

### 1.1.2. Pathophysiologie

Ein wesentlicher Risikofaktor für Adenokarzinome ist das Vorliegen einer gastroösophagealen Refluxerkrankung. Infolge eines länger bestehenden Säurerückflusses aus dem Magen in die Speiseröhre mit begleitendem Sodbrennen verändern sich die Drüsenzellen, vornehmlich im distalen Drittel (ca. 20-30 cm ab unterer Zahnreihe) des Ösophagus, und erleichtern die Entstehung eines sogenannten Barrett-

Ösophagus. Dieser beschreibt eine metaplastische Umwandlung des Plattenepithels der Speiseröhre in sogenanntes Zylinderepithel [7]. Der Barrett-Ösophagus wird als Präkanzerose gewertet und begünstigt das Auftreten eines Adenokarzinoms. Epidemiologische Prädiktoren der neoplastischen Progression beim Barrett sind hohes Alter, männliches Geschlecht, weiße Hautfarbe, Adipositas, Familienanamnese, Barrett-Dauer sowie eine gastroösophageale Refluxerkrankung [3] in der Anamnese [7]. Endoskopische Risikofaktoren umfassen ein langes Barrett-Segment, Hiatushernie und Schleimhauanomalien wie eine Ösophagitis [7].

Plattenepithelkarzinome entwickeln sich aus den Deckzellen (Plattenepithelzellen) der Schleimhaut und manifestieren sich im zervikalen (15-20 cm ab unterer Zahnreihe) und thorakalen Drittel (20-30 cm ab unterer Zahnreihe) der Speiseröhre. Bekannt ist, dass ein erhöhter Tabak- und Alkoholkonsum sowie eine ungesunde Ernährungsweise die Entwicklung eines Plattenepithelkarzinoms der Speiseröhre begünstigen [8]. Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens hängt von der Menge und Dauer des Konsums ab. Die Kombination der drei oben genannten Risikofaktoren stellt das höchste Risiko dar. Darüber hinaus wird eine Ösophagusachalasie, das heißt eine muskuläre Funktionsstörung mit eingeschränkter Erschlaffung der Ösophagusmuskulatur, als gemeinsamer Risikofaktor beider Krebsformen angesehen [9]. Inwieweit genetische Komponenten in die Kausalkette der Krebsentstehung eingreifen, ist bis heute unklar. Wie bereits oben erwähnt wird beim Speiseröhrenkrebs anhand der Gewebetypen meistens zwischen Plattenepithel- und Adenokarzinom unterschieden. In seltenen Fällen können sich die Ösophaguskarzinome auch als kleinzellige oder neuroendokrine Tumore präsentieren [10].

### **1.1.3. Diagnostik**

Bei bestehendem Verdacht auf Speiseröhrenkrebs sollte zunächst eine umfassende Anamneseerhebung durch den zuständigen Arzt erfolgen. Hierbei werden die aktuellen Beschwerden des Patienten, seine Vorgeschichte und das Vorhandensein eventueller Risikofaktoren erfragt. Weiterhin wird der klinische Befund in Form einer körperlichen Untersuchung erhoben. In der Regel verbleiben Frühkarzinome aber symptomlos. Erst bei lokal fortgeschrittenen Tumoren der Speiseröhre treten Beschwerden auf. Typischerweise weisen Patienten eine Dysphagie auf, die über Monate fortschreiten kann. Die Symptome beginnen mit leichten Problemen beim Konsumieren fester Nahrung und führen später auch bei Flüssigkeiten zu Schwierigkeiten [11]. Häufig wird eine Dysphagie von einer B-Symptomatik begleitet (Fieber, Nachtschweiß,

Gewichtverlust). Darüber hinaus umfassen gastrointestinale Blutungen, rezidivierendes Erbrechen und Aspiration sowie eine allgemeine Inappetenz das klinische Spektrum einer Ösophagusneoplasie [12]. In seltenen Fällen treten weitere Beschwerden wie thorakale Schmerzen bei betroffenen Patienten in Erscheinung.

Zum Nachweis von Neoplasien des oberen Gastrointestinaltraktes werden alle symptomatischen Patienten einer ÖGD mittels hochauflösender Videoendoskopie zugeführt [4]. Weitere Indikationen, die eine Endoskopie rechtfertigen, sind anhaltende Oberbauchbeschwerden trotz medizinischer Therapie und Oberbauchbeschwerden bei Patienten über 45 Jahren [13]. Die frühzeitige Diagnose eines Ösophaguskarzinoms ist prognoserelevant, da Ösophaguskarzinome im Frühstadium per Endoskopie kurativ behandelt werden können, fortgeschrittene, fernmetastasierte Tumore jedoch gar nicht kurativ behandelt werden können.

Die Endoskopie zielt darauf ab, die Lokalisation und die Infiltrationstiefe von Tumoren per Endosonografie zu detektieren, durch Biopsien die Entität zu klären und gegebenenfalls vorliegend Krebsvorstufen wie Barrett-Metaplasie zu finden. Bei der ÖGD erfolgt eine Biopsieentnahme aus allen suspekten Läsionen und beim Barrett-Ösophagus zusätzlich aus allen 4 Quadranten [12, 14]. Die ÖGD liefert die höchste Sensitivität und Spezifität unter den bildgebenden Verfahren und hat sich als Haupt- und Primärmodalität zur Detektion von Neoplasien des oberen Gastrointestinaltraktes etabliert. Gegebenenfalls kann auf eine Chromo-Endoskopie (z.B. Lugol'sche Lösung) oder computergestützte digitale (Filter-)Verfahren (z.B. narrow-band-imaging) zur besseren endoskopischen Detektion von Dysplasien und Frühkarzinomen zurückgegriffen werden [13]. Bei stenosierenden Tumoren kann ein dünnkalibriges Spezialendoskop zur Anwendung kommen.

Im Anschluss wird im Rahmen des Stagings das vollständige Tumorstadium ermittelt und anschließend auf Grundlage dessen in der interdisziplinären Fallbesprechung der bestmögliche Behandlungsansatz festgelegt. Die Prognose des Ösophaguskarzinoms korreliert deutlich mit der lokalen Tumorausbreitung und der Lymphknoteninvasion, sodass ein gezieltes Staging für die Therapie und den Krankheitsverlauf ausschlaggebend ist. Zum Staging sind folgende Untersuchungen erforderlich [12]:

- a) B-Bild-Sonographie Abdomen (ggf. mit KM) + evtl. Hals (zervikale Metastasierung)
- b) Endosonographie (EUS) + evtl. Feinnadelbiopsie
- c) Multidetektor-Computertomographie (MDCT) von Hals/Thorax und Abdomen und zusätzlich i.v. Kontrastmittel; bei Kontraindikation: MRT

Additive Verfahren (keine Routine):

- d) Positronenemissionstomographie ab cT 2-4 und cN+ (M-Staging)
- e) Röntgen mit oralem, wasserlöslichem Kontrastmittel (lokale Tumorkomplikationen wie Fisteln)
- f) Flexible Bronchoskopie (Infiltration Tracheobronchialsystem)
- g) Diagnostische Laparoskopie und Thorakoskopie zum Ausschluss von Fernmetastasen in Leber und/oder Peritoneum (Adenokarzinom ab cT3-Stadien)

Die Endosonographie (EUS) besitzt eine hohe Ortsauflösung und ist ein verlässliches Verfahren zur Bestimmung der Tumordinfiltrationstiefe (Sensitivität 91-92%, Spezifität 94-99%). Allerdings sind die Ergebnisse der endosonographischen Untersuchung von der Erfahrung des Untersuchers abhängig, sodass suspekte Schleimhautläsionen unterschiedlich interpretiert oder gar übersehen werden können. Darüber hinaus ist die EUS bei Tumorstenosen technisch schwierig umzusetzen. Über die T-Kategorisierung hinaus erweist sich die EUS als Mittel der Wahl zur Detektion von Metastasen in regionären Lymphknoten bei Plattenepithelkarzinomen und AEG-Tumoren des Ösophagus [12]. Genauere Ergebnisse im N-Staging können durch eine EUS-gesteuerter Feinnadelpunktion erzielt werden [13].

Die Abdomensonographie stellt ein ubiquitär verfügbares, nichtinvasives Verfahren dar und ist ein wichtiges Instrument zur Beurteilung von Fern-, insbesondere Lebermetastasen. In der Betrachtung von Lebermetastasen variiert die Abdomensonographie in ihrer Sensitivität zwischen 53 und 81% und ihrer Spezifität zwischen 59 und 98%, ebenfalls in Abhängigkeit von der Expertise des Untersuchers [15]. Genauere Ergebnisse können durch die Anwendung von kontrastmittelverstärkter Sonographie, bekannt als CEUS (contrast-enhanced ultrasound), erzielt werden. Bei der Untersuchung von Lebermetastasen erzielt die CEUS vergleichbare Ergebnisse für die Sensitivität und Spezifität im Vergleich zur CT und MRT [15]. Im Falle von zervikalen Lymphknotenmetastasen sind sowohl die B-Bild-Sonographie des Halses als auch die Computertomographie geeignete Verfahren mit vergleichbarer Aussagekraft [15].

Das Staging bei Patienten mit neu diagnostiziertem Ösophaguskarzinom sollte mit einem CT von Hals/Thorax und Abdomen mit intravenösem Kontrastmittel begonnen werden, um das Vorhandensein von Fernmetastasen zu überprüfen [12, 16]. Durch zusätzliche orale Gabe von Kontrastmitteln lässt sich die diagnostische Treffsicherheit erhöhen. Die Computertomographie liefert anatomische Bilder der inneren Körperstrukturen und stellt Organmetastasierungen aufgrund von Veränderungen ihrer Beschaffenheit dar. Die Mehrzeilentechnologie (MDCT) als eine Technik der CT-Untersuchung ermöglicht eine lange Scanstrecke mit präziser Ortsauflösung. Bei zervikalem Tumorsitz kann der Scanner weiter proximal beginnen und die zusätzlich

erforderliche Ultraschalluntersuchung des Halses ersetzen. Die MDCT liefert im Nodalstaging weniger sensitive Ergebnisse (33%) als die EUS (68%), aber übertrifft die Endosonographie in der Spezifität (75% vs. 58%). Durch den gemeinsamen Einsatz von EUS, MDCT und PET-CT wird die höchste Treffsicherheit in der Detektion von Lymphknotenmetastasen generiert [16]. Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) stellt ein nuklearmedizinisches Verfahren dar und liefert dem Radiologen Informationen über Stoffwechselprozesse innerhalb eines Gewebes. Durch intravenöse Injektion und Verteilung einer radioaktiven Substanz innerhalb des Körpers entsteht im Zerfallsprozess Strahlung, welche bildgebend dargestellt werden kann. Die Strahlung gibt Rückschlüsse über die Verteilung der verabreichten Substanz im Körper. Die PET kann bei lokal fortgeschrittenen Tumoren Metastasen präzise identifizieren und sollte im Falle einer kurativen Behandlungssituation erwogen werden [12]. PET wird häufiger als Hybridscanner (PET/CT) mit einer Computertomographie vereint, um Stoffwechselprozesse anatomisch genauer zuordnen zu können [11].

Ein weiteres Mittel ist die MRT, die beim Staging von Ösophaguskarzinomen im Vergleich zur Computertomographie eine vergleichbare Bildgebungsqualität vorweist [12]. Die MRT weist keine Strahlenbelastung auf und ersetzt die CT beispielweise bei Kontraindikationen gegen iodhaltige Kontrastmittel (z.B. bei Schilddrüsenfunktionsstörungen oder Niereninsuffizienz). Bei zerebralen Funktionsstörungen besitzt die Kernspintomographie den Vorteil einer guten Weichteildarstellung zur Aufdeckung von Gehirnetastasen. Gegenüber einem CT-Scan (1-5 min) ist die Untersuchungsdauer bei einer MRT-Untersuchung (20-60 min) deutlich verlängert. Zudem ist sie im Gegensatz zur CT in der Knochendarstellung limitiert, wodurch sie im Falle einer ossären Filialisierung benachteiligt wäre. Außerdem ist die Bildgebungsqualität einer MRT für pulmonale Läsionen begrenzt.

Aktuell wird in den Stagingempfehlungen von Ösophaguskarzinomen auf den Einsatz von Röntgen-Thorax oder Breischluck-Untersuchungen sowie Tumormarkern zum initialen Screening und Verlaufsmonitoring verzichtet [12].

Ziele dieser oben genannten Untersuchungen sind die Festlegung des Krankheitsstadiums und der Operabilität des Patienten [13]. Die allgemeine Graduierung von bösartigen Tumoren beruht auf dem 1943-1952 nach Pierre Denoix herausgearbeiteten TNM-Klassifikationssystem [17]. Seit 1950 wird das System von der Union internationale contre le cancer (UICC) weitergeführt [18]. Als international gebräuchliches Differenzierungssystem werden Tumorentitäten einheitlich unter histopathologischen Gesichtspunkten eingeordnet. Die TNM-Kriterien für das Ösophaguskarzinom sind in Tabelle 3, die klinische Stadieneinteilung für Adeno- und Plattenepithelkarzinome in Tabelle 4 aufgezeigt. Die TNM-Klassifizierung bösartiger

Tumoren beinhaltet die Festlegung ihrer Ausdehnung (T) sowie ihres Lymphknoten- (N) und Metastasenstatus (M) [19]. Hinter den Buchstaben geben Ziffern Auskunft über die Tiefeninfiltration eines Primärtumors (T1-4), Anzahl und Lage der infiltrierten Lymphknoten (N0-N2) sowie über das Fehlen oder Vorliegen von Fernmetastasen (M0 und M1). Darüber hinaus wird die Beschaffenheit eines Tumors im Sinne eines Gradings bewertet. Diese lässt sich anhand einer mikroskopischen Untersuchung des Biopsie- oder Operationspräparates feststellen. Vor dem Hintergrund eines ungleichartigen Proliferationsmusters bösartiger Tumoren veranschaulicht das Grading in vier Abstufungsgrößen die Unterschiedlichkeit entarteter Zellen vom gesunden Umgebungsgewebe. Weniger bösartige Tumorzellen werden mit einem niedrigen Grading (<G2) versehen, während besonders aggressiv wachsende Tumorzellen mit einem hohen Grading (>G3) klassifiziert werden. Außerdem wird bei der Einteilung der Tumorstadien die Ausbreitung in den Lymphbahnen berücksichtigt. Diesbezüglich wird eine quantitative Bestimmung der Lymphknoteninvasion (L) durch Analyse intraoperativ asservierter Lymphknoten vernommen.

Von weiterer Bedeutung ist die Stadieneinteilung nach UICC. Die Union internationale contre le cancer (UICC) ist eine 1933 gegründete internationale Vereinigung mit Hauptsitz in Genf und veröffentlicht die TNM- und UICC-Klassifizierung zur Graduierung und prognostischen Einteilung von Tumorerkrankungen. [20]. Unter Berücksichtigung der TNM-Stadien kategorisiert die UICC-Klassifikation Tumorerkrankungen nach 5 Stadien. Zudem publiziert sie die R-Klassifikation. Das R steht für Tumorresidualgewebe und beschreibt, ob nach einer chirurgischen, chemotherapeutischen oder kombinierten Radiochemotherapie noch Tumorrestgewebe mikroskopisch (R1) oder makroskopisch (R2) nachzuweisen ist. R0 bedeutet vollständige Resektion und bei Rx kann die Frage nach Tumorresidualgewebe nicht beantwortet werden. Bei der Untersuchung von Residualgewebe werden sowohl lokale Gewebereste als auch gegebenenfalls Fernmetastasen untersucht.

Insgesamt sind die TNM-Klassifikationen nicht auf alle Tumorerkrankungen übertragbar, weil sich die Entstehung und Entwicklung einzelner Tumoren stark voneinander unterscheiden können, sodass sich andere Kriterien zur Einteilung umfangreicher darstellen. Leukämien und Lymphome werden unter anderem durch die Ann-Arbor-Klassifikation und Prostatatumoren anhand des Gleason-Scores beschrieben.

Die Lokalisation eines Ösophaguskarzinoms lässt sich im Abstand zur Zahnreihe (cm ab Ore) messen. Nach der aktuellen TNM-Klassifikation liegt ein Ösophaguskarzinom vor, wenn das Zentrum des Karzinoms in einem Abstand von 2 cm vom Schleimhautübergang des Ösophagus zum Magen liegt und in den Ösophagus

hineinreicht [12]. Ösophagogastrale Übergangstumore (Siewert-Typen I/II) innerhalb der proximalen 2 cm des Schleimhautübergangs sind ebenfalls Ösophaguskarzinome. Karzinome mit Zentrumslage mehr als 2 cm distal vom ösophagogastralen Übergang (Siewert-Typ III) werden als Magenkarzinomen deklariert. Regionäre Lymphknoten sind Teil des lymphatischen Abflussgebietes der Speiseröhre. Darunter zählen die zervikalen, paraösophagealen, parabronchialen, hilären und gastralen Lymphknotenareale. Ausgeschlossen werden supraklavikulär gelegene Lymphknoten [12].

Insgesamt umfasst ein korrekt dokumentierter Biopsiefund folgende Aspekte:

- Art der neoplastischen Läsion (LGD/HGD; bei HGD: Einstufung am Biopsat nach Tis nach UICC)
- Histologisches Ursprungsgewebe (nach WHO): insbesondere Plattenepithel- vs. Adenokarzinom
- Invasive Adenokarzinome: Grading nach WHO
- Bei Infiltration im distalen Ösophagus: Vorliegen von Becherzellen?

Die Diagnose einer intraepithelialen Neoplasie erfordert Fachwissen und sollte stets durch eine pathologische Zweitmeinung bestätigt werden. Im Falle von Unklarheiten werden externe Berater hinzugezogen.

Tabelle 2: TNM-Klassifikation des Ösophaguskarzinoms nach [19]

TNM	Ausdehnung
Tx	Primärtumor nicht beurteilbar
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• T1a: Infiltration der Lamina muscularis propria</li> <li>• T1b: Infiltration der Submukosa</li> </ul>
T2	Infiltration der Muscularis propria
T3	Infiltration der Adventitia
T4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• T4a: Infiltration von Pleura, Perikard, Zwerchfell</li> <li>• T4b: Infiltration anderer Nachbarstrukturen (z.B. Aorta, Wirbelkörper, Trachea)</li> </ul>
Nx	Regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar

N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	1-2 regionäre Lymphknoten
N2	3-6 regionäre Lymphknoten
N3	>7 regionäre Lymphknoten
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Hämatogene Fernmetastasen oder nicht-regionäre Lymphknoten, z.B. supraklavikuläre LK

Tabelle 3: Klinische TNM-Stadiengruppierung nach [21]

(A) Adenokarzinom

Stadium	T	N	M
I	T1	N0, N1	M0
II	T2	N0, N1 N0	M0
III	T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
IVa	T4a, T4b	Jedes N	M0
	Jedes T	N3	M0
IVb	Jedes T	Jedes N	M1

(B) Plattenepithelkarzinom

Stadium	T	N	M
I	T1	N0	M0
IIa	T1	N1	M0
IIb	T2	N0	M0
III	T1	N2	M0
	T2	N1, N2	M0
	T3, T4a	N0, N1, N2	M0
IVa	T4b	N0, N1, N2	M0
	Jedes T	N3	M0
IVb	Jedes T	Jedes N	M1

#### 1.1.4. Therapie

Die Indikation zur Behandlung von Ösophaguskarzinomen wird in einer interdisziplinären Tumorkonferenz gestellt. Während einer Tumorkonferenz werden die therapielevanten Informationen zur Tumorerkrankung und den Nebendiagnosen strukturiert vorgestellt und anschließend in einer multidisziplinären Falldiskussion (einschließlich Onkologie, Pathologie, Chirurgie und Radioonkologie) eine Therapieempfehlung festgehalten. Zu den therapielevanten Parametern gehören das Staging und die individuellen Risikofaktoren für die verschiedenen Therapiealternativen, wie beispielsweise Komorbiditäten und der Ernährungsstatus. Auch die Patientenpräferenz fließt in die Falldiskussion mit ein, aus der für den jeweiligen Patienten die zutreffenden Behandlungsoptionen herausgearbeitet werden. Dabei ist es wichtig zu prüfen, ob eine vollständige chirurgische Resektion möglich erscheint [22]. Insbesondere bei ausgedehnten Lokalbefunden ist die chirurgische Resektabilität begrenzt [10]. Verschiedene Behandlungskonzepte werden dabei zunächst unterschieden: Es wird kurativ von palliativen Konzepten unterschieden. Kurative Behandlungen erfolgen in der Absicht, den Tumor zu heilen. Dieses Konzept wird in der Regel in frühen Tumorstadien bei lokal begrenzten Karzinomen und dem Fehlen von Metastasen angewendet. Palliative Verfahren hingegen sind nicht auf eine Heilung der Tumorerkrankung ausgerichtet. Die Palliativtherapie soll vielmehr die Symptome durch eine Tumorerkrankung bei betroffenen Patienten lindern. Im Vordergrund steht hier die Verbesserung der Lebensqualität mit verlängerter Lebensdauer für den Patienten. Dies wird auch Best Supportive Care genannt. Die Palliativbehandlung des Ösophaguskarzinoms wird im Verlauf dieses Kapitels näher erläutert.

Die Kurativbehandlung eines Ösophaguskarzinoms erfolgt stadienabhängig. Auf die Mukosa beschränkte Frühkarzinome (Tis-T1a) können endoskopisch versorgt werden [23]. Sowohl für mukosale Adeno- als auch Plattenepithelkarzinome kleiner 2 Zentimeter mit einer G1/2-Differenzierung und ohne Hinweise auf lymphovaskuläre Infiltration (L0, V0) gilt grundsätzlich die endoskopische Mukosaresektion (EMR) oder Submukosadisektion (ESD) als Therapie der Wahl [12]. Für Karzinome mit oberflächlicher Submukosainfiltration und ohne Risikofaktoren (<500 µm Tiefeninvasion, L0, V0, G1/2, <20 mm, keine Ulzeration) ist laut aktueller S3-Leitlinie die endoskopische Resektion eine sinnvolle Alternative zur chirurgischen Behandlung [12]. Die endoskopische Resektion kann erfolgreich 91% bis 98% der T1a-Krebsstadien definitiv versorgen und zeigt sich im Vergleich zur chirurgischen Ösophagusresektion bei gleicher Kurationsrate schonender und weniger invasiv [13, 24, 25]. Zudem führe die Lokalbehandlung zu besserer Lebensqualität und wirke sich ebenso positiv auf den

Langzeitverlauf aus [25]. Bei Ösophaguskarzinomen der Kategorie pT1b mit Infiltration der Submukosa wird aufgrund des gestiegenen Metastasierungsrisikos (bis zu 34% [26]) die operative Versorgung favorisiert. Die chirurgische Behandlung wird heutzutage in Kliniken mit hoher Fallzahl und Expertise durchgeführt. Die Operation eines nicht metastasierten Primarius umfasst standardmäßig eine Ösophagusresektion in Kombination mit einer radikalen Lymphadenektomie [12]. Um eine R0-Resektion zu erzielen, wird mit einem Sicherheitsabstand nach proximal und distal von je 3-4 Zentimetern gearbeitet. Bei Karzinomen der zervikalen Speiseröhre erfordert der operative Eingriff bei Infiltration des Kehlkopfs eine zusätzliche Laryngektomie, wobei eine chirurgische Standardbehandlung bisher nicht abzuleiten ist [27, 28].

Insgesamt bieten sich verschiedene operative Techniken. Die Wahl wird durch die Lokalisation und die histopathologische Entität beeinflusst. Zusätzlich wirken sich Faktoren, die mit dem Patienten in Verbindung stehen (wie Alter, Operationshistorie, allgemeine Belastbarkeit und relevante Vorerkrankungen wie eine Leberzirrhose), sowie die Expertise des Chirurgen auf die Entscheidungsfindung eine Rolle [25].

Im Folgenden werden die unterschiedlich angewandten Operationstechniken zur Speiseröhrenentfernung dargestellt [29]:

- A) Thorakoabdominelle Ösophagektomie nach Ivor-Lewis: Das zweistufige Verfahren ist für thorakale Ösophaguskarzinome die Operation der Wahl. Im konventionellen Vorgehen erfolgt die Operation durch eine Laparotomie und eine rechtsseitigen Thorakotomie. Eine T-förmige Oberbauchlaparotomie ermöglicht die Mobilisierung des Magens unter Erhalt der A. gastroepiploica dextra. Nach Lymphadenektomie und Bildung des Magenschlauchs erfolgt die rechtsseitige Thorakotomie, über die der thorakale Ösophagus en bloc mit dem thorakalen drainierenden Lymphknoten mobilisiert und reseziert wird. Anschließend wird eine Anastomose zwischen dem verbliebenen Ösophagus und dem Magenschlauch hergestellt. Bis heute hat sich die Ösophagektomie nach Ivor-Lewis in den überwiegenden Zentren als Standardeingriff durchgesetzt.
- B) Ösophagektomie nach McKeown: Die konventionelle Ösophagektomie nach McKeown wird bei zervikalen Tumoren durchgeführt. Es erfolgt hierbei ein triinzisionaler Zugang mittels abdomineller und links-zervikaler Inzision sowie rechtsseitiger Thorakotomie. Zuerst erfolgt eine abdominale Inzision zur Mobilisation des Magens unter Schonung der Gefäße. Es folgt eine Linksseitenumlagerung zur Durchführung einer rechtsseitigen Thorakotomie. In diesem Zuge wird der betroffene Ösophagusabschnitt mitsamt abfließender Lymphknoten reseziert. Die zervikale Inzision wird linksseitig entlang des M. Sternocleidomastoideus für die ösophagogastrische Anastomose durchgeführt.

Außerdem werden hierdurch auch die zervikalen Lymphknoten entfernt. Das Verfahren wirke sich laut Ma et al. [30] und Ye et al. [31] günstig auf das Gesamtüberleben aus, aber auf Kosten einer möglicherweise erhöhten Morbidität, einschließlich einer schweren Pneumonie, Wundinfektionen, wiederkehrender Nervenschäden und Anastomoseninsuffizienz [29]. Dennoch ist im Verhältnis zur intrathorakalen Anastomose ein Leck seltener ursächlich für eine Sepsis oder Mediastinitis.

- C) Transhiatale Ösophagektomie (THE): Unter Aussparung einer Thorakotomie ermöglicht der Einsatz eines abdominalen und links-zervikalen Zugangs eine Mobilisierung des befallenen Ösophagus. Der links-zervikalen Inzision folgt eine Dissektion des proximalen Ösophagus. Anschließend wird ein Mageninterponat durch die Resektionslücke nach zervikal gezogen und mittels ösophagogastrischer Anastomose an den restlichen Ösophagus angeschlossen. Durch den Verzicht der Thorakotomie wird eine geringe pulmonale Belastung erzielt. Jedoch ist diese Methode nicht für eine ausreichende Ausräumung der thorakalen Lymphknotenstationen geeignet und ist somit nur für palliative Resektionen oder gutartige Befunde anzustreben.

Alle oben angeführten Operationstechniken können sowohl minimalinvasiv, konventionell offen als auch in Kombination (Hybrid-Technik) durchgeführt werden. Bei der minimal-invasiven Ausführung erfolgt laparoskopisch bzw. thorakoskopisch eine Spiegelung des Bauch- oder Brustraumes. So wird beispielsweise im Zuge der minimal-invasiven Ösophagektomie nach Ivor-Lewis zunächst laparoskopisch mittels Linearstaplern der Magenschlauch gebildet und lymphadenektomiert. Anschließend wird der Patient umgelagert, in Linksseitenlage, überdrehte Linksseitenlage oder in einigen Zentren auch in Bauchlage, und der tumortragende Speiseröhrenabschnitt wird thorakoskopisch mitsamt der drainierenden Lymphknoten reseziert. Die Rekonstruktion erfolgt in dem der Magenschlauch transhiatal nach thorakal hochgezogen wird. Parallel zur offenen Technik befindet sich die ösophagogastrische Anastomose im oberen Thorax. Vorteil der minimalinvasiven sowie Hybrid-Technik ist die Reduktion des operativen Traumas, bei der im Vergleich zum offenen Verfahren eine geringere frühpostoperative Morbidität und eine verbesserte Lebensqualität beobachtet wird [32]. Zusätzlich wird eine geringere postoperative Komplikationsrate erzielt [33]. Welcher Teil (abdominell oder thorakal) für die geringere Inzidenz postoperativer Komplikationen verantwortlich ist, bleibt unklar [33-35].

Das Ausmaß der Lymphadenektomie wird durch die Lage des Primärtumors bestimmt. Dabei werden drei Felder voneinander unterschieden: zervikal, thorakal und abdominal

[36]. Zentrale Therapiemodalität ist die Zweifeld-Lymphadenektomie mit Entfernung des abdominalen und thorakalen Kompartiments. Diese Methode wird bei Tumoren des mittleren und distalen Ösophagus angewandt. Standardmäßig werden mindestens 20 bis 30 Lymphknoten entfernt [26]. Allerdings sei nicht die Anzahl der entfernten Lymphknoten, sondern mehr die Relation tumorinfiltrierter zu tumornegativen Lymphknoten prognosebestimmend [37]. Bei zervikalen Ösophaguskarzinomen wird die Lymphadenektomie auf drei Felder ausgeweitet.

Die Resektion mit anschließender Rekonstruktion wird nach Möglichkeit einzeitig durchgeführt. Bei funktionell eingeschränkten Patienten oder bei eingeschränkter Vaskularisation des Mageninterponats kann ein zweizeitiger Eingriff erfolgen [38]. Die Rekonstruktion nach einer subtotalen Ösophagektomie erfolgt durch einen Magenhochzug und Ösophagogastrostomie. Hierbei wird der Magen zu einem Schlauch umgeformt und anschließend durch Mobilisation mit der verbliebenen Speiseröhre verknüpft. Die Anastomose an den verbleibenden Ösophagus erfolgt entweder thorakal oder zervikal. Alternativ ersetzt in seltenen Fällen der Dickdarm im Sinne eines Kolon-Interponats die Speiseröhre [29]. Ebenso kann bei günstiger Gefäßanatomie das Jejunum als Interponat dienen [39].

Bei Ösophaguskarzinomen der Kategorie T3-T4, N0, M0 oder bei lokoregionären Lymphknotenmetastasen wird ein multimodales Therapiekonzept mit prä- oder perioperativer Chemo- oder Radiochemotherapie gewählt. Die perioperative Chemotherapie zielt auf das Down-Staging fortgeschrittener Karzinome ab, sodass verbesserte Resektabilitätsbedingungen hergestellt werden. Die nachfolgenden Indikationen richten sich nach der aktuell gültigen S3-Leitlinie [12]: Resektable Adenokarzinome und gastroösophageale Übergangstumore (AEG) der Kategorie T3 oder N1-N3 sollen einer perioperativen Chemotherapie zugeführt werden. Für Plattenepithelkarzinome der Kategorie T2 kann eine präoperative Radiochemotherapie erwogen werden. Zur chemotherapeutischen Behandlung im Rahmen einer präoperativen Radiochemotherapie des Ösophaguskarzinoms sind folgende Schemata von klinischer Relevanz: 5-Fluorouracil (5-FU)/Cisplatin, Carboplatin/Paclitaxel oder FOLFOX (Folinsäure, 5-FU, Oxaliplatin) [12].

Die neoadjuvante Radiochemotherapie soll eine Tumorverkleinerung erzielen und die Chancen einer R0-Resektion verbessern. Für die Therapie zugelassen sind resektable T3-Plattenepithelkarzinome. Lokalisierte Adenokarzinome sowie AEG-T3- und resektable T4-Tumoren können alternativ zur perioperativen Chemotherapie durch neoadjuvante Radiochemotherapie behandelt werden. Ösophageale Adenokarzinome scheinen von einer perioperativen Chemotherapie in ihrem Gesamtüberleben zu

profitieren. Für Plattenepithelkarzinome wird keine Korrelation nachgewiesen. Medizinisch nicht oder nur schwer resektable Ösophaguskarzinome können einer definitiven Radiochemotherapie mit kurativer Intention zugeführt werden, sofern M0 vorliegt. Weiterhin wird eine definitive radiochemotherapeutische Behandlung bei lokalisierten Plattenepithelkarzinomen des zervikalen Ösophagus angestrebt. Bei operablen T3/T4-Plattenepithelkarzinomen des intrathorakalen Ösophagus ist sie alternativ zur chirurgischen Versorgung zu wählen.

Sobald eine Kurativversorgung infolge der Tumorausdehnung oder des Vorliegens von Fernmetastasen ausgeschlossen ist, sollte dem Patienten ein Palliativkonzept vorgeschlagen werden. Zentraler Therapiebestandteil sind Maßnahmen zur Reduktion körperlicher Belastungen wie retrosternale Beschwerden sowie tumorbedingte Passagestörungen mit Dysphagie. In einer palliativen Situation kann interventionell eine endoskopische Implantation eines Metallstents, eine Bougierung oder die intraluminale Thermoablation zur Reduktion einer bestehenden Obstruktion erwogen werden. Nach lokaler Tumorablation scheinen additive Radiatio oder endoluminale Brachytherapie das dysphagiefreie Intervall auszudehnen [12]. Die palliative Chemotherapie soll in Abhängigkeit des HER2-Status als prädiktiver Faktor für eine Behandlung mit Trastuzumab erfolgen [12]. Bei Patienten mit negativem HER2-Status wird in den S3-Leitlinien eine platinhaltige (Oxaliplatin oder Cisplatin)- und Fluoropyrimidin-haltige Zwei- oder Dreifachkombinationschemotherapie empfohlen [12]. Zum Erhalt einer adäquaten Nahrungsaufnahme kann die Implantation einer PEG-Sonde dienen [40].

Palliative Verfahren einschließlich der Radio(chemo)therapie sowie Immuntherapie sollten im interdisziplinären Tumorboard für jeden einzelnen Patienten diskutiert und an die Situation angepasst werden. Darüber hinaus sollten Patienten in fortgeschrittenen Tumorstadien eine psychoonkologische Betreuung erhalten [41]

#### **1.1.5. Komplikationen der chirurgischen Therapie**

Die Entfernung der Speiseröhre stellt infolge der Komplexität des Verfahrens ein großes operatives Trauma für die Patienten dar, das begünstigt durch das häufig multimorbide Patientenkontingent mit einer relevanten postoperativen Morbidität (>50%) und Mortalität (90-Tage-Mortalität: 7-13%) verbunden ist [42-44]. Trotz des verbesserten Managements von operierten Speiseröhrenpatienten ist die chirurgische Komplikationsrate mit 10-27% nicht zu unterschätzen [45].

Die Ösophagektomie ist sowohl mit typischen Komplikationen ausgedehnter Operationen, wie z.B. Blutungen, kardialen Arrhythmien, Pneumonien und septischen Verläufen, als auch mit eingriffsspezifischen Komplikationen verbunden. Laut einer Studie erfahren etwa die Hälfte aller operierten Patienten mit Speiseröhrenkrebs postoperativ Komplikationen [46]. Vor dem Hintergrund einer inversen Korrelation zwischen Erfahrung des Zentrums und der postoperativen Komplikationsrate sollte die Ösophagektomie in spezialisierten Zentren (High-Volume-Center) durchgeführt werden [13]. Durch die gezielte präoperative Risikoevaluation und ein adäquates Komplikationsmanagement kann dem eingriffsspezifischen Risiko entgegengewirkt und können letale Verläufe abgewendet werden. Dies erfordert einen interdisziplinären Ansatz sowie eine adäquate Infrastruktur der beteiligten Kliniken [47]. Das Komplikationsmanagement beinhaltet konservative, interventionelle sowie operative Maßnahmen. Endoskopische Maßnahmen wie z.B. die Implantation von Stents zur Deckung von Leckagen kommen besonders bei Insuffizienzen der Ösophagostomie zum Einsatz.

Unter den allgemeinen Komplikationen sind pulmonale Komplikationen führend. Die Inzidenz wird in der Literatur auf 20% oder höher geschätzt [48]. Das klinische Spektrum pulmonaler Ereignisse reicht von der Pneumonie über den Pleuraerguss bis zum ARDS („Acute Respiratory Distress Syndrome“) [47]. Entsprechende Risikofaktoren (Rauchen, pulmonale und kardiale Komorbiditäten) beeinflussen das Auftreten der Komplikation sowie ihren Krankheitsverlauf. Zur Prophylaxe werden präoperativ die Konditionierung der respiratorischen Funktion, insbesondere eine strenge Nikotinkarenz sowie eine suffiziente Atemtherapie empfohlen. Postoperativ soll zur Senkung pulmonaler Funktionseinschränkungen neben der frühzeitigen Mobilisation eine suffiziente Atemgymnastik erfolgen [49].

Ein weiteres Problem im Zuge einer Ösophagektomie stellt die Störung der Magen-Darm-Integrität dar. Funktionelle Magenentleerungsstörungen und Refluxerscheinungen mit postprandialem Völlegefühl und Regurgitation betreffen 18% [48], teilweise deutlich mehr Patienten [50] nach einer Ösophagektomie. Das Auftreten der Entleerungsstörung korrelierte mit der Gastrinkonzentration und dem Ausmaß der Vagotomie. Insgesamt lassen sich Motilitätsstörungen des Conduits durch medikamentöse Unterstützung und endoskopische Intervention gut beherrschen [49].

Zu den häufigsten chirurgischen Komplikationen nach einer Ösophagektomie zählen Leckagen der Anastomose. Die Inzidenz variiert zwischen 11,4 und 21,2 Prozent [51]. Das Auftreten einer Nahtinsuffizienz ist schwerwiegend, da es mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität (Mortalität: 7,2-35% [51]) sowie verkürzten Lebensdauer einhergeht. Patienten mit chirurgischer Behandlung einer Anastomoseninsuffizienz

haben ein schlechteres Outcome im Vergleich zu Patienten mit konservativer Versorgung [52]. Zur Entwicklung einer Anastomoseninsuffizienz tragen gewisse Risikofaktoren bei, darunter unter anderem technische Fehler, zervikale Anastomosen und eine präoperative Radiotherapie [53]. Darüber hinaus beeinflussen Komorbiditäten wie ein fortgeschrittenes Tumorstadium, hohes Alter, Diabetes Mellitus, Unterernährung, Rauchen und eine Kortisontherapie die Entstehung einer Nahtinsuffizienz [54]. Für zervikale Anastomosen werden Insuffizienzraten von 19% und für intrathorakale Anastomosen von 11% angegeben [55].

Zu den weniger frequenten chirurgischen Komplikationen werden Blutungen, Chylothorax, tracheobronchiale Fisteln und Nervus laryngeus recurrens Paresen gezählt, die durch spezielle chirurgische Maßnahmen behandelt werden können [56].

Grundsätzlich korrelieren Komorbiditäten und ein höheres Patientenalter mit der postoperativen Mortalität, besonders im Zeitraum der ersten 30 Tage nach der Operation [43]. Die 30-Tage-Mortalität wird außerdem von der Qualität des Krankenhauses zur perioperativen, interdisziplinären Versorgung eines Patienten beeinflusst. Dahingegen sind für die postoperative 90-Tage-Mortalität die operative Qualität und Erfahrung des chirurgischen Zentrums zur Behandlung eines Ösophaguskarzinoms von größerer Relevanz [114].

Mithilfe einer gründlichen präoperativen Anamnese und körperlichen Untersuchung können Risikoeinschätzungen getroffen und angemessene Therapiemaßnahmen abgeleitet werden. Vor dem Hintergrund des perioperativen Traumas stellt die definitive Radiochemotherapie eine sinnvolle Alternative zur chirurgischen Versorgung dar. Besonders bei älteren, komorbiden Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus bringt die neoadjuvante Radiochemotherapie plus Resektion keinen Überlebensvorteil [43]. Demgegenüber wird in der Therapie von Adenokarzinomen bei akzeptierten Operationsrisikos die chirurgische Resektion favorisiert [43, 48].

#### **1.1.6. Prognose**

Insgesamt ist das Ösophaguskarzinom mit einer ungünstigen Prognose vergesellschaftet. Dies lässt sich durch eine 5-Jahres-Überlebensrate von 26% bzw. 24% für Frauen und Männer untermauern [1].

Die Prognose von Ösophaguskarzinomen ist von unterschiedlichen Faktoren abhängig. In der Analyse von Tustumi et al. wurde das Langzeitüberleben von Patienten mit einem Ösophaguskarzinom in Abhängigkeit folgender Faktoren gestellt:

Patientenbezogene Faktoren (Alter, Geschlecht, BMI, Komorbiditäten, onkologische Vorgeschichte, Familienanamnese), Tumorstatus (im Wesentlichen TNM und UICC) sowie Faktoren in Bezug auf die onkologische Resektion (Qualität der Lymphadenektomie, Resektionsausmaß) [57]. Statistisch relevant war dieser Zusammenhang aber nur bei Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus. Von den genannten drei Faktoren stellt das Tumorstadium den führenden Faktor für die Prognose dar. Ösophaguskarzinome in früheren Stadien von UICC zeigen eine günstigere Prognose als deutlich fortgeschrittene Tumore. In der Literatur werden 5-Jahres-Überlebensraten von mehr als 95% im UICC-Stadium 0 und 50-70% im Stadium I beschrieben [1]. Im Stadium IV von UICC lokalisierte Tumore weisen nur noch eine 5-Jahres-Überlebensrate von unter 3 Prozent auf [1]. Von weiterer Bedeutung ist die chirurgische Qualität der Ösophagusresektion. Die Ösophagektomie stellt ein invasives Verfahren mit einer postoperativen Gesamtmorbidität von mehr als 60 Prozent dar [58-60]. Die Prognose nach einer chirurgischen Resektion ist besonders von der Größe des Krankenhauses und der individuellen Erfahrung des behandelnden Operateurs abhängig. Vor dem Hintergrund der Komplexität des Verfahrens empfiehlt die S3-Leitlinie die Durchführung von Ösophagektomien in Kliniken mit hoher Fallzahl [61]. Hierzu wurde in einer Metaanalyse von Brusselaers et al. eine inverse Korrelation zwischen der Fallzahl pro Zentrum und der postoperativen Mortalität nachgewiesen [60, 62]. Krankenhäuser mit größerer Fallzahl verfügen in der Regel über effektivere und strukturiertere Abläufe im Management perioperativer Komplikationen. Das frühzeitige Erkennen und Behandeln von Komplikationen scheint ein bedeutender Faktor für die Prognose zu sein. So wurde bei ösophagektomierten Patienten und postoperativer Komplikation eine höhere Krankenhaussterblichkeit in Zentren mit kleinerer Fallzahl im Vergleich zu High-Volume-Zentren belegt [63]. In Dänemark konnte bei entsprechender Zentralisierung der Ösophaguschirurgie die Krankenhausletalität von 4,5% auf 1,7% gesenkt werden [60, 64].

## 1.2 Die Leberzirrhose

### 1.2.1. Epidemiologie

Die Leberzirrhose ist eine chronische Erkrankung, die durch einen fibrotischen Umbau der gesunden Leberarchitektur infolge langjähriger Entzündungsprozesse entsteht [65]. Die Entzündungsreaktionen des Lebergewebes tragen langfristig zu einer bindegewebigen Zunahme (Fibrosierung) mit gleichzeitiger Herausbildung von Regeneratknoten (Pseudolobuli) bei. Sobald die Fibrosezonen zu Zirrhose vorangeschritten sind, lässt sich die Entwicklung nicht mehr umkehren [66]. Die Leber ist in vielfältige Prozesse im menschlichen Körper eingebunden, darunter Stoffwechsel-, Gefäß-, Immunologie-, Sekretions- und Ausscheidungsprozesse [67]. Die Folgen und Komplikationen der langanhaltenden Zirrhose sind im Wesentlichen die Leberinsuffizienz mit reduzierter Stoffwechsel- und Entgiftungsfunktion sowie eine portale Hypertension, also eine Erhöhung des Druckes ( $\geq 13$  mmHg) in der Pfortader durch Rückstau des Blutes [68]. Als Reaktion auf den erhöhten Pfortaderdruck entwickelt sich eine vermehrte Durchblutung venöser Kollateralen zwischen der Portalvene und der Vena cava. Diese portokavalen Anastomosen umfassen Gefäße des Magens und des Ösophagus, des Rektums sowie periumbilikale Venen. Unter dem klinischen Aspekt werden die ösophagogastrischen Varizen (Ösophagus- und Magenfundusvarizen) zu den wichtigsten Kollateralgefäßen gezählt und tragen zu 25-50% der Mortalität bei Patienten mit Zirrhose bei [69] [70]. Diese unterliegen einem gesteigerten Rupturrisiko, wodurch ausgedehnte Blutungen mit hohem Letalitätsrisiko entstehen können [70]. In der Literatur wird das Risiko einer Varizenruptur innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosefindung auf 10 bis 30 % geschätzt [70]. Die durchschnittliche Krankenhausmortalität bei der ersten Varizenblutung im Zeitraum von sechs Wochen liege bei 20% [70].

Außerdem wird bei fortschreitender Leberinsuffizienz zunehmend die Protein- und Aminosäuresynthese der Hepatozyten beeinträchtigt, was abseits der Abnahme von Gerinnungsfaktoren eine Hypalbuminämie mit Aszitesbildung fördert [71]. In diesem Zusammenhang kompensiert die Milz die andauernde Stauung mit einer Organvergrößerung (Splenomegalie) [70]. Überhaupt kann die Vergrößerung der Milz durch verschiedene Ursachen erklärt werden. Ein möglicher Ansatz ist ein gestörter Blutabfluss infolge der Leberzirrhose selbst oder indirekt durch die Entstehung einer portalen Hypertonie [72]. Gleichmaßen verhält es sich mit der Entstehung von Aszites, also der Ansammlung von Flüssigkeit in der Peritonealhöhle. Ursache von Aszites kann sowohl ein direkter Leberparenchymdefekt (bspw. Leberzirrhose) als auch eine der

Leber vor- oder nachgeschaltete oder sinusoidal gelegene Obstruktion sein [73]. Somit begleitet die Leberzirrhose direkt oder indirekt infolge ihrer Komplikationen die Entstehung von Aszites und Splenomegalie. Neben der verringerten Syntheseleistung zeigt sich im fortgeschrittenem Krankheitsstadium eine reduzierte hepatische Entgiftungsfunktion, bei der Betroffenen Konzentrationsanstiege toxischer Substanzen (Ammoniak) im Blut aufweisen können [74] [75]. Der Ammoniakspiegel im Blut steigt durch die limitierte hepatische Metabolisierung von Ammoniak über den Harnstoffzyklus. Überschüssiges Ammoniak gelangt über die Blut-Hirn-Schranke ins Gehirn, genauer den Astrozyten, welche Ammoniak zu Glutamin verstoffwechseln. Glutamin bewirke durch osmotische Effekte eine Hypertrophie der Astrozyten mit potentieller Hirnödembildung. Die Entstehung einer hepatischen Enzephalopathie wird unter anderem durch die hirndrucksteigernde Wirkung von Ammoniak diskutiert [76] [77]. Darüber hinaus werden die negativen Einflüsse verschiedener Neurotoxine, der veränderte Energiestoffwechsel des Gehirns sowie systemische Entzündungsvorgänge im Zusammenhang der hepatischen Enzephalopathie diskutiert [76]. Dennoch ist bis heute die Pathogenese einer hepatischen Enzephalopathie nicht gänzlich verstanden.

Im Allgemeinen ist die Leberzirrhose durch eine hohe Morbidität und Mortalität gekennzeichnet und belegt die Todesursachenstatistik auf Platz 14 weltweit und Platz vier in Mitteleuropa. Weltweit konnten jährlich etwa 1,03 Millionen Todesfälle und 170 000 in Europa verzeichnet werden. [78]. Die Ätiologie der Leberzirrhose variiert geografisch: Vorwiegend wird die Erkrankung in den westlichen Ländern, inklusive Deutschland, durch chronische Hepatitis C-Virusinfektionen, Alkohol und Ernährung (nichtalkoholische Fettlebererkrankung) ausgelöst [79]. Besonders empfänglich für chronische Lebererkrankungen sind die nichtalkoholischen Fettlebererkrankungen (NAFLD), die in den Vereinigten Staaten mit einer Prävalenz von 30% einen dominierenden Faktor in der Entstehung der Leberzirrhose darstellen [80]. Dagegen wird im asiatisch-pazifischen Raum die chronische Hepatitis B als Hauptursache für Leberzirrhose angegeben. Weitere Ursachen können sein: Erbkrankheiten wie Hämochromatose und Morbus Wilson, primär biliäre Zirrhose, primär sklerosierende Cholangitis und Autoimmunhepatitis [79].

Die Erkrankung der Leberzirrhose verläuft schleichend. Das klinische Spektrum der Zirrhose ist breit und reicht von asymptomatischen Patienten, die sich im Alltag nicht belastet fühlen, bis zu schwerkranken Patienten mit vielfältigen Symptomaten [81]. Bei der Mehrzahl der Betroffenen entwickeln sich uncharakteristische Beschwerden wie Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Leistungsknick oder Schlafstörungen [82]. Im Falle begleitender Magen- und/oder Duodenulcera gehören dyspeptische Beschwerden und

Meteorismus zum erweiterten klinischen Spektrum. Des Weiteren sind Manifestationen wie Gelbsucht, Pruritus, Anorexie, Unterernährung und Gynäkomastie möglich. Im Stadium der dekompensierten Zirrhose können Komplikationen wie Aszites, Varizenblutung, hepatische Enzephalopathie, hepatorenales Syndrom oder systemische Manifestationen eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) das klinische Bild prägen [70, 82].

### **1.2.2. Diagnostik**

Die Diagnose einer Leberzirrhose stellt sich durch klinische und laborchemische Konstellationen sowie apparative Verfahren [83]. Gesichert wird die Leberzirrhose durch eine Biopsie. Zuerst sollte anhand der Anamnese sowie der klinischen Untersuchung die Ätiologie der Leberzirrhose erforscht werden [82]. Bei bestimmten Risikokonstellationen (metabolisches Syndrom, Alkoholabusus, hepatotoxische Substanzen, Medikamente) und Auffälligkeiten in der körperlichen Untersuchung sollte eine chronische Lebererkrankung in Betracht gezogen werden. Im Rahmen der körperlichen Untersuchung sind klassische Leberhautzeichen (z.B. Spider naevi, Palmarerythem) sowie eine höckrige Leberoberfläche und Aszites nahezu pathognomonisch für die Leberzirrhose [84]. Weiterhin zeigen sich im fortgeschrittenen Stadium der Lebererkrankung Einschränkungen der Lebersynthesfunktion (zum Beispiel Erniedrigung von Albumin, Cholinesterase und Quick bzw. Erhöhung des INR) und der hepatischen Entgiftung (zum Beispiel Erhöhung des Bilirubins). Transaminasen hingegen können lange Zeit unverändert oder nur geringfügig erhöht sein. Zudem wird im Blutbild häufig eine Thrombozytopenie auffällig. Die Veränderungen der Thrombozytenzahl werden auf Grundlage der portalen Hypertonie mit Ansammlung und Sequestrierung der Thrombozyten in der gestauten Milz erklärt [85]. Im Rahmen der Splenomegalie wird durch Sequestration und Elimination von Blutbestandteilen eine Zytopenie verursacht. Die Kapazitätssteigerung der Milz mit Blutbildveränderungen und reaktiver Knochenmarkhyperplasie im Sinne eines Hypersplenismus wird als Komplikation einer Splenomegalie betrachtet [86]. Von weiterer Relevanz für die Thrombozytopenie bei Leberzirrhose seien knochenmarksupprimierende Effekte von Alkohol oder Virusinfektionen sowie die Beseitigung von Thrombozyten aus dem Blutkreislauf durch immunologische Prozesse [85]. Insgesamt kann auf Grundlage der derzeitigen Evidenz keine Empfehlung über den optimalen Zeitpunkt eines Screenings auf Zirrhose ausgesprochen werden.

Mithilfe der B-Bild Sonographie können mit hoher Genauigkeit (Sensitivität und Spezifität 95 bzw. 82%) Anzeichen einer Leberzirrhose identifiziert werden [84]. Dabei werden eine inhomogene Textur des Lebergewebes, eine Gefäßrarefizierung oder eine Vergrößerung des Lobus caudatus mit einer pathologischen Veränderung des Leberparenchyms in Beziehung gesetzt [83]. Bereits kleine Mengen von Aszites (> 100 ml) sind sonographisch nachweisbar [82]. Bei einer portalen Hypertension lässt sich eine Splenomegalie feststellen. Um eine verbesserte Gefäßdarstellung zu generieren, wird sich auf die Farbdoppler-Duplex-Sonographie berufen. Der Untersucher fokussiert sich dabei auf die Messung des Blutflusses der Lebervenen, auf begleitende Thrombosierungen der Gefäße und die Darstellung der Portalvenen. Über die sonographische Bildgebung hinaus wurde bislang kein zusätzlicher Benefit durch computer- und kernspintomographische Bildgebungsverfahren in der Diagnostik der Leberzirrhose festgestellt. Diese beiden bildgebenden Modalitäten werden vor allem bei der Diagnostik eines hepatozellulären Karzinoms bei Patienten mit Leberzirrhose durchgeführt [82].

Neben der Sonographie ist die Gastroskopie in der Diagnostik der Leberzirrhose ein wichtiger Bestandteil. Das Vorliegen einer portalen Hypertonie sowie einer Magenfundus- und Ösophagusvaricosis lassen sich standardmäßig durch Messung des hepatischen Venendruckgradienten bzw. durch eine Ösophago-Gastro-Duodenoskopie feststellen [87]. Außerdem dienen nicht invasive Fibrosemessungen wie die transiente Elastographie (TE) oder der Fibroscan der Beurteilung der Lebersteifigkeit. Bei der TE geben sowohl Ultraschallwellen als auch niedrigfrequente elastische Wellen Aufschluss über die Gewebeelastizität. Daraus wird im Anschluss der Grad der Lebersteifigkeit abgeleitet und die Fibrose quantifiziert. Bislang wurde nur bei chronischen Hepatitis-C-Patienten ein Nutzen in der Beurteilung leberfibrotischer Veränderungen belegt [88].

Sobald die Bildgebung (CT/Sonographie) keine Aussage zur Ätiologie zulässt, kann eine Biopsie hinzugezogen werden. Vorab ist eine Überprüfung des Gerinnungsstatus unumgänglich, da eine invasive Diagnostik (Biopsie) ein Blutungsrisiko darstellt. Eine transkutane Leberbiopsie sollte nur in Betracht gezogen werden, wenn die Diagnose aufgrund der klinischen Befunde nicht eindeutig ist oder wenn zusätzliche Hinweise auf die Ätiologie der Leberzirrhose erwartet werden und daraus therapeutische Konsequenzen resultieren [89].

Aufgrund eines nicht linearen Krankheitsverlaufs der Fibroseprogression ist die Prognoseabschätzung im Einzelfall schwierig [90]. Vielmehr wird das individuelle Risiko bei der Zirrhoseentstehung durch verschiedene krankheitsspezifische, wirtsspezifische oder umweltbedingte Einflussfaktoren moduliert [83]. Bei der nichtalkoholischen

Fettlebererkrankung hängt das Risiko einer Fibroseprogression besonders vom initialen Biopsieergebnis ab. Bei Vorliegen entzündlicher Gewebeveränderungen im Biopsat wird eine kürzere Zeitspanne bis zur Fibroseentstehung vorausgesagt als ohne entzündliches Korrelat [91]. Alternativ bedient man sich nichtinvasiver Ultraschallverfahren zur ersten Risikobewertung [10]. Bei einer chronischen Hepatitis-C-Virusinfektion korreliert die Zirrhoseentwicklung mit unterschiedlichen Risikofaktoren wie höherem Patientenalter, Alkoholkonsum sowie Ko-Infektionen mit HIV und HBV [90]. Bei jungen Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virusinfektion zeigt sich oftmals eine langsam fortschreitende Entwicklung der Erkrankung, während ab dem 40. Lebensjahr der Progress hin zur Leberzirrhose in einem kurzen Zeitfenster abläuft. Besteht bei Hepatitis-C-Patienten zusätzlich ein regelmäßiger Alkoholkonsum, so kann sich das Progressionsrisiko multiplizieren. Daher ist bei solchen Patienten eine rechtzeitige Therapie einzuleiten, um eine rasante Krankheitsentwicklung abzuwehren. Im Gegensatz dazu entwickelt sich die chronische Hepatitis B in Abhängigkeit von der Viruslast (HBV-DNA im Serum). Insbesondere bei einer hohen Virusreplikation und einem entzündlichen Befund in der Leberbiopsie wird eine antivirale Therapie empfohlen. Ziel der Therapie ist die dauerhafte Suppression der HBV-DNA, wobei eine Krankheitspression vor allem bei einer Virusreplikation von >2000 IU/ml auftritt [92].

Der Schweregrad der Leberzirrhose wird in Stadien klassifiziert. Standardgemäß wird sich im klinischen Alltag auf die Klassifikationen nach Child-Turcotte-Pugh (CTP) und Model of End-Stage Liver Disease (MELD) berufen [93]. Der MELD-Score wurde 2000 von Malinchoc et al. eingeführt, um das Überleben nach elektiver TIPS-Anlage, also einem intrahepatischen portosystemischen Shunt, bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung einzuschätzen [94]. Heutzutage dient der MELD-Score zur Abschätzung der Mortalität im Endstadium der Leberzirrhose. Im Rahmen von Lebertransplantationen wird mithilfe des MELD-Scores die Dringlichkeit einer Transplantation und einer Organzuteilung eingeschätzt. Der MELD-Score basiert auf 3 Laborparametern, darunter der INR, Serumkreatinin und Serumbilirubin. Die für das Modell errechneten Werte reichen von mindestens sechs bis maximal 40 Punkten. Höhere Werte korrelieren mit einer hohen 90-Tage-Mortalität. Bei einem Score von 40 wird die höchste Mortalitätsrate prognostiziert [95]. Der MELD Score wird folgendermaßen berechnet [94]:

$$\text{MELD Score} = 10 * (0,957 * \ln(\text{Kreatinin}) + 0,378 * \ln(\text{Bilirubin}) + 1,12 * \ln(\text{INR}) + 0,643)$$

Der CTP-Score wurde 1964 von den Ärzten C. J. Child und J. G. Turcotte etabliert, um das präoperative Risiko für eine Shunt-Operation bei Patienten mit Leberzirrhose und

Varizenblutung zu stratifizieren [94]. Berücksichtigt wurden insgesamt fünf Faktoren: Aszites, Enzephalopathie, Ernährungszustand und der Serumbilirubin- und Albuminspiegel. Im weiteren Verlauf wurde anlässlich der Modifikation nach Pugh (1973) der Ernährungszustand durch den Quick-Wert ersetzt. Die Tabelle 5 veranschaulicht die Einteilung nach Child-Pugh, bei der die Punkte für die jeweiligen fünf Kategorien zusammengerechnet werden. Anhand der Gesamtpunktzahl werden Patienten den Stadien Child A-C zugewiesen. Darüber hinaus ermöglichen die Child-Pugh-Kriterien prognostische Einschätzungen vorzunehmen [96, 97].

Tabelle 4: Child-Pugh-Klassifikation nach [97]

Parameter	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Serumalbumin g/dl (gesamt)	> 3,5	3,5–2,8	< 2,8
Serumbilirubin mg/dl	< 2,0	2,0-3,0	< 3,0
Quick (%)	< 70	70-40	< 40
Aszites	0	Leichtgradig	Mittelgradig
Hepatische Enzephalopathie	Keine	Stadium I-II	Stadium III-IV

Child A: 5-6 Punkte; Child B: 7-9 Punkte; Child C: 10-15 Punkte

### 1.2.3. Therapieoptionen

Für die Behandlung der Leberzirrhose ist die Kenntnis der Krankheitsursache von zentraler Bedeutung. Beeinflusst wird die Prognose vor allem durch den Diagnosezeitpunkt und die Beseitigung der ursächlichen Risikofaktoren. Durch regelmäßige Screeninguntersuchungen bei Risikopopulationen können frühe Diagnosestadien entdeckt, das Fortschreiten der Leberzirrhose verzögert und die Inzidenz eines Hepatozellulären Karzinoms (HCC) verringert werden.

Im Folgenden sind wichtige Behandlungskonzepte zur Bekämpfung der Grunderkrankung aufgelistet [98]:

- Antivirale Therapie mit Interferonen oder Nukleosid-/Nukleotidanaloga gegen Hepatitis-B und -C-Virus
- Alkoholkarenz bei alkoholtoxischer Zirrhose
- Immunsuppressive Therapie bei Autoimmunhepatitis

- Behandlung der Eisen- beziehungsweise Kupferüberladung bei Hämochromatose und Morbus Wilson

Werden die kausalen Therapiemöglichkeiten nicht ausgeschöpft oder ohne hinreichenden Therapieerfolg durchgeführt, so entstehen möglicherweise Folgekomplikationen der fortschreitenden Leberdestruktion. In dem Stadium der sogenannten dekomponierten Leberzirrhose sind klinische Manifestationen wie Aszites, Enzephalopathie, intestinale Blutungen oder als Spätkomplikation ein HCC möglich. Nach Auftreten von Komplikationen im Zusammenhang mit Portaler Hypertension wird das 5-Jahres-Überleben auf weniger als 50% geschätzt. Die Manifestation von Aszites, Varizenblutungen oder einer hepatischen Enzephalopathie im Zusammenhang einer Leberzirrhose geht bei entsprechenden Patienten mit einer Reduktion der medianen Überlebensdauer von vier bis sieben Jahren einher [99]. Das mediane Überleben ab dem Diagnosezeitpunkt bei Patienten mit kompensierter Leberzirrhose beschränkt sich schätzungsweise auf sieben bis 10 Jahre [99].

Weiterhin ist auf das Auftreten einer bakteriellen Infektion zu achten, die eine sofortige Antibiotikagabe und klinische Überwachung notwendig macht. Dies erklärt sich durch die fehlregulierte Immunfunktion bei Zirrhose, wodurch entsprechende Patienten für Infektionen prädisponiert sind [100]. Die systemische Immunfunktion sei in allen Teilbereichen signifikant eingeschränkt, einschließlich der Phagozytose, der Serumalbumin-, Komplement- und Protein-C-Aktivitäten sowie der Opsonisierung von Erregern sowohl im Serum als auch in der Aszitesflüssigkeit [100]. Möglicherweise spielt ebenfalls eine verstärkte proinflammatorische Zytokinfreisetzung in der Entstehung von unkontrollierten Entzündungsvorgängen im Rahmen einer dekomponierten Zirrhose eine Rolle [101]. Etwa ein Drittel der hospitalisierten Zirrhosepatienten erleiden eine bakterielle Infektion, also vier- bis fünfmal häufiger als bei durchschnittlichen Krankenhauspatienten. Allgemein machen bakterielle Infektionen mehr als ein Drittel der Todesfälle bei Zirrhosepatienten aus. Unter den bakteriellen Infektionserkrankungen ist vor allem die spontan-bakterielle Peritonitis zu erwähnen, die sich hauptsächlich im Rahmen eines Aszites bei dekompensierter Leberzirrhose entwickelt. In Abwesenheit einer primär intraabdominellen Infektionsquelle entwickelt sich die spontan bakterielle Peritonitis durch eine Migration von Bakterien in die Aszitesflüssigkeit. Neben der spontan bakteriellen Peritonitis mit einem Anteil von 25-31% sind Harnwegsinfektionen (20-25%) und Pneumonien (15-21%) dominierende Infektionserkrankungen bei Leberzirrhose [101].

Das hepatozelluläre Karzinom ist stark mit einer Leberzirrhose assoziiert. Etwa jeder dritte Patient mit Zirrhose entwickelt im Laufe seiner Erkrankung ein HCC [102]. In den

Industrieländern verschlechtert sich die Mortalität der Zirrhose unter dem Einfluss eines HCC, währenddessen seine Abwesenheit einen protektiven Effekt auf das Gesamtüberleben ausüben kann. Die Haupttodesursache HCC-bedingter Todesfälle lässt sich auf das HBV schließen. Die 5-Jahres Inzidenz beträgt 15% in Endemiegebieten und 10% in den Industrieländern [103]. In Japan dagegen werden die höchsten Sterbefälle durch HCC bei Hepatitis C-Virus-bedingten Zirrhosen erfasst. Um die Entstehung eines HCC zu verhindern, ist ein regelmäßiges Screening unerlässlich. Diesbezüglich wird einmal jährlich ein umfassendes HCC-Vorsorgeprogramm bestehend aus Ultraschall, CT und MRT empfohlen [103]. Sobald der Tumor in der Bildgebung sichtbar wird, stehen verschiedene Therapiemöglichkeiten zur Auswahl. Man unterscheidet wie üblich zwischen kurativen und palliativen Behandlungsmöglichkeiten. Dabei fließen verschiedene Faktoren wie Tumorgröße, Metastasenbildung und die jeweilige Fachkompetenz in die Therapieentscheidung mit ein. Ganz allgemein wählt man kurative Maßnahmen, solange der Tumor nicht weit fortgeschritten und metastasiert ist. Bei ausreichender Leberfunktion (CHILD A, teilweise CHILD B) lässt sich eine chirurgische Behandlung erzielen. Die einzig kausale Therapie bei Leberzirrhose im Endstadium ist hingegen die Lebertransplantation [103]. In Deutschland wurden 2019 1-Jahres-Überlebensraten von über 80 Prozent und ein 3-Jahres-Überleben von 78 % Prozent für lebertransplantierte Zirrhosepatienten mit hepatischer Dekompensation erreicht [104]. Für Patienten mit HCC können Ablationsverfahren als Alternative genutzt werden, wenn kein chirurgischer Eingriff oder Transplantation angezeigt ist. Entsprechende Maßnahmen wie eine Radiofrequenzablation, transarterielle Chemoembolisation (TACE) und perkutane Ethanolinjektion [105] dienen zur Verkleinerung der Tumormasse und können sowohl in palliativer als auch vereinzelt in kurativer Intention durchgeführt werden. Sobald aber eine Gefäßinvasion oder Metastasenbildung stattgefunden hat, ist eine palliative bzw. symptomorientierte Behandlung alternativlos.

#### **1.2.4. Koinzidenz der Leberzirrhose mit Malignomen am Beispiel des Ösophaguskarzinoms**

Die Ätiologie der Leberzirrhose und das Ösophaguskarzinoms weisen gewisse Parallelen auf. Während Alkohol und Rauchen hauptsächlich für ein Plattenepithelkarzinom der Speiseröhre verantwortlich sind, kann ein gesteigerter Alkoholabusus neben einem ösophagealen Plattenepithelkarzinom ebenfalls für eine Leberzirrhose prädisponieren [106]. Außerdem ist unter dem Einfluss eines erhöhten

Nikotinkonsums ein progredienter Verlauf der Leberzirrhose zu erwarten [106]. Daten von Kalaitzakis et al. belegen, dass die Leberzirrhose mit einer achtfachen Risikosteigerung für die Manifestation eines Ösophaguskarzinoms im Vergleich zur Normalbevölkerung verbunden ist [107]. Die geschätzte Prävalenz einer begleitenden Leberzirrhose bei Patienten mit einer Ösophagusneoplasie liegt bei sieben Prozent [108]. In Anbetracht des reduzierten Outcomes (5- und 10-Jahres-Überlebensraten von 42 und 31 %, [48]) nach einer Operation bei Patienten mit Speiseröhrenkrebs sei eine zusätzliche Belastung durch Komorbiditäten wie Leberzirrhose prognosebedeutend [108]. Ohnehin sind Patienten mit Leberzirrhose einem beträchtlichen Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko bei chirurgischen Eingriffen ausgesetzt [109]. Unter den chirurgischen Eingriffen, die besonders häufig bei Patienten mit Leberzirrhose durchgeführt werden, befinden sich Bauchoperationen bei Gallen-, Dünndarm- und Dickdarmerkrankungen sowie Herz-, Gefäß- und orthopädische Eingriffe [108]. Die Morbidität und Mortalität von Patienten mit Leberzirrhose nach verschiedenen nicht-hepatischen Operationen reicht zwischen 39,7-83,3% und 26,0-50,0% im Vergleich zu einer Mortalität von 1,1% bei Patienten ohne Leberzirrhose [110-115]. Von besonderer Bedeutung sind die vielfältigen negativen Einflüsse der Leberfunktionsstörung auf den Stoffwechsel, die Anatomie und Physiologie bei Leberzirrhose. Das perioperative Risiko bei Zirrhose wird unter anderem durch Veränderungen der Hämodynamik und des hepatischen Metabolismus sowie durch eine begrenzte Immun- und Nierenfunktion begründet [110]. Der klinische Verlauf wird neben der primären Leberschädigung genauso durch das Ausmaß der sekundären Organschäden beeinflusst. So belastet eine schwere Enzephalopathie das Mortalitätsrisiko bei extrahepatischen Operationen um den Faktor 35 [116].

In einer Metaanalyse von Deng et al. ist bereits eine signifikante Korrelation von verschiedenen internistischen Grunderkrankungen (Diabetes mellitus, früherer Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz) mit einem reduzierten Outcome bei Patienten mit behandeltem Speiseröhrenkrebs bewiesen worden [108]. Dagegen ist die wissenschaftliche Evidenz hinsichtlich des Einflusses einer Leberzirrhose auf den perioperativen Verlauf bei Speiseröhrenresektionen limitiert. Eine kleine Anzahl an Studien unter Verwendung einer geringen Fallzahl verdeutlichen den begrenzten Grad an Evidenz zu diesem Forschungsthema. Im Anbetracht der Zirrhose-induzierten kurz- und langfristigen Komplikationen werden zur Zeit keine einheitlichen Erkenntnisse gewonnen [106]. Zudem wurde die Rolle der Krankheitsschwere einer Zirrhose im Kontext der Ösophaguschirurgie, insbesondere das veränderte Vorgehen bei höherem Zirrhoseschweregrad, nicht ausreichend untersucht [117].

## **2. Ziel der Arbeit**

Zielsetzung dieser Dissertation ist es, den Einfluss einer begleitenden Leberzirrhose bei Patienten mit Ösophaguskarzinomen auf das perioperative und auf das langfristige Outcome nach elektiver Ösophagektomie zu untersuchen. Insbesondere soll überprüft werden, ob eine begleitende Leberzirrhose ein therapeutisches Risiko für Patienten mit Ösophaguskarzinom und geplanter Resektion darstellt.

Mit dieser Arbeit soll der Nutzen einer radikalen Ösophagusresektion im Hinblick auf die Überlebenszeit und Lebensqualität von Patienten mit beginnender oder fortgeschrittener Leberzirrhose untersucht werden. Es soll geprüft werden, inwieweit der Schweregrad der Leberzirrhose, entsprechend der MELD- und Child-Pugh-Klassifizierung, einen signifikanten Einfluss auf das Outcome ösophagektomierter Patienten hat. Mithilfe der analysierten Daten und unter Berücksichtigung der gegenwärtigen Datenlage großer Zentren für Ösophaguschirurgie soll eine kritische Auseinandersetzung mit geplanten Ösophagektomien bei Leberzirrhose durchgeführt werden und sollen Therapieempfehlungen abgeleitet werden.

### **3. Material und Methoden**

Alle Patienten einer prospektiv geführten Datenbank des Universitätskrankenhauses Hamburg-Eppendorf, die sich zwischen Januar 2012 und April 2016 in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie der Universität Hamburg einer Ösophagektomie unterzogen haben, wurden in die Studie eingeschlossen. Aus diesem Kollektiv wurden die Patienten mit begleitender Leberzirrhose identifiziert und der nicht-zirrhatischen Patientenpopulation gegenübergestellt.

#### **3.1. Klinikopathologische Parameter**

Neben demografischen Daten wie dem Geschlecht und dem Alter der Patienten wurden relevante Vorerkrankungen erhoben. Bei der Erhebung der Komorbiditäten wurde besonderes Augenmerk auf Erkrankungen gerichtet, die das perioperative Risiko beeinflussen würden. Von besonderer Relevanz waren kardiovaskuläre und pulmonale Erkrankungen, Diabetes mellitus, Hepatitis, apoplektischer Insult sowie eine Niereninsuffizienz. Kardiale Erkrankungen mit entsprechendem Risiko umfassten eine KHK, einen Myokardinfarkt, zuletzt dekompensierte Herzinsuffizienz, maligne Herzrhythmusstörungen sowie einen arteriellen Hypertonus. Bei pulmonalen Vorbelastungen waren eine COPD, ein Asthma bronchiale, Lungenkarzinom, Lungenemphysem sowie weitere restriktive Lungenerkrankungen bedeutsam. Zudem wurde der Risikostatus des Patientenkollektivs, insbesondere der Zigaretten- und Alkoholkonsum, erhoben.

Aus den Vorerkrankungen und dem Allgemeinzustand der Patienten kann die Klassifikation der American Society of Anaesthesiologists (ASA) erhoben werden, die ebenfalls als Parameter in die Datenauswertung eingeflossen ist (siehe Tabelle 6). Die ASA-Risikograduierung stuft Patienten nach dem körperlichen Zustand ein, wobei insgesamt sechs Schweregrade mit jeweils zunehmendem perioperativem Risiko erhoben werden [14, 118]. Stufe eins bedeutet, dass der Patient körperlich unbeeinträchtigt ist, währenddessen Stufe sechs einen medizinisch gesicherten Hirntod vorsieht. In solch einem Fall werden die Organe des Verstorbenen zwecks Organspende entnommen.

Tabelle 5: ASA-Klassifikation nach [118, 119]

ASA-Klasse	Symptomatik	Beispielkrankungen erwachsener Patienten
I	Gesunder Patient	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Gesund</li> <li>- Nicht-Raucher</li> <li>- Kein oder minimaler Alkoholabusus</li> </ul>
II	Patient mit milder systemischer Erkrankung	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nikotinkonsum</li> <li>- Moderater Alkoholkonsum</li> <li>- Adipositas Grad I-II</li> <li>- Gut kontrollierter Diabetes mellitus sowie arterielle Hypertonie</li> </ul>
III	Patient mit schwerer systemischer Erkrankung	<ul style="list-style-type: none"> <li>- COPD</li> <li>- Alkoholabusus</li> <li>- Adipositas Grad III (BMI &gt; 40 kg/m<sup>2</sup>)</li> <li>- Schwere arterielle Hypertonie</li> <li>- Nierenversagen mit regelmäßigen Dialyseintervallen</li> <li>- Schweres kardiovaskuläres Ereignis (Myokardinfarkt, Apoplex, TIA) vor über 3 Monaten</li> </ul>
IV	Patient mit schwerer systemischer Erkrankung, die eine konstante Bedrohung für das Leben darstellt	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Schock, Sepsis, DIC</li> <li>- Schweres kardiovaskuläres Ereignis (s.o.) in den letzten 3 Monaten</li> <li>- Unbehandelte bzw. nicht kontrollierte kardiale Ischämie</li> <li>- Akutes Nierenversagen ohne regelmäßige Dialyse</li> </ul>
V	Moribunder Patient, der voraussichtlich ohne operativen/interventionellen Eingriff nicht überleben wird	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Multiorganversagen</li> <li>- Massives Polytrauma</li> <li>- Intrakranielle Blutung</li> <li>- Rupturiertes thorakales bzw. abdominales Aortenaneurysma</li> </ul>
VI	Hirntoter Patient	Organspende

Außerdem wurden Patienten nach dem Charlson-Komorbiditätsindex [120] eingestuft. Erstmalig wurde der CCI 1987 von Charlson et al. entwickelt, um den Einfluss und die Gewichtung verschiedener Begleiterkrankungen in der Therapieeffizienz von

amerikanischen Patientinnen mit Mammacarcinom zu messen [121]. Heutzutage erweist sich der CCI als nützlicher Prädiktor für die Mortalität und wird als Marker für die Prognose nach der Operation bei verschiedenen Krebsarten vorgeschlagen [122]. In den CCI inbegriffen sind 19 Erkrankungen wie Herzinfarkt, chronische Lungenerkrankung oder Demenz (siehe Tabelle 6). Der Gesamtscore errechnet sich durch die Summe der einzelnen Gewichtungen. Insgesamt wurden innerhalb unserer Stichprobengröße 3 Gruppen erstellt (Gruppe 0- 0 Punkte, Gruppe 1- 1 Punkt, Gruppe 2- 2 Punkte und Gruppe 3 gleich 3 oder mehr Punkte).

Tabelle 6: Charlson Komorbiditätsindex nach [121]

Conditions	Assigned weights for each condition
• Myocardial Infarction	• 1
• Congestive heart failure	• 1
• Peripheral vascular disease	• 1
• Cerebrovascular disease	• 1
• Dementia	• 1
• Chronic pulmonary disease	• 1
• Connective tissue disease	• 1
• Ulcer disease	• 1
• Mild liver disease	• 1
• Diabetes	• 1
• Hemiplegia	• 2
• Moderate or severe renal disease	• 2
• Diabetes with end organ damage	• 2
• Any tumor without metastasis	• 2
• Leukemia	• 2
• Lymphoma	• 2
• Moderate or severe liver disease	• 3
• Metastatic solid tumor	• 6
• AIDS	• 6

## **Staging des Ösophaguskarzinoms**

- **Präoperative Bildgebung**

Das Ösophaguskarzinom ließ sich im Rahmen der präoperativen Diagnostik durch verschiedene Bildgebungsmodalitäten feststellen. Die primäre Diagnosesicherung des Ösophaguskarzinoms erfolgte durch die Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD). Zum Ausschluss von Fernmetastasen wurde eine computertomographische Untersuchung von Thorax und Abdomen veranlasst. Das Staging wurde bei Bedarf durch die Sonographie von Hals und Abdomen, Koloskopie oder durch eine MRT bei Kontraindikationen für eine CT-Untersuchung ergänzt. Über weitere Untersuchungen, inklusive der PET-CT und der Bronchoskopie, konnte sich zur diagnostischen Sicherheit beraten werden.

- **Tumorklassifikation**

Relevante Daten zur Klassifikation des Ösophaguskarzinoms wurden den präoperativen Untersuchungsberichten sowie im Falle einer Biopsieentnahme den Pathologiebefunden entnommen. Die Lokalisation des Ösophaguskarzinoms wurde durch dessen Lagebeziehung zum Speiseröhrenabschnitt (proximaler, medialer oder distaler Anteil, gastroösophagealer Übergang) und durch die Höhenlokalisierung (definiert durch den Abstand des Tumors in cm zur oberen Zahnreihe) beschrieben. Bei der Beschreibung der Tumorzellen wurde eine Unterscheidung zwischen Plattenepithel- und Adenokarzinom getroffen. Andere ursprüngliche Tumortypen (neuroendokrin, undifferenziert) sind im Freitext der Tabelle aufgeführt. Im Zuge des Stagingverfahrens wurden die Ösophaguskarzinome anhand der TNM-Klassifikation eingeteilt. Darüber hinaus wurde die Beschaffenheit der Tumoren im Sinne eines Gradings bewertet.

### **3.2. Leberzirrhose**

Die Diagnose der Leberzirrhose wurde anhand der Klinik, Bildgebung und Histologie bestätigt und mithilfe einer Gewebebiopsie gesichert [117]. Darüber hinaus gaben eine präoperative Bildgebung (Abdomensonographie, CT, MRT) und Laborparameter bei Krankenhausaufnahme Aufschluss über den Schweregrad der Zirrhose. In diesem Zusammenhang wurde mittels Bildgebung nach Aszites, portaler Hypertonie, Ösophagusvarizen und einer Splenomegalie gefahndet. Laborchemisch wurde sich

speziell auf die Klassifikation nach Child-Pugh sowie nach MELD fokussiert. Dabei wurde die MELD-Zuordnung anhand von drei Gruppen, gemäß ihrer Punktezahl (<9, zwischen 10 und 13 und > 13 Punkten), vorgenommen. Patienten mit unzureichenden Daten zur präoperativen Berechnung des MELD sowie CTP-Scores wurden von der Analyse ausgeschlossen. Patienten mit einer Hypalbuminämie ließen sich anhand der Schwere des Albuminmangels einer Gruppe moderaten und schweren Mangels, entsprechend größer bzw. kleiner 25 mg/dl Serumalbumin, zuweisen. Außerdem wurden die Patientendaten auf die Notwendigkeit einer präoperativen TIPS-Anlage zur Behandlung der Leberzirrhose untersucht. Es fanden sich drei Ätiologien der Leberzirrhose in unserem Patientenkollektiv: äthyltoxisch, Hepatitis B und C sowie unklare Ursachen.

### **3.3. Ösophagusresektion**

Die chirurgischen Operationsverfahren umfassten je nach Tumorsitz die thorakoabdominelle Ösophagektomie nach Ivor Lewis mit 2-Feld-Lymphadenektomie und intrathorakaler Anastomose oder die zervikothorakoabdominelle Ösophagektomie nach McKeown mit Dreifeld-Lymphadenektomie und zervikaler Anastomose. Die Rekonstruktion erfolgte in allen Fällen per Magenhochzug. Der chirurgische Operationszugang wurde konventionell offen, hybrid (abdominal laparoskopisch und thorakal offen oder umgekehrt) oder vollständig minimal-invasiv gewählt. Additive operative Verfahren (Magenschlauch, Lymphadenektomie, Neck-Dissektion, Leber- sowie Lungenresektionen) sowie Revisionsoperationen bei Komplikationen (Anastomoseninsuffizienzen, Fistelbildung etc.) wurden ebenfalls aufgeführt. Von weiterer Relevanz für das operative Verfahren waren intraoperativ auftretende Komplikationen (Blutungen, Kreislaufinsuffizienz, DIC, Schock, kardiale Arrhythmien u.v.m.). Alle Daten zur Ösophagusresektion wurden den OP-Protokollen und den OP-Berichten entnommen. Narkose- und kreislaurelevante Daten konnten aus den gesammelten Anästhesieprotokollen gewonnen werden.

### **3.4. Outcome**

#### **Liegedauer (Intensiv- sowie Normalstation)**

Für die Angaben der Krankenhausliegedauer wurde sowohl der stationäre als auch der intensivmedizinische Aufenthalt berechnet. Die Krankenhausliegedauer umfasste den gerechneten Zeitraum in Tagen beginnend mit der Ösophagektomie bis zur stationären Entlassung des Patienten. Bei Eintritt des Todes während des Krankenhausaufenthalts wurden betroffene Patienten von der Analyse ausgeschlossen.

Die separate Intensivliegedauer wurde gemessen ab der intensivpflichtigen Übernahme aus dem Operationsbereich bis zur Entlassung auf die Normalstation. Bei Rückverlegungen wurde die Liegedauer dem restlichen Intensivaufenthalt zugerechnet.

### **3.5. Morbidität und Mortalität**

Zur Erhebung der Morbiditäts- und Mortalitätsraten nach Ösophagektomie wurden alle postoperativen Komplikationen aufgelistet und klinisch bewertet. Als Bewertungsmaßstab der Mortalität diente eine Spanne von 30 bis 90 Tagen nach der Behandlung.

Für den perioperativen Verlauf im Zuge der Ösophagektomie waren folgende Komplikationen von Bedeutung: Pulmonale (u. a. Pneumonie) und kardiale Komplikationen, Aszites, akutes Nierenversagen, Leber- und Anastomoseninsuffizienz, Sepsis und Chylusfistel. Bei Auftreten von chirurgischen Komplikationen wurden die entsprechende Form und der Zeitpunkt (Datum) notiert.

Die Schwere von chirurgischen Komplikationen wurde unter Anwendung der Clavien - Dindo Klassifikation (Tabelle 7) evaluiert. Dieses 5-Grad-Instrument beschreibt das Maß an therapeutischem Interventionsbedarf intra- und postoperativ aufkommender Komplikationen [123]. Die Schwere der Komplikationen korreliert mit der Höhe der Graduierung. Größere intra- und postoperative Komplikationen entsprechen gemäß Clavien-Dindo-Klassifikation Grad 2 oder höher. Pulmonale und kardiale Komplikationen werden durch alle organbezogenen schwerwiegenden Komplikationen (Clavien-Dindo  $\geq$  3) definiert. Anastomoseninsuffizienzen wurden endoskopisch gesichtet und waren durch eine Dehiszenz der chirurgischen Naht gekennzeichnet. Chylusfisteln lassen sich durch einen dreifachen Konzentrationsanstieg von Triglyzeriden in der Drainageflüssigkeit verglichen zum Serum sichern [117].

Tabelle 7: Clavien-Dindo-Klassifikation [124]

0	Keine Komplikationen
1	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
2	Bedarf an medikamentöser Behandlung mit nicht unter Grad angeführten Medikamenten inklusive parenterale Ernährung und Bluttransfusionen
3	Komplikationen mit chirurgischen, endoskopischen oder radiologischem Interventionsbedarf
4	Lebensbedrohliche Komplikationen (einschließlich ZNS-Komplikationen wie Hirnblutung, ischämischer Insult, Subarachnoidalblutung jedoch exklusive TIA), die eine intensivmedizinische Behandlung verlangen
5	Tod des Patienten

### 3.6. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung ist mit IBM SPSS Statistics für Macintosh, Version 25.0 (Armonk, NY: IBM Corp.) durchgeführt worden. Zunächst wurde eine univariate Datenanalyse durchgeführt, um einzelne Merkmale innerhalb der Studienpopulation herauszuarbeiten. Für univariate Analysen sind der Student-t-Test für parametrische kontinuierliche Variablen und der Man-Whitney-U-Test für nichtparametrische kontinuierliche Variablen angewandt worden [117]. Unter Anwendung des statistischen Analyseverfahrens nach Chi-Quadrat und nach dem exakten Fisher-Test ließ sich feststellen, ob die untersuchten Parameter voneinander abhängig waren. Die Datenanalyse wurde auf multivariabler Ebene ausgeweitet, um einzelne Parameter als unabhängige Risikofaktoren erfassen zu können. Das statistische Signifikanzniveau wurde durch einen p-Wert gleich 0,05 definiert. Alle ermittelten p-Werte kleiner bzw. gleich 0,05 waren statistisch signifikant. Die statistische Aussagekraft der ermittelten Daten ließ sich unter Verwendung von Receiver-Operating-Characteristic zusammenfassen. Außerdem wurde der Einfluss einer Leberzirrhose auf das Gesamtüberleben analysiert und mit der Kohorte ohne Leberzirrhose verglichen. Die Überlebensanalyse wurde durch Kaplan-Meyer-Kurven beschrieben und die

Überlebensraten der Patienten graphisch dargestellt. Zusätzlich wurden Unterschiede zwischen den Überlebenskurven mit dem Log-Rank-Test statistisch geschätzt. Die statistische Auswertung der erfassten Daten erfolgte gemäß den Standards der Deklaration von Helsinki.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Patientengut

Aus der prospektiv geführten Datenbank wurden 170 Patienten mit erfolgter Ösophagektomie bei Ösophaguskarzinom eingeschlossen, darunter 14 Patienten mit begleitender Leberzirrhose. Die Daten zur Alters- und Geschlechterverteilung der Patienten mit Ösophaguskarzinom sind der Tabelle 8 zu entnehmen. Patienten mit begleitender Leberzirrhose werden im Folgenden mit „LCP“ (liver-cirrhotic patients), nicht-zirrhatische Patienten mit „NLCP“ (non-liver-cirrhotic patients) abgekürzt. Der Untersuchungszeitraum erstreckte sich von Januar 2012 bis April 2016. Unter den 170 Patienten befanden sich 141 Männer (83%) und 29 (17%) Frauen. Das Geschlechterverhältnis der männlichen und der weiblichen Personen betrug 5:1. Innerhalb der weiblichen Patientenpopulation zeigte sich ein größerer Anteil innerhalb von LCP (50,0% vs. 14,1%,  $p=0,003$ ). Im Gegensatz dazu war der Anteil männlicher Patienten in der NLCP-Kohorte größer (85,9% vs. 50,0%).

Der jüngste Patient zum Zeitpunkt der Ösophagusresektion war 28 Jahre alt und männlich. Das höchste Alter zum Zeitpunkt der Operation wurde mit 88 Jahren bei einer weiblichen Patientin erreicht. Der Mittelwert des Patientenalters in LCP und NLCP war vergleichbar ( $64,1 \pm 8,7$  vs.  $63,4 \pm 10,8$ ,  $p=0,826$ ).

Tabelle 8: Alters- und Geschlechterverteilung der Patienten mit Ösophaguskarzinom

	Gesamt	Leberzirrhose (LCP)	Ohne Leberzirrhose (NLCP)
Anzahl	170	14	156
Durchschnittliches Alter	64	$64,1(\pm 8,7)$	$63,4 (\pm 10,8)$
Frauen	29 (17,1)	7 (50,0)	22 (14,1)
Männer	141 (82,9)	7 (50,0)	134 (85,9)

Hinweis: Zahlen werden als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung oder absolute Zahlen und Prozentsätze präsentiert [117].

Innerhalb unserer Studienpopulation war die Mehrheit der untersuchten Ösophaguskarzinom-Patienten im mittleren bis höheren Alter (s. Abbildung 3). Bei vier männlichen Patienten wurde die Diagnose bereits im Alter zwischen 20 und 40 Jahren festgestellt. Der Häufigkeitsgipfel von Ösophaguskarzinomen in unserer Stichprobe liegt

bei beiden Geschlechtern im Bereich zwischen 60 und 70 Jahren, mit 47 betroffenen Männern und 11 Frauen. Der nächstgrößte Anteil männlicher Patienten zeigt sich im Alter von 70 bis 80 (38 Patienten), dicht gefolgt von der Altersklasse zwischen 50 und 60 Jahren mit einer Anzahl von 36 Patienten. Bei den Frauen wird der größte Anteil bei den 60- bis 70-Jährigen erreicht (11 Patienten), darauf folgen die Altersgruppen der 50- bis 60- und 70- bis 80-Jährigen mit jeweils sechs Patienten. In der Kohorte dominierten in fast allen Altersklassen die männlichen Patienten, bis auf die Altersklasse der 80-90-Jährigen. In diesem Bereich erhielten vier weibliche und drei männliche Patienten eine Ösophagektomie.

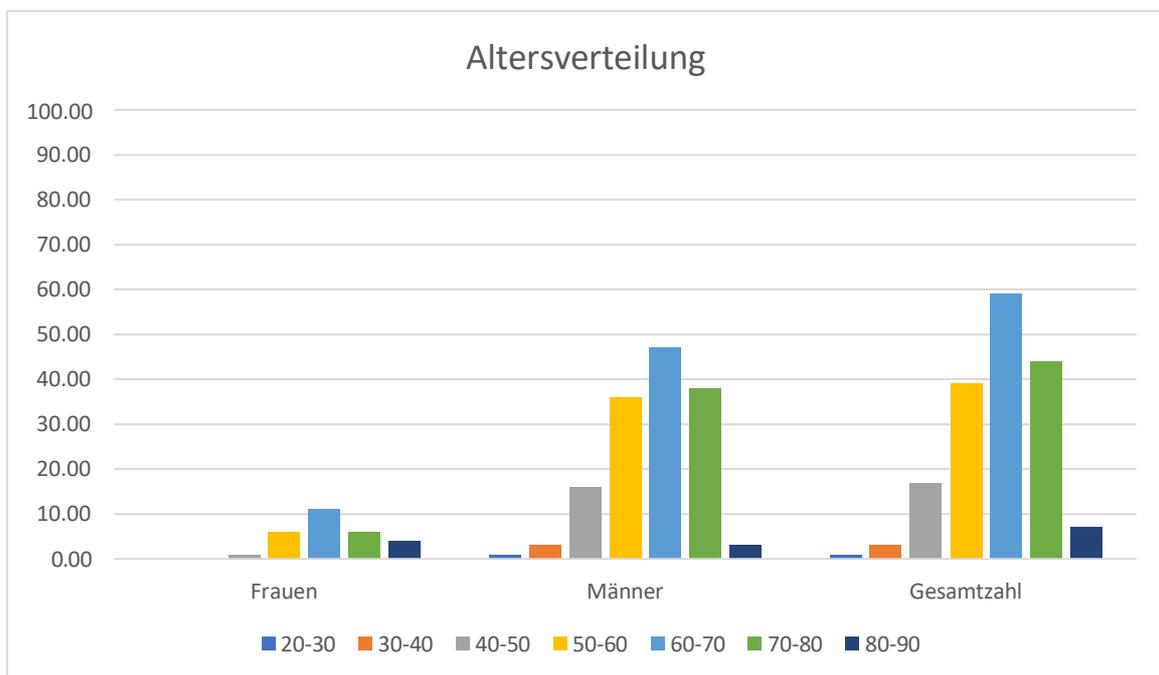


Abbildung 3: Altersverteilung der Gesamtpopulation ösophagektomierter Patienten

#### 4.2. ASA-Klassifikation und Charlson Komorbiditätsindex

Die präoperative Einschätzung in Form der ASA-Risikoklassifikation zwischen den beiden Kohorten fiel unterschiedlich aus. In der Mehrzahl der ASA-Einschätzungen wurden bei beiden Kohorten die ASA 2 (NLCP=47,4%; LCP=7,1%) und 3 (NLCP=20,5%; LCP=78,6%) vergeben, wie in Abbildung 4 näher veranschaulicht. Im Patientenkollektiv ohne Leberzirrhose erreichten 20,5% der Patienten die ASA 3. Höhere Einstufungen sind nicht vorgenommen worden. Dagegen wurden 7,1% von LCP als ASA 4 eingeschätzt. Es ließen sich keine Patienten den Klassen Fünf und Sechs zuordnen. Gesunde Patienten ohne relevante Vorerkrankungen (ASA 1) sowie Patienten mit milder Systemerkrankung (ASA 2) waren in der deutlichen Minderheit im Kollektiv mit Zirrhose

(jeweils eine Person; 7,1%). Dagegen wurden 32,1% der Patienten ohne Leberzirrhose als gesund (ASA 1) eingestuft.

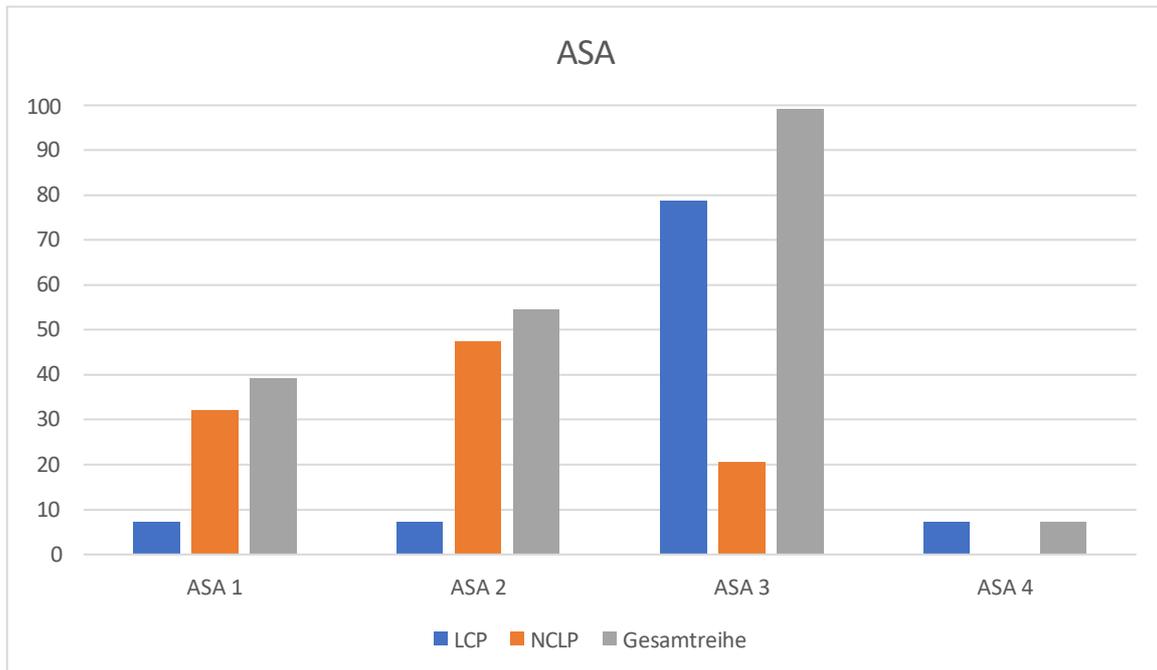


Abbildung 4: Präoperative Risikoeinstufung des Gesamtkollektivs anhand der verschiedenen ASA-Klassen (y-Achse als absolute Zahlen in Prozent angegeben)

Die Einstufung der Patienten nach dem Charlson-Komorbiditätsindex wird in Abbildung 5 dargestellt. Beide Patientengruppen wurden überwiegend den Stufen 2 und 3 zugeteilt. Die höchste Verteilung war in Stufe 3 (LCP=78,6%; NLCP=52,6%) vorzufinden. Unter Bezugnahme auf die ASA- und CCI-Graduierung besaßen leberzirrhotische Patienten einen signifikant schlechteren Allgemeinzustand verglichen mit NLCP ( $p < 0,001$  bzw.  $p = 0,004$ ).

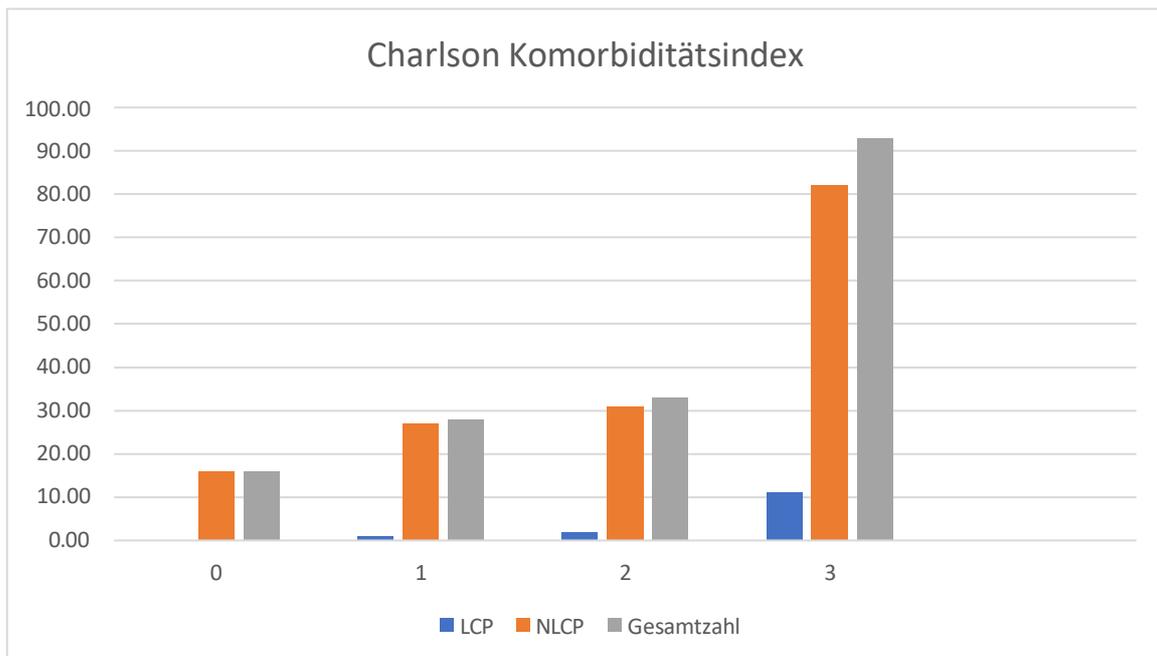


Abbildung 5: Komorbiditätsindex nach Charlson (x-Achse: Kategorie nach errechneten Punkten: 0-3; y-Achse in Prozentzahlen ausgedrückt)

### 4.3. Klinisches und histopathologisches Tumorstadium

#### 4.3.1. Histologie

Die Tumore wurde unter dem histologischen Gesichtspunkt in Adeno- und Plattenepithelkarzinome eingestuft. Die prozentuale Verteilung der Ösophaguskarzinome auf die beiden Entitäten wird in Abbildung 6 visualisiert. In der Patientengruppe ohne Leberzirrhose präsentierte die überwiegende Mehrheit (60,9%) ein Adenokarzinom, restliche 39,1% waren von einem Plattenepithelkarzinom betroffen. Demgegenüber war unter den Zirrhoseerkrankten das Plattenepithelkarzinom die dominierende Entität (57,1% vs. 42,9%). Es waren keine signifikanten Unterschiede ( $p=0,318$ ) zwischen den beiden Kohorten bezüglich der Tumorentitäten und dem perioperativen Outcome vorzufinden.

Außerdem wurden die Ösophaguskarzinome unter dem Gesichtspunkt des Differenzierungsgrades klassifiziert. Insgesamt waren in beiden Kohorten bei annähernd 15% der Karzinome, wie aus der Tabelle 9 zu entnehmen ist, kein Grading nach absolvierter neoadjuvanter Radiochemotherapie möglich. Alle übrigen Tumoren wurden hauptsächlich im Stadium G2 und G3 (jeweils 35,7%) bei LCP und in G3 (44,9%) bei NLCP eingestuft. Die zweithäufigste Differenzierungskategorie im Kollektiv von NLCP

stellte G3 mit 31,4% dar. Das Grading der untersuchten Ösophagusneoplasien war zwischen LCP und NLCP vergleichbar.

Tabelle 9: Grading der Ösophaguskarzinome

	LCP (n=14)	NLCP (n=156)
Kein Grading nach neoadjuvanter Therapie	2 (14,3%)	24 (15,4%)
G1 (gut differenziert)	2 (14,3%)	12 (7,7%)
G2 (mäßig differenziert)	5 (35,7%)	70 (44,9%)
G3 (schlecht differenziert)	5 (35,7%)	49 (31,4%)
G4 (anaplastisches bzw. undifferenziert)	0 (0,0%)	1 (0,6%)

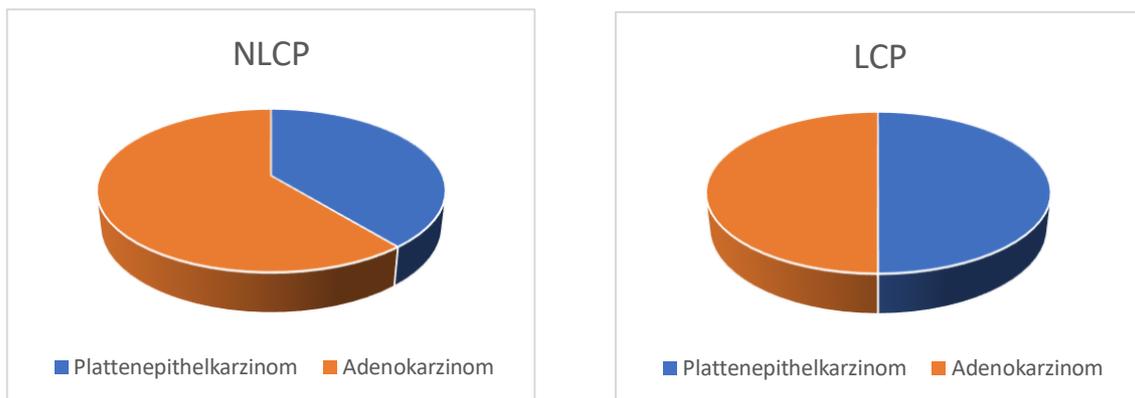


Abbildung 6: Tumorzelltyp innerhalb von NLCP und LCP

#### 4.3.2. TNM-Stadien

Das Staging umfasst, wie nach international gebräuchlichen Leitlinien üblich, neben der histopathologischen Beurteilung der Entität und Differenzierung auch die Einstufung der Ausdehnung der Krebserkrankung gemäß TNM-Klassifikation. Hierbei erfolgte die Auswertung der TNM-Klassifikation der Operationsresektate (pathologische Klassifikation).

Insgesamt waren die Ergebnisse zwischen den beiden Kollektivgrößen LCP vs. NLCP hinsichtlich der TNM- und UICC-Stadien vergleichbar. Keines der genannten Kriterien korrelierte signifikant mit dem perioperativen Outcome ( $p > 0,05$ ).

#### **4.3.2.1. pT-Stadium**

Die Häufigkeitsverteilung der TNM-Stadien ist in Tabelle 10 aufgeführt. Mit einem prozentualen Anteil von 14,3% bei LCP und 10,9% bei NLCP konnte histopathologisch kein Primärtumor nachgewiesen werden. Dies entspricht dem T-Stadium 0. Im Kollektiv mit Leberzirrhose waren die untersuchten Ösophaguskarzinome am häufigsten den Stadien T1 (42,9%) und T3 (28,6%) zuzuordnen. Knapp die Hälfte der Tumoren erreichten die Muscularis propria (T1) und ungefähr 30% drangen in die Adventitia ein (T3). Das Stadium T4 ließ sich im Kollektiv von LCP keinem Patienten zuteilen. In der Gruppe ohne Leberzirrhose drangen lediglich 1,9% der Tumoren in Nachbarorgane vor. In Bezug auf die T-Kategorisierung waren die Ergebnisse von NLCP überwiegend mit den Ergebnissen von LCP vergleichbar. Parallel zu den Tumoren bei LCP wurden die NLCP-Tumoren größtenteils der Kategorie T3 (48,1%), gefolgt von T1 (26,3%) zugeteilt. Lediglich drei Patienten innerhalb von NLCP konnten das Stadium T4 vorweisen.

#### **4.3.2.2. pN-Stadium**

Beleuchtet man die verschiedenen Stadien der Lymphknotenmetastasierung, wurde vorwiegend das Stadium N0 für die Ösophaguskarzinome beider Kohorten ermittelt. Die Kategorie N0 bedeutet, dass in der mikroskopischen Untersuchung ein Lymphknotenbefall ausgeschlossen wird. In der LCP-Kohorte zeigte sich das Stadium N2, also die Infiltration von drei bis sechs regionären Lymphknoten in 28,6% der Gesamtkohorte. Die Stadien N1 (Befall von ein bis zwei regionären Lymphknoten) und N3 (Befall von sieben bis regionären Lymphknoten) komplett aus. Demgegenüber ließen sich im Kollektiv von NLCP die Stadien N1 und N3 in 30 (19,2%) bzw. 16 Patientenfällen (10,3%) zuteilen. Zweithäufigster Lymphknotenbefund in NLCP war der Befall von drei bis sechs regionären Lymphknoten (N2: 25,6%).

#### **4.3.2.3. pM-Stadium**

Alle Karzinome im Kollektiv mit und ohne Leberzirrhose waren frei von Fernmetastasen (M0).

Tabelle 10: TNM-Stadien der Ösophaguskarzinome der erhobenen Studienpopulation

	LCP (n=14)	NLCP (n=156)
<b>T-Stadium</b>	pT0: 2 (14,3%) pT1: 6 (42,9%) pT2: 2 (14,3%) pT3: 4 (28,6%) pT4: 0 (0,0%)	pT0: 17 (10,9%) pT1: 41 (26,3%) pT2: 20 (12,8%) pT3: 75 (48,1%) pT4: 3 (1,9%)
<b>N-Stadium</b>	pN0: 10 (71,4%) pN1: 0 (0,0%) pN2: 4 (28,6%) pN3: 0 (0,0%)	pN0: 86 (55,1%) pN1: 30 (19,2%) pN2: 24 (15,4%) pN3: 16 (10,3%)
<b>M-Stadium</b>	M0: 14 (100,0) M1: 0 (0,0)	M0: 156 (100,0) M1: 0 (0,0)

#### 4.3.3. UICC

In der LCP-Kohorte präsentierten knapp mehr als die Hälfte (57,1%) aller Tumore die Stadien IA bis einschließlich IB. In der zirrrosefreien Kohorte präsentierten jeweils 37,2% der Ösophaguskarzinome die Stadien IA-B und IIIA-B (siehe Tabelle 11). Insgesamt ließen sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der UICC- Stadieneinteilung zwischen zirrhotischen und nicht-zirrhotischen Personen feststellen.

Tabelle 11: UICC-Stadien

UICC-Stadien	LCP (n=14)	NLCP (n=156)
IA + IB	8 (57,1%)	58 (37,2%)
IIA + IIB	3 (21,3%)	40 (25,6%)
IIIA + IIIB	3 (21,3%)	58 (37,2%)

#### 4.4. Lokalisation

Es wurde die Tumorlokalisation, gemessen in einer Magenspiegelung ab Zahnreihe (ZR) des Patienten, im oberen (20-24 cm ab ZR), mittleren (25-29 cm ab ZR) und unteren Ösophagusdrittel (30-40 cm ab ZR) unterschieden, wobei Tumore des gastroösophagealen Übergangs in das untere Drittel miteinbezogen wurden. Von den 170 beschriebenen Tumoren war der größte Anteil im unteren Drittel lokalisiert, gefolgt vom Mittleren und zuletzt mit geringer Anzahl vom oberen Drittel. Im Kollektiv von NLCP war der Anteil der im unteren Drittel positionierten Neoplasien mit 78,8% besonders hoch. Lediglich 16% der Karzinome besiedelten das mittlere und 5% das obere Drittel. Von den 14 Karzinomen der Zirroseerkrankten zeigten sich 57% im unteren, 35,7% im mittleren und 7,1% im oberen Drittel des Ösophagus. Die Verteilung nach der Tumorlokalisation ist in Abbildung 7 aufgezeigt. Die Ergebnisse zur Lageverteilung der Ösophagusneoplasien von LCP und NLCP wies keine statistische Signifikanz zueinander auf ( $p=0,448$ ).

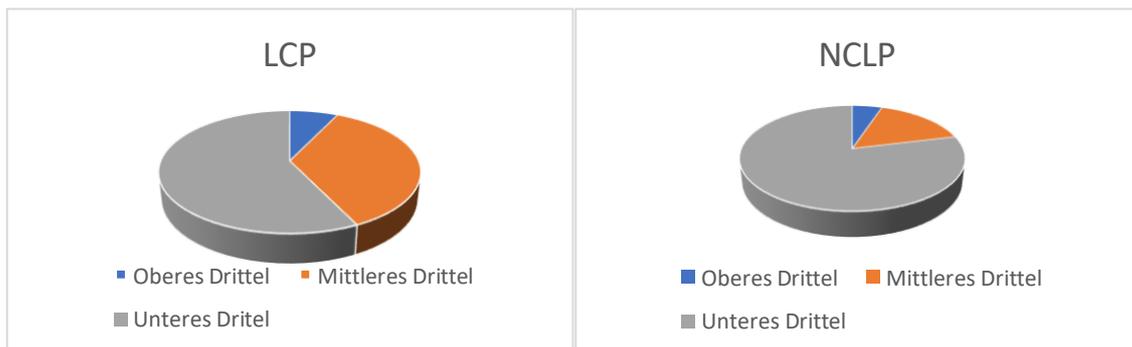


Abbildung 7: Prozentuale Verteilung der Lage aller ermittelten Karzinomtypen in der Gruppe mit (LCP) und ohne Leberzirrhose (NLCP)

#### 4.5. Neoadjuvante Therapie

Von den insgesamt 170 untersuchten Studienteilnehmern erhielten 61 Patienten eine neoadjuvante Therapie. Dies entspricht einem Anteil von annähernd 36 Prozent an der Gesamtpopulation. Von diesen 61 Patienten erhielten sechs Patienten mit und 55 Patienten ohne Leberzirrhose eine neoadjuvanten Behandlung. Dementsprechend wurden ungefähr 43% der Patienten bei LCP und 36% der Patienten bei NLCP vor dem operativen Eingriff einer Strahlen- und/oder Chemotherapie unterzogen.

#### 4.6. Chirurgische Prozedur

In unserer Studienpopulation wurden ausschließlich die thorakoabdominelle Ösophagektomie nach Ivor-Lewis und die zerviko-thorakoabdominelle nach McKeown durchgeführt. Dabei überwog in beiden Kohorten mit knapp 80% das Resektionsverfahren nach Ivor-Lewis. Die zervikothorakoabdominelle Ösophagektomie nach McKeown war bei LCP mit 21,3% bzw. bei NLCP mit 13,4% unterrepräsentiert ( $p=0,953$ ).

Die Tabelle 13 stellt die verschiedenen Operationsverfahren zur durchgeführten Ösophagektomie in der Gesamtkohorte dar. Von 14 Patienten mit Zirrhose wurden 78,6% konventionell offen operiert. Demgegenüber erhielten ungefähr 10 Prozent zusätzliche Patienten von der NLCP ein konventionell offenes Verfahren. Im Vergleich zu NLCP wurden bei den Zirrhoseerkrankten signifikant mehr Fälle einer minimalinvasiven Ösophagektomie erhoben (21,3 vs. 5,1%,  $p=0,017$ , siehe Tabelle 12 und 13). Das Hybridverfahren blieb bei LCP komplett aus. Dagegen erhielten von 156 Patienten ohne Leberzirrhose acht Patienten eine Hybrid-Ösophagektomie.

Für das chirurgische Verfahren ließ sich kein signifikanter Unterschied ( $p=1,00$ ) zwischen beiden Kohorten im Hinblick auf das perioperative Outcome darstellen. Dagegen korrelierten minimalinvasive Prozeduren sowie Ösopagusresektionen in Hybrid-Technik mit einer signifikant geringeren Komplikationsrate im Verhältnis zu offener Durchführung ( $p=0,046$ ).

Tabelle 12: Chirurgische Prozedur

Prozedur	LCP (n=14)	NLCP (n=156)
Thorakoabdominell (Ivor Lewis)	11 (78,6%)	132 (84,6%)
Zerviko-thorakoabdominell (McKeown)	3 (21,4%)	24 (13,4%)

p-Wert: 1,00

Tabelle 13: Operationsverfahren

Technik	LCP (n=14)	NLCP (n=156)
Konventionell offen	11 (78,6%)	140 (89,7%)
Minimal-invasiv	3 (21,3%)	8 (5,1%)
Hybrid	0 (0,0%)	8 (5,1%)

p-Wert: 0,046

#### 4.7. Schweregrad der Leberzirrhose

Zur Schweregradbeurteilung der Leberzirrhose der LCP wurden der MELD- und der Child-Turcotte-Pugh-Score (CTP) erhoben. In 10 Fällen, entsprechend 71,4 Prozent der LCP, ließ sich das Child-Pugh-Stadium B feststellen. In weiteren vier Fällen fiel die Zirrhose mit nur fünf bis sechs Punkten milde aus. Die Leberzirrhose im Endstadium (Child-C) war bei keinem Patienten nachzuweisen.

Weiterhin wurde der Schweregrad der Leberzirrhose unter Anwendung des MELD-Scores quantifiziert. In der überwiegenden Mehrheit mit einem Anteil von 64,3% am Gesamtkollektiv präsentierten die Patienten mit Leberzirrhose weniger als 9 Punkte in der MELD-Kategorisierung. Von den restlichen fünf Patienten wurden vier (28,6%) im Bereich zwischen 10 und 13 und einer im Bereich größer 13 Punkten eingeordnet. Bei der Hälfte der Zirrhoseerkrankten war die Leberschädigung bereits präoperativ diagnostiziert. Darunter wiesen vier (57,1%) Patienten einen präoperativen MELD-Score unter 9 auf, drei davon erhielten einen transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunt (TIPS). Die andere Hälfte der Leberzirrhosen wurde intraoperativ mithilfe einer direkten Befundung oder computertomographischen Darstellung suspekter Befunde festgestellt.

Unter dem Aspekt der Zirrhose-induzierten Folgekomplikationen wiesen fünf von 14 Patienten mit einem Anteil von 35,7% eine portale Hypertonie auf. Weitere Aspekte der Risikoeinschätzung der LC-Patienten waren die Überprüfung einer Ösophagusvarizenbildung und Splenomegalie sowie der Aszites- und Albuminspiegelkontrolle, wobei der Albuminwert bereits in den Child-Pugh- und MELD-Kriterien kontrolliert wird. Der Albuminspiegel unserer LC-Patienten wurde in drei Bereiche eingeteilt: Serumwerte kleiner 25, 25-34 sowie Werte größer 35 mg/dl. Kleinere Werte entsprachen einem schweren Hypalbuminämie (<25 mg/dl), der Unterschied zur NLCP-Kohorte (50,4%,  $p=0,385$ ) war aber nicht signifikant (Tabelle 14). Bei zwei Patienten lag eine leichte Hypalbuminämie vor, die einen Gesamtanteil von 14,3% ausmachte. Drei weitere Patienten (21,4%) wiesen einen mittelgradigen Mangel auf.

Weniger als ein Drittel der LCP (28,6%) waren von einer Splenomegalie betroffen. Die präoperative Kontrolle eines Aszites, welche per Sonographie vernommen wurde, ergab einen positiven Nachweis von 35,7% der Gesamtkohorte.

Zudem wurde die der Leberzirrhose zugrundeliegende Ätiologie erhoben. Alkoholmissbrauch war in der überwiegenden Mehrheit der ätiologisch dominierende Faktor der LCP (85,7%). Lediglich ein Patient im Gesamtkollektiv erkrankte infolge einer

Hepatitis. Bei einer weiteren Person ließ sich keine nähere Ursache der Leberzirrhose feststellen.

Tabelle 14: Leberspezifische klinisch-pathologische Parameter von Patienten mit Zirrhose [117]

	LCP (n=14)
MELD Score	9.5±3,5
≤ 9	9 (64,3)
10-13	4 (28,6)
>13	1 (7,1)
CTP Pugh	7 ±1,1
A	4 (28,6)
B	10 (71,4)
TIPS preop	3 (21,4)
Liver cirrhosis diagnosed preop	7 (50,0)
MELD ≤ 9	4 (57,1)
MELD > 9	3 (42,9)
Esophageal varices	6 (42,6)
Portal hypertension	5 (35,7)
Etiology of LC	
ethyl toxic	12 (85,7)
HBV / HCV	1 (7,1)
unclear	1 (7,1)
Hypalbuminaemia	
≥ 35 mg/dl	2 (14,3)
34 – 25 mg/dl	3 (21,4)
< 25 mg/dl	9 (64,3)
Ascites preop	5 (35,7)
Splenomegaly	4 (28,6)

Alle in Tabelle 14 veranschaulichten Zahlen werden als absolute Zahlen und Prozentsätze oder als Mittelwert ± Standardabweichung wiedergegeben.

HBV: Hepatitis-B-Virus, HCV: Hepatitis-C-Virus, HVPG: Lebervenenendruckgradient

LCP: Patienten mit begleitender Leberzirrhose, MELD: Modell einer Lebererkrankung im Endstadium, TIPS: transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt [117].

#### 4.8. Perioperative Komplikationen

Die perioperativ aufgetretenen Komplikationen wurden zur weiteren Auswertung in folgende Kategorien zusammengefasst: Pulmonale, kardiale, renale und hepatische Komplikationen sowie Anastomoseninsuffizienzen, Chylusfisteln und Sepsis. Insgesamt sind 34 Ereignisse bei LCP aufgetreten und 160 Ereignisse bei NLCP während der perioperativen Verlaufsbeobachtung beschrieben.

Führende Komplikationen innerhalb der NLCP waren Pneumonie (25,0%), Anastomoseninsuffizienz (22,4%) und Sepsis (21,5%). Kardiale sowie hepatische Ereignisse mit einem Anteil von 8,3% bzw. 7,1% sowie Chylusfisteln mit 3,2% waren für den klinischen Verlauf weniger relevant. Unter den 14 LCP-Patienten erlitten 64,3% eine Anastomoseninsuffizienz, jeweils 42,9% präsentierten pulmonale sowie renale Komplikationen und 57,1% eine Sepsis. Die restlichen Ereignisse innerhalb des Kollektivs wurden Chylusfisteln und kardialen Komplikationen mit jeweils 7,1% Anteil zugerechnet. Sämtliche perioperative Komplikationen wurden, basierend auf den Ergebnissen von Regressionsanalysen, hinsichtlich ihres Einflusses auf die Sterblichkeit der Patienten analysiert. Tabelle 15 veranschaulicht eine signifikante Häufung von Anastomoseninsuffizienzen ( $p=0,002$ ), Sepsis ( $p=0,006$ ) sowie renalen Komplikationen in der Kohorte mit Zirrhose. Dagegen zeigte sich ein gleichmäßiges Auftreten pulmonaler Komplikationen ( $p=0,854$ ) sowie Leberversagen ( $p=0,095$ ) in beiden Kohorten.

Außerdem wurde die Leberzirrhose bezüglich ihres MELD-Scores in Gruppen größer bzw. kleiner 9 Punkte unterteilt und hinsichtlich ihres klinischen Verlaufs untersucht. Unter den 14 Personen mit Zirrhose wurden neun zu „Low-“ und fünf zu „High“-MELD untergeordnet. Im Unterschied zu NLCP wurden bei Patienten mit Leberzirrhose der Kategorie „High“-MELD signifikant häufiger Nierenkomplikationen ( $p=0,034$ ) und Anastomoseninsuffizienzen ( $p=0,013$ ) beobachtet. Dagegen waren „Low-MELD“ Patienten im Vergleich zu NLCP signifikant stärker von einer Sepsis ( $p=0,031$ ) und Anastomoseninsuffizienz ( $p=0,039$ ) betroffen.

Tabelle 16 analysiert das Risiko für das Auftreten bestimmter Ereignisse im Vergleich zwischen Personen mit und ohne Zirrhose unter Adjustierung nach Geschlecht, Alter, chirurgischem Vorgehen und Komorbiditäten nach dem Charlson-Komorbiditätsindex. Der statistische Zusammenhang zwischen den einzelnen Merkmalen wurde mithilfe der Odds-Ratio (OR) bestimmt. Insgesamt war die Leberzirrhose mit einer signifikant erhöhten Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer Sepsis ( $p=0,015$ ), Anastomoseninsuffizienz ( $p=0,02$ ) sowie Nierenversagen ( $p=0,01$ ) verbunden [117]. Die Leberzirrhose verglichen mit NLCP war mit einem 4,8-fach erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Sepsis und einer 4,4- bzw. 6,2-fachen Risikoerhöhung für eine

Anastomoseninsuffizienz und der Manifestation eines Nierenversagens verbunden. Für das Auftreten von Chylusfisteln und kardialen Komplikationen waren zwischen beiden Kohorten nur marginale Unterschiede festzustellen. Zwar steigerte die Leberzirrhose die Wahrscheinlichkeit für kardiale und hepatische Komplikationen um mehr als das Doppelte, der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant.

Tabelle 15: Unadjustierte Risikoanalyse der postoperativen Ergebnisse nach Schweregrad der Leberzirrhose [117]

	NLCP LCP			LCP		LCP		p-value
	n = 156	n = 14	p-value	MELD ≤ 9	p-value	MELD >9	p-value	
			Non-LC vs. LC	n = 9 NLCP vs. MELD ≤ 9		n = 5 NLCP vs. MELD >9	MELD ≤ 9 vs. MELD >9	
30-d mortality	12 (7.7)	8 (57.1)	<b>&lt;0.001</b>	5 (55.6)	<b>0.001</b>	3 (60.0)	<b>0.006</b>	1.000
90-d mortality	15 (9.6)	9 (64.3)	<b>&lt;0.001</b>	6 (66.7)	<b>&lt;0.001</b>	3 (60.0)	<b>0.01</b>	0.622
Pulmonary complication (yes)	39 (25.0)	6 (42.9)	0.20	4 (55.6)	0.241	2 (40.0)	0.602	1.000
Cardiac complication (yes)	13 (8.3)	1 (7.1)	0.87	0 (0.0)	0.618	1 (20.0)	0.371	0.357
Renal failure (yes)	24 (15.4)	6 (42.9)	<b>0.02</b>	3 (33.3)	0.166	3 (60.0)	<b>0.034</b>	0.580
Hepatic failure (yes)	11 (7.1)	3 (21.4)	0.09	2 (22.2)	0.152	1 (20.0)	0.326	1.000
Anastomotic Leakage (yes)	35 (22.4)	9 (64.3)	<b>0.002</b>	5 (55.6)	<b>0.039</b>	4 (80.0)	<b>0.013</b>	0.580
Chyle leak (yes)	5 (3.2)	1 (7.1)	0.40	0 (0.0)	1.000	1 (20.0)	0.175	0.357
Sepsis (yes)	33 (21.5)	8 (57.1)	<b>0.006</b>	5 (55.6)	<b>0.031</b>	3 (60.0)	0.074	1.000

Alle Zahlen werden als absolute Zahlen und Prozentsätze oder als Mittelwert ± Standardabweichung wiedergegeben. Die statistische Signifikanz zwischen Kohorten wird durch die fettgedruckten p-Werte veranschaulicht. d: Tage, LCP: Patienten mit

begleitender Leberzirrhose, MELD: Modell für End-Stage Liver-Disease Score, n: Anzahl, NLCP: Patienten ohne begleitende Leberzirrhose [117].

Tabelle 16: Risikoadjustierte Analyse der postoperativen Ergebnisse von NLCP und LCP [117]

	LCP vs. NLCP (OR [95%CI])	Regression coefficient of variable	Regression coefficient of constant	p- value
30-d mortality	10.499 [2.704 - 40.763]	2.351	0.674	<b>0.001</b>
90-d mortality	16.466 [3.873 - 70.014]	2.801	1.939	<b>&lt;0.001</b>
Major complications	3.536 [0.682 - 18.344]	1.263	-0.419	0.133
Pulmonary complication (yes)	2.529 [0.702 - 9.118]	0.928	2.346	0.156
Cardiac complication (yes)	1.274 [0.120 - 13.495]	0.242	24.625	0.138
Renal failure (yes)	6.216 [1.562 - 24.730]	1.827	2.358	<b>0.010</b>
Hepatic failure (yes)	2.990 [0.584 - 15.314]	1.095	3.98	0.189
Anastomotic Leakage (yes)	4.412 [1.262 - 15.421]	1.484	-0.915	<b>0.020</b>
Chyle leak (yes)	1.290 [0.107 - 15.512]	0.255	2.602	0.841
Sepsis (yes)	4.765 [1.353 - 16.778]	1.561	1.591	<b>0.015</b>
Long-term survival (m) <sup>a</sup>	2.45 e <sup>-11</sup> [2.089 e <sup>-19</sup> - 0.003]	-24.429	61.737	<b>0.010</b>

Analyse der postoperativen Ergebnisse von NLCP und LCP, angepasst an Geschlecht, Alter, chirurgisches Vorgehen und Komorbiditäten anhand des Charlson Comorbidity Index. Fettgedruckte p-Werte bilden die statistische Signifikanz zwischen Kohorten ab. 19,2 % der NLCP wurden von der Nachuntersuchung ausgeschlossen. CI: Konfidenzintervall, d: Tage, m: Monat, OR: Odds Ratio [117].

#### 4.9. Mortalität

Das postoperative Outcome zeigte sich bei LCP drastisch schlechter mit signifikant höherer Morbidität ( $p < 0,035$ ) und 30-Tage- und 90-Tage-Mortalitätsraten ( $p < 0,001$ , Tabelle 15, [117]). Von den insgesamt 156 nichtzirrhosen und 14 zirrhosen Patienten starben 12 bzw. acht Personen noch in den ersten 30 Tagen nach dem chirurgischen Eingriff. Innerhalb der ersten 90 Tage nach der Prozedur starben bei NLCP 15 und bei LCP neun Personen. So ergab sich eine 30- sowie 90-Tage- Mortalitätsrate nach der Ösophagektomie in der LCP-Kohorte von 57% bzw. 65%. Aufseiten der NLCP konnten 7,7% der Patienten den Zeitraum von 30 Tagen und 9,7% den Zeitraum von 90 Tagen nach Ösophagektomie nicht überleben.

In der Analyse der 30- sowie 90-Tage-Mortalitätsraten zeigte sich ein signifikant schlechteres Outcome für sowohl Patienten der Kategorie „High“- als auch „Low“-MELD Zirrhosepatienten im Vergleich zu NLCP.

Das Chancenverhältnis für die postoperative 30- bzw. 90-Tage Sterblichkeit war für Patienten mit Zirrhose verglichen mit NLCP 10,5-( $p=0,001$ ) bzw. 16,5-fach ( $p<0,001$ ) erhöht [117]. Somit bestand ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Leberzirrhose und dem Versterben in den postoperativen 30 und 90 Tagen. In Bezug auf das Langzeitüberleben überlebten die LCP signifikant kürzer als die NLCP ( $p=0,01$ ).

#### **4.10. Prognoserelevante Faktoren innerhalb der LCP-Kohorte**

Tabelle 17 zeigt auf, welche Variablen einen signifikanten Einfluss auf das perioperative Outcome von leberzirrhotischen Patienten innerhalb der ersten 30 und 90 Tage nach der Ösophagusresektion hatten. Patientenspezifische Faktoren wie das Alter und Geschlecht hatten keine prognostische Relevanz. Die zugrundeliegende Ätiologie der Leberzirrhose (Alkohol/Viral/Unklar) hat ebenfalls keine signifikante Auswirkung auf das perioperative Outcome. Darüber hinaus hatten die Entität (Platten- vs. Adenokarzinom), das chirurgische Resektionsverfahren sowie eine neoadjuvante Therapie keinen Einfluss auf die Mortalität nach der Ösophagektomie. Das histopathologische T-Stadium der Ösophaguskarzinome zeigte einen signifikanten Beitrag zur 30-Tage-Mortalität der LC-Patienten ( $p=0,036$ ). Im Kontext der 90-Tage-Mortalität hingegen wurde keine signifikante Korrelation zum T-Stadium der LCP nachgewiesen.

Unter dem Aspekt spezifischer Komplikationen der Leberzirrhose waren ein präoperativer Aszites ( $p=0,031$  bzw.  $p=0,038$ ) sowie eine portale Hypertension ( $p=0,031$  bzw.  $p=0,38$ ) signifikant für eine 30- sowie 90-Tage-Mortalität. Dagegen waren ösophageale Varizen sowie eine postoperative Aszites nicht signifikant zur perioperativen Sterblichkeit. Außerdem waren eingriffsspezifische Komplikationen im Rahmen der Ösophagusresektion, inklusive einer Anastomoseninsuffizienz und Chylusfistel, hinsichtlich der Mortalität nicht signifikant. Gleiches galt für eine Sepsis sowie für das Auftreten pulmonaler, kardialer und renaler Komplikationen. Darüber hinaus war der Child- und MELD-Score nicht mit einer veränderten Mortalität assoziiert. Unter Berücksichtigung zirrhosespezifischer Laborparameter zeigten der Bilirubinspiegel ( $p=0,018$ ,  $p=0,001$ ), die INR ( $p=0,009$ ,  $p=0,002$ ) sowie die Thrombozytenzahl ( $p=0,002$ ,  $p=0,003$ ) einen signifikanten Einfluss auf die 30- bzw. 90- Tage-Mortalität. Der Albuminspiegel wiederum hatte keinen bedeutenden Einfluss auf die Krankenhausletalität auszuüben.

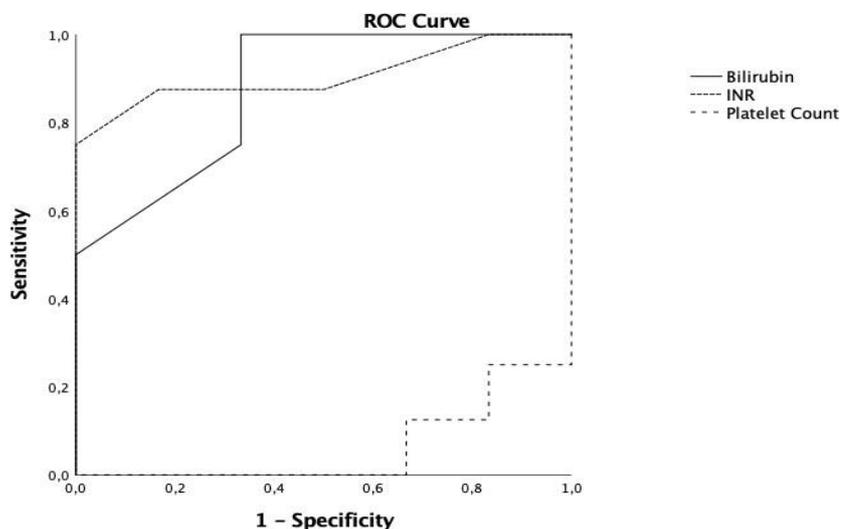
Tabelle 17: Univariate 30- und 90-Tage Sterblichkeitsanalyse von LCP [117]

	30-d Mortality			90-d Mortality		
	no	yes	p-value	no	yes	p-value
	n = 6	n = 8		n = 5	n = 9	
Gender						
male	3 (50.0)	4 (50.0)	1.000	2 (40.0)	5 (55.6)	1.000
female	3 (50.0)	4 (50.0)		3 (60.0)	4 (44.4)	
Age (y)	61.3±8.4	66.1±8.9	0.326	62.8±8.4	64.8±9.2	0.700
Charlson Comorbidity Index	3.3±1.8	4.3±1.3	0.279	3.2±1.9	4.2±1.2	0.240
Histopathology						
AC	2 (33.3)	4 (50.0)	0.627	1 (20.0)	5 (55.6)	0.301
SCC	4 (66.7)	4 (50.0)		4 (80.0)	4 (44.4)	
pT						
no tumor	2 (33.3)	0 (0.0)	<b>0.036</b>	2 (40.0)	0 (0.0)	0.058
1	4 (66.7)	2 (25.0)		3 (60.0)	3 (33.3)	
2	0 (0.0)	2 (25.0)		0 (0.0)	2 (22.2)	
3	0 (0.0)	4 (50.0)		0 (0.0)	4 (44.4)	
4	0 (0.0)	0 (0.0)		0 (0.0)		
Neoadjuvant Therapy	2 (33.3)	4 (50.0)	0.627	3 (60.0)	5 (55.6)	0.872
Procedure						
Thoracoabdominal (Ivor-Lewis)	4 (66.7)	7 (87.5)	0.538	3 (40.0)	8 (88.9)	0.505
Cervico-thoracoabdominal (McKeown)	2 (33.3)	1 (12.5)		2 (40.0)	1 (11.1)	
Approach						
Open	6 (100.0)	5 (62.5)	0.309	3 (60.0)	8 (88.9)	0.207
MIC	0 (0.0)	3 (37.5)		2 (40.0)	1 (11.1)	
LC preop diagnosed	2 (33.3)	5 (62.5)	0.592	1 (20.0)	6 (66.7)	0.266
Ascites praeop	0 (0.0)	5 (62.5)	<b>0.031</b>	0 (0.0)	5 (55.6)	<b>0.038</b>
Esophageal varices	2 (33.3)	4 (50.0)	0.627	1 (20.0)	5 (55.6)	0.301
Portal hypertension	0 (0.0)	5 (62.5)	<b>0.031</b>	0 (0.0)	5 (55.6)	<b>0.038</b>
Etiology						
Ethyl toxic	6 (100.0)	6 (75.0)	0.417	5 (100.0)	7 (77.8)	0.523
HBV/HCV	0 (0.0)	1 (12.5)		0 (0.0)	1 (11.1)	
Unclear	0 (0.0)	1 (12.5)		0 (0.0)	1 (11.1)	
Pulmonary complications	2 (33.3)	4 (50.0)	0.627	2 (40.0)	4 (44.4)	1.000
Cardiac Complications	0 (0.0)	1 (12.5)	1.000	0 (0.0)	1 (11.1)	1.000
Ascites postoperative	0 (0.0)	1 (12.5)	1.000	0 (0.0)	1 (11.1)	1.000
Renal Failure	1 (16.7)	5 (62.5)	0.138	1 (20.0)	5 (55.6)	0.198
Hepatic Failure	0 (0.0)	3 (37.5)	0.209	0 (0.0)	3 (33.3)	0.258
Anastomotic Leakage	4 (66.7)	5 (62.5)	1.000	3 (60.0)	6 (66.7)	0.803
Chyle leak	1 (16.7)	0 (0.0)	0.231	1 (20.0)	0 (0.0)	0.357
Sepsis	2 (33.3)	6 (75.0)	0.277	2 (40.0)	6 (66.7)	0.580
MELD-Score	8.5±2.6	10.3±4.0	0.398	8.6±2.9	10.0±3.9	0.198
MELD-Score ≤ 9	4 (66.7)	5 (62.5)	1.000	3 (60.0)	6 (66.7)	0.803

> 9	2 (33.3)	3 (37.5)		2 (40.0)	3 (33.3)	
CTP score	6.8±0.4	7.3±1.4	0.443	6.8±0.4	7.2±1.3	0.396
CTP						
A	1 (16.7)	3 (37.5)	0.580	1 (20.0)	3 (33.3)	0.597
B	5 (83.3)	5 (62.5)		4 (80.0)	6 (66.7)	
Hypalbuminaemia						
< 25mg/dl	1 (16.7)	2 (25.0)	1.000	1 (20.0)	2 (22.2)	1.000
≥ 25 mg/dl	5 (83.3)	6 (75.0)		4 (80.0)	7 (77.8)	
Bilirubin(mg/dl)	0.5±0.3	1.4±0.8	<b>0.018</b>	0.4±0.2	1.3±0.8	<b>0.001</b>
Creatinine (mg/dl)	1.1±0.5	0.9±0.3	0.438	1.1±0.6	0.9±0.3	0.615
INR (%)	1.0±0.0	1.3±0.3	<b>0.009</b>	1.0±0.0	1.2±0.3	<b>0.002</b>
Albumin (mg/l)	19.8±8.0	24.8±11.1	0.429	19.4±8.8	24.5±10.5	0.215
Platelets (Mrd/l)	334.5±118.8	127.3±78.8	<b>0.002</b>	351±124.9	141.1±86.0	<b>0.003</b>

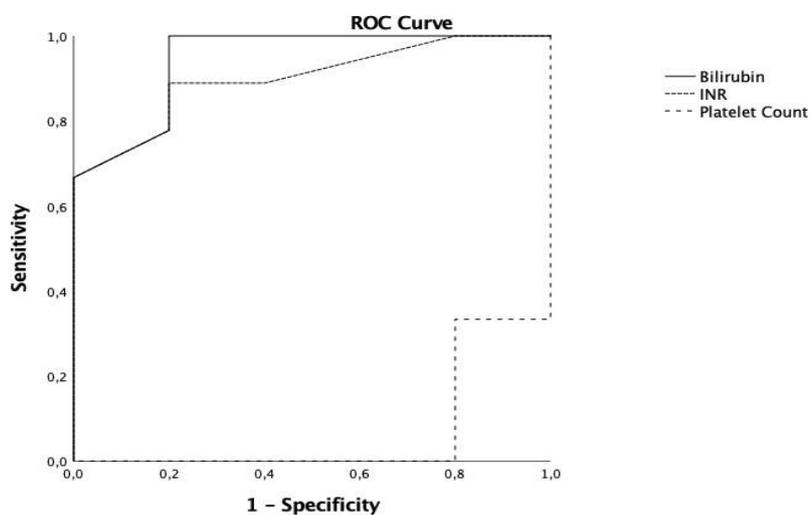
Alle Zahlen werden als absolute Zahlen und Prozentsätze oder als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben. Fettgedruckte p-Werte stellen die statistische Signifikanz zwischen Kohorten dar. AC: Adenokarzinom, d: Tage, dl: Deziliter, HBV: Hepatitis-B-Virus, HCV: Hepatitis-C-Virus, INR: International Normalized Ratio, l: Liter, MELD-Score: Modell für Lebererkrankungen im Endstadium, mg: Milligramm, Mrd: Milliarden, SCC: Plattenepithelkarzinom, UICC: Union internationale contre le cancer, Jahr: Jahre [117].

Die Sterblichkeitsanalyse im postoperativen Untersuchungszeitraum von 30 und 90 Tagen wurde unter Verwendung der Receiver Operating Characteristic, kurz ROC, ausgewertet. In der ROC-Analyse waren der MELD- und Child-Pugh-Score sowie der CCI nicht zur Abschätzung der Mortalität geeignet (auROC= 0,644-0,688). Die Laborparameter Bilirubin und INR wiesen eine zuverlässige diagnostische Kapazität zur Einschätzung der 30- und 90-Tage-Mortalität (Bilirubin: 30-d M auROC = 0,875 p = 0,020, 90-d M auROC = 0,944, p = 0,008; INR: 30-d M auROC= 0,906 p=0,012, 90-d M auROC= 0,9 p=0,016) [117]. Dagegen zeigt sich die Bestimmung der Thrombozytenzahl nicht verlässlich für die Vorhersage der 30-Tage-Mortalität (Abbildung 8). Für die Bewertung der 90-Tage-Sterblichkeit konnte sich die Thrombozyten-Bestimmung als nützlich erweisen (Abbildung 9, p=0,009).



	<b>AUC</b>	<b>Standard error</b>	<b>Asymptotic Significance</b>	<b>95% CI</b>
Bilirubin	0.875	0.097	<b>0.020</b>	0.686 – 1.000
INR	0.906	0.087	<b>0.012</b>	0.737 – 1.000
Platelet Count	0.063	0.063	<b>0.007</b>	0.000 – 0.186

Abbildung 8: ROC-Analyse zur Vorhersage der 30-Tage Mortalität bei Patienten mit Leberzirrhose anhand von Bilirubin, INR und Thrombozytenzahl. [117]

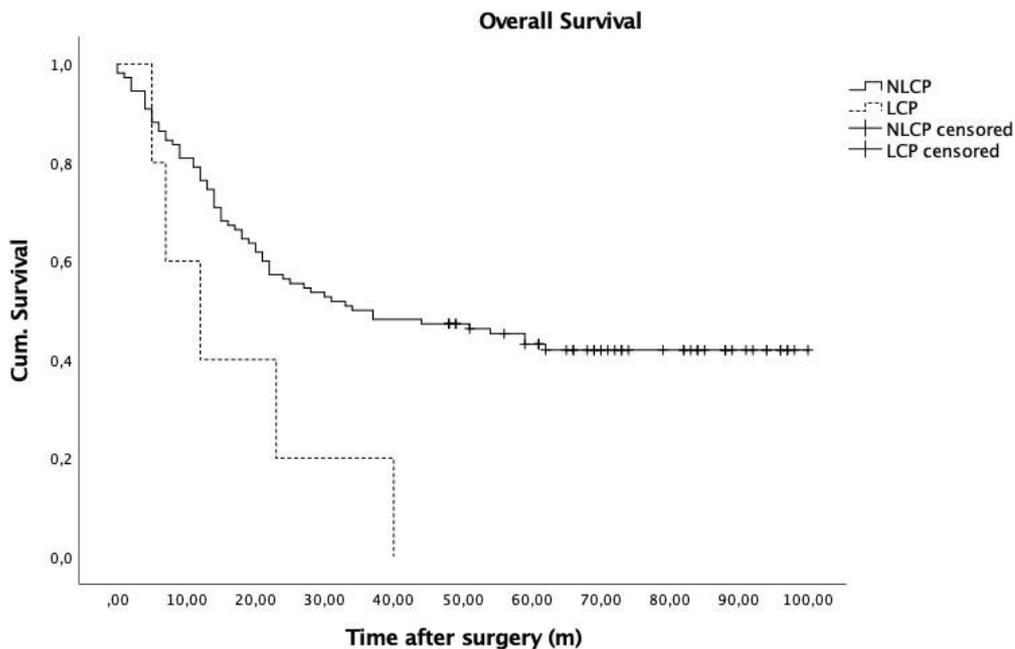


	<b>AUC</b>	<b>Standard error</b>	<b>Asymptotic Significance</b>	<b>95% CI</b>
Bilirubin	0.944	0.064	<b>0.008</b>	0.820 – 1.000
INR	0.900	0.084	<b>0.016</b>	0.735 – 1.000
Platelet Count	0.067	0.073	<b>0.009</b>	0.000 – 0.210

Abbildung 9: ROC-Analyse zur Vorhersage der 90-Tage-Mortalität bei Patienten mit Leberzirrhose anhand von Bilirubin, INR und Thrombozytenzahl [117].

#### 4.11. Langzeitüberleben

Das Langzeitüberleben ist in Abbildung 10 dargestellt. Die Analyse der Überlebensraten erfolgte getrennt nach LCP und NLCP. Zur Visualisierung der Überlebensraten wurden Kaplan-Meier-Kurven erstellt. Von der Analyse ausgeschlossen wurden ermittelte Todesfälle im Krankenhaus sowie 19,2% der NLCP, die während der Follow-Up-Periode verloren gingen. Eine signifikant geringe Überlebensrate wurde für Patienten mit Leberzirrhose im Vergleich zu den NLCP nachgewiesen ( $p < 0,001$ ). Die 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebensrate der NLCP betrug 71,8%, 44,4% und 32,4%. Im Vergleich hatte das Kollektiv mit Leberzirrhose eine 1-Jahresüberlebensrate [125] von 21,4% und eine 3-JÜR von 7,1%. Fünf Jahre nach dem chirurgischen Eingriff lebte kein Patient der LCP-Kohorte mehr (Figur 3). Unter allen Patienten, die den Krankenhausaufenthalt überlebt hatten, wurde ein statistisch signifikanter Unterschied in Bezug auf das Langzeitüberleben bei Patienten mit oder ohne Leberzirrhose gezeigt ( $p = 0,023$ ).



Non-LC	110	89	70	59	53	47	40	28	20	10	0
%NLCP		80.9	63.6	53.6	48.2	42.7	36.4	25.5	18.2	9.1	0.0
LC	5	3	2	1	1	0	0	0	0	0	0
%LCP		60	40.0	20.0	20.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

Abbildung 10: Gesamtüberleben im Vergleich der Kohorten mit und ohne Zirrhose [117].

## 5. Diskussion

Die Datenlage zum operativen Vorgehen bei Patienten mit Ösophaguskarzinom und einer manifesten Leberzirrhose ist limitiert. Die vorliegende Studie ist eine Analyse zur Ergebnisqualität bei Patienten mit und ohne Leberzirrhose vor dem Hintergrund der Risiken einer Ösophagusresektion.

### 5.1. Klinikopathologische Parameter

Die Koinzidenz von Leberzirrhose und Ösophaguskarzinom in unserer prospektiv geführten Datenbank betrug 11 Prozent. Bisher wurde in der Literatur nur begrenzt über Ösophagusresektionseingriffe bei onkologischen Patienten mit Leberzirrhose diskutiert. Dabei lag die Koinzidenzrate der Leberzirrhose im Bereich von 7,0 [115] [111] bzw. 6,6 Prozent [126]. Die publizierten Studien sind möglicherweise einer starken Schiefe der Daten unterlegen, da Patienten mit Leberzirrhose von einigen verantwortlichen Chirurgen per se für große Eingriffe abgelehnt werden und die Patienten, die operiert wurden, vergleichsweise stabile und milde Zirrhoseerkrankungen haben [127]. Insgesamt wurden in unserer Datenerhebung 14 Personen mit begleitender Leberzirrhose identifiziert, die sich einer onkologischen Ösophagusresektion unterzogen haben. Die Leberzirrhose war überwiegend infolge eines übermäßigen Alkoholkonsums (85,7%) ausgelöst worden. Eine Leberzirrhose infolge einer viralen Hepatitis B/C sowie durch unklare Ursachen fand sich lediglich bei 7,1% der LCP. Im Unterschied zu Neef et al. wurden keine weiteren ätiologischen Zusammenhänge wie entzündlich bedingte Zirrhosen infolge einer primär sklerosierenden Cholangitis oder Autoimmunhepatitis gefunden. Dies lässt sich zum einen durch die geringen Fallzahlen der LCP in unserem Patientengut erklären. Zum anderen kann das Überwiegen der alkoholinduzierten Zirrhose der LCP dadurch erklärt werden, dass ein verstärkter Alkoholabusus einen gemeinsamen Risikofaktor für die Entwicklung eines ösophagealen Plattenepithelkarzinoms sowie einer Leberzirrhose darstellt. Parallel zu unseren Ergebnissen lieferten Tachibana et al. ebenfalls fast ausschließlich alkoholbedingte Leberzirrhosen. Die enge Korrelation zwischen Alkoholabusus und einem Plattenepithelkarzinom wird in unserer LCP-Kohorte durch ein Überwiegen von Plattenepithelkarzinomen (60%) im Verhältnis zu Adenokarzinomen verdeutlicht. Laut Kalaitzakis et al. seien Zirrhosepatienten einem achtfach erhöhten Risiko für ein Plattenepithelkarzinom verglichen mit der Allgemeinbevölkerung ausgesetzt [107]. Dagegen war bei NLCP mit ebenfalls knapp 60% Gesamtanteil das Adenokarzinom die Hauptentität der Ösophaguskarzinome. Die Verteilung bei NLCP deckt sich mit der

aktuellen Literatur, wonach Adenokarzinome mit einem Anteil von 57% die Hauptentität der Ösophaguskarzinome darstellen [2]. Der hohe Anteil an Adenokarzinomen ist wahrscheinlich auf den stetigen Zuwachs an Patienten mit Diabetes mellitus, metabolischem Syndrom und Refluxerkrankungen zurückzuführen [128]. Insgesamt gab es in unserer Datenerhebung keine signifikante Korrelation zwischen der Tumorentität und dem perioperativen Outcome ( $p=0,318$ ).

Das mittlere Alter der 170 Patienten dieser Studie war mit der gegenwärtigen Literatur vergleichbar und lag im Kollektiv von LCP bei 64,1 Jahren und bei NLCP bei 63,4 Jahren. Aktuelle Publikationen berichteten über mittlere Erkrankungsalter von 60 Jahren bei zirrhotischen und 61 Jahren bei nichtzirrhotischen Patienten [113]. In einer weiteren Metaanalyse aus dem Jahr 2019 reichte das mittlere Erkrankungsalter von 59,6 bis 64,4 Jahren.

Deutliche Unterschiede waren im Geschlechterverhältnis innerhalb der Gesamtpopulation mit 83% männlichem Gesamtanteil zu verzeichnen. Während der Anteil männlicher und weiblicher Patienten im Zirrhosekollektiv identisch war, waren mit 86% deutlich mehr männliche Patienten in der NLCP-Kohorte vertreten. Hier lag das Geschlechterverhältnis somit bei 5:1. Analog zu unseren Daten zeigen Wang et al. sowohl für das Gesamtkollektiv der Ösophaguskarzinompatienten als auch für das Zirrhosekollektiv ein Verhältnis von 80 % Männern zu 20% Frauen [113].

Das kumulative Risiko für die Manifestation eines Ösophaguskarzinoms von der Geburt bis zum 74. Lebensjahr liege für Männer bei 1,15% und für Frauen bei 0,43% [129]. Außerdem seien Männer einem drei- bis viermal so hohen Risiko für Plattenepithelkarzinome und sieben-bis zehnmal höherem Risiko für Adenokarzinome ausgesetzt als Frauen [129]. Die höhere Inzidenz von Ösophaguskarzinomen in der männlichen Population könnte infolge einer höheren Rate an Adipositas und Refluxerkrankungen sowie durch einen verstärkten Nikotinkonsum bedingt sein. Gegensätzliche Beobachtungen demonstrierte die Analyse von Stabellini et al., die die geschlechtsspezifischen Inzidenzunterschiede auf hormonelle und genomische Einflüsse, nicht aber auf den Einfluss von Risikofaktoren zurückführten [130]. Unter anderem wurde vermutet, dass Sexualhormone bei Frauen einen potentiellen Schutz vor dem Tumor bieten würden [5]. In diesem Zusammenhang wurde bei stillenden Müttern ein reduziertes Risiko für die Manifestation eines Adenokarzinoms festgestellt [131]. Trotz aller Veröffentlichungen zu den geschlechtsspezifischen Unterschieden bei Ösophaguskarzinomen sind die zusammenhängenden Pathomechanismen nicht vollständig verstanden.

## 5.2. Operative Therapie und Korrelation zum perioperativen Outcome

In unserem Patientenkollektiv wurden die Patienten zwei verschiedenen operativen Prozeduren unterzogen. Zur Anwendung kamen die thorakoabdominelle Ivor-Lewis-Ösophagektomie und die zerviko-thorakoabdominelle McKeown-Ösophagektomie. Die Auswahl des chirurgischen Verfahrens im Kontext der Ösophagektomie hängt unter anderem von der Tumorlokalisation, der Präferenz des Chirurgen und der gewollten Rekonstruktionsmethode des Ösophagus ab [130]. In der Literatur wurden die einzelnen Verfahren mehrfach diskutiert und gegeneinander verglichen. Dennoch konnte bisher unter Berücksichtigung mehrerer Vergleichsstudien kein idealer Ansatz zur Ösophagektomie festgestellt werden [130-133]. In Bezug auf die Lage des Tumors ist die Ivor-Lewis Methode ein geeignetes Verfahren für Karzinome im unteren und mittleren Drittel der Speiseröhre [130]. Unsere Patienten präsentierten überwiegend Ösophaguskarzinome im unteren Drittel, die mit großer Mehrheit durch einen abdominothorakalen Zugang reseziert wurden (78,6% bei LCP vs. 80,0% bei NLCP). Die übrigen knapp 20% in beiden Kohorten wurden im Sinne einer zerviko-thorakoabdominellen Ösophagektomie nach McKeown operiert. Verglichen mit einer großen Datenerhebung von 6136 amerikanischen Patienten mit Ösophagektomie waren unsere Ergebnisse repräsentativ. Bei Karzinomen des oberen Speiseröhrendrittels ist eine R0-Resektion mittels Ivor-Lewis-Verfahren hingegen schwer zu erreichen. Dort ermöglicht die McKeown-Methode einen angemessenen Resektionsrand und überzeugt mit einer zervikal statt thorakal positionierten ösophagogastrischen Anastomose [134]. Die Ösophagektomie wird heutzutage als offene, minimalinvasive oder als hybridtechnische Ösophagusresektion mit einer Kombination aus minimalinvasivem und offenem Operationszugang durchgeführt. Grundsätzlich wurden minimal-invasive Techniken eingeführt, um bei gleicher onkologischer Qualität das operative Trauma zu senken [147]. Doch aus diversen Publikationen und dem Leitlinienprogramm von 2023 hervorgehend scheint der Nutzen der minimalinvasiven Durchführung noch immer umstritten zu sein [12, 132-134]. Die Ergebnisse einer randomisierten Multicenter-Studie (TIME-Trial) zum Vergleich offener und minimalinvasiv durchgeführter Ösophagusresektionen mit einer kleinen Patientengruppe lieferten signifikant geringere Pneumonieraten für die Gruppe der minimal-invasiven Technik [12, 135]. Hinsichtlich kurzfristiger Ergebnisse präsentierten Patienten mit MIC-Ösophagektomie kürzere Intensivaufenthalte, mussten jedoch vergleichbar häufig (44% bei MIC und 39% bei offenen) aufgrund einer symptomatischen Anastomosenstenose endoskopisch versorgt werden [12]. Zudem lieferten robotische MIC-Ösophagusresektionen signifikant höhere Raten an Chylothorax und Anastomoseninsuffizienz in Korrelation zur offenen Prozedur

[12, 136]. In Bezug auf das 3-Jahres-Langzeitüberleben konnten anhand der Ergebnisse des Time-Trials keine signifikanten Vorteile einer minimalinvasiven Vorgehensweise gegenüber einer offenen Ösophagektomie festgestellt werden [135]. In unserer Stichprobe zeigte sich die minimalinvasive Ösophagusresektion in beiden Kohorten deutlich unterrepräsentiert mit einem Anteil von 21% in LCP und 5% in NLCP. Möglicherweise wurden verhältnismäßig mehr minimalinvasive Verfahren bei LC-Patienten angewandt, um das perioperative Komplikationsrisiko bei ohnehin erhöhtem Blutungsrisiko infolge der Zirrhose zu senken. Dennoch konnte keine signifikante Korrelation zwischen dem Operationszugang (offen, minimalinvasiv oder Hybrid) und der perioperativen Mortalität nach der Ösophagektomie festgestellt werden. Trotz häufigerer Anwendung von MIC Verfahren lag die Rate an pulmonalen Komplikationen in der LCP Kohorte über der der NLCP Kohorte, wenn auch nicht statistisch signifikant [135]. Auch die Wahl des Ösophagektomieverfahrens (McKneown- vs. Ivor-Lewis-Verfahrens) nahm keinen signifikanten Einfluss auf die Mortalität der Zirrhosepatienten. Diese Ergebnisse widersprechen den Beobachtungen, dass eine minimal-invasive Ösophagusresektion sich positiv auf das postoperative Ergebnis auswirken würde. Dabei muss jedoch berücksichtigt werden, dass der Stichprobenumfang unserer LCP-Kohorte im Vergleich zu anderen Kohortenstudien wie von Wang et al. (37) mit 14 Patienten begrenzt war. Außerdem sind in vielen Publikationen, die über die Qualität verschiedener Ösophagektomieverfahren berichten, lediglich Patienten ohne Leberzirrhose eingeschlossen. Nur wenige Studien stratifizierten Zirrhosepatienten anhand der chirurgischen Technik. Wang et al. verglichen die Daten von 74 nicht-zirrhosischen und 37 zirrhosischen Patienten im Zuge einer Ösophagusresektion und fanden im Einklang mit unseren Ergebnissen keine signifikante Korrelation zwischen der chirurgischen Technik und der postoperativen Mortalität [111]. Genauso bewiesen die Ergebnisse einer weiteren randomisierten Studie, dass sich die Sterblichkeit von minimal-invasiv operierten Patienten mit Speiseröhrenkrebs nicht signifikant von denen mit offenem Zugang unterschied. In diesem Zusammenhang erwies sich die Laparoskopie als sicheres Verfahren bei Patienten mit Leberzirrhose [137], [125]. Inwieweit Patienten mit einer Leberzirrhose von einem minimalinvasiven Vorgehen profitieren können, ist anhand der derzeitigen Evidenz schwer zu beurteilen. Die meisten Publikationen verfügen nicht über ausreichend Daten, um die verschiedenen Techniken der Ösophagusresektion bei Patienten mit Leberzirrhose unter dem Aspekt der perioperativen Morbidität und Mortalität kritisch bewerten zu können. Beispielhaft lieferte die Metaanalyse von Asti et al. lediglich Ösophagektomiestudien mit alleiniger Durchführung einer minimalinvasiven oder offenen Operationsmethode. In einer weiteren Metaanalyse von Deng et al. wurde die Auswirkung einer Leberzirrhose auf den

Verlauf offen oder minimalinvasiv durchgeführter Ösophagusresektionen überhaupt nicht untersucht. Zukünftig sollten mehr Bestrebungen unternommen werden, um den Stellenwert der verschiedenen Resektionsmöglichkeiten eines Speiseröhrenkarzinoms im Hinblick auf die Leberzirrhose beurteilen zu können. Außerdem wird mit Spannung zu beobachten sein, ob die jüngsten Fortschritte in der robotisch assistierten Ösophagusresektion die onkologischen Behandlungsmöglichkeiten von zirrhotischen Ösophaguskarzinompatienten perspektivisch verändern können.

### **5.3. Perioperative Komplikationen**

Darüber hinaus wurden unsere Patienten auf spezifische Komplikationen im Zusammenhang mit dem chirurgischen Eingriff untersucht. Anastomoseninsuffizienz (64,3%), Sepsis (57,1%) und Nierenversagen (42,9%) traten signifikant häufiger bei Patienten mit Leberzirrhose auf. Bei Patienten ohne Leberzirrhose betrug die Inzidenz dieser drei Komplikationen 22,4%, 21,5% und 15,4%. Im Vergleich dazu wurden in einer Kohortenstudie überwiegend pulmonale Ereignisse (17-23%) sowie Anastomoseninsuffizienzen (5-33%) bei zirrhotischen Patienten und durchgeführter Ösophagektomie berichtet [113]. Vergleichbare Daten liefern Asti et al. mit den führenden Todesursachen: Leberversagen (32%), Pneumonie (29%) und Anastomoseninsuffizienz (21%) [125]. Die Manifestation von Pneumonien in anderen LCP-Kohorten wird mit einem immunsuppressiven Effekt als Folge des fibrotischen Gewebeumbaus erklärt [106]. Betroffene Patienten sollen dadurch eine geringere Toleranz gegenüber Infektionserregern ausweisen, was pulmonale Infiltrationen begünstigt. Bezüglich der Anastomoseninsuffizienz wird in der Literatur vereinzelt über einen direkten Zusammenhang mit einer erhöhten postoperativen Mortalität berichtet [109, 110]. Andere Studien warnen zwar vor einem schwereren Verlauf durch eine Anastomoseninsuffizienz, eine signifikante Erhöhung der postoperativen Mortalität konnte jedoch nicht festgestellt werden [106, 113]. Die Anastomoseninsuffizienz kann möglicherweise durch eine gestörte Perfusion des Magens infolge eines erhöhten venösen Abflusses sowie durch Immundysfunktion und Proteinstoffwechselstörungen erklärt werden [24]. In diesem Zusammenhang wurde von einigen Autoren der Einsatz eines TIPS vorgeschlagen. Die präoperative Anlage eines Shunts zum Management der portalen Hypertension könnte einen positiven Einfluss auf die Wundheilung und die Anastomosendurchblutung haben [138].

Darüber hinaus überwog die Sepsis innerhalb der LCP und ist eine bekannte Ursache für Morbidität und Mortalität bei Patienten mit Leberzirrhose ( $p=0,015$ ) [115]. Mit einem

Gesamtanteil von 57,1% der Zirrhosepatienten wurde die Sepsis nach der Anastomoseninsuffizienz als zweithäufigste interventionelle Komplikation identifiziert. Als wesentlicher Faktor für die Entstehung der Sepsis wird eine Immundysfunktion im Rahmen der Leberzirrhose diskutiert [113]. In unserer Kohorte war sie in der überwiegenden Mehrzahl (75%) für die frühe postoperative Mortalität der LCP verantwortlich [115]. Die Immundysfunktion wird als multifaktoriell diskutiert und ist nicht durch Interventionen beeinflussbar [109]. Gefährliche Erreger sind *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* und *Mycobacterium tuberculosis*.

Darüber hinaus erlitten unsere Patienten mit Leberzirrhose signifikant häufiger ein akutes Nierenversagen (ANV) als die nicht-zirrhose Kohorte ( $p=0,02$ ). Das ANV trat bevorzugt bei Zirrhosepatienten der Kategorie „High-MELD“ auf. Bei der Erforschung der Ursachen von akuten Nierenkomplikationen könnten septische Zustände eine wichtige Rolle spielen. Da sich die Sepsis in der Kategorie „High-MELD“ jedoch nicht signifikant von der NLCP unterscheidet, ist von einer anderen ursächlichen Komponente auszugehen. Unter anderem kann die Entstehung der ANV bei LCP durch ein hepatorenales Syndrom erklärt werden [166]. Weiterhin ist die Entstehung der ANV als Folge einer zirrhosen Kardiomyopathie mit diastolischer Dysfunktion und assoziierter Kreislaufinsuffizienz denkbar. Daher sollte im Einzelfall eine echokardiographische Diagnostik im Rahmen der Indikationsstellung zu abdominalen Operationen bei Zirrhosepatienten erwogen werden [166]. Im Vergleich dazu wird nur in einer Publikation über eine ANV nach Ösophagektomie berichtet, wobei keine signifikante Korrelation mit der Mortalität festgestellt werden konnte [110] [115].

Im Gegensatz zu den vergleichbaren Publikationen [106, 109-111, 113] findet sich in unserer Studienpopulation keine signifikante Häufung pulmonaler Komplikationen bei LCP. Die Statistik zeigt zwar eine Häufung von respiratorischen Komplikationen bei LCP, jedoch keinen signifikanten Unterschied zu NLCP. Zu den pulmonalen Komplikationen zählen beispielsweise die Entwicklung von Pleuraergüssen bei Leberzirrhose durch Aszitesbildung sowie die Obstruktion des Ductus thoracicus [111]. Aszitesflüssigkeit kann unter anderem postoperativ durch Zwerchfeldefekte in den Thoraxraum wandern. Der anschließende Übertritt von Aszites in den Pleuraspalt erfolgt dann durch einen negativen inspiratorischen Druck [111]. Die höhere Anzahl an MIC-Ösophagusresektionen könnte eine Erklärung für die geringe Anzahl an pulmonalen Komplikationen in unserer LCP-Kohorte sein. Darüber hinaus könnte ein geringerer Einsatz von McKeown-Resektionsverfahren die geringe Rate an pulmonalen Komplikationen in der NLCP-Kohorte erklären. Diesbezüglich wurde in einer Studie von Sabra et al. über eine höhere Reintubationsrate im Kollektiv der nach McKeown durchgeführten Ösophagektomien berichtet [139]. Mögliche Gründe hierfür könnten die

zervikale Anastomosenlokalisation sowie die mediastinale Lymphknotendisektion mit postoperativer Ödembildung sein. Dadurch ist eine Kompression der Atemwege mit postoperativer Ateminsuffizienz denkbar. Außerdem ist ein schlechteres Abhusten des Sekrets durch eine erhöhte Rate an Rekurrensverletzungen beim McKeown-Verfahren eine mögliche Erklärung [140].

In der Literatur wird vereinzelt über hepatische Dekompensationen mit signifikant erhöhter postoperativer Mortalität bei Ösophagektomien berichtet. Im Zirrhosekollektiv von Valmasoni et al. wiesen 12,3% eine hepatische Dekompensation auf und 44,4% der Patienten mit dekompensierter Leberfunktion verstarben innerhalb der ersten 90 postoperativen Tage [113]. In der Studie von Fekete et al. war die berichtete Inzidenz der hepatischen Dekompensation mit 39% bei einer Mortalitätsrate von 44% deutlich ausgeprägter [124]. Unsere Zirrhosepatienten wiesen dagegen deutlich seltener eine hepatische Dekompensation auf. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass etwa ein Fünftel (21,4%) der LCP-Kohorte vor der Ösophagektomie eine TIPS erhalten hatte. Im Rahmen einer TIPS ermöglicht die portalvenöse Dekompression eine Reduktion perioperativer intraabdomineller Blutungen und verbessert die Fähigkeit zur Asziteskontrolle, wodurch eine Leberfunktionsstörung verhindert oder reduziert werden kann [141]. Darüber hinaus könnte der relativ hohe Anteil an MIC-Ösophagusresektionen die niedrige Rate an Leberversagen in unserem Zirrhosekollektiv erklären. Obwohl etwa 14 % mehr Patienten mit Leberzirrhose eine hepatische Dekompensation aufwiesen als Patienten mit NLCP, zeigte sich keine signifikante Korrelation in Bezug auf das perioperative Outcome. Dies unterscheidet sich deutlich von Gastrektomien bei Magenkarzinom und begleitender Leberzirrhose, bei denen die Leberfunktionsstörung stark mit dem Outcome korreliert [142]. Insbesondere die Manifestation einer portalen Hypertension wird als entscheidend für hepatische Komplikationen bei viszeralchirurgischen, speziell nichthepatischen Eingriffen angesehen. So wurde in einer Kohortenstudie auf eine erhöhte Inzidenz von Varizenblutungen, Aszites, spontaner bakterieller Peritonitis (SBP) und hepatischer Enzephalopathie bei Vorliegen einer portalen Hypertension hingewiesen [143]. Die Manifestation einer hepatischen Dekompensation nach einer Ösophagusresektion kann prinzipiell verschiedene Ursachen haben und bedarf eines umfassenden Screenings. Erkrankungen mit entsprechendem Dekompensationsrisiko sind eine Aszitesinfektion, eine Pfortaderthrombose, ein hepatorenales Syndrom oder eine akute Hepatitis [113]. In unserer LCP-Kohorte waren eine portale Hypertension und ein präoperativer Aszites signifikant mit dem Tod innerhalb von 30 und 90 Tagen nach dem Eingriff assoziiert. Es bleibt jedoch fraglich, warum eine hepatische Dekompensation nicht gleichermaßen mit einer erhöhten postoperativen Letalität assoziiert war. Dies könnte daran liegen, dass

sich keiner der ausgewählten Patienten im Endstadium der Leberzirrhose befand und somit keine Fälle mit schwerer Leberfunktionsstörung identifiziert wurden. Es kann nur vermutet werden, dass bei zusätzlichem Einschluss von Patienten mit Leberzirrhose vom Typ Child-C die Leberdekompensation einen höheren Einfluss auf die Mortalität gehabt hätte.

Insgesamt lässt sich festhalten, dass eine Leberzirrhose bei Patienten mit Ösophaguskarzinom und kurativer Ösophagektomie mit einem signifikanten Morbiditätsrisiko ( $p < 0,035$ ) assoziiert ist. Daher sollte präoperativ bei ausgewählten Patienten eine detaillierte Risikostratifizierung erfolgen und ein ausführliches Aufklärungsgespräch geführt werden. Insbesondere bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion sollte vor dem Hintergrund des vielfach belegten Zusammenhangs zwischen Leberzirrhose und postoperativem Nierenversagen das Operationsrisiko sorgfältig abgewogen werden.

#### **5.4. Mortalität**

Die Ösophagektomie ist aufgrund ihrer Invasivität als Zweihöhleneingriff auch bei minimalinvasiver Durchführung mit gewissen perioperativen Risiken für den Patienten verbunden [12]. So weisen nationale Datensätze aus Nordamerika eine 30-Tage- und 90-Tage-Mortalitätsraten von etwa fünf bzw. 13 Prozent auf [144]. Die Krankenhausmortalität im bei Ösophagektomie liegt bei sieben bis acht Prozent. Bei entsprechender Zentralisierung der Ösophaguschirurgie sind verbesserte Überlebensdaten möglich. Hier wurden mittlere 30-Tage- und 90-Tage-Mortalitätsraten von 2,4% bzw. 4,5% gefunden [25]. Das ohnehin erhöhte Mortalitätsrisiko durch die radikale Ösophagektomie wird, wie in einigen Publikationen berichtet, durch eine leberzirrotische Grunderkrankung verstärkt [111, 113, 114, 126]. Bereits 1987 berichteten Fekete et al. über eine Mortalitätsrate von 26% bei Zirrhosepatienten im Vergleich zu 1,5 bis 10% bei Patienten ohne Leberzirrhose [124]. Die Ergebnisse einer Kohortenstudie von Valmasoni et al. mit einem Zirrhosekollektiv von 63 Patienten, deren Daten über einen Zeitraum von 23 Jahren rekrutiert wurden, ergaben eine 90-Tage-Mortalitätsrate von 15,1% bei LCP im Vergleich zu 8,9% bei NLCP. Unsere Ergebnisse zeigten auch einen signifikanten Anstieg der perioperativen Mortalität bei Zirrhosepatienten und radikaler Ösophagektomie im Vergleich zwischen Patienten mit und ohne Leberzirrhose. Zusätzlich wiesen Patienten mit Leberzirrhose im Vergleich zu Patienten ohne diese Erkrankung eine ungünstigere postoperative

Gesamtüberlebensrate auf. Insgesamt starben in der LCP-Kohorte 57,1% innerhalb von 30 Tagen und 64,3% innerhalb von 90 Tagen nach der Ösophagektomie. Die Mortalitätsraten von Zirrhosepatienten in anderen Berichten sind mit Raten von 10,8 bis 25 Prozent vergleichsweise niedriger. Die relativ hohe Mortalität unserer LCP-Patienten könnte sowohl auf die Zirrhose selbst als auch auf extrahepatische Faktoren zurückzuführen sein. So präsentierte unsere LCP-Kohorte einen auffällig hohen Anteil an Leberzirrhosen im CTP-Stadium B (71,4%), insbesondere im Vergleich zur Metaanalyse von Asti et al. mit überwiegendem Einschluss von CTP-A-Patienten, so dass die hier dargestellte Mortalitätsrate trotz Ausschluss der Child-C-Patienten durch eine Leberfunktionsstörung begründet sein könnte. Wie jedoch bereits in Abschnitt 5.3 diskutiert, scheint der Zusammenhang zwischen hepatischer Dekompensation und postoperativer Mortalität in unserer Stichprobe statistisch nicht signifikant zu sein. Somit müssen andere, nicht hepatische Faktoren für die ausgeprägte Mortalität der LCP verantwortlich sein. Außerdem ist im Zusammenhang der publizierten Mortalitätsraten anderer Studien ein Publikationsbias nicht auszuschließen [106, 125]. Eine Verzerrung der aktuellen Evidenz durch unzureichende Berichterstattung und mangelnde Ergebnisqualität ist daher nicht von der Hand zu weisen [117].

In unserer NLCP-Kohorte konnte eine hohe 30-Tage-Mortalitätsrate von 7,7% festgestellt werden. Im Gegensatz zur Literatur, die eine Verdoppelung der Mortalität nach 90 Tagen beobachtet, liegen die 90-Tage-Mortalitätsraten unserer NLCP im Bereich der publizierten Daten zwischen 7,0 und 13,3% [115] [145, 146]. Die relevante 30-Tage-Mortalität der NLCP kann auf schwere Komorbiditäten in dieser Kohorte zurückgeführt werden, die sich in einem Charlson-Comorbidity Index größer 3 (52,6%) widerspiegeln [117]. Vergleichbare Konstellationen mit höherem Komorbiditätsstatus bei NLCP werden zum Teil auch in anderen Publikationen beschrieben (CCI > 3: 1,4 %, 30-Tage-Mortalität 4,2 % [146]). Aufgrund des hohen Komorbiditätsstatus unserer Nicht-Zirrhose-Patienten dürfte die realistische 30-Tage-Mortalität wahrscheinlich deutlich niedriger liegen, während die 90-Tage-Mortalität unserer NLCP repräsentativ sein sollte [145, 147].

Zusammenfassend weist die aktuelle Studienlage auf ein deutlich erhöhtes Mortalitätsrisiko bei Patienten mit Leberzirrhose und geplanter Ösophagektomie hin. Eine größere Auswahl an Zirrhosepatienten hätte die Ergebnisse unserer Studie möglicherweise noch stärker beeinflusst.

## 5.5. Perioperatives Outcome innerhalb von LCP

Um weitere Risikostratifizierungen für ausgedehnte chirurgische Eingriffe bei Zirrhosepatienten vornehmen zu können, wurde das perioperative Risiko in Abhängigkeit vom Schweregrad der Leberzirrhose untersucht. Dazu wurden die perioperativen Daten von Zirrhosepatienten mit unterschiedlichen MELD- und Child- Pugh-Klassen verglichen. Daraus ergaben sich folgende Schlussfolgerungen. Das postoperative Mortalitätsrisiko für den Zeitraum von 30 und 90 Tagen zeigte sich für „Low“ (<9) - und „High“ (>9) MELD Zirrhosepatienten im Vergleich zu NLCP signifikant erhöht. Innerhalb der LCP zeigten sich übereinstimmende Ergebnisse im Zusammenhang mit dem perioperativen Outcome zwischen den beiden MELD-Kohorten. Abweichende Ergebnisse lieferten Valmasoni et al. mit signifikant unterschiedlichen Operationsrisiken zwischen den beiden MELD-Kohorten. Hierbei wiesen Patienten mit einem MELD-Score größer 9 neben einer höheren Mortalität auch eine signifikant geringere 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit im Vergleich zu Patienten mit niedrigem MELD Score auf ( $p=0.004$ ) [113]. Darüber hinaus traten bei hochgradigen MELD-Patienten schwerere Komplikationen auf. Die Morbiditäts- und Mortalitätsdaten sowie das Gesamtüberleben waren in der Gruppe mit niedrigem MELD vergleichbar mit denen der Patienten ohne Zirrhose [113]. Somit scheint nur das Ösophaguskarzinom für Patienten mit milder Leberzirrhose prognostisch relevant zu sein. Weitere Ergebnisse stützen diese Hypothese [109, 124]. In der Publikation von Lu et al., die im Gegensatz zu unserer Datenanalyse das Mortalitätsrisiko der Zirrhosepatienten nur anhand der verschiedenen Child-Pugh-Klassen analysierte, zeigte sich eine signifikant höhere Mortalitätsrate der Patienten der der Kategorien CTP-B (50%) und CTP-C (100%) im Vergleich zu CTP-A Patienten (10%) [112]. Entsprechend wurde eine bessere perioperative Toleranz von Patienten im Anfangsstadium der Leberzirrhose gegenüber der Ösophagektomie postuliert [106]. In einer vergleichbaren Studie mit Zirrhosepatienten und durchgeführter Ösophagektomie wurde postuliert, dass bei Patienten mit einem Ösophaguskarzinom und CTP-Grad A sowie bei ausgewählten Patienten mit CTP-Grad B die kurative Ösophagektomie die bevorzugte Therapieform darstellt [113]. Auch Patienten der Kategorie CTP-A ohne pulmonale Hypertonie und MELD kleiner 10 haben im Rahmen einer nichthepatischen, allgemeinchirurgischen Operation ein nahezu gleiches perioperatives Risiko wie Patienten ohne Leberzirrhose [148]. In unserer Studie wurden ausschließlich Patienten mit Child-Pugh-A und -B untersucht. Zwischen den beiden Kohorten zeigten sich vergleichsweise homogene Ergebnisse hinsichtlich des postoperativen Outcomes. Zwar starben etwa doppelt so viele CTP-B-Patienten innerhalb von 30 und 90 Tagen nach der Operation im Vergleich

zu CTP-A-Patienten, ein signifikanter Zusammenhang konnte jedoch nicht festgestellt werden. Dabei ist allerdings zu berücksichtigen, dass der überwiegende Teil unserer Zirrhosepatienten dem Child-Pugh-Stadium B zugeordnet wurde. Möglicherweise wäre bei einer stärkeren Repräsentanz von Leberzirrhosen im Anfangsstadium ein größerer Unterschied zwischen dem perioperativen Outcome der Child-Pugh-Stadien A und B aufgetreten. Außerdem müssten die Zusammenhänge bei zusätzlichem Einschluss von Patienten mit CTP-C wahrscheinlich neu bewertet werden.

Bezüglich spezifischer Komplikationen traten bei unseren LCP-Patienten mit niedrigem MELD häufiger eine Anastomoseninsuffizienz und Sepsis auf, während im höheren MELD-Bereich neben Anastomoseninsuffizienzen vermehrt Nierenkomplikationen auftraten. Die Komplikationsraten der beiden MELD-Populationen unterschieden sich nicht signifikant.

Die prognostische Relevanz einer Leberzirrhose für das Gesamtüberleben nach einer Ösophagektomie bleibt umstritten. Das Thema wird in der Literatur kontrovers diskutiert und es gibt zu wenig vergleichende Studien. Während sich die Autoren über die Kurzzeitkomplikationen uneinig sind, scheint der Einfluss der Leberzirrhose auf das Gesamtüberleben unsicher zu sein. Vereinzelt wird von ähnlichen 5-Jahres-Überlebensraten zwischen Patienten mit und ohne Leberzirrhose berichtet [125] [113] [111]. Insbesondere bei Patienten mit Leberzirrhose im Anfangsstadium (Child A, niedriger MELD) ist vor allem das Ösophaguskarzinom für das niedrige Gesamtüberleben nach der Resektion verantwortlich [109] [113, 124]. Mögliche Gründe sind nach Tachibana et al. ein vermindertes gastrointestinales Blutungsrisiko durch eine radikale Devaskularisierung der ösophagogastralen Varizen im Rahmen der Ösophagektomie [111, 113]. Darüber hinaus wurde postuliert, dass bei einer C2-bedingten Leberzirrhose eine postoperative Appetitlosigkeit den Alkoholkonsum der Patienten im Verlauf reduziert und somit einer hepatischen Dekompensation vorbeugt [113]. Im Gegensatz dazu erwies sich die Zirrhose als negativer Prädiktor für das postoperative Gesamtüberleben. Die eingeschränkte Langzeitprognose der LCP wurde durch eine 3-Jahres-Überlebensrate von 7,1% untermauert. Auch nach Ausschluss perioperativer Todesfälle waren die Heilungschancen bei Zirrhose signifikant reduziert. Vergleichbare Daten einer kürzlich publizierten Metaanalyse zeigen 5-Jahres-Überlebensraten von 21,1% bei Zirrhosepatienten gegenüber 32% bei lebergesunden Patienten mit marginaler statistischer Signifikanz ( $p=0,079$ ;  $I^2=0\%$ ) [106]. Abschließend bleibt festzuhalten, dass weitere vergleichbare Publikationen notwendig sind, um unsere Ergebnisse zu untermauern.

## 5.6. Prognoserelevante Faktoren innerhalb für LCP

Die Identifikation geeigneter Patienten für eine Ösophagektomie, insbesondere bei begleitender Leberzirrhose, ist vor dem Hintergrund möglicher Risiken äußerst komplex. Obwohl bereits mehrfach gezeigt werden konnte, dass Patienten mit Leberzirrhose von einer Ösophagektomie profitieren können, muss die Sinnhaftigkeit einer radikalen Operation bei diesem Patientenkollektiv weiterhin kritisch hinterfragt werden [113]. Angesichts der erheblichen Komplikations- und Mortalitätsraten zirrhotischer Patienten bei Ösophagusresektionen bleibt eine sorgfältige Patientenselektion zur Reduktion der perioperativen Mortalität von entscheidender Bedeutung [106]. Im Rahmen der präoperativen Operationsvorbereitung sollte die funktionelle Belastbarkeit des Patienten im Sinne der kardiovaskulären, hepatischen und metabolischen Funktion überprüft werden. Hierzu stehen verschiedene, speziell auf die Ösophagektomie zugeschnittene Risikoklassifikationssysteme zur Abschätzung des postoperativen Mortalitätsrisikos zur Verfügung (z.B. O-Possum und Kölner-Risikoscore) [12]. Im Rahmen der präoperativen Risikoanalyse wurden beispielsweise Erkrankungen des kardialen, pulmonalen und hepatischen Systems sowie eine eingeschränkte Allgemeinfunktion des Patienten als unabhängige Prädiktoren für einen komplizierten Verlauf identifiziert [173]. Für eine adäquate Risikoabschätzung bei onkologischen Patienten mit begleitender Leberzirrhose sind jedoch weitere wissenschaftliche Erkenntnisse erforderlich [110, 111, 113, 125]. Vereinzelt werden der Child-Pugh-Score sowie eine hohe MELD-Graduierung als dominierende Größen in der Risikoabschätzung angesehen [174, 175]. Von den genannten Klassifikationen sollte der MELD bevorzugt erhoben werden [176]. Diesbezüglich konnten Valmasoni et al. eine signifikant erhöhte Mortalität bei High-MELD-Patienten im Vergleich zu Low-MELD-Patienten nachweisen [113]. In einer weiteren Publikation wird sogar von einem linearen Zusammenhang zwischen dem MELD und perioperativer Mortalität berichtet [149]. Vorteilhaft am MELD-Score scheint zu sein, dass er neben leberspezifischen Faktoren auch die Kreatinin- und Natriumwerte berücksichtigt. Unter den Laborparametern ist der Kreatininwert als Einzelfaktor mit der höchsten perioperativen Letalität charakterisiert [150]. Dies kann auch mit unseren Daten reproduziert werden. Der Child-Score ist im Gegensatz zum MELD zwar prädiktiv für die Lebermorbidity, berücksichtigt aber keine weiteren Komponenten [127]. Demgegenüber konnten Sato et al. anhand ihrer Stichprobe von 2197 Zirrhosepatienten schlussfolgern, dass der Child-Pugh-Score eine bessere prognostische Kapazität zur Abschätzung der postoperativen Letalität bei ausgedehnten chirurgischen Eingriffen bietet [111, 175]. Vergleichbare Ergebnisse lieferten Rai et al. anhand einer Datenanalyse von Zirrhosepatienten im Rahmen allgemeinchirurgischer Eingriffe, die

die Child-Pugh-Kategorien B und C als unabhängige Prädiktoren für postoperative Komplikationen und Mortalität identifizierten [151]. Insbesondere das Vorliegen einer hepatischen Dekompensation, das heißt konkret eines Aszites und einer hepatischen Enzephalopathie, ist nach Pantea et al. für eine erhöhte Mortalität verantwortlich [150]. Da die Child-Pugh-Kriterien diese Faktoren berücksichtigen, ist die Überlegenheit des CTP-Scores offensichtlich. In der vorliegenden Studie scheinen einzelne Scores wie präoperativer Aszites, Bilirubinspiegel und INR die 30-Tage und 90-Tage-Mortalität besonders gut abzubilden. Betrachtet man die übrigen Faktoren der Child-Pugh-Klassifikation, so stehen der Albuminspiegel sowie die Manifestation einer hepatischen Enzephalopathie in keinem statistischen Zusammenhang mit dem perioperativen Risiko. Auch der Serumkreatininwert, der Bestandteil des MELD-Scores ist, korreliert nicht mit dem perioperativen Outcome der Zirrhosepatienten. Im Gegensatz zu vielen anderen Publikationen zeigten die etablierten Leberzirrhose-Scores MELD und Child-Turcotte-Pugh in unserem Patientenkollektiv keinen prädiktiven Wert für die Schätzung der 30-Tage und 90-Tage-Mortalität. Obwohl auch hier Patienten mit einem höheren CTP-Score eine höhere 30-Tage- und 90-Tage-Mortalität aufwiesen, konnte kein signifikanter Zusammenhang mit dem perioperativen Risiko festgestellt werden. Basierend auf unseren Ergebnissen könnten Patienten mit normalen Albumin-, Bilirubin- und INR-Werten und ohne hydrope Dekompensation oder hepatische Enzephalopathie in der Anamnese für eine kurative Ösophagektomie geeignet sein. Patienten mit normalem Serumnatrium und -kreatinin, beides Parameter des MELD-Scores, wären ebenfalls geeignet.

Trotz widersprüchlicher Bewertungen des MELD- und des Child-Pugh-Scores scheint in der Zusammenschau aller Publikationen der Einfluss einer fortgeschrittenen Leberfunktionsstörung auf den perioperativen Verlauf der Ösophagusresektion einheitlich wiedergegeben zu werden. Dies konnte insbesondere anhand des signifikanten Stellenwerts einer Gerinnungsstörung (INR), einer Eiweißstoffwechselstörung (Albumin) und eines Aszites im Zusammenhang mit der Mortalität reproduziert werden. Die Rolle des MELD- und CTP-Scores und ihrer einzelnen Komponenten bei der Abschätzung des perioperativen Outcomes bleibt jedoch kritisch zu bewerten und bedarf weiterer Untersuchungen. In Anlehnung an Asti et al. sollten in Zukunft sowohl der Child-Score als auch der MELD-Score als komplementär und nicht als konkurrierend in der Mortalitätsvorhersage betrachtet werden [127]. Darüber hinaus sollten die Bemühungen verstärkt werden, durch weitere große randomisierte Studien eine bessere Stratifizierung von Zirrhosepatienten und geplanten Ösophagektomien zu erreichen [106].

## 5.7. Limitationen

Diese Studie weist Einschränkungen auf. Die Anzahl der aus der untersuchten Datenbank identifizierten Personen mit Leberzirrhose (14) fiel recht gering aus. Somit lässt sich nicht ausschließen, dass die tatsächliche Inzidenz spezifischer Komplikationen von Ösophaguskarzinomresektionen bei Zirrhosepatienten von unseren Ergebnissen abweicht. Weiterhin konnte der retrospektive Studienstil den Selektionsbias nicht beseitigen. Eingeschlossen wurden ausschließlich CTP-A und -B-Patienten, darunter 70 % mit CTP-B. Patienten im dekompenzierten Zirrhosestadium wurden von einer kurativen Operation ausgeschlossen. Parallelen zeigten sich in der MELD-Kategorisierung, bei der die LCP-Patienten durchschnittlich 9,5 von möglichen 40 Punkten erreichten und somit eher im niedrigen Risikobereich lagen. Die geringe Krankheitsschwere unserer LCP-Patienten lässt eine Verzerrung des perioperativen Outcomes im Vergleich zur Vergleichsliteratur vermuten.

## 6. Zusammenfassung

Das Management von Patienten mit Leberzirrhose bei Ösophaguskarzinom und geplanter Ösophagektomie wurde in der Literatur bisher nur wenig diskutiert. Vor dem Hintergrund der bereits bekannten Risiken einer Leberzirrhose im Rahmen verschiedener nichthepatischer Eingriffe hat sich unsere Studie mit der Frage einer möglichen Risikosteigerung für lebensbedrohliche Komplikationen auch bei Ösophagusresektionen beschäftigt. Dazu analysierten wir die klinischen Daten von Patienten mit neu diagnostiziertem Ösophaguskarzinom, die sich in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf einer Ösophagektomie unterzogen. Die retrospektive Datenanalyse erfolgte auf Grundlage der prospektiv geführten Datenbank für den Zeitraum zwischen Januar 2012 und April 2016 und umfasste insgesamt 170 Patienten mit Ösophagektomie, darunter 14 Patienten mit gesicherter Leberzirrhose. Wir verglichen die beiden Kollektive und untersuchten die Unterschiede im Hinblick auf den klinischen Verlauf und im Gesamtüberleben nach elektiver Operation. Insgesamt erwies sich die Leberzirrhose als ein entscheidender Risikofaktor für die Ösophagektomie beim Ösophaguskarzinom. Das postoperative Sterberisiko nach 30 und 90 Tagen war bei Patienten mit leichter (MELD <9) als auch mit fortgeschrittener Leberzirrhose (MELD >9) im Vergleich zu Patienten ohne Leberzirrhose signifikant erhöht. Darüber hinaus war das Gesamtüberleben durch das Vorliegen einer Leberzirrhose signifikant verkürzt. Wichtige perioperative Komplikationen der Ösophagektomie sind Anastomoseninsuffizienz, Sepsis und Nierenversagen. Innerhalb des Patientenkollektivs mit Leberzirrhose zeigten Patienten mit unterschiedlichem MELD-Score (größer/kleiner 9 Punkte) vergleichbare Ergebnisse hinsichtlich der operationsbedingten Letalität auf. Darüber hinaus konnten keine signifikanten Unterschiede im postoperativen Outcome zwischen Patienten mit Leberzirrhose Child A und Child B festgestellt werden. Die Zirrhose-Scores wie MELD und Child-Pugh trugen insgesamt nicht entscheidend zur Abschätzung des chirurgischen Outcomes bei. Einzelne Score-abhängige Parameter wie Bilirubin und INR sowie ein präoperativer Aszites zeigten jedoch prognostische Relevanz. Zusammenfassend sollte die Indikationsstellung zur chirurgischen Ösophagektomie vor dem Hintergrund eines erhöhten Operationsrisikos durch eine sorgfältige Patientenselektion erfolgen. Die enorme perioperative Morbidität und Mortalität sowie die schlechten Langzeitergebnisse bei Patienten mit Leberzirrhose nach radikaler Ösophagektomie stellen die Rechtfertigung des Operationsrisikos bei Patienten mit Ösophaguskarzinom in Frage. Die Indikationsstellung für ein solches chirurgisches Verfahren bleibt kritisch zu prüfen und Gegenstand weiterer klinischer Forschung.

## 7. Summary

The management of patients with liver cirrhosis undergoing esophagectomy for esophageal cancer has not been well described in the literature. Against the background of the established risks of liver cirrhosis associated with various non-hepatic procedures, our research addressed the question of a possible increased risk for life-threatening complications even in esophagectomies. In order to achieve this, we examined the clinical data of patients with newly diagnosed esophageal cancer who underwent esophagectomy at the Department of General, Visceral and Thoracic Surgery at the University Medical Center Hamburg-Eppendorf. The retrospective data analysis was based on the prospectively maintained database for the period between January 2012 and April 2016 and included a total of 170 patients with esophagectomy, including 14 patients with confirmed liver cirrhosis. We compared the two cohorts and examined the differences in terms of clinical outcome and overall survival after elective surgery. Overall, liver cirrhosis was a significant risk factor for esophagectomy for esophageal carcinoma. The postoperative mortality risk at 30 and 90 days was significantly increased in patients with mild (MELD <9) and advanced (MELD >9) cirrhosis compared to patients without cirrhosis. Furthermore, overall survival was significantly reduced by the presence of liver cirrhosis. Major perioperative complications of esophagectomy are anastomotic leak, sepsis and renal failure. Within the patient cohort with liver cirrhosis, patients with different MELD scores (greater/less than 9 points) showed comparable results regarding surgery-related mortality. Furthermore, there were no significant differences in postoperative outcomes between patients with Child A and Child B cirrhosis. The cirrhosis scores such as MELD and Child-Pugh did not significantly contribute to the assessment of surgical outcomes overall. However, individual score-dependent parameters such as bilirubin and INR as well as preoperative ascites showed prognostic relevance. In conclusion, the indication for surgical esophagectomy should be made against the background of an increased surgical risk through careful patient selection. The enormous perioperative morbidity and mortality and the poor long-term outcomes in patients with liver cirrhosis following radical esophagectomy call into question the justification of the surgical risk in patients with esophageal cancer. The indication for such surgery remains to be critically evaluated and is the subject of further clinical research.

## 8. Literaturverzeichnis

1. Robert-Koch-Institut, *Speiseröhrenkrebs (Ösophaguskarzinom). ICD-10 C15*, Z.f. Krebsregisterdaten, Editor. 2023.
2. Koch-Institut, R. and G.d.e.K.i.D. e.V., *Krebs in Deutschland 2015/2016*. 2023.
3. Ajani, J.A., et al., *Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers*. Journal of the National Comprehensive Cancer Network J Natl Compr Canc Netw, 2011. 9(8): p. 830-887.
4. Domper Arnal, M.J., Á. Ferrández Arenas, and Á. Lanas Arbeloa, *Esophageal cancer: Risk factors, screening and endoscopic treatment in Western and Eastern countries*. World J Gastroenterol, 2015. 21(26): p. 7933-43.
5. Arnold, M., et al., *Global incidence of oesophageal cancer by histological subtype in 2012*. Gut, 2015. 64(3): p. 381-7.
6. Zhang, H.Z., G.F. Jin, and H.B. Shen, *Epidemiologic differences in esophageal cancer between Asian and Western populations*. Chin J Cancer, 2012. 31(6): p. 281-6.
7. Kambhampati, S., et al., *Risk Factors for Progression of Barrett's Esophagus to High Grade Dysplasia and Esophageal Adenocarcinoma*. Sci Rep, 2020. 10(1): p. 4899.
8. Then, E.O., et al., *Esophageal Cancer: An Updated Surveillance Epidemiology and End Results Database Analysis*. World J Oncol, 2020. 11(2): p. 55-64.
9. Spechler, S.J., *Barrett esophagus and risk of esophageal cancer: a clinical review*. Jama, 2013. 310(6): p. 627-36.
10. Hölscher, A.H., et al., *Die neue S3-Leitlinie zum Ösophaguskarzinom*. Der Chirurg, 2016. 87(10): p. 865-872.
11. Rubenstein, J.H. and N.J. Shaheen, *Epidemiology, Diagnosis, and Management of Esophageal Adenocarcinoma*. Gastroenterology, 2015. 149(2): p. 302-17.e1.
12. Onkologie, L., *Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus, Langversion 4.0, 2023, AWMF-Registernummer: 021-023OL*.  
<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/oesophaguskarzinom/>  
Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF: AWMF-Registernummer: 021/023OL, 2023.
13. Short, M.W., K.G. Burgers, and V.T. Fry, *Esophageal Cancer*. Am Fam Physician, 2017. 95(1): p. 22-28.

14. Qumseya, B.J., 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): p. 1562-70.e1-2.
15. Oldenburg, A. and T. Albrecht, *[Baseline and contrast-enhanced ultrasound of the liver in tumor patients]*. Ultraschall Med, 2008. 29(5): p. 488-98.
16. Allum, W.H., et al., *Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer*. Gut, 2011. 60(11): p. 1449-72.
17. Sobin, L.H., M.K. Gospodarowicz, and C. Wittekind, *TNM classification of malignant tumours*. 2011: John Wiley & Sons.
18. Denoix, P.F., *[Note on the possible role of the International Union against Cancer in nomenclature, classification, analytical index, bibliography and documentation]*. Acta Unio Int Contra Cancrum, 1952. 8(Special No): p. 92-6.
19. Rice, T.W., et al., *Cancer of the Esophagus and Esophagogastric Junction: An Eighth Edition Staging Primer*. J Thorac Oncol, 2017. 12(1): p. 36-42.
20. Bruni, D., H.K. Angell, and J. Galon, *The immune contexture and Immunoscore in cancer prognosis and therapeutic efficacy*. Nature Reviews Cancer, 2020. 20(11): p. 662-680.
21. D'Journo, X.B., *Clinical implication of the innovations of the 8(th) edition of the TNM classification for esophageal and esophago-gastric cancer*. J Thorac Dis, 2018. 10(Suppl 22): p. S2671-s2681.
22. Onkologie, D.G.f.r.H.u.M. *Ösophaguskarzinom*. 2018 04.11.2020]; Available from:  
<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/oesophaguskarzinom/@guideline/html/index.html>.
23. Ahmed, O., J.A. Ajani, and J.H. Lee, *Endoscopic management of esophageal cancer*. World J Gastrointest Oncol, 2019. 11(10): p. 830-841.
24. Lordick, F., et al., *Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol, 2016. 27(suppl 5): p. v50-v57.
25. Smyth, E.C., et al., *Oesophageal cancer*. Nat Rev Dis Primers, 2017. 3: p. 17048.
26. Hoepfner, J., et al., *[Surgical treatment of esophageal cancer-Indicators for quality in diagnostics and treatment]*. Chirurg, 2021. 92(4): p. 350-360.
27. Kato, H. and M. Nakajima, *Treatments for esophageal cancer: a review*. Gen Thorac Cardiovasc Surg, 2013. 61(6): p. 330-5.
28. Stahl, M., et al., *Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol, 2013. 24 Suppl 6: p. vi51-6.

29. Vaghjiani, R.G. and D. Molena, *Surgical management of esophageal cancer*. Chin Clin Oncol, 2017. 6(5): p. 47.
30. Ma, G.W., et al., *Three-field vs two-field lymph node dissection for esophageal cancer: a meta-analysis*. World J Gastroenterol, 2014. 20(47): p. 18022-30.
31. Ye, T., et al., *Three-field or two-field resection for thoracic esophageal cancer: a meta-analysis*. Ann Thorac Surg, 2013. 96(6): p. 1933-41.
32. Prof. Dr. med. Marusch, F. and S.-C. PD Dr. med. Schmidt, *Einführung der Hybrid laparoskopisch-thorakotomischen Ösophagusresektion*. Brandenburgisches Ärzteblatt, 2016(9): p. 28-30.
33. Inderhees, S. and A. Dubecz, *Hybrid-minimal-invasive Ösophagektomie beim Ösophaguskarzinom – MIRO-Trial*. Der Chirurg, 2019. 90(8): p. 677-677.
34. van der Sluis, P.C., et al., *Robot-assisted minimally invasive thoraco-laparoscopic esophagectomy versus open transthoracic esophagectomy for resectable esophageal cancer, a randomized controlled trial (ROBOT trial)*. Trials, 2012. 13: p. 230.
35. Biere, S.S.A.Y., et al., *Minimally invasive versus open oesophagectomy for patients with oesophageal cancer: a multicentre, open-label, randomised controlled trial*. The Lancet, 2012. 379(9829): p. 1887-1892.
36. Sihag, S., et al., *Minimally Invasive Versus Open Esophagectomy for Esophageal Cancer: A Comparison of Early Surgical Outcomes From The Society of Thoracic Surgeons National Database*. Ann Thorac Surg, 2016. 101(4): p. 1281-8; discussion 1288-9.
37. Tsai, T.C., et al., *Surgical evaluation of lymph nodes in esophageal adenocarcinoma: Standardized approach or personalized medicine?* Eur J Surg Oncol, 2018. 44(8): p. 1177-1180.
38. Schröder, W., et al., *Ivor-Lewis esophagectomy with and without laparoscopic conditioning of the gastric conduit*. World J Surg, 2010. 34(4): p. 738-43.
39. Iida, T., et al., *Two-stage Reconstruction Using a Free Jejunum/Ileum Flap After Total Esophagectomy*. Annals of Plastic Surgery, 2020. 85(6): p. 638-644.
40. Kusakabe, A., et al., *[The role of percutaneous endoscopic gastrostomy(PEG)in palliative care]*. Gan To Kagaku Ryoho, 2011. 38 Suppl 1: p. 85-6.
41. Dempster, M., et al., *Psychological distress among survivors of esophageal cancer: the role of illness cognitions and coping*. Diseases of the Esophagus, 2012. 25(3): p. 222-227.
42. Lambertz, R., et al., *Perioperatives Management der transthorakalen Ösophagektomie*. Der Anaesthesist, 2016. 65(6): p. 458-466.

43. Faiz, Z., et al., *Impact of Age and Comorbidity on Choice and Outcome of Two Different Treatment Options for Patients with Potentially Curable Esophageal Cancer*. *Ann Surg Oncol*, 2019. 26(4): p. 986-995.
44. Linden, P.A., et al., *Mortality After Esophagectomy: Analysis of Individual Complications and Their Association with Mortality*. *J Gastrointest Surg*, 2020. 24(9): p. 1948-1954.
45. Lindner, K., et al., *Postoperative complications do not affect long-term outcome in esophageal cancer patients*. *World J Surg*, 2014. 38(10): p. 2652-61.
46. Luc, G., et al., *Major Post-Operative Complications Predict Long-Term Survival After Esophagectomy in Patients with Adenocarcinoma of the Esophagus*. *World Journal of Surgery*, 2015. 39(1): p. 216-222.
47. Schubert, D., et al., *Postoperatives Komplikationsmanagement nach Ösophaguschirurgie*. *Der Chirurg*, 2012. 83(8): p. 712-718.
48. Xu, Q.-L., et al., *The treatments and postoperative complications of esophageal cancer: a review*. *Journal of Cardiothoracic Surgery*, 2020. 15(1): p. 163.
49. Benedix, F., et al., *Management perioperativer Komplikationen nach Tumorsektionen im oberen Gastrointestinaltrakt*. *Der Chirurg*, 2015. 86(11): p. 1023-1028.
50. Poghosyan, T., et al., *Functional disorders and quality of life after esophagectomy and gastric tube reconstruction for cancer*. *J Visc Surg*, 2011. 148(5): p. e327-35.
51. Fabbi, M., et al., *Anastomotic leakage after esophagectomy for esophageal cancer: definitions, diagnostics, and treatment*. *Dis Esophagus*, 2021. 34(1).
52. Hummel, R. and D. Bausch, *Anastomotic Leakage after Upper Gastrointestinal Surgery: Surgical Treatment*. *Visc Med*, 2017. 33(3): p. 207-211.
53. Ahmadinejad, M., A. Soltanian, and L.H. Maghsoudi, *Risk factors and therapeutic measures for postoperative complications associated with esophagectomy*. *Ann Med Surg (Lond)*, 2020. 55: p. 167-173.
54. Famiglietti, A., et al., *Management of anastomotic leaks after esophagectomy and gastric pull-up*. *J Thorac Dis*, 2020. 12(3): p. 1022-1030.
55. Schieman, C., et al., *Patterns of operative mortality following esophagectomy*. *Dis Esophagus*, 2012. 25(7): p. 645-51.
56. Ozawa, S., et al., *Postoperative complications of minimally invasive esophagectomy for esophageal cancer*. *Ann Gastroenterol Surg*, 2020. 4(2): p. 126-134.

57. Tustumi, F., et al., *PROGNOSTIC FACTORS AND SURVIVAL ANALYSIS IN ESOPHAGEAL CARCINOMA*. ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo), 2016. 29.
58. Schröder, W., et al., *Anastomotic Techniques and Associated Morbidity in Total Minimally Invasive Transthoracic Esophagectomy: Results From the EsoBenchmark Database*. Annals of Surgery, 2019. 270(5): p. 820-826.
59. Schmidt, H.M., et al., *Defining Benchmarks for Transthoracic Esophagectomy: A Multicenter Analysis of Total Minimally Invasive Esophagectomy in Low Risk Patients*. Annals of Surgery, 2017. 266(5): p. 814-821.
60. Rudolph, H. and L. Mirow, *Ösophaguskarzinom: Hybridtechnik verbessert die Prognose*. Dtsch Arztebl International, 2021. 118(33-34): p. [20].
61. Porschen, R., et al., *[Not Available]*. Z Gastroenterol, 2019. 57(3): p. 336-418.
62. Brusselaers, N., F. Mattsson, and J. Lagergren, *Hospital and surgeon volume in relation to long-term survival after oesophagectomy: systematic review and meta-analysis*. Gut, 2014. 63(9): p. 1393-400.
63. Nimptsch, U., D. Peschke, and T. Mansky, *[Minimum Caseload Requirements and In-hospital Mortality: Observational Study using Nationwide Hospital Discharge Data from 2006 to 2013]*. Gesundheitswesen, 2017. 79(10): p. 823-834.
64. Kjaer, D.W., et al., *Changes in treatment and outcome of oesophageal cancer in Denmark between 2004 and 2013*. Br J Surg, 2017. 104(10): p. 1338-1345.
65. Blachier, M., et al., *The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data*. J Hepatol, 2013. 58(3): p. 593-608.
66. Aydın, M.M. and K.C. Akçalı, *Liver fibrosis*. Turk J Gastroenterol, 2018. 29(1): p. 14-21.
67. Mitra, V. and J. Metcalf, *Metabolic functions of the liver*. Anaesthesia & Intensive Care Medicine, 2012. 13(2): p. 54-55.
68. Odagiri, N., et al., *Anti-fibrotic treatments for chronic liver diseases: The present and the future*. Clin Mol Hepatol, 2021. 27(3): p. 413-424.
69. de Franchis, R. and M. Primignani, *Natural history of portal hypertension in patients with cirrhosis*. Clin Liver Dis, 2001. 5(3): p. 645-63.
70. Gunarathne, L.S., et al., *Cirrhotic portal hypertension: From pathophysiology to novel therapeutics*. World J Gastroenterol, 2020. 26(40): p. 6111-6140.
71. Grüngreiff, K., et al., *Albumin Substitution in Decompensated Liver Cirrhosis: Don't Forget Zinc*. Nutrients, 2021. 13(11).
72. Li, L., et al., *The spleen in liver cirrhosis: revisiting an old enemy with novel targets*. J Transl Med, 2017. 15(1): p. 111.

73. Arroyo, V., *Pathophysiology, diagnosis and treatment of ascites in cirrhosis*. Ann Hepatol, 2002. 1(2): p. 72-9.
74. Toosi, A.E., *Liver Fibrosis: Causes and Methods of Assessment, A Review*. Rom J Intern Med, 2015. 53(4): p. 304-14.
75. Butterworth, R.F., *Hepatic Encephalopathy in Cirrhosis: Pathology and Pathophysiology*. Drugs, 2019. 79(Suppl 1): p. 17-21.
76. Ferenci, P., *Hepatic encephalopathy*. Gastroenterol Rep (Oxf), 2017. 5(2): p. 138-147.
77. Engelmann, C., et al., *Pathophysiology of decompensated cirrhosis: Portal hypertension, circulatory dysfunction, inflammation, metabolism and mitochondrial dysfunction*. J Hepatol, 2021. 75 Suppl 1(Suppl 1): p. S49-s66.
78. Peng, Y., X. Qi, and X. Guo, *Child-Pugh Versus MELD Score for the Assessment of Prognosis in Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies*. Medicine (Baltimore), 2016. 95(8): p. e2877.
79. Zhou, W.C., Q.B. Zhang, and L. Qiao, *Pathogenesis of liver cirrhosis*. World J Gastroenterol, 2014. 20(23): p. 7312-24.
80. Lazo, M., et al., *Non-alcoholic fatty liver disease and mortality among US adults: prospective cohort study*. Bmj, 2011. 343: p. d6891.
81. Hytioglou, P., et al., *Beyond "cirrhosis": a proposal from the International Liver Pathology Study Group*. Am J Clin Pathol, 2012. 137(1): p. 5-9.
82. Pauli, D.m.R. *Diagnostik der Leberzirrhose*. 2011 28.06.2020]; Available from: [https://www.hepatitisandmore.de/archiv/2011-1/05\\_Diagnostik.pdf](https://www.hepatitisandmore.de/archiv/2011-1/05_Diagnostik.pdf).
83. Wiegand, J. and T. Berg, *Ätiologie, Diagnose und Prävention einer Leberzirrhose*. Deutsches Ärzteblatt 2013. 110(6): p. 85-91.
84. Lurie, Y., et al., *Non-invasive diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis*. World J Gastroenterol, 2015. 21(41): p. 11567-83.
85. Peck-Radosavljevic, M., *Thrombocytopenia in chronic liver disease*. Liver Int, 2017. 37(6): p. 778-793.
86. Tsuji, H. and M. Fujishima, *[Hypersplenism in liver cirrhosis]*. Nihon Rinsho, 1994. 52(1): p. 85-90.
87. de Franchis, R. and A. Dell'Era, *Invasive and noninvasive methods to diagnose portal hypertension and esophageal varices*. Clin Liver Dis, 2014. 18(2): p. 293-302.
88. Romanelli, R.G. and C. Stasi, *Recent Advancements in Diagnosis and Therapy of Liver Cirrhosis*. Curr Drug Targets, 2016. 17(15): p. 1804-1817.
89. Tannapfel, A., H.-P. Dienes, and A.W. Lohse, *Indikationen zur Leberbiopsie*. Dtsch Arztebl International, 2012. 109(27-28): p. 477-483.

90. Sarrazin, C., et al., [*Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis C virus (HCV) infection: the German guidelines on the management of HCV infection*]. *Z Gastroenterol*, 2010. 48(2): p. 289-351.
91. Argo, C.K., et al., *Systematic review of risk factors for fibrosis progression in non-alcoholic steatohepatitis*. *J Hepatol*, 2009. 51(2): p. 371-9.
92. Cornberg, M., et al., [*Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis B virus infection - the German guideline*]. *Z Gastroenterol*, 2011. 49(7): p. 871-930.
93. Mahmud, N., et al., *Risk Prediction Models for Post-Operative Mortality in Patients With Cirrhosis*. *Hepatology*, 2021. 73(1): p. 204-218.
94. Lau, T. and J. Ahmad, *Clinical applications of the Model for End-Stage Liver Disease (MELD) in hepatic medicine*. *Hepat Med*, 2013. 5: p. 1-10.
95. Wiesner, R., et al., *Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers*. *Gastroenterology*, 2003. 124(1): p. 91-6.
96. Wiesner, R.H., et al., *MELD and PELD: application of survival models to liver allocation*. *Liver Transpl*, 2001. 7(7): p. 567-80.
97. Pugh, R.N., et al., *Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices*. *Br J Surg*, 1973. 60(8): p. 646-9.
98. Wittenburg, H., U. Tennert, and T. Berg, [*Complications of liver cirrhosis*]. *Internist (Berl)*, 2011. 52(9): p. 1061-70; quiz 1071-2.
99. Fowler, C., *Management of patients with complications of cirrhosis*. *The Nurse Practitioner*, 2013. 38(4): p. 14-22.
100. Bunchorntavakul, C., N. Chamroonkul, and D. Chavalitdhamrong, *Bacterial infections in cirrhosis: A critical review and practical guidance*. *World J Hepatol*, 2016. 8(6): p. 307-21.
101. Riordan, S.M. and R. Williams, *The intestinal flora and bacterial infection in cirrhosis*. *J Hepatol*, 2006. 45(5): p. 744-57.
102. Baglieri, J., D.A. Brenner, and T. Kisseleva, *The Role of Fibrosis and Liver-Associated Fibroblasts in the Pathogenesis of Hepatocellular Carcinoma*. *Int J Mol Sci*, 2019. 20(7).
103. Schuppan, D. and N.H. Afdhal, *Liver cirrhosis*. *Lancet*, 2008. 371(9615): p. 838-51.
104. Queck, A., et al., *Infektionen und Lebertransplantation*. *Der Gastroenterologe*, 2021. 16(3): p. 186-193.
105. Charlson, M.E., et al., *A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation*. *Journal of Chronic Diseases*, 1987. 40(5): p. 373-383.

106. Trivin, F., et al., *Management of esophageal carcinoma associated with cirrhosis: a retrospective case-control analysis*. J Oncol, 2009. 2009: p. 173421.
107. Kalaitzakis, E., et al., *Increased risk for malignant neoplasms among patients with cirrhosis*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2011. 9(2): p. 168-74.
108. Deng, H.Y., et al., *Can we perform esophagectomy for esophageal cancer patients with concomitant liver cirrhosis? A comprehensive systematic review and meta-analysis*. Dis Esophagus, 2019. 32(6).
109. Newman, K.L., et al., *Perioperative Evaluation and Management of Patients With Cirrhosis: Risk Assessment, Surgical Outcomes, and Future Directions*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2020. 18(11): p. 2398-2414.e3.
110. Simmelink AL, D.R., Nayi V, Yang E, Ryan M and Johnson DA, *Perioperative Risk Assessment and Management of Cirrhotic Patients*. Journal of Hepatology and Gastrointestinal Disorders, 2015. 1(1): p. 18.
111. Tachibana, M., et al., *Esophageal cancer with cirrhosis of the liver: results of esophagectomy in 18 consecutive patients*. Ann Surg Oncol, 2000. 7(10): p. 758-63.
112. Sozzi, M., et al., *Short-Term Outcomes of Minimally Invasive Esophagectomy for Carcinoma In Patients with Liver Cirrhosis*. J Laparoendosc Adv Surg Tech A, 2017. 27(6): p. 592-596.
113. Wang, Z.Q., et al., *Can oesophagectomy be performed for patients with oesophageal carcinoma and concomitant liver cirrhosis? A retrospective study based on a propensity-matched cohort*. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2017. 25(3): p. 442-447.
114. Lu, M.S., et al., *Is it safe to perform esophagectomy in esophageal cancer patients combined with liver cirrhosis?* Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2005. 4(5): p. 423-5.
115. Valmasoni, M., et al., *Esophageal Cancer Surgery for Patients with Concomitant Liver Cirrhosis: A Single-Center Matched-Cohort Study*. Ann Surg Oncol, 2017. 24(3): p. 763-769.
116. Rice, H.E., et al., *Morbid prognostic features in patients with chronic liver failure undergoing nonhepatic surgery*. Arch Surg, 1997. 132(8): p. 880-4; discussion 884-5.
117. Julia K. Grass, N.K., Marius Kemper, Jan Tintrup, Felix Piecha, Jakob R. Izbicki, Daniel Perez, Nathaniel Melling, Maximilian Bockhorn, Matthias Reeh, *Risk stratification of cirrhotic patients undergoing esophagectomy for esophageal cancer: a single-centre experience 2021*.

118. Irlbeck, T., B. Zwißler, and A. Bauer, [*ASA classification : Transition in the course of time and depiction in the literature*]. *Anaesthesist*, 2017. 66(1): p. 5-10.
119. Doyle, D.J., A. Goyal, and E.H. Garmon, *American Society of Anesthesiologists Classification*, in *StatPearls*. 2022, StatPearls Publishing  
Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).
120. Bruno, R.M., et al., *Association Between Lifestyle and Systemic Arterial Hypertension in Young Adults: A National, Survey-Based, Cross-Sectional Study*. *High Blood Press Cardiovasc Prev*, 2016. 23(1): p. 31-40.
121. Charlson, M.E., et al., *Charlson Comorbidity Index: A Critical Review of Clinimetric Properties*. *Psychother Psychosom*, 2022. 91(1): p. 8-35.
122. Kubo, Y., et al., *Influences of the Charlson Comorbidity Index and Nutrition Status on Prognosis After Esophageal Cancer Surgery*. *Annals of Surgical Oncology*, 2021. 28(12): p. 7173-7182.
123. Mariette, C., et al., *Hybrid Minimally Invasive Esophagectomy for Esophageal Cancer*. *New England Journal of Medicine*, 2019. 380(2): p. 152-162.
124. Dindo, D., N. Demartines, and P.A. Clavien, *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): p. 205-13.
125. Cavanagh, M., et al., *Veggie Rx: an outcome evaluation of a healthy food incentive programme*. *Public Health Nutr*, 2017. 20(14): p. 2636-2641.
126. Fekete, F., et al., *Results of esophagogastrectomy for carcinoma in cirrhotic patients. A series of 23 consecutive patients*. *Ann Surg*, 1987. 206(1): p. 74-8.
127. Asti, E., et al., *Esophagectomy in patients with liver cirrhosis: a systematic review and Bayesian meta-analysis*. *J Visc Surg*, 2018. 155(6): p. 453-464.
128. Andersson, T.M., et al., *Avoidable cancer cases in the Nordic countries - The impact of overweight and obesity*. *Eur J Cancer*, 2017. 79: p. 106-118.
129. Uhlenhopp, D.J., et al., *Epidemiology of esophageal cancer: update in global trends, etiology and risk factors*. *Clinical Journal of Gastroenterology*, 2020. 13(6): p. 1010-1021.
130. Stabellini, N., et al., *Sex differences in esophageal cancer overall and by histological subtype*. *Sci Rep*, 2022. 12(1): p. 5248.
131. Cronin-Fenton, D.P., et al., *Reproductive and sex hormonal factors and oesophageal and gastric junction adenocarcinoma: a pooled analysis*. *Eur J Cancer*, 2010. 46(11): p. 2067-76.

132. Sarkaria, I.S. and N.P. Rizk, *Robotic-assisted minimally invasive esophagectomy: the Ivor Lewis approach*. Thorac Surg Clin, 2014. 24(2): p. 211-22, vii.
133. D'Journo, X.B. and P.A. Thomas, *Current management of esophageal cancer*. J Thorac Dis, 2014. 6 Suppl 2(Suppl 2): p. S253-64.
134. Dhamija, A., et al., *Minimally invasive oesophagectomy more expensive than open despite shorter length of stay*. Eur J Cardiothorac Surg, 2014. 45(5): p. 904-9.
135. Straatman, J., et al., *Minimally Invasive Versus Open Esophageal Resection: Three-year Follow-up of the Previously Reported Randomized Controlled Trial: the TIME Trial*. Ann Surg, 2017. 266(2): p. 232-236.
136. van der Sluis, P.C., 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): p. 621-630.
137. Bhangui, P., et al., *Assessment of risk for non-hepatic surgery in cirrhotic patients*. J Hepatol, 2012. 57(4): p. 874-84.
138. Jain, D., et al., *Preoperative elective transjugular intrahepatic portosystemic shunt for cirrhotic patients undergoing abdominal surgery*. Ann Gastroenterol, 2018. 31(3): p. 330-337.
139. Sabra, M.J., et al., *Ivor Lewis vs Mckeown esophagectomy: analysis of operative outcomes from the ACS NSQIP database*. General Thoracic and Cardiovascular Surgery, 2020. 68(4): p. 370-379.
140. Scholtemeijer, M.G., et al., *Recurrent laryngeal nerve injury after esophagectomy for esophageal cancer: incidence, management, and impact on shortand long-term outcomes*. Journal of Thoracic Disease, 2017: p. S868-S878.
141. Schlenker, C., S. Johnson, and J.F. Trotter, *Preoperative transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) for cirrhotic patients undergoing abdominal and pelvic surgeries*. Surg Endosc, 2009. 23(7): p. 1594-8.
142. Isozaki, H., et al., *Surgery for gastric cancer in patients with cirrhosis*. Surg Today, 1997. 27(1): p. 17-21.
143. Lopez, S., et al., *Virgin Olive Oil and Hypertension*. Curr Vasc Pharmacol, 2016. 14(4): p. 323-9.
144. Low, D.E., et al., *Benchmarking Complications Associated with Esophagectomy*. Ann Surg, 2019. 269(2): p. 291-298.

145. Talsma, A.K., et al., *The 30-day versus in-hospital and 90-day mortality after esophagectomy as indicators for quality of care*. *Ann Surg*, 2014. 260(2): p. 267-73.
146. In, H., et al., *Doubling of 30-Day Mortality by 90 Days After Esophagectomy: A Critical Measure of Outcomes for Quality Improvement*. *Ann Surg*, 2016. 263(2): p. 286-91.
147. Walters, D.M., et al., *Understanding mortality as a quality indicator after esophagectomy*. *Ann Thorac Surg*, 2014. 98(2): p. 506-11; discussion 511-2.
148. Lopez-Delgado, J.C., et al., *Outcomes of abdominal surgery in patients with liver cirrhosis*. *World J Gastroenterol*, 2016. 22(9): p. 2657-67.
149. Northup, P.G., et al., *Model for End-Stage Liver Disease (MELD) predicts nontransplant surgical mortality in patients with cirrhosis*. *Ann Surg*, 2005. 242(2): p. 244-51.
150. Pantea, R., et al., *[Surgery in patients with liver cirrhosis]*. *Chirurg*, 2021. 92(9): p. 838-845.
151. Rai, R., S. Nagral, and A. Nagral, *Surgery in a patient with liver disease*. *J Clin Exp Hepatol*, 2012. 2(3): p. 238-46.
152. Koch-Institut, R. and G.d.e.K.i.D. e.V., *Krebs in Deutschland 2015/2016*. 2019.

## 9. Tabellen & Abbildungsverzeichnis

### Abbildungen

Abbildung 1: Verteilung der bösartigen Neubildungen der Speiseröhre nach histologischem Typ und Geschlecht, ICD-10 C15, Deutschland 2015-2016 [1]

Abbildung 2: Altersverteilung der Gesamtpopulation ösophagektomierter Patienten

Abbildung 3: präoperative Risikoeinstufung des Gesamtkollektivs anhand der verschiedenen ASA-Klassen

Abbildung 4: Komorbiditätsindex nach Charlson (Kategorie 0-3+)

Abbildung 5: Tumorzelltyp innerhalb von NLCP und LCP

Abbildung 6: Prozentuale Verteilung der Lage aller ermittelten Karzinomtypen in der Gruppe mit (LCP) und ohne Leberzirrhose (NLCP)

Abbildung 7: ROC-Analyse zur Vorhersage der 30-Tage Mortalität bei Patienten mit Leberzirrhose anhand von Bilirubin, INR und Thrombozytenzahl [117]

Abbildung 8: ROC-Analyse zur Vorhersage der 90-Tage-Mortalität bei Patienten mit Leberzirrhose anhand von Bilirubin, INR und Thrombozytenzahl [117]

Abbildung 9: Gesamtüberleben im Vergleich der Kohorten mit und ohne Zirrhose [117]

### Tabellen

Tabelle 1: Epidemiologische Daten für das Ösophaguskarzinom in Deutschland [152].

Tabelle 2: TNM-Klassifikation des Ösophaguskarzinoms [19]

Tabelle 3: Klinische TNM-Stadiengruppierung [21]

- (A) Adenokarzinom;
- (B) Plattenepithelkarzinom

Tabelle 4: Child-Pugh-Klassifikation [97]

Tabelle 5: ASA-Klassifikation (American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification System) [118, 119]

Tabelle 6: Charlson Komorbiditätsindex nach [121]

Tabelle 7: Clavien-Dindo-Klassifikation [124]

Tabelle 8: Alters- und Geschlechterverteilung der Patienten mit Ösophaguskarzinom

Tabelle 9: Grading der Ösophaguskarzinome

Tabelle 10: TNM-Stadien der Ösophaguskarzinome der erhobenen Studienpopulation

Tabelle 11: UICC-Stadien

Tabelle 12: Chirurgische Prozedur

Tabelle 13: Chirurgische Technik

Tabelle 14: Leberspezifische klinisch-pathologische Parameter von Patienten mit Zirrhose [117]

Tabelle 15: Unadjustierte Analyse der postoperativen Ergebnisse nach Schweregrad der Leberzirrhose [117]

Tabelle 16: Risikoadjustierte Analyse der postoperativen Ergebnisse von NLCP und LCP

Tabelle 17: Univariate 30- und 90-Tage Sterblichkeitsanalyse von LCP [117]

## **10. Erklärung des Eigenanteils**

Die Ausarbeitung der Fragestellung erfolgte maßgeblich durch meinen Doktorvater Privatdozent (PD) Dr. med. Matthias Reeh und meiner Doktorbetreuerin Dr. med. Julia Grass. Dabei flossen eigene Ideen und Anregungen ein. Die Beschaffung der Daten einschließlich der Datenbankrecherche und Bereitstellung der relevanten Patientenakten erfolgte durch mich. Die statistische Aufbereitung und Auswertung der Daten erfolgte unter Mitwirkung meiner Betreuerin Dr. med. Julia Grass. Die Tabellen und Abbildungen wurden von Dr. med. Julia Grass und mir erstellt. Das Manuskript wurde von mir vollständig eigenständig verfasst.

## 11. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe, insbesondere ohne entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten, verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe. Das gilt insbesondere auch für alle Informationen aus Internetquellen.

Soweit beim Verfassen der Dissertation KI-basierte Tools („Chatbots“) verwendet wurden, versichere ich ausdrücklich, den daraus generierten Anteil deutlich kenntlich gemacht zu haben. Die „Stellungnahme des Präsidiums der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) zum Einfluss generativer Modelle für die Text- und Bilderstellung auf die Wissenschaften und das Förderhandeln der DFG“ aus September 2023 wurde dabei beachtet.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Datum

Unterschrift

## **12. Danksagung**

Im Folgenden möchte ich mich gerne bei allen Personen, die mich während der Vollendung dieser Dissertation unterstützt haben, herzlich bedanken.

Mein besonderer Dank gilt meiner Doktorbetreuerin Frau Dr. med. Julia Grass, die mich während der gesamten Promotionszeit mit Rat und Tat unterstützt hat. Außerdem möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Privatdozent Dr. med Matthias Reeh für die exzellente Kooperation und Förderung während des gesamten Prozesses danken.

Zuletzt widme ich diese Arbeit meiner Familie und meiner Ehefrau, ohne deren unermüdliche Hilfe diese Arbeit sicherlich nicht entstanden wäre.