

Evaluation der Gefäßsklerosierung bei Patienten nach abdominothorakaler Resektion bei Ösophaguskarzinom

Rebecca Marei Witta

Vollständiger Abdruck der von der TUM School of Medicine and Health der Technischen Universität München zur Erlangung einer

Doktorin der Medizin (Dr. med.)

genehmigten Dissertation.

Vorsitz: Prof. Dr. Florian Eyer

Prüfende der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. Jeannine Bachmann
2. apl. Prof. Dr. Sabine Bleiziffer

Die Dissertation wurde am 20.03.2023 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die TUM School of Medicine and Health am 08.05.2024 angenommen.

1	Inhaltsverzeichnis	
2	Einleitung	3
2.1	Anatomie des Ösophagus	3
2.2	Das Ösophaguskarzinom	5
2.2.1	Epidemiologie	5
2.2.2	Einteilung und Tumorklassifikation	5
2.2.3	Risikofaktoren	6
2.2.4	Diagnostik des Ösophaguskarzinoms	7
2.2.5	Therapie des Ösophaguskarzinoms	8
2.3	Postoperative Anastomoseninsuffizienz als Komplikation nach Ösophagektomie	11
2.3.1	Risikofaktoren	12
2.3.2	Prävention	14
2.3.3	Diagnostik	15
2.3.4	Therapie	16
2.4	Fragestellung	20
3	Patienten und Methoden	21
3.1	Patienten	21
3.2	Studiendesign	24
3.3	Statistische Analyse	25
4	Ergebnisse	27
4.1	Studienpopulation	27
4.2	Patienten- und Behandlungsdaten	28
4.2.1	Abhängigkeit der postoperativen Anastomoseninsuffizienz von der Tumorentität	32
4.2.2	Therapie der postoperativen Anastomoseninsuffizienz	35
4.3	Evaluation der Gefäßsklerosierung	37
4.3.1	Punktueller, das Lumen nicht einengende Kalzifikationen	40
4.3.2	Kalzifikationen in der Aorta	41
4.3.3	Kalzifikationen im Truncus coeliacus	45
4.3.4	Kalzifikationen in der Arteria mesenterica superior	47
4.3.5	Lumeneinengung der Gefäße durch Kalzifikationen	48
4.3.6	Einfluss der Gefäßsklerosierung auf die Therapie der Anastomoseninsuffizienz	51
5	Diskussion	52
5.1	Zusammenfassung der Hauptergebnisse	52
5.2	Diskussion der Methoden	53
5.3	Diskussion der Ergebnisse	54
5.3.1	Einfluss des Alters auf die postoperative Anastomoseninsuffizienz	54
5.3.2	Unterschiede im Überleben	54
5.3.3	Tumorentitäten	56
5.3.4	Gefäßevaluation	57
5.4	Ausblick	61
5.5	Zusammenfassung	62

6 Tabellenverzeichnis..... 63
7 Abbildungsverzeichnis 63
8 Literaturverzeichnis 65

2 Einleitung

Die postoperative Anastomoseninsuffizienz nach Ösophagektomie mit Magenhochzug zur Therapie des Ösophaguskarzinoms stellt eine häufige und schwere Komplikation dar. Ziel der Studie ist es den Einfluss von Gefäßplaques der versorgenden Arterien im Anastomosengebiet auf eine spätere Anastomoseninsuffizienz und deren Therapie zu zeigen.

Ausgewertet wurden präoperative CT-Bilder von Patienten, die nach einer thorakoabdominellen Ösophagektomie mit Magenhochzug eine Anastomoseninsuffizienz entwickelten, sowie von einem weiteren Patientenkollektiv, die keine Insuffizienz entwickelten als Vergleich.

Die CT-Bilder wurden hinsichtlich der vorhandenen bzw. nicht vorhandenen Kalzifikationen in Aorta, Truncus coeliacus sowie der Arteria mesenterica superior untersucht. Hierbei wurden die Anzahl und Ausdehnung - sowie ob es sich um punktuelle, viertel-, halb-, oder zirkulär angeordnete Plaques handelt - in den entsprechenden Arterien gemessen. Verwendet wurden dabei 10mm CT- Schnitte.

2.1 Anatomie des Ösophagus

Der Ösophagus ist ein muskulöser Schlauch, der den Speisebrei vom Pharynx in den Magen transportiert. Er hat eine Länge von etwa 25 cm und beginnt an der unteren Kante des Ringknorpels auf Höhe des 6. bis 7. Halswirbels. Auf Höhe des 10. bis 11. Brustwirbels mündet der Ösophagus in die Kardia des Magens ein. Gliedern lässt sich der Ösophagus in drei Abschnitte: Die Pars cervicalis mit einer Länge von 5-8 cm liegt der Wirbelsäule an, die Pars thoracica mit knapp 16 cm kreuzt den Aortenbogen und läuft entlang des linken Hauptbronchus und die Pars abdominalis mit 1-4 cm Länge, die das Zwerchfell durchtritt und in den Magen einmündet.

Daraus ergeben sich die 3 physiologische Engstellen des Ösophagus, bestehend aus der Ringknorpelenge mit dem oberen Ösophagussphinkter, der Aortenenge der Pars thoracica und der Zwerchfellenge bei Durchtritt des Ösophagus durch das Zwerchfell.

Klinisch bedeutsam ist zudem die Unterteilung in einen cervikalen Abschnitt, einen suprabifurkalen Abschnitt einschließlich des Bereiches der Trachealbifurkation selber sowie einen infrabifurkalen Abschnitt. Im suprabifurkalen Abschnitt des Ösophagus besteht ein enger Kontakt zum Tracheobronchialsystem und der Pleura, weshalb im Falle eines dort lokalisierten Ösophaguskarzinoms es zur Infiltration der Hauptbronchien und der Trachea kommen kann. (27) Aufgrund dessen erachten Siewert et al. zusätzlich noch die Einteilung der Ösophaguskarzinome im Bezug zum Tracheobronchialsystem als sinnvoll. (31) Der Wandbau des Ösophagus zeigt die für den Gastrointestinaltrakt typische Schichtung von Mucosa, Muscularis und Adventitia. Im abdominalen Drittel ist der Ösophagus von Serosa überzogen.

Die Blutversorgung erfolgt zervical über die A. thyroidea inferior, thorakal über Äste aus der Aorta und die rechten Interkostalarterien und abdominal über die A. gastrica sinistra und die A. phrenica inferior. Venös ist der Ösophagus an die V. azygos und V. hemiazygos angeschlossen und im abdominalen Abschnitt über die Magenvenen an das Pfortadersystem.

Der Lymphabfluss ist sehr vielfältig und drainiert in zervicale, mediastinale, tracheobronchiale und gastrale Lymphknotenstationen.

Die nervale Innervation erfolgt parasymphatisch über Äste des Nervus vagus und sympathisch über postganglionäre Fasern des Brust-Hals-Grenzstrangs.

2.2 Das Ösophaguskarzinom

2.2.1 Epidemiologie

Jährlich erkranken 450.000 Menschen weltweit neu am Ösophaguskarzinom. (40) In Deutschland hat das Ösophaguskarzinom eine Inzidenz von 9,3 je 100.000 Personen pro Jahr für Männer und von 2,2 pro 100.000 Personen für Frauen, sodass Männer somit vier- bis fünffach häufiger betroffen sind als Frauen. (22) Damit hatten Krebserkrankungen der Speiseröhre im Jahr 2018 bei Männern einen prozentualen Anteil von 2,2 % an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland, bei Frauen lag dieser Anteil bei nur 0,8 % (21). Die 5-Jahres-Überlebensrate lag 2018 bei 26% bei den Männern und bei 24% für Frauen (22). Die beiden häufigsten histologischen Typen des Ösophaguskarzinoms sind das Adenokarzinom und das Plattenepithelkarzinom. Sehr selten treten auch undifferenzierte Karzinome auf. (22, 21)

In den letzten Jahren konnte eine deutliche Zunahme der Inzidenz von Adenokarzinomen verzeichnet werden. (1)

Den Großteil der Ösophaguskarzinome in Deutschland stellt mittlerweile das Adenokarzinom mit insgesamt 47% dar. Bei Männern ist dieser Anteil in den letzten Jahren sogar auf 51% gestiegen. Plattenepithelkarzinome haben einen Anteil von 43% an allen malignen Neubildungen der Speiseröhre. Bei Männern beträgt der Altersgipfel des Erkrankungsalters im Durchschnitt 68 Jahre, bei Frauen liegt dieser bei 71 Jahren und somit im Mittel 3 Jahre später. (22, 21)

2.2.2 Einteilung und Tumorklassifikation

Nach TNM-Klassifikation und UICC 2010 werden alle Karzinome, die bis 5 cm distal der Kardia lokalisiert sind, noch als Ösophaguskarzinom bezeichnet.

Das Ösophaguskarzinom tritt vorwiegend am Ösophaguseingang, auf Höhe des Aortenbogens bzw. des linken Hauptbronchus, sowie an der Kardia bei Durchtritt durch das Zwerchfell auf, somit also an den drei physiologischen Engstellen des Ösophagus.

Hierbei betrifft das Adenokarzinom mit ca. 95% vorwiegend das distale Drittel des Ösophagus, während das Plattenepithel-Karzinom mit 15% am zervikalen Ösophagus auftritt sowie mit 50% am mittleren Drittel und mit 35% am distalen Drittel.

Eine Besonderheit der Gruppe der Adenokarzinome stellt das Adenokarzinom des ösophagogastralen Übergangs (AEG) dar. Diese Gruppe wird nach Siewert wie folgt eingeteilt:

Typ 1: Lokalisation des Karzinoms im distalen Ösophagus, das Tumorzentrum befindet sich zwischen 1cm und 5 cm oberhalb der Z-Linie

Typ 2: Lokalisation des Karzinoms an der Kardia, das Tumorzentrum befindet sich 1 cm oberhalb bis 2 cm unterhalb der Z-Linie

Typ 3: Lokalisation des Karzinoms distal der Kardia, das Tumorzentrum befindet sich 2-5 cm unterhalb der Z-Linie

2.2.3 Risikofaktoren

Rauchen stellt einen erheblichen Risikofaktor für die Entstehung des Ösophaguskarzinoms dar, sowohl für die des Plattenepithelkarzinoms als auch für die des Adenokarzinoms. So zeigte eine multizentrische Fall-Kontroll-Studie aus Taiwan, dass Tabakkonsum das Karzinomrisiko um das 5,9- bis 8,5-fache steigerte. Rauchen in Kombination mit Alkoholkonsum erhöhte das Risiko sogar um das 10- bis 23,9-fache im Vergleich zu Nicht-Rauchern und Alkohol abstinenten Probanden. (12)

Anders als das Rauchen stellt Alkoholkonsum nur einen isolierten Risikofaktor für das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus dar. Eine Metaanalyse aus 13 Kohortenstudien und 40 Fall-Kontroll-Studien aus Europa, Australien, Asien und den Vereinigten Staaten zeigte, dass starker Alkoholkonsum auch mit einem höheren Risiko für Plattenepithelkarzinome einhergeht als geringer Alkoholkonsum bzw. Abstinenz. So wurde für leichten Alkoholkonsum von weniger als 12,5 g pro Tag ein relatives Risiko für

ösophageale Plattenepithelkarzinome von 1,38 errechnet. Für moderaten Alkoholkonsum (12,5-50 g pro Tag) lag das relative Risiko bei 2,62 und für starken Alkoholkonsum von mehr als 50 g pro Tag bereits bei 5,54. (8)

Alkohol als Risikofaktor für das Adenokarzinom des Ösophagus sowie für Karzinome des ösophagogastralen Übergangs ist hingegen nicht bewiesen. (35)

Dagegen stellen Übergewicht (BMI 25-30 kg/m²) und Adipositas (BMI >30 kg/m²) (24), sowie gastroösophagealer Reflux bzw. ein zuvor bekanntes Barrett-Syndrom (11) isolierte Risikofaktoren für das ösophageale Adenokarzinom bzw. das Adenokarzinom des ösophagogastralen Übergangs dar.

Gemeinsame Risikofaktoren für Platten- sowie für Adenokarzinome des Ösophagus sind des Weiteren Achalasie (13,43) und Stenosen des Ösophagus nach Säure- oder Laugeverätzungen (19).

2.2.4 Diagnostik des Ösophaguskarzinoms

Laut „Good Clinical Practice“-Übereinkunft zählen als Warnsymptome des Ösophaguskarzinoms Inappetenz, gastrointestinale Blutungen, rezidivierende Dysphagie, Aspirationspneumonien oder Erbrechen sowie ungewollte Gewichtsabnahme.

Zum Nachweis eines Ösophaguskarzinoms ist dann die hochauflösende Video-Endoskopie des oberen Verdauungstraktes mit mehreren Biopsien aus allen suspekten Läsionen obligat.

Das Staging im Anschluss beinhaltet eine Endosonographie zur Einschätzung der lokalen Infiltrationstiefe sowie des Nodalstatus, eine B-Bild Sonographie des Abdomens und gegebenenfalls des Halses sowie ein Multidetektor-CT mit zusätzlich Kontrastmittelgabe von Abdomen und Thorax und bei zervikaler Lokalisation des Tumors auch des Halses. (14)

2.2.5 Therapie des Ösophaguskarzinoms

Endoskopische Resektion

Die kurative endoskopische Resektion wird laut S3-Leitlinie von Dezember 2018 bei intraepithelialen Neoplasien und mukosalen Karzinomen bei Vorliegen eines Barrett-Ösophagus durchgeführt. Hierbei wird eine endoskopisch en-bloc R0 Resektion angestrebt, es ermöglicht jedoch auch ein weiteres Staging zur Klärung der Frage nach Tiefeninfiltration. Die nicht neoplastisch veränderte Schleimhaut des Barrett-Ösophagus soll im Zuge der endoskopischen Resektion anschließend thermisch abladiert werden. Ist keine R0-Resektion endoskopisch möglich, bzw. liegt eine Venen- oder Lymphinvasion, eine tiefe Submukosainvasion von mehr als 500 µm oder eine schlechter Differenzierungsgrad von mindestens G3 vor, sollte eine chirurgische Ösophagusresektion angestrebt werden. (14)

Chirurgische Resektion

Über das Operationsverfahren und insbesondere den chirurgischen Zugang wird anhand der Lokalisation und Ausdehnung des Karzinoms im Ösophagus und der Tumorhistologie entschieden. Ziel sollte immer ein kurativer Ansatz sein mit kompletter R0 Resektion nach oral, aboral und in der Zirkumferenz mit einem Mindestabstand zu den Schnitträndern von 2 bis 4 cm. Liegt bereits eine präoperativ erkennbare Fernmetastasierung (M1) vor, sollte von einer Operation abgesehen werden, da sie in diesem Fall keinen prognostischen Vorteil erbringt. (14)

Ist in der Operation kein R0-Ergebnis erreichbar, wird zunächst die Möglichkeit der Nachresektion diskutiert. Ist dies nicht möglich, sollte eine Radiochemotherapie in Betracht gezogen werden. (14)

Bei Karzinomen im zervikalen Abschnitt des Ösophagus ist die Operationsmethode der Wahl entweder die totale Ösophagektomie mit Rekonstruktion durch Magenhochzug oder die zervikale Ösophagektomie über einen zervikalen Zugang mit Sternotomie nach

McKeown mit ggf. Rekonstruktion durch ein freies Jejunuminterponat. Beide Operationsverfahren sind minimalinvasiv möglich oder in Kombination mit einem offenen Verfahren. Zudem sollte die Möglichkeit einer alleinigen Radiochemotherapie bedacht werden, da es durch die langen Transpositionsstrecken des Magenhochzugs bzw. des Jejunuminterponats häufiger zu Durchblutungsstörungen und in Folge dessen zu Anastomoseninsuffizienz kommt. Zudem führt die zervikale Ösophagogastrostomie häufig zu Speichelfisteln. Die somit stattfindende Sekundärheilung bedingt dann oftmals Stenosen, die bougieungsbedürftig sind. Aufgrund dessen sollte - sofern möglich - immer eine hohe intrathorakale Anastomose angestrebt werden. (33)

Ist der Tumor weniger als 4 cm aboral des oberen Ösophagussphinkters lokalisiert, besteht in der Regel Inoperabilität. (14)

Ist das Karzinom im thorakalen Abschnitt des Ösophagus lokalisiert, inklusive bei Adenokarzinomen des ösophagogastralen Übergangs Typ 1 (AEG1), wird eine transthorakale subtotale Ösophagektomie mit Resektion des proximalen Magens und Rekonstruktion mit Magenhochzug und hoch intrathorakaler Anastomose nach Ivor Lewis durchgeführt (14). Bei dieser Art der Rekonstruktion ist es notwendig partiell die Blutversorgung des Magens mitzuresezieren, da sonst eine Mobilisation des Magens nicht möglich ist. Somit sind die Arteria gastroepiploica dextra und die Arteria gastrica dextra bis auf kleine sporadische Äste der Arteria mesenterica superior die einzigen versorgenden Arterien des nach thorakal hochgezogenen Magenschlauchs. (4) Ist bei dem Patienten der Magenhochzug durch Vorerkrankungen oder Voroperationen des Magens nicht möglich, ist auch hier die Versorgung über ein Koloninterponat denkbar. (14)

Bei Adenokarzinomen des ösophagogastralen Übergangs Typ 2 (AEG2) sind zwei verschiedene Operationsverfahren möglich, die für jeden Patienten individuell diskutiert werden sollten:

Die totale Gastrektomie mit distaler Ösophagusresektion oder eine transthorakale Ösophagektomie mit Magenteilresektion. Die Auswahl des Operationsverfahrens richtet sich dabei in erster Linie nach der Ausdehnung und Lage der Haupttumormasse. (14)

Bei AEG3 Karzinomen ist die operative Methode der Wahl die transhiatal erweiterte totale Gastrektomie mit distaler Ösophagektomie. Hierbei erfolgt die Rekonstruktion meistens über ein Roux-Y-Jejunuminterponat und End-Zu-Seit Ösophagojejunostomie transhiatal

im unteren Bereich des Mediastinums. Besteht eine sehr große Ausdehnung des Tumors sowohl in Magen als auch in Ösophagus, wird in der Regel eine Ösophagektomie mit begleitender Gastrektomie und im Anschluss eine Rekonstruktion mit einem Koloninterponat durchgeführt. (14)

Lymphadenektomie

Im Zuge der Ösophagusresektion ist es aktuell Standard, eine Zweifeld-Lymphadenektomie (LAD) durchzuführen. Das bedeutet, dass die peritumoralen Lymphknoten und die Lymphknoten entsprechend ihres Lymphabflussgebietes im thorakalen und abdominalen Abschnitt mitentfernt werden. Bei zervikalen Ösophaguskarzinomen erfolgt eine Dreifeld-Lymphadenektomie, d.h. die Lymphknoten des zervikalen Feldes werden zusätzlich noch mitreseziert.

Gemäß der TNM-Klassifikation gilt der Nodalstatus als pN0, wenn mindestens 7 regionäre Lymphknoten mitentfernt wurden und histopathologisch tumorfrei sind. (14)

Eine multizentrische Studie aus dem Jahr 2008 hat jedoch gezeigt, dass eine Entfernung von mindestens 23 statt nur sieben Lymphknoten einen signifikanten Überlebensvorteil mit sich bringt. (20)

Neoadjuvante Therapiekonzepte

Als neoadjuvante Therapiemöglichkeit steht bei operablen Adenokarzinomen des Ösophagus und des ösophagogastralen Übergangs ab TNM-Stadium cT2 und bzw. oder uN+ die Radiochemotherapie zur Verfügung. Nach Abschluss der neoadjuvanten Therapie erfolgt in der Regel ein Re-Staging.

Im Anschluss an die Resektion wird bei gutem Ansprechen gegebenenfalls die Therapie als alleinige Chemotherapie weiter fortgeführt. (14) Im Vergleich zu einer alleinigen Resektion ohne vorherige Radiochemotherapie zeigt dieses Vorgehen einen deutlichen Überlebensvorteil der Patienten sowie einen größeren prozentualen Anteil an R0-Resektionen. (38)

Für eine neoadjuvante Strahlentherapie hingegen gibt es laut einer Metaanalyse aus dem Jahr 2004 mit 716 Patienten keinen Überlebensvorteil im Vergleich zur alleinigen Operation. (16)

Eine definitive Radiochemotherapie als zunächst alleiniges Therapiekonzept sollte nur dann in Erwägung gezogen werden, wenn der Tumor als nicht resektabel eingeschätzt wird, dem Patienten eine Operation nicht zugemutet werden kann oder dieser eine Operation ablehnt.

Eine Ausnahme stellt hier nur das Plattenepithelkarzinom im zervikalen Ösophagus dar. In diesem Fall sollte die alleinige Radiochemotherapie einer Operation vorgezogen werden, da die Morbidität so signifikant geringer ist. (5)

2.3 Postoperative Anastomoseninsuffizienz als Komplikation nach Ösophagektomie

Die postoperative Anastomoseninsuffizienz tritt bei 0-30% der Fälle auf (39) und ist eine gefürchtete Komplikation nach Ösophagektomien mit Magenhochzug. Sie ist assoziiert mit einer verlängerten Hospitalisationsdauer, reduzierter Lebensqualität und höheren Kosten für das Gesundheitswesen. (39) Mit einer Mortalitätsrate von bis zu 50% (17) zählt die Anastomoseninsuffizienz somit zu den schwerwiegenden postoperativen Komplikationen und ist damit auch die häufigste Ursache der postoperativen Mortalität. Dies ist vor allem durch die Kontamination durch Speichel und Speisebrei ausgelöste Mediastinitis, Pneumonie, Fistel- oder Abszessbildung mit nachfolgender Sepsis zu erklären. (17)

Bezüglich der Rate an Anastomoseninsuffizienzen scheint es keinen Unterschied zwischen Patienten mit Adenokarzinomen und Patienten mit Plattenepithelkarzinomen zu geben. (9)

Ein Unterschied hingegen zeigt sich bei Patienten nach zervikaler Ösophagogastronomie im Vergleich zu Patienten nach abdominothorakaler Resektion:

So entwickelten Patienten mit zervikaler Ösophagogastronomie in 10-25 % der Fälle eine Anastomoseninsuffizienz, während die Rate bei abdominothorakalen Resektionen nur bei unter 10% lag. (36)

Hinsichtlich der mit Anastomoseninsuffizienz assoziierten Mortalität nach abdominothorakaler bzw. zervikaler Resektion gab es keine signifikanten Unterschiede. (37)

Derzeit gibt es keine allgemein gültige Definition der Anastomoseninsuffizienz. (3)

Nach der Konsensklassifikation der Esophagectomy Complications Consensus Group (ECCG) aus dem Jahr 2015 wird die Anastomoseninsuffizienz in drei Schweregrade anhand der nachfolgenden therapeutischen Konsequenzen eingeteilt:

Grad 1: gut drainiert, ohne Sepsis; konservative Therapie indiziert

Grad 2: ausreichend drainiert, mit Sepsis; Ausschalten der Intestinalpassage indiziert

Grad 3: unzureichend drainiert, mit Sepsis; Fokussierung durch chirurgische Revision indiziert

2.3.1 Risikofaktoren

Potentiell prädisponierende Faktoren für die Entwicklung einer postoperativen Anastomoseninsuffizienz stellen vorbestehende Komorbiditäten der Patienten, neoadjuvante Therapien und Ischämie der Anastomosenregion dar. (2)

Die Sicherstellung einer spannungsfreien Anastomose und somit guter Durchblutung ist hierbei ein durch den Chirurgen beeinflussbarer Faktor. (33) Ob ein schlechter Gefäßstatus des Patienten selber, z.B. durch arteriosklerotische Plaques, die Entwicklung einer postoperativen Anastomoseninsuffizienz begünstigen, ist bisher nicht genau belegt.

Gefäßsklerosierung als Risikofaktor für postoperative Anastomoseninsuffizienz

Wie bereits unter dem Abschnitt „Chirurgische Resektion“ beschrieben, erfolgt die Blutversorgung des Magenschlauches nach Ösophagektomie hauptsächlich über die Arteria gastrica dextra und die Arteria gastroepiploica dextra. (14, 4, 60) Eine unzureichende Blutversorgung ist immer ein potentieller Risikofaktor für Wundheilungsstörungen (2), wie in diesem Falle die postoperative Anastomoseninsuffizienz.

Chang et al. haben 2018 in einer Studie mit 164 konsekutiven Patienten gezeigt, dass eine Stenose des Truncus coeliacus mit einer höheren Rate an postoperativen Anastomoseninsuffizienzen korreliert. (4) Von 14 Patienten mit nachgewiesener Anastomoseninsuffizienz hatten 12 Patienten in präoperativ angefertigten CT-Bildern eine Stenose des Truncus coeliacus oder der Arteria mesenterica superior ($p=0,004$). Zudem war der Grad der Stenosierung im Truncus coeliacus bei Patienten mit Anastomoseninsuffizienz signifikant höher als bei Patienten, die keine Anastomoseninsuffizienz entwickelten ($p<0,001$).

Dagegen hatten isolierte Kalzifikationen in Aorta, Truncus coeliacus und dessen rechten und linken Folgearterien keinen Einfluss auf das Auftreten von Anastomoseninsuffizienzen. (4)

Aufgrund dessen schlagen Chang et al. eine präoperative CT-Untersuchung zur Messung des Stenosegrades des Truncus coeliacus zur besseren Risikoabschätzung des Auftretens einer postoperativen Anastomoseninsuffizienz vor. (4)

Van Rossum et al. erstellten 2015 einen calcification score von 0-2 der Aorta, des Truncus coeliacus, sowie dessen rechten und linken Folgearterien anhand von präoperativ angefertigten CT-Bildern von 246 konsekutiven Patienten, die sich zwischen 2003 und 2012 einer Ösophagektomie mit Magenhochzug nach Ösophaguskarzinom unterzogen. (39)

24% der 246 Patienten entwickelten postoperativ eine Anastomoseninsuffizienz. Patienten, die eine Atherosklerose mit Score 1 oder 2 aufwiesen, entwickelten in 27% bzw. In 35% der Fälle eine Anastomoseninsuffizienz, während diese Rate bei Patienten ohne Atherosklerose der Aorta (score 0) nur bei 16% lag.

11 Patienten zeigten atherosklerotische Veränderungen der rechten Folgearterien des Truncus coeliacus (A. hepatica communis, A. gastroduodenalis, A. gastroepiploica dextra). Davon entwickelten 6 Patienten (55%) eine postoperative Anastomoseninsuffizienz. In der Gruppe der Patienten ohne Kalzifikationen der rechten Folgearterien des Truncus coeliacus lag die Insuffizienzrate nur bei 22%. (39)

Auf Grundlage dieser Ergebnisse halten van Rossum et al. atherosklerotische Plaques der Aorta und der rechten Folgearterien des Truncus coeliacus für unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten einer postoperativen Anastomoseninsuffizienz. (39)

Dieses Ergebnis bestätigen Goense et al. 2016 mit ihrer Studie (6):

Goense et al. untersuchten 167 konsekutive Patienten nach Ivor-Lewis Ösophagektomie hinsichtlich der Gefäßsklerosierung mittels Kontrastmittel-CT. 24% der Patienten insgesamt entwickelten postoperativ eine Anastomoseninsuffizienz. 43 der Patienten wiesen große Plaques der Aorta auf (major calcifications), wovon 37% eine Anastomoseninsuffizienz entwickelten. 56 Patienten hatten kleine Plaques der Aorta (minor calcifications). Von dieser Gruppe litten 32% an einer postoperativen Insuffizienz. Patienten hingegen, die keine Plaques in der Aorta aufwiesen, entwickelten nur in 9% der Fälle eine Insuffizienz der Anastomose. Aufgrundessen schließen Goense et al. darauf, dass atherosklerotische Veränderungen der Aorta einen unabhängigen Risikofaktor für die Entwicklung einer postoperativen Anastomoseninsuffizienz darstellen.

Kalzifikationen im Truncus coeliacus hingegen waren nicht signifikant mit dem Auftreten von Anastomoseninsuffizienzen assoziiert. (6)

2.3.2 Prävention

Die genauen Umstände und Risikofaktoren, die eine Anastomoseninsuffizienz letztendlich auslösen, sind sehr vielfältig und noch nicht ausreichend erforscht. Daher hat die Prävention zur Vermeidung der postoperativen Anastomoseninsuffizienz bislang noch keinen großen Stellenwert im klinischen Alltag.

Chirurgisch beeinflussbar sind Faktoren, die die Wundheilung im Allgemeinen begünstigen, wie zum Beispiel eine spannungsfreie Anastomosennaht, ausreichender

arterieller Blutzufuhr und venöser Abfluss, sowie das Vermeiden von perioperativer Hypotension. (36)

Zudem zeigen einige Studien, dass ein mangelhafter Ernährungszustand und Hypoxie durch pulmonale Vorerkrankungen oder neu entstandene pulmonale Komplikationen im Zuge der Operation mit einer höheren Rate an postoperativen Anastomoseninsuffizienzen einhergehen. (36)

Ob und inwieweit ein schlechter Gefäßstatus des Patienten mit einem gehäuftem Auftreten an postoperativen Anastomoseninsuffizienzen korreliert, ist noch nicht eindeutig geklärt und soll in dieser Studie näher betrachtet werden.

2.3.3 Diagnostik

Klinisch kann die postoperative Anastomoseninsuffizienz völlig asymptomatisch bis hin zu einer fulminanten Sepsis mit Multiorganversagen erscheinen. (40) Häufig äußert sie sich durch Schmerzen, Fieber, verminderte Vigilanz, Veränderung der Laborparameter (Leukozytose, Anstieg C-reaktives Protein, Anstieg Procalcitonin) oder der Drainagesekrete und Organversagen. (32,29)

Bei klinischem Verdacht sollte daher umgehend weitere Diagnostik eingeleitet werden, da eine frühe Diagnose der postoperativen Anastomoseninsuffizienz den Verlauf günstig beeinflusst und die Morbidität und Mortalität nach mehr als zwölf Stunden nach Auftreten massiv ansteigen. (18,29)

Siewert et al. schlagen als Diagnostikum der Wahl die Endoskopie vor, da so genaue Informationen über die Größe, Lokalisation, Ursache und Ausdehnung der Anastomosendehiszenz gewonnen werden können. Zudem kann eine etwaige Nekrose des Magenschlauchs beurteilt werden. (32)

Ein weiterer Vorteil der Endoskopie als Diagnostikmittel ist die Möglichkeit der Therapie während des Eingriffs. So sind eine Wundversorgung bzw. die Einlage von Sonden möglich.

Im Anschluss - sofern sich der Verdacht auf eine Anastomoseninsuffizienz bestätigt hat - soll dann eine Umgebungsdiagnostik hinsichtlich Fisteln und Flüssigkeitssekretionen mittels Röntgenkontrastdarstellung und Computertomographie erfolgen. (32)

Auch Griffin und Lamb vertreten die Meinung, dass eine routinemäßige postoperative radiologische Kontrastmitteldarstellung nicht sinnvoll ist, da die Diagnoserate zu gering, die Zahl der falsch negativen Ergebnisse dagegen jedoch hoch war. (7)

2.3.4 Therapie

Zurzeit existiert kein allgemein gültiges Therapieschema für die postoperative Anastomoseninsuffizienz. (25) Möglich ist sowohl ein konservatives Vorgehen als auch eine endoskopische Intervention oder eine Revision mittels Operation. Welche therapeutische Maßnahme angezeigt ist, wird individuell nach klinischem Zustand des Patienten, Ausmaß der Anastomosendehiszenz und vorherherrschenden Standards des behandelnden Klinikums entschieden. (29)

Laut einer Review Studie von Verstegen et al. aus dem Jahr 2019 liegt die Mortalitätsrate bei Anastomoseninsuffizienz bei 11% insgesamt. Nach konservativer Behandlung der Anastomoseninsuffizienz verstarben 12% der Patienten, nach endoskopischer Stenteinlage 14%, nach endoskopischer Drainage 8%, nach endoskopischer VAC-Therapie 0%, und nach Operation 50%. (40)

Limitiert wird diese Studie jedoch dadurch, dass die unterschiedlichen Schweregrade der Anastomoseninsuffizienz auch hier nicht erfasst bzw. verglichen werden konnten.

Nicht beachtet wurde die Lokalisation der Anastomose (intrathorakal oder cervikal), die Größe des Defektes, der Zustand des Magenschlauches (vital oder nekrotisch) sowie der Allgemeinzustand und Prognose des Patienten gemessen z.B. anhand des APACHE-II-Scores.

Konservative Therapie

Die konservative Therapie bei postoperativer Anastomoseninsuffizienz beinhaltet Nahrungskarenz mit parenteraler Ernährung, systemische Antibiotikagabe sowie ggf. das Einbringen einer Magensonde oder weiterer perkutaner Drainagen und ist somit sehr divers. (25) Bei Patienten mit deutlichen klinischen Zeichen einer Anastomoseninsuffizienz, die konservativ behandelt wurden, lag die Mortalität bei 30-45%. Zudem kam es oft zu weiter persistierenden Leckagen. (29)

Aufgrund dieser relativ hohen Mortalitätsraten bei konservativem Vorgehen ist dieses nach Meinung einiger Autoren nur bei Patienten mit einer minimalen Anastomosendehiszenz sowie klinisch gutem Zustand vertretbar. (36)

Verschluss der Dehiszenz durch endoskopisch eingebrachte Fibrinkleber und Clips

Bei der endoskopischen Fibrinanwendung wird die Anastomosendehiszenz bzw. der entstandene Fistelgang mittels submukosaler und intraluminaler Injektion von Fibrin aufgefüllt und so verschlossen. (29) Dies führt oftmals zu einer lokalen Entzündungsreaktion mit Ausbildung von Granulationsgewebe. (29)

Schubert et al. berichten 2005, dass die alleinige Therapie mit Fibrinkleber sehr langwierig und oftmals nicht zur vollständigen Heilung führend sei. (29) Häufig sind mehrere Interventionen nötig und die enterale Ernährung ist erst verzögert möglich. (29) Zudem kam es in dem untersuchten Patientenkollektiv bei 33% zur Ausbildung von Stenosen, die durch überschießendes Granulationsgewebe und Narbenbildung zu begründen sind. (28) Deshalb empfehlen Schubert et al. eine Therapie mittels Fibrinkleber und Clipping nur bei Anastomosendehiszenzen von weniger als 30% Ausdehnung der Zirkumferenz. Sollte dies trotzdem nicht zur Abheilung der Anastomoseninsuffizienz führen, soll ein endoskopisches Stenting erfolgen. (29)

Endoskopisches Stenting

Beim endoskopischen Stenting wird entweder ein Metallstent oder ein Plastikstent eingesetzt, um die Anastomosendehiszenz zu verschließen und die Zeit bis zur vollständigen Abheilung zu verkürzen. In Fallserien werden Verschlussraten von bis zu 80% erreicht. (41)

Früher wurden überwiegend Metallstents verwendet. (30) Um ein Einwachsen des Stents in das Gewebe zu vermeiden und so die spätere Explantation des Stents zu erleichtern, wurden diese im Laufe der Zeit schließlich beschichtet. (30) Heutzutage gibt es vollständig beschichtete Metallstents, die sich bei Einlage selbst entfalten sowie komplett mit Silikon beschichtete Plastikstents. (30)

Ein Vorteil der Plastikstents ist die Elastizität des Materials, was die Einbringung des Stents erleichtert und eine optimale Adaption an die Wand des Magenschlauchs ermöglicht. Somit ist eine gute Abdeckung der Dehiszenz möglich. (29) Die Silikonbeschichtung sorgt dafür, dass es im Vergleich zu den nicht oder nicht vollständig beschichteten Metallstents weniger zur Ausbildung von Granulationsgewebe kommt (30) und durch die Verformbarkeit der Silikonstents die Explantation auch leichter ist. (29) Der Nachteil der Silikonbeschichtung ist jedoch die höhere Rate an Migrationen des Stents in angrenzende Gewebe. (30)

Schubert et al. 2005 empfehlen ein endoskopisches Stenting bei Anastomosendehiszenzen bis 70% Ausdehnung. Bei Insuffizienzen von mehr als 70% der Zirkumferenz war meist eine operative Korrektur im Anschluss notwendig. (29)

Zudem bedarf es nach Abheilung noch die Entfernung des eingebrachten Stents nach 4-6 Wochen. (62)

Endoluminale Vakuum-Schwamm-Therapie

Die endoluminale Vakuum-Schwamm-Therapie ist eine noch relativ neue Therapieoption, die erstmals von Weidenhagen et al. 2004 für die Behandlung der Anastomoseninsuffizienz nach rektaler Resektion beschrieben wurde. Die Vacuum-assisted closure (VAC)-Methode ist bereits bekannt aus der Behandlung größerer und

infizierter Hautdefekte, Dekubitusulzera und Weichteilverletzungen. Nun wurde sie für die Behandlung der postoperativen Anastomoseninsuffizienz im oberen Gastrointestinaltrakt adaptiert und hat mittlerweile einen großen Stellenwert erlangt. (41)

Hierbei wird in die Insuffizienzhöhle ein größenangepasster Polyurethanschwamm eingelegt, der durch Sog über einen nasal abgeleiteten Drainageschlauch infiziertes Sekret abtransportiert und gleichzeitig die Insuffizienz mechanisch verschließt. Zudem wird durch den Sog und die Poren des Schwammes die Ausbildung von frischem Granulationsgewebe angeregt, die Durchblutung gefördert und das Ödem reduziert. Dies beschleunigt die Abheilung und den Verschluss der Anastomosendehiszenz. Wedemeyer et al. berichten von einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 21 Tagen, die je nach Größe und Ausdehnung der Dehiszenz variiert. (41)

Der Schwamm muss dabei ca. 2-3 Mal pro Woche gewechselt werden und erneut hinsichtlich der Größe an die Anastomoseninsuffizienz angepasst werden. Dabei ist auch jedes Mal ein erneutes Wund-Debridement durchführbar. (10) Im Wesentlichen ist diese Therapieform sehr komplikationsarm. Eine bekannte Komplikation ist jedoch die Arrosion und somit Blutung der Gefäße im Wundbereich, die durch die meist sehr ausgedehnte Entzündung sehr vulnerabel und endoskopisch schwer beurteilbar sind. (40)

Wedemeyer et al. konnten 2010 in einer Fallserie den erfolgreichen Verschluss der abdominothorakalen Anastomoseninsuffizienz mittels endoluminaler Vakuum-Schwamm-Therapie bei 7 von 8 Patienten (88%) zeigen. (10)

Bestätigt wurden diese Ergebnisse in größeren Fallserien von Loske et al. 2010 und 2014 mit einer durchschnittlichen Heilungsrate von 91,4%. (10,15,26)

Chirurgische Revision

Die Indikation zur operativen Korrektur der Anastomoseninsuffizienz ist nicht einheitlich. Ein frühes mechanisches Versagen der Anastomose führt meist zu einem Leck der gesamten Zirkumferenz. (36)

Oftmals ist die frühe fulminante Anastomoseninsuffizienz Folge einer Nekrose des hochgezogenen Magenschlauchs. Diese Patienten entwickeln oftmals eine fulminante

Sepsis mit einer Mortalitätsrate von bis zu 90%. (36) In diesem Falle sind die offene chirurgische Reexploration und Revision der Anastomose angezeigt. (42)

Insgesamt hat die chirurgische Therapie der Anastomoseninsuffizienz sehr schlechte Erfolgsaussichten mit einer Mortalitätsrate von bis zu 50%. (25)

2.4 Fragestellung

Diese Arbeit stellt den Einfluss von Gefäßplaques der versorgenden Arterien im Anastomosengebiet auf eine spätere postoperative Anastomoseninsuffizienz dar.

Besonderes Augenmerk wird dabei auf folgende Fragen gelegt:

-Inwieweit korreliert die Anzahl der Plaques in den betrachteten Arterien mit der Entwicklung einer postoperativen Anastomoseninsuffizienz?

-Plaques in welchen Arterien haben einen Einfluss auf die Entwicklung der postoperativen Anastomoseninsuffizienz?

-Ist die Ausdehnung und Größe der Plaques (zirkulär, halbzirkulär, viertelzirkulär oder punktuell) relevant?

-Welchen Einfluss hat Gefäßsklerosierung auf die Behandlungsdauer und den Abheilungserfolg bei postoperativer Anastomoseninsuffizienz?

3 Patienten und Methoden

3.1 Patienten

Retrospektiv wurden im Zeitraum vom 12.01.2016 bis zum 27.09.2018 157 konsekutive Patienten über das Patientenmanagementsystem SAP identifiziert, die sich aufgrund einer malignen Erkrankung des Ösophagus einer abdominothorakalen Resektion mit Magenhochzug im Klinikum Rechts der Isar in München unterziehen mussten.

Dabei wurden die präoperativen nativen CT-Bilder der Patienten hinsichtlich atherosklerotischer Plaques in Aorta, Truncus coeliacus und Arteria mesenterica superior ausgewertet.

Ausschlusskriterien waren eine nicht-maligne Indikation für die Ösophagektomie und das Fehlen von zugänglichen präoperativen CT-Bildern.

In dem so identifizierten Patientenkollektiv litten 72 Patienten (45,86 %) an einem AEG1, 38 Patienten (24,2 %) an einem AEG2, ein Patient (0,64%) an einem AEG3 und 46 Patienten (29,3%) hatten ein Plattenepithelkarzinom des Ösophagus.

Übersicht der Tumorentitäten

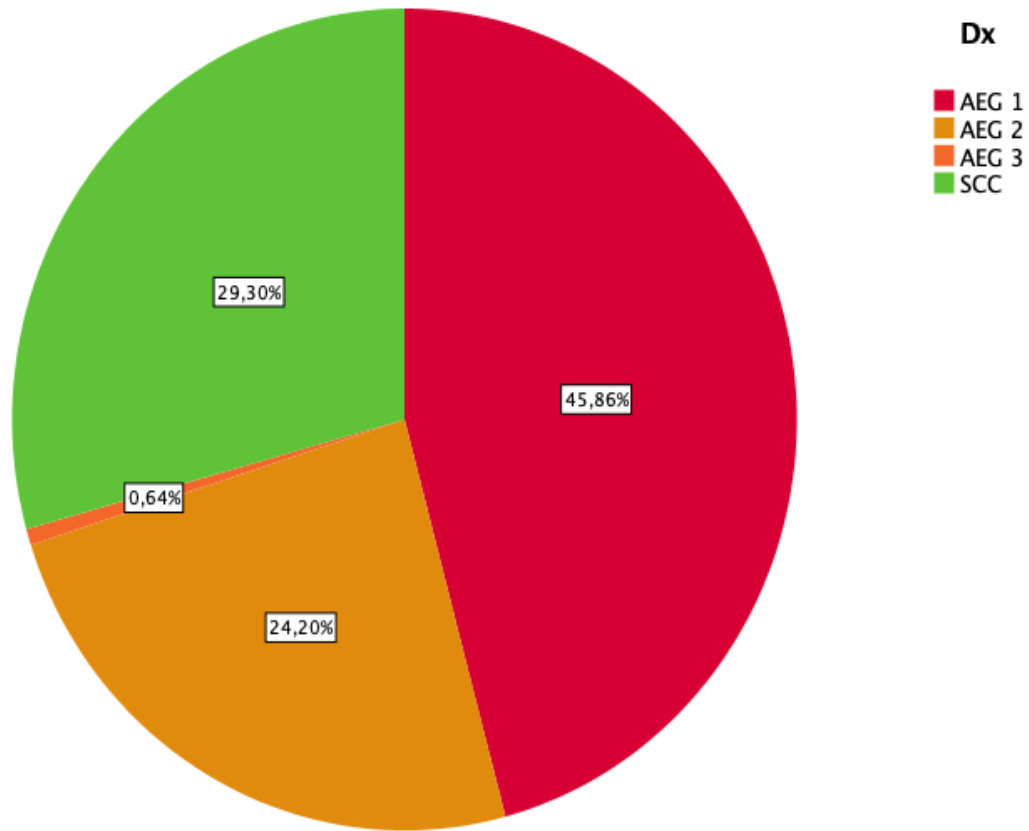


Abbildung 1: Tumorentitäten

48 Patienten (30,6%) entwickelten postoperativ eine Anastomoseninsuffizienz, die mittels endoluminaler Vakuum-Schwamm-Einlage und ggf. noch ergänzend mittels Clipping oder Stenteinlage therapiert wurde.

Das Durchschnittsalter der Patienten betrug zum Zeitpunkt der Operation 63,56 Jahre. Der jüngste Patient war 39 Jahre alt, der älteste Patient 83 Jahre.

Das Geschlecht war in 130 Fällen (82,8 %) männlich und in 27 Fällen (17,2 %) weiblich. 143 Patienten und damit 91,1% des Gesamtkollektivs erhielten eine neoadjuvante Therapie in Form einer Chemotherapie (85 Patienten), Radiochemotherapie (56 Patienten) oder einer alleinigen Bestrahlung (2 Patienten).

Geschlecht

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	männlich	130	82,8	82,8	82,8
	weiblich	27	17,2	17,2	100,0
	Gesamt	157	100,0	100,0	

Tabelle 1: Geschlecht

Insuffizienz ja/nein

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	nein	109	69,4	69,4	69,4
	ja	48	30,6	30,6	100,0
	Gesamt	157	100,0	100,0	

Tabelle 2: Postoperative Anastomoseninsuffizienz

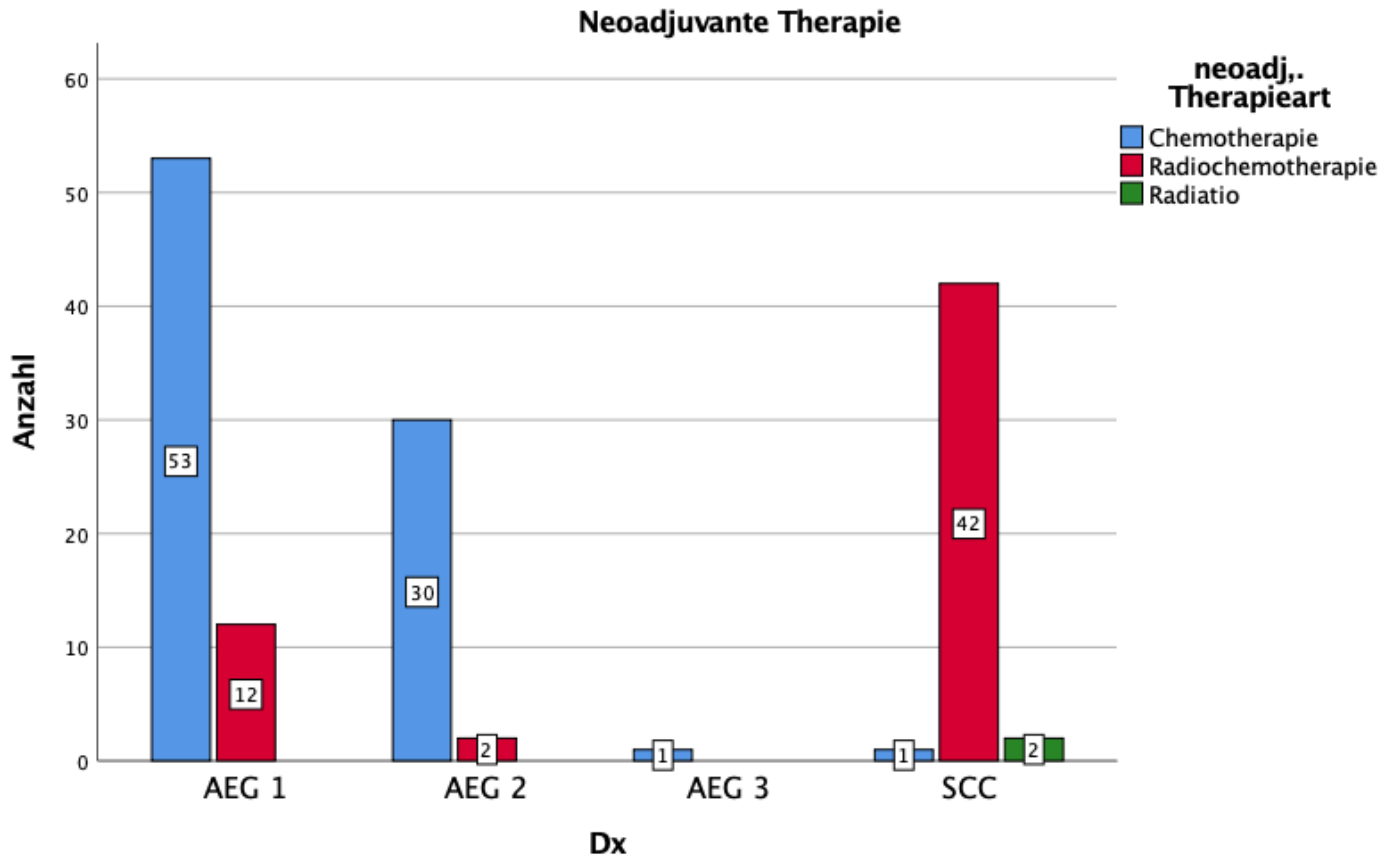


Abbildung 2: Neoadjuvante Therapie

3.2 Studiendesign

Durchgeführt wurde eine retrospektive Analyse der identifizierten 157 Patienten aus den Jahren 2016 bis 2018 über das Patientenmanagementsystem SAP. Hierbei wurden das Alter der Patienten zum Operationszeitpunkt, das Geschlecht, der histopathologische Tumortyp, das Vorliegen einer postoperativen Anastomoseninsuffizienz sowie die Krankenhausliegedauer und das Überleben in Tagen dokumentiert. Zudem wurden im Falle einer postoperativ aufgetretenen Anastomoseninsuffizienz das Therapieverfahren, die Dauer der Behandlung in Tagen und der Therapieerfolg (ausgeheilt oder nicht ausgeheilt) analysiert.

Anschließend wurden präoperativ angefertigte native CT-Bilder der Patienten hinsichtlich des Vorhandenseins von Gefäßplaques in Aorta ascendens, Aorta descendens, Truncus coeliacus und Arteria mesenterica superior ausgewertet. Verwendet wurden hierbei

ausschließlich CT-Bilder in axialer und sagittaler Ebene mit 10 mm Schichtdicke. In 55 Fällen lagen nur CT-Bilder in feineren Schichtdicken (50 x 5 mm, 2 x 4 mm, 3 x 3 mm) vor. Diese Bilder wurden analog zu den 10 mm CT-Bildern ausgewertet und die Ergebnisse im Anschluss rechnerisch an die 10 mm-Schichtung angeglichen (Division durch 2, durch 2,5 und durch 3).

Waren Gefäßplaques in den betrachteten Arterien (Aorta ascendens, Aorta descendens, Truncus coeliacus, Arteria mesenterica superior) erkennbar, wurden diese manuell in ihrer Anzahl gezählt und anschließend in ein Schema gebracht. Die Unterteilungen waren hierbei wie folgt: Anzahl punktueller Plaques insgesamt, Anzahl an Plaques mit einer Längenausdehnung über weniger als 3 Schichten (<3 Schichten), Anzahl der Plaques mit einer Längenausdehnung über 3 oder mehr als 3 Schichten (≥ 3 Schichten).

Zudem wurden Plaques, die nicht punktuell erschienen, sondern zirkulär, dreiviertelzirkulär, halbzirkulär oder viertelzirkulär der Gefäßwand auflagen, separat gezählt und anhand desselben Schemas unterteilt. Dies ermöglichte die Unterscheidung zwischen punktuellen, alleinstehenden Plaques und flächigen Plaques.

3.3 Statistische Analyse

Für die Datensammlung und statistische Auswertung wurde IBM SPSS Statistics Version 25 und Version 28 verwendet. Das Signifikanzniveau wurde für alle statistischen Berechnungen auf $p=0,05$ festgelegt. Zur Überprüfung der statistischen Signifikanz wurde der Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben mit dem Signifikanzniveau von 0,05 angewendet. Geprüft wurde, ob die Verteilung der Anzahl der Plaques in den untersuchten Arterien über die verschiedenen Kategorien identisch verteilt war. P war hier stets $>0,05$ und somit die Nullhypothese zutreffend. Zusätzlich wurde ein T-Test bei unabhängigen Stichproben für die Mittelwertgleichheit und ein Levene-Test der Varianzgleichheit mit einem Signifikanzniveau von $p=0,05$ durchgeführt.

Zur Überprüfung der Korrelation zwischen den erhobenen metrischen und nominal skalierten Daten wurde der Eta-Koeffizient berechnet mit einem Wert für das

Zusammenhangsmaß zwischen 0 (keine Korrelation) und 1 (große Korrelation). Mittels ANOVA wurde hier dann die Signifikanz ($p < 0,05$) des Zusammenhangsmaßes bestimmt. Zur besseren Überprüfung eines möglichen Zusammenhanges zwischen den Sklerosedaten und dem Auftreten der postoperativen Anastomoseninsuffizienz wurde eine multivariate Analyse (MANOVA) durchgeführt und mittels Wilks-Lambda Test die Zusammenhänge auf Signifikanz getestet.

Zur Darstellung von Korrelationen zwischen den nominalen Variablen wurden der Kontingenzkoeffizient, Phi- und Cramer-V- und Lambda-Test berechnet. Auch hier wurde mit Werten für das Zusammenhangsmaß zwischen 0 und 1 gerechnet.

Zur Überprüfung von Korrelationen zwischen zwei oder mehr als zwei metrischen Variablen (hier: Alter und Anzahl der Gefäßplaques) wurde der Pearson Korrelationskoeffizient berechnet, nachdem zuvor die Daten auf Normalverteilung graphisch und statistisch über eine explorative Datenanalyse überprüft wurden.

Mittels T-Test wurden die Mittelwerte zweier Untersuchungsgruppen (Insuffizienzgruppe, keine Insuffizienz) hinsichtlich einer metrischen Variable (z.B. Alter) verglichen.

Zum Vergleich der Überlebenszeiten zwischen Insuffizienzgruppe und Gruppe ohne Insuffizienz wurde eine Kaplan-Meier-Kurve erstellt und über den Log Rang Test überprüft, ob statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Überlebenszeiten bestehen.

Zum Vergleich der Mittelwerte der Überlebenszeiten der unterschiedlichen Tumorentitäten wurde eine ANOVA durchgeführt, da es sich hierbei um mehr als zwei zu vergleichende Gruppen handelte. Die Überlebenszeiten wurden dann anschließend ebenso mittels Log Rang Test statistisch geprüft und graphisch über Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

4 Ergebnisse

4.1 Studienpopulation

Zwischen 2016 und 2018 wurde bei 157 Patienten eine abdomino-thorakale Resektion mit Magenhochzug zur Therapie eines Ösophaguskarzinoms durchgeführt. Davon waren 130 Patienten (82,2 %) männlichen Geschlechts und 27 Patienten (17,2 %) waren weiblich. 48 Patienten (30,6 %) entwickelten postoperativ eine Anastomoseninsuffizienz, die bei 40 Patienten mittels endoluminaler Vakuum-Schwamm-Therapie (VAC) behandelt wurde.

Abhängigkeit der postoperativen Anastomoseninsuffizienz vom Geschlecht

		Insuffizienz ja/nein		Gesamt
		nein	ja	
Geschlecht	männlich	90	40	130
	weiblich	19	8	27
Gesamt		109	48	157

Tabelle 3: Abhängigkeit postoperative Anastomoseninsuffizienz vom Geschlecht

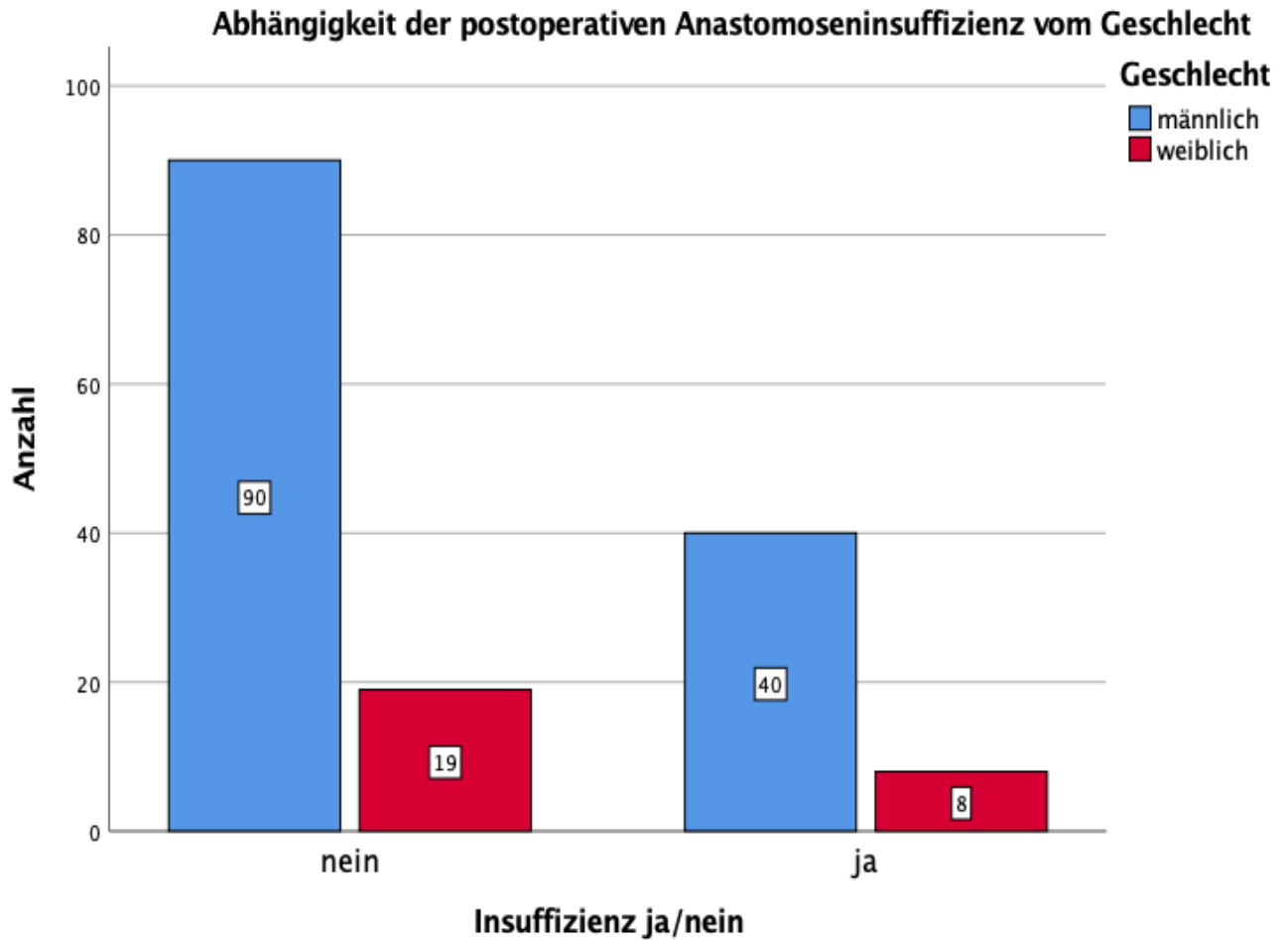


Abbildung 3: Abhängigkeit der postoperativen Anastomoseninsuffizienz vom Geschlecht

4.2 Patienten- und Behandlungsdaten

Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Operation im Durchschnitt 63,56 Jahre alt. Dabei waren die Patienten, die postoperativ eine Anastomoseninsuffizienz entwickelten, im Mittelwert 64,13 Jahre alt und somit knapp ein Jahr älter als die Patienten ohne postoperative Anastomoseninsuffizienz (Mittelwert = 63,31). Somit gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen der Insuffizienz-Gruppe und der Gruppe ohne postoperativ aufgetretene Anastomoseninsuffizienz hinsichtlich des Alters ($p > 0,05$).

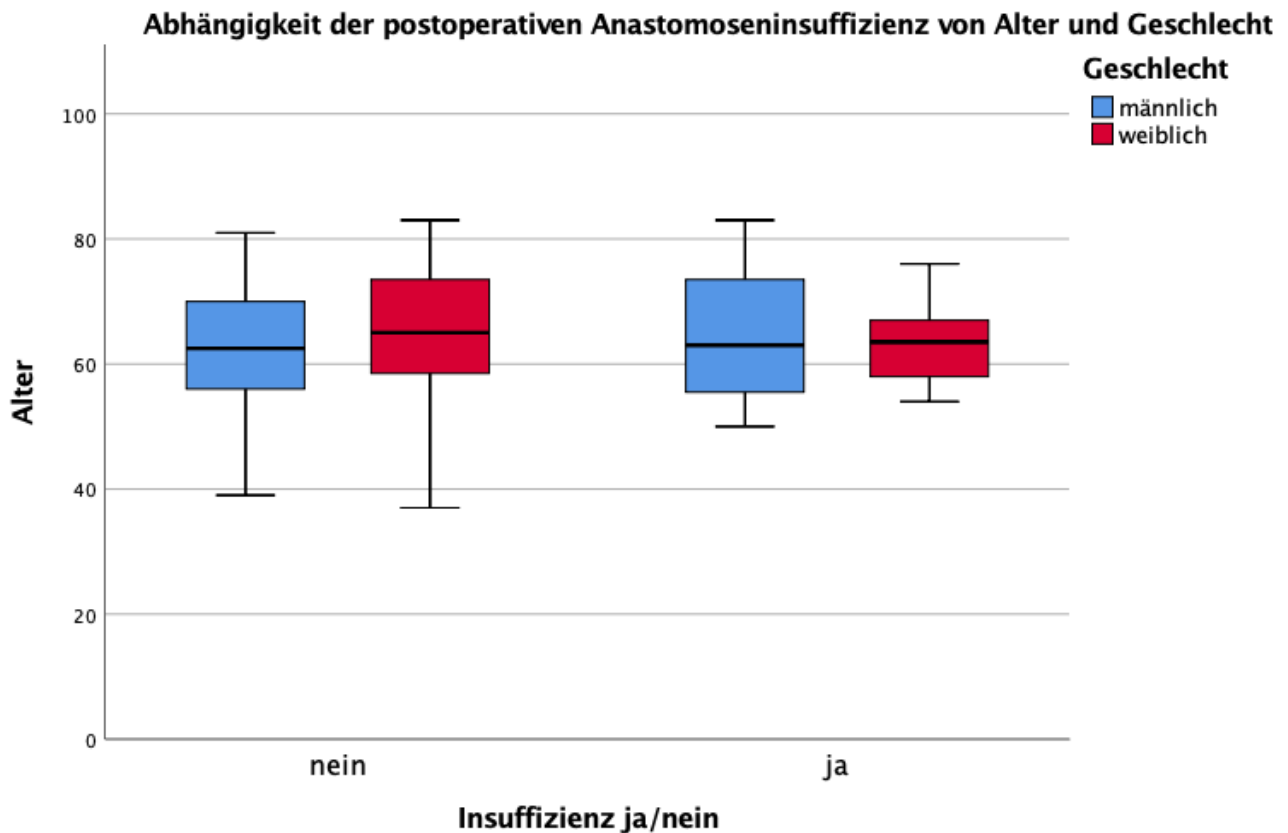


Abbildung 4: Abhängigkeit der postoperativen Anastomoseninsuffizienz von Alter u. Geschlecht

Die 30-Tage-Mortalität betrug 3,8 % (6 Patienten insgesamt). In der Gruppe der Patienten mit postoperativer Anastomoseninsuffizienz verstarben von 48 Patienten 2 innerhalb von 30 Tagen (4,2 %), in der Vergleichsgruppe der Patienten ohne postoperative Anastomoseninsuffizienz verstarben von 109 Patienten 4 innerhalb der 30 Tage. Die 30-Tage-Mortalität betrug hier also 3,7 %. Somit war diese in beiden Gruppen vergleichbar gering.

Verhältnis der 30-Tage-Mortalität zur postoperativen Anastomoseninsuffizienz

			30 Tage Mortalität		Gesamt
			nein	ja	
Insuffizienz ja/nein	nein	Anzahl	105	4	109
		% innerhalb von Insuffizienz ja/nein	96,3%	3,7%	100,0%
	ja	Anzahl	46	2	48
		% innerhalb von Insuffizienz ja/nein	95,8%	4,2%	100,0%
Gesamt	Anzahl		151	6	157
	% innerhalb von Insuffizienz ja/nein		96,2%	3,8%	100,0%

Tabelle 4: 30-Tage-Mortalität

Das Gesamtüberleben in Tagen angegeben betrug in der Gruppe mit postoperativer Anastomoseninsuffizienz im arithmetischen Mittel 570,69 Tage, in der Vergleichsgruppe ohne postoperative Anastomoseninsuffizienz betrug dieses 670,13 Tage und war damit um 100 Tage geringer. Auffällig ist, dass insbesondere im ersten postoperativen Jahr das Überleben in den beiden Gruppen deutlich zugunsten der Patienten ohne postoperative Anastomoseninsuffizienz ausfällt. Danach gleichen sich die Überlebenskurven wieder an. In der statistischen Berechnung ergab sich jedoch kein signifikanter Unterschied ($p=0,951$) hinsichtlich des Gesamtüberlebens in Tagen zwischen der Insuffizienzgruppe und der Gruppe ohne Insuffizienz.

Ein möglicher Grund für diese Beobachtung könnte z.B. der durch die notwendige Therapie der Insuffizienz längere Klinikaufenthalt mit erst späterer enteraler Ernährung oder aber auch der somit verzögerte Beginn der perioperativen Chemotherapie sein.

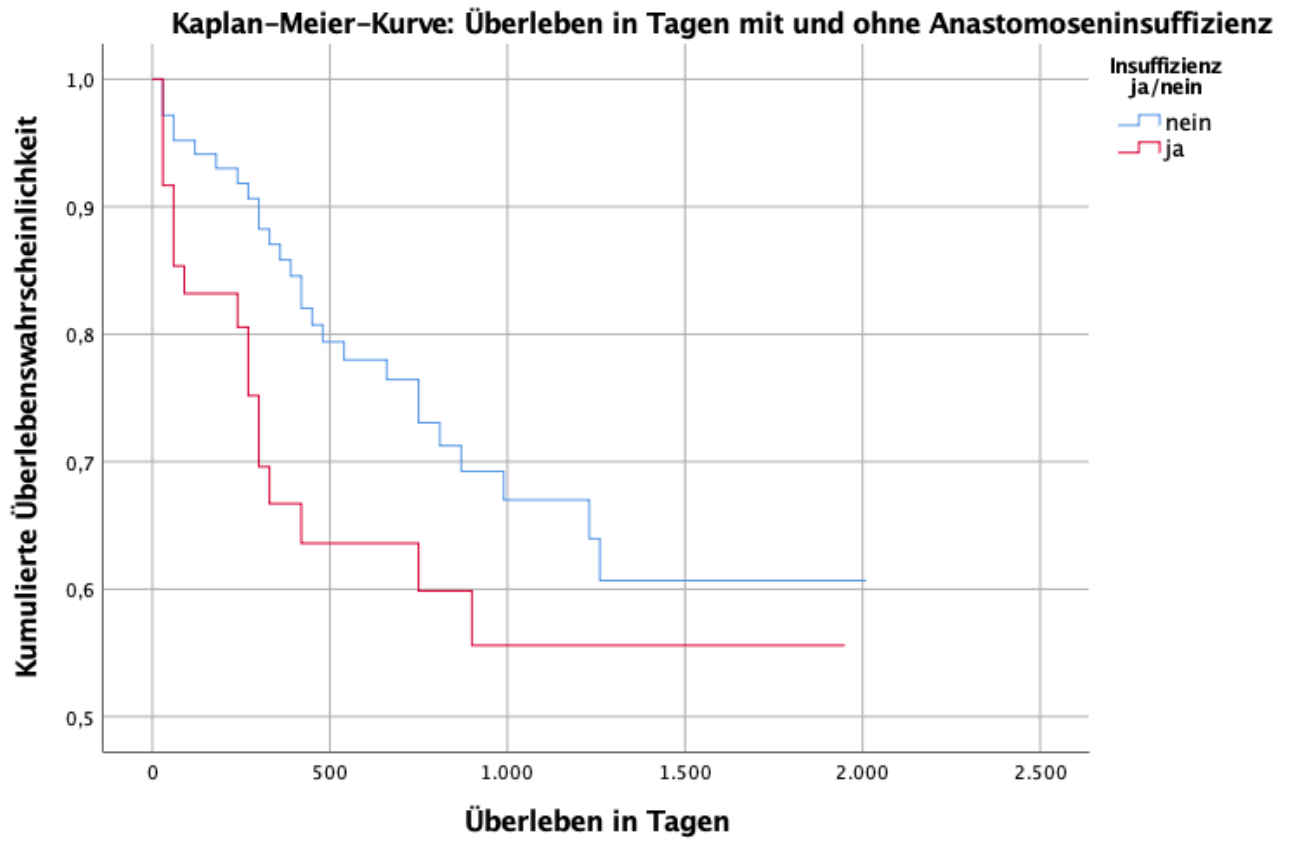


Abbildung 5: Gesamtüberleben mit und ohne Anastomoseninsuffizienz

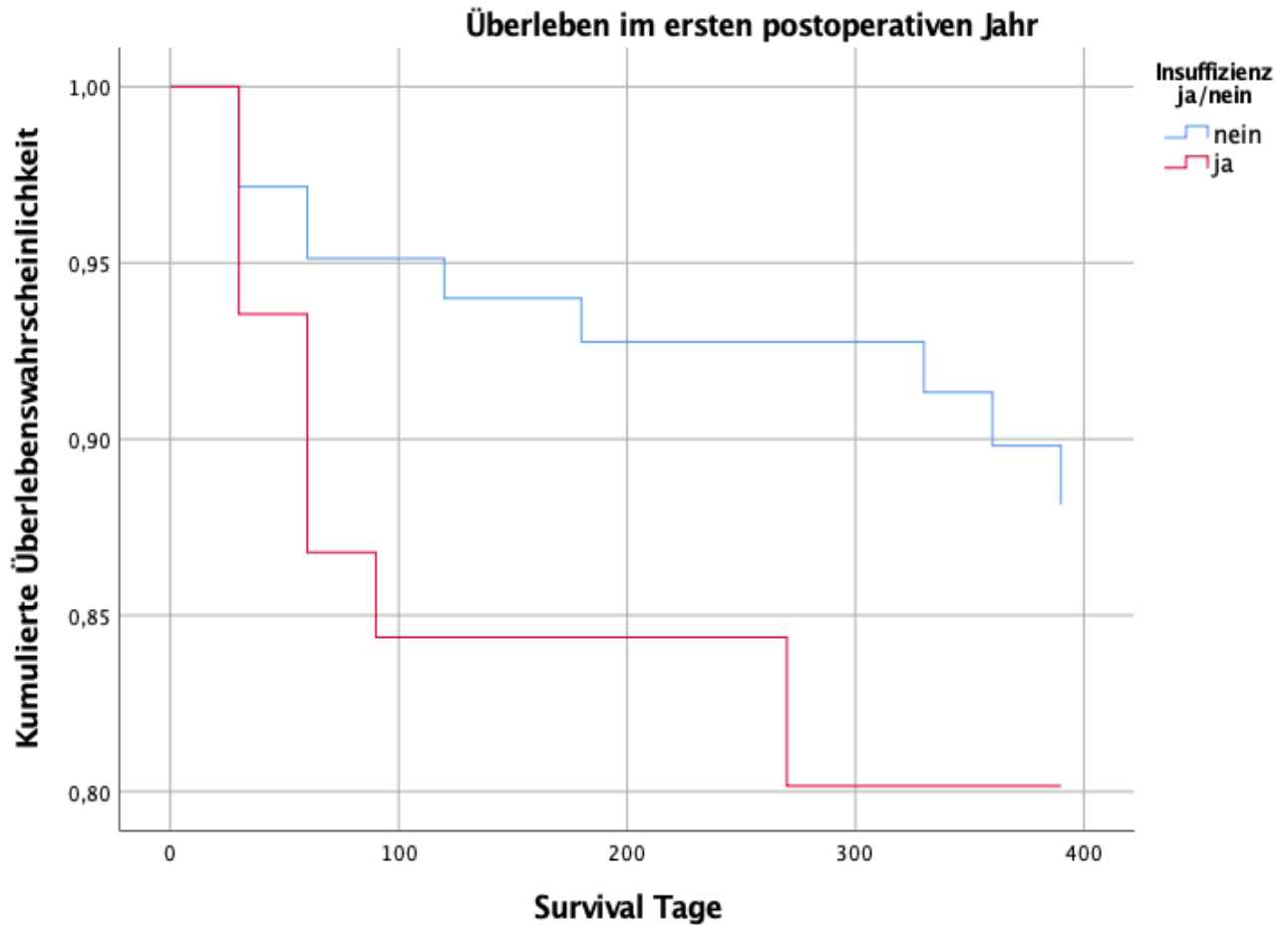


Abbildung 6: Überleben im ersten postoperativen Jahr

4.2.1 Abhängigkeit der postoperativen Anastomoseninsuffizienz von der Tumorentität

Von den 157 untersuchten Patienten litten 111 an einem Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs (AEG-Karzinom). Nach der Siewert-Klassifikation wiesen 72 Patienten (45,9% des Gesamtkollektivs) ein AEG1, 38 Patienten (24,2 % des Gesamtkollektivs) ein AEG2 und nur ein Patient (0,6% des Gesamtkollektivs) ein AEG3 auf. 46 Patienten und damit 29,3% hatten ein Plattenepithelkarzinom des Ösophagus (SCC).

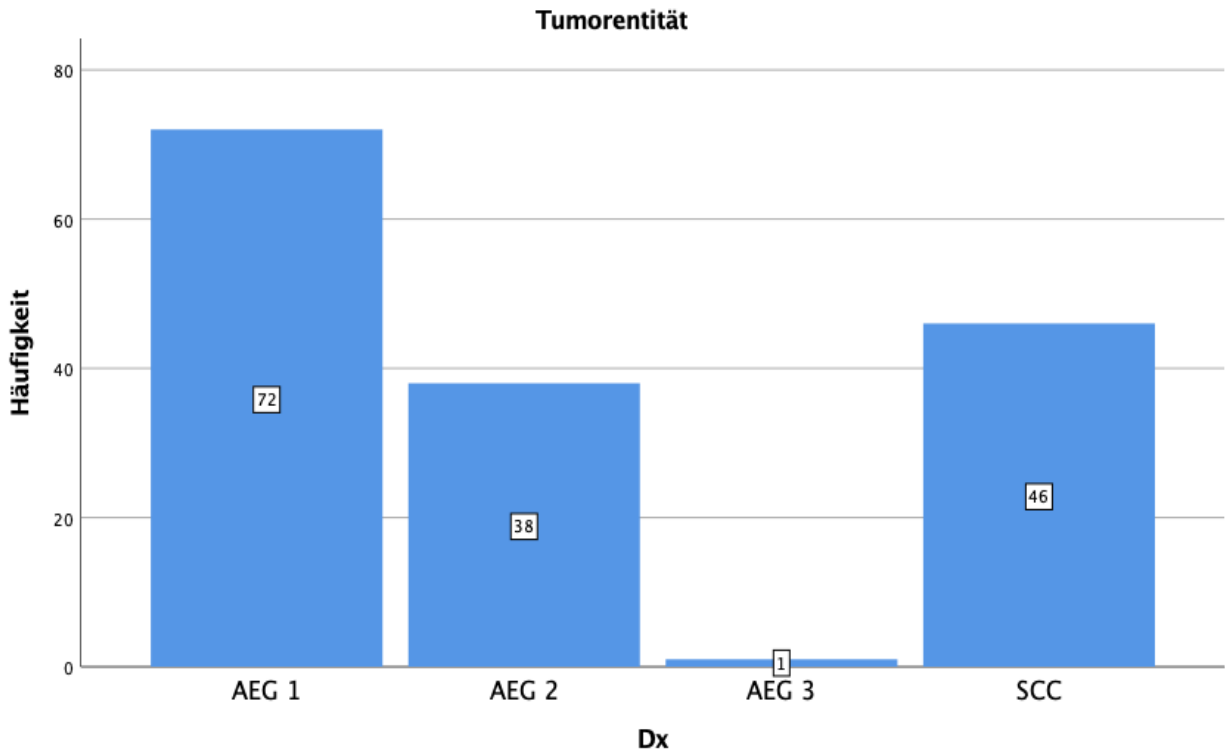


Abbildung 7: Tumorentitäten

Betrachtet man das Auftreten der postoperativen Anastomoseninsuffizienz separat für jede Tumorentität, so zeigt sich, dass es einen erkennbaren Unterschied zwischen den Patienten mit Adenokarzinom und den Patienten mit SCC gibt. Im Kollektiv der Patienten mit SCC entwickelten 39,13 % im Verlauf eine postoperative Anastomoseninsuffizienz. In der Gruppe der Patienten mit AEG1 waren es nur 25% und in der Gruppe mit AEG2 nur 28,95 %. Das Kollektiv mit AEG3 entwickelte in 100% der Fälle eine Anastomoseninsuffizienz. Dieser Wert ist jedoch nicht als aussagekräftig zu betrachten, da es sich hierbei nur um einen einzigen Patienten handelt und somit das untersuchte Patientenkollektiv zu klein ist. Die erkennbaren Unterschiede zwischen SCC und Adenokarzinom hinsichtlich des Auftretens der postoperativen Anastomoseninsuffizienz waren statistisch jedoch nicht signifikant. Der berechnete Wert für Lambda, Phi-Cramer-V und den Kontingenzkoeffizienten lag bei 0,178. Somit ist nur von einem schwachen, wenn auch erkennbaren Unterschied zwischen den einzelnen Tumorentitäten hinsichtlich des Auftretens der postoperativen Anastomoseninsuffizienz auszugehen.

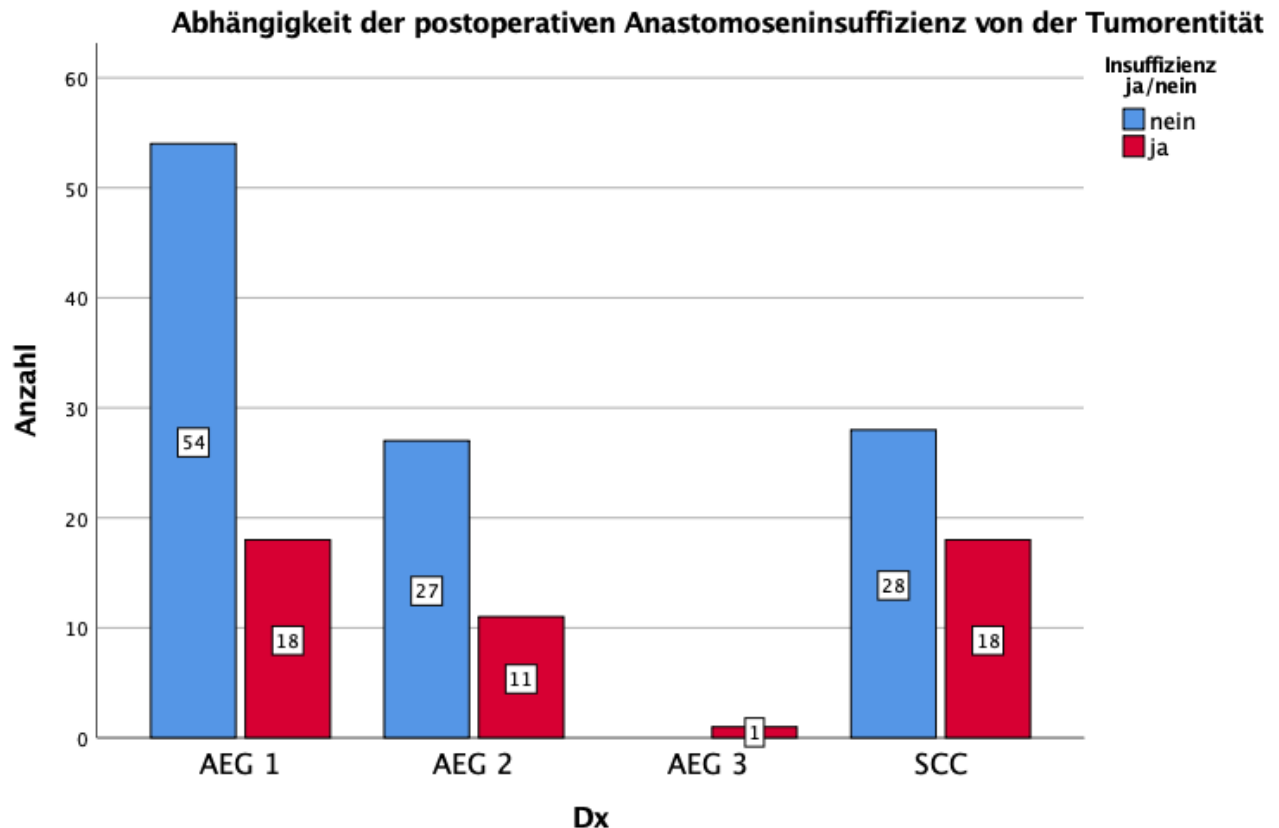


Abbildung 8: Abhängigkeit der postoperativen Anastomoseninsuffizienz von der Tumorentität

Auffällig ist zudem, dass sich das Gesamtüberleben in Tagen deutlich je nach Tumorentität unterscheidet. So zeigen das AEG 1 und AEG 2 mit einem mittleren Überleben von 651,38 Tagen bzw. 736,29 Tagen vergleichsweise hohe Werte. Die Patienten mit SCC hingegen hatten ein mittleres Überleben von nur 532,48 Tagen und lagen somit um 118 Tage bzw. sogar um 204 Tage niedriger. Das mittlere Überleben von Patienten mit AEG 3 betrug in dieser Studie 1065 Tage und war somit am höchsten. Da es sich hierbei aber nur um einen einzigen Patienten handelt, ist dem Ergebnis auch hier wieder nur eine sehr begrenzte Bedeutung zuzumessen.

Im Vergleich der Mittelwerte ergibt sich ein Eta-Koeffizient von 0,153 und eine Signifikanz von $p=0,306$, somit sind die erkennbaren Unterschiede des mittleren Überlebens der unterschiedlichen Tumorentitäten statistisch nicht signifikant, sie zeigen jedoch eine leichte Tendenz zu Ungunsten des SCC bezüglich des Gesamtüberlebens.

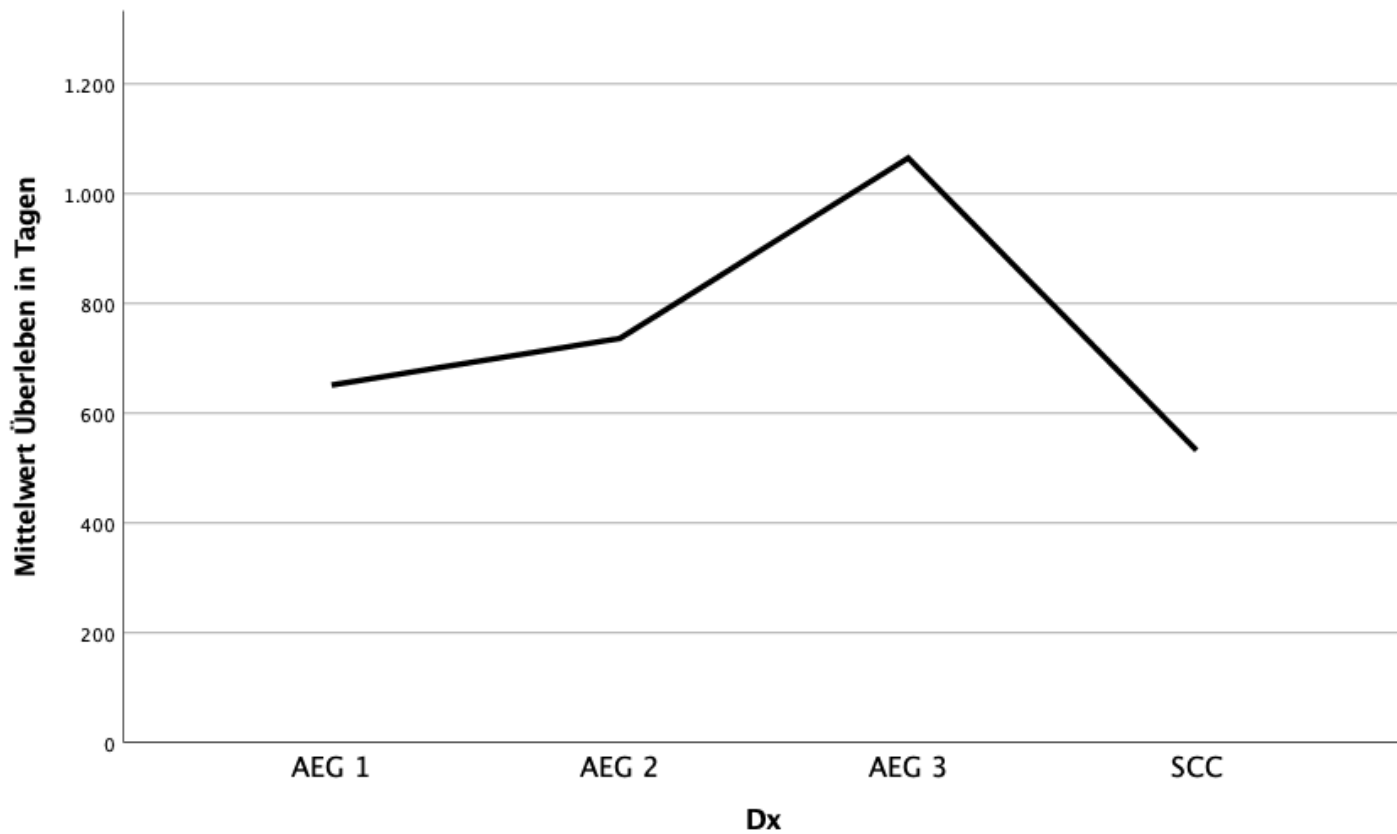


Abbildung 9: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Tumorentität

4.2.2 Therapie der postoperativen Anastomoseninsuffizienz

Von den 48 Patienten mit postoperativer Anastomoseninsuffizienz erhielten 46 Patienten einer Therapie ebendieser. 40 Patienten wurden mit endoluminaler Vakuum-Schwamm-Einlage (VAC) therapiert. In 2 Fällen wurde zusätzlich zum Verschluss der Nahtdehiszenz ein Clip endoskopisch eingesetzt. Bei 14 dieser Patienten war es zudem notwendig, das Anastomosengebiet mit einem endoskopisch eingesetzten Stent zu sichern. Weitere 4 Patienten erhielten aufgrund einer im Verlauf aufgetretenen Stenosierung der Anastomose eine endoskopische Bougierung und 2 Patienten einen Stent ohne begleitende VAC-Therapie.

Durch das Auftreten einer postoperativen Anastomoseninsuffizienz bzw. durch deren Behandlung verlängerte sich die Krankenhausliegedauer der Patienten. So betrug diese bei Patienten ohne Anastomoseninsuffizienz 20,3 Tage im arithmetischen Mittel, während sie bei Patienten mit postoperativer Anastomoseninsuffizienz 55,25 Tage betrug.

Die durchschnittliche Behandlungsdauer der VAC-Therapie lag dabei bei 22,14 Tagen. Erfolgreich, das heißt zur Ausheilung führend, war die Therapie bei 40 der insgesamt 48 Patienten mit postoperativer Anastomoseninsuffizienz (83,33%).

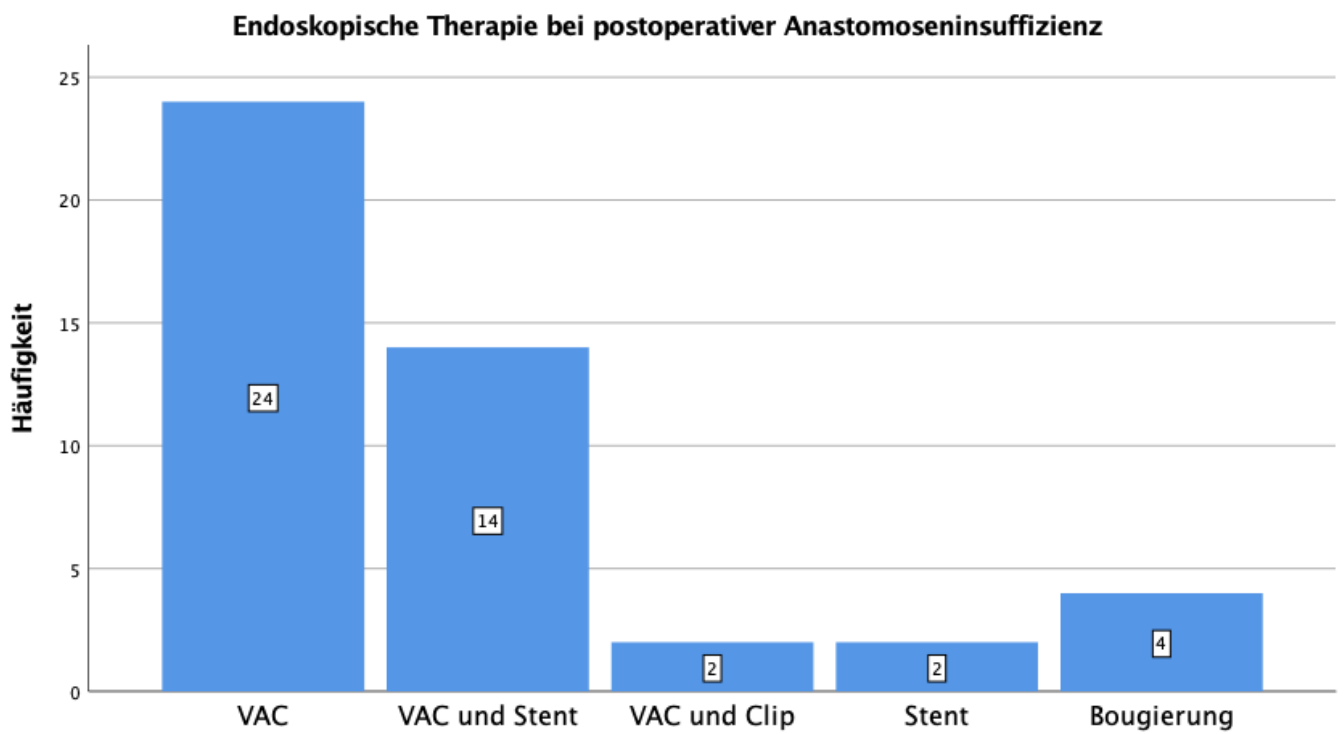


Abbildung 10: Endoskopische Therapie der postoperativen Anastomoseninsuffizienz

4.3 Evaluation der Gefäßsklerosierung

In der Auswertung der präoperativen CT-Bilder der Patienten hinsichtlich der Gefäßsklerosierung von Aorta, Truncus coeliacus und Arteria mesenterica superior zeigte sich, dass 146 Patienten (93 %) eine Plaquebildung in mindestens einem der untersuchten Gefäße aufwiesen. Lediglich 11 Patienten (7 %) zeigten keine Kalzifikationen.

Dabei hatten 146 Patienten (93 %) Plaques in der Aorta, 28 Patienten (17,83 %) Plaques im Truncus coeliacus und 29 Patienten (18,47 %) Plaques in der Arteria mesenterica superior.

Kalzifikationen gesamt

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
ja	146	93,0	93,0	93,0
nein	11	7,0	7,0	100,0
Gesamt	157	100,0	100,0	

Tabelle 5: Auftreten Gefäßplaques

Kalzifikation in der Aorta

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
ja	146	93,0	93,0	93,0
nein	11	7,0	7,0	100,0
Gesamt	157	100,0	100,0	

Tabelle 6: Kalzifikationen Aorta

Kalzifikationen im Truncus coeliacus

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
ja	28	17,8	17,8	17,8
nein	129	82,2	82,2	100,0
Gesamt	157	100,0	100,0	

Tabelle 7: Kalzifikationen Truncus coeliacus

Kalzifikationen in der A.mesenterica superior

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
ja	29	18,5	18,5	18,5
nein	128	81,5	81,5	100,0
Gesamt	157	100,0	100,0	

Tabelle 8: Kalzifikationen Arteria mesenterica superior

Dabei zeigte sich eine statistisch signifikante positive Korrelation zwischen dem Alter der Patienten und der Gesamtanzahl an Plaques in den untersuchten Arterien. Es ist also davon auszugehen, dass mit steigendem Alter auch die Anzahl an Gefäßkalzifikationen zunimmt.

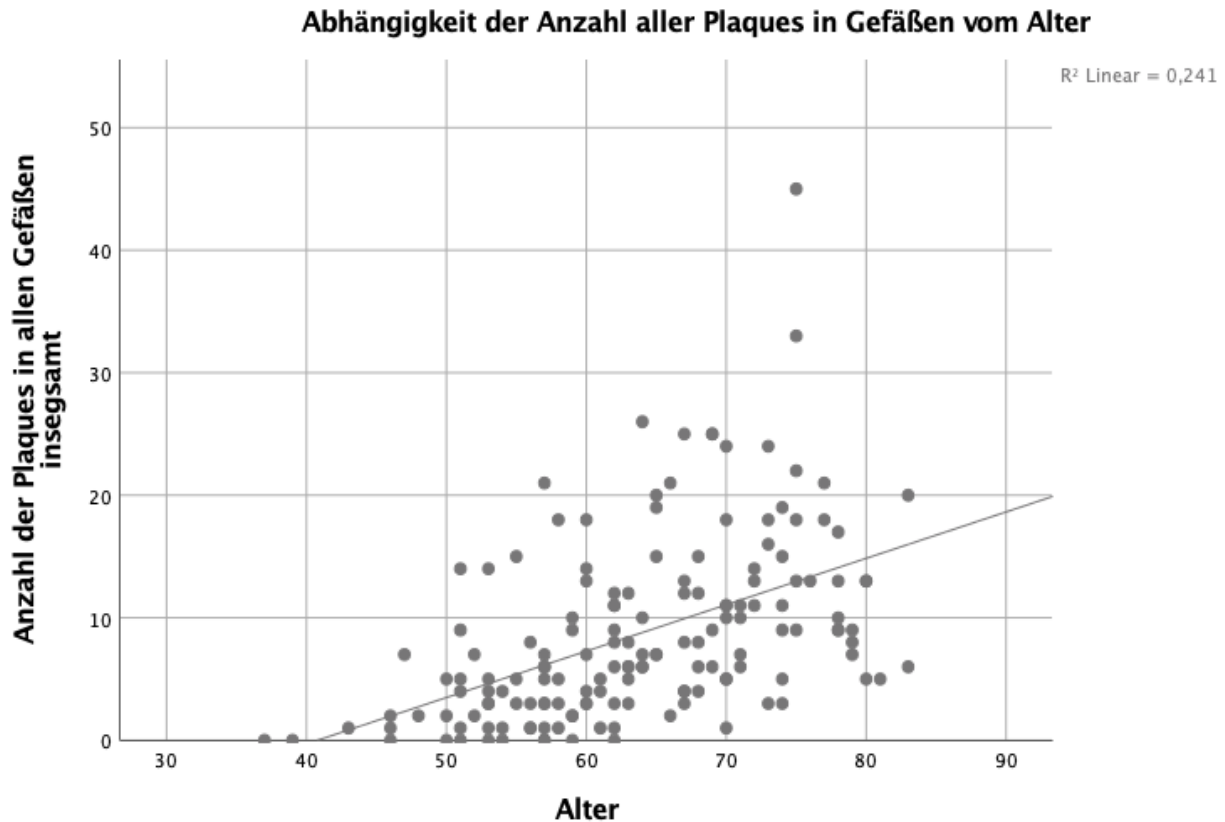


Abbildung 11: Zusammenhang Gefäßsklerosierung und Alter

Nicht oder nur sehr gering scheint hingegen das Auftreten der postoperativen Anastomoseninsuffizienz mit der reinen Gesamtanzahl an Gefäßplaques zu korrelieren. Hierbei wurde die Art der Kalzifikation (flächig und somit potentiell das Lumen einengend oder punktuell) sowie die Lokalisation (Aorta, Truncus coeliacus oder A. mesenterica superior) nicht beachtet. Es zeigte sich in der multivariaten Analyse der Sklerosedaten und dem Auftreten einer Insuffizienz kein statistisch signifikanter Zusammenhang.

Abhängigkeit der postoperativen Anastomoseninsuffizienz von der Gesamtanzahl der Plaques in allen untersuchten Gefäßen

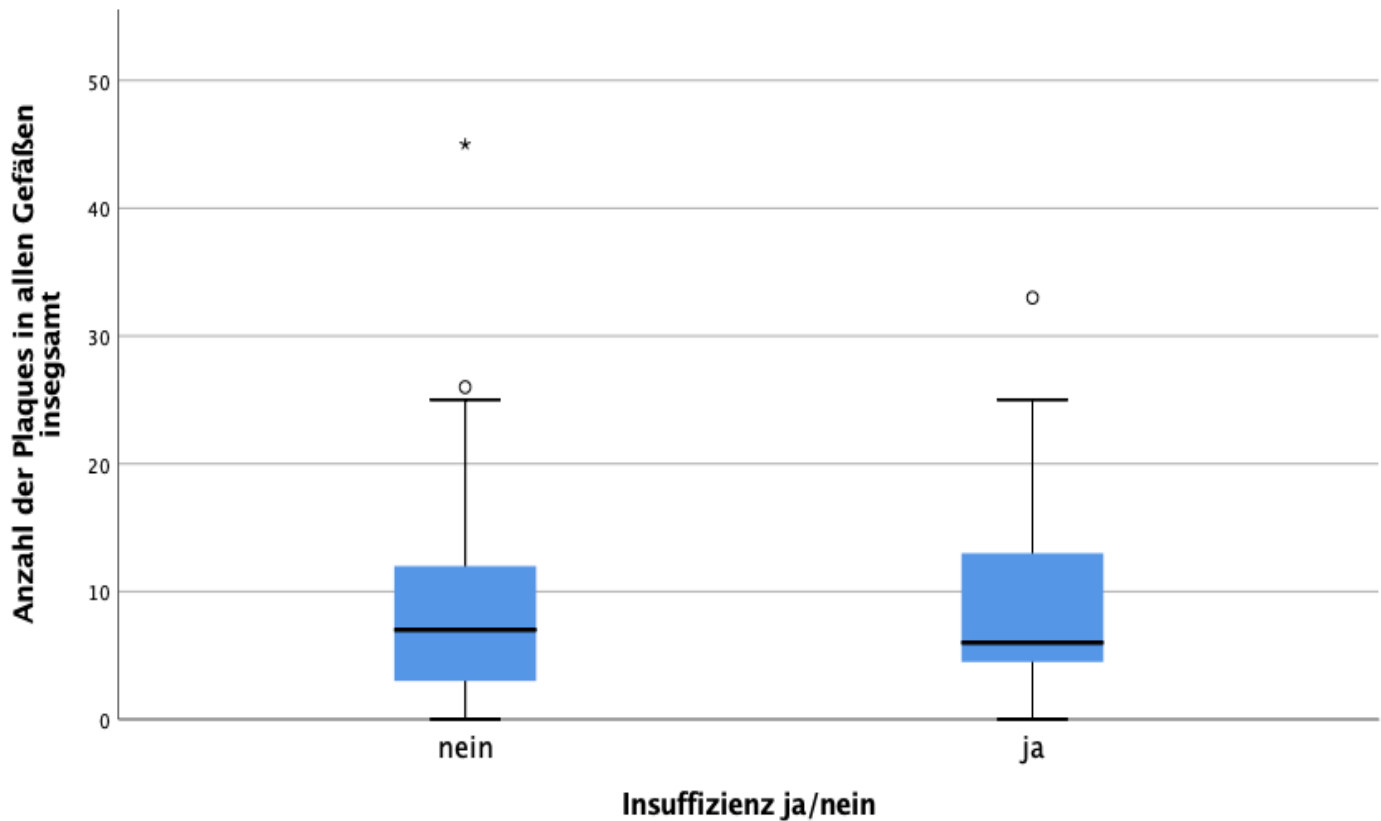


Abbildung 12: Gesamtzahl der Plaques

4.3.1 Punktuelle, das Lumen nicht einengende Kalzifikationen

Betrachtet man die Gesamtzahl der punktuellen, das Lumen nicht einengender Kalzifikationen, so zeigt sich, dass 144 von 157 Patienten eben diese Kalzifikationen aufweisen. 45 der 144 Patienten mit punktuellen Plaques entwickelten postoperativ eine Anastomoseninsuffizienz, während 99 Patienten dieser Gruppe trotz punktueller Gefäßplaques keine Insuffizienz entwickelten. Statistisch zeigte sich auch hier kein signifikanter Unterschied.

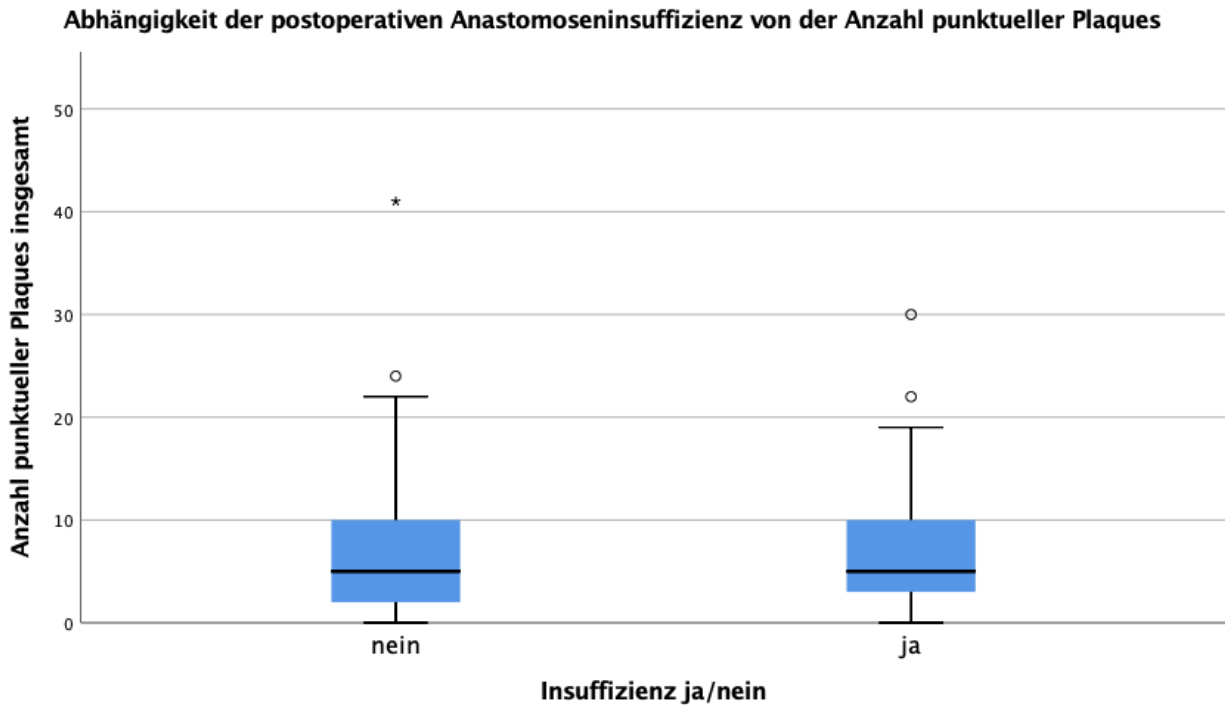


Abbildung 13: Punktuelle Plaques

4.3.2 Kalzifikationen in der Aorta

Von den 48 Patienten, die postoperativ eine Anastomoseninsuffizienz entwickelten, hatten 45 Patienten (93,75 %) Kalzifikationen in der Aorta. 109 Patienten entwickelten postoperativ keine Anastomoseninsuffizienz, trotzdem wiesen hier 101 Patienten (92,66 %) ebenfalls Kalzifikationen in der Aorta auf. Der Einfluss von Plaques in der Aorta auf die postoperative Entstehung einer Anastomoseninsuffizienz war hier also nicht signifikant ($p > 0,05$).

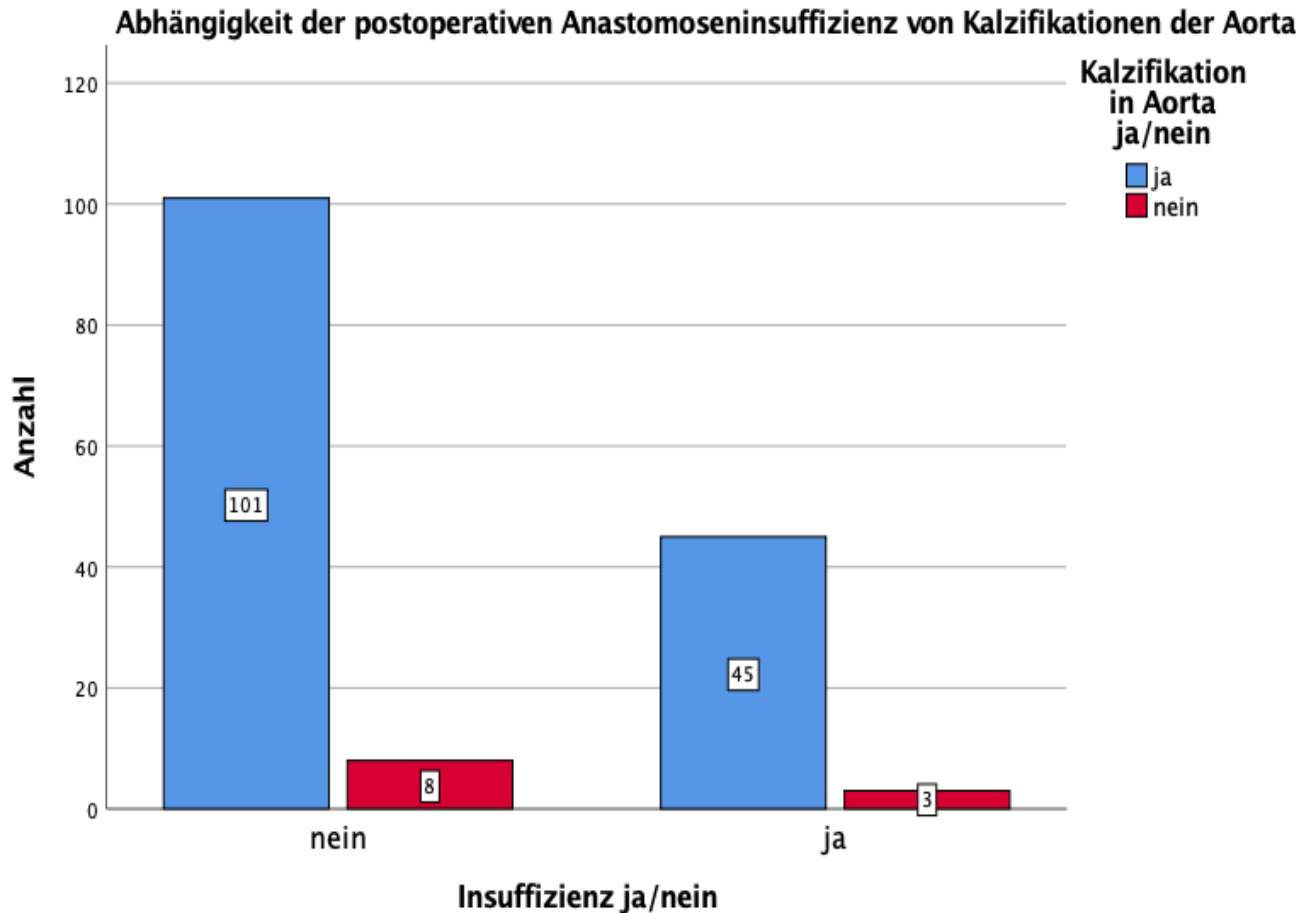


Abbildung 14: Kalzifikationen Aorta gesamt

Betrachtet man jeweils isoliert die Anzahl der Kalzifikationen der Aorta ascendens und der Aorta descendens zeigt sich auch hier, dass die Anzahl der Plaques in dem Gefäßabschnitt nicht signifikant mit dem späteren Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz korreliert. Dies gilt sowohl für kleinere punktförmige Plaques (Plaques, die über weniger als drei 10 mm CT-Schnitte reichen), als auch für größere flächigere Plaques (über mehr als drei 10 mm CT-Schnitte).

Abhängigkeit der postoperativen Anastomoseninsuffizienz von Plaques in der A.asc. über <3 Schichten

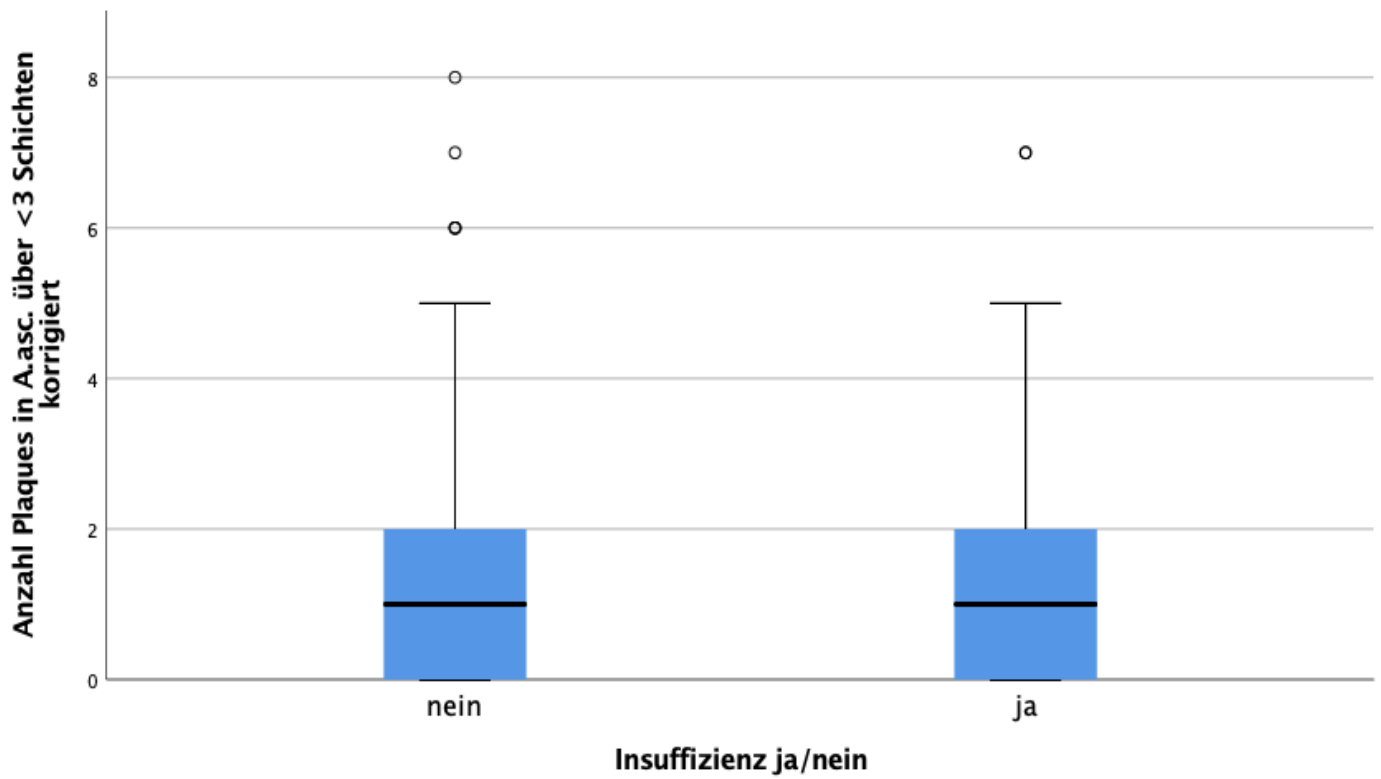


Abbildung 15: Plaques Aorta ascendens über <3 Schichten

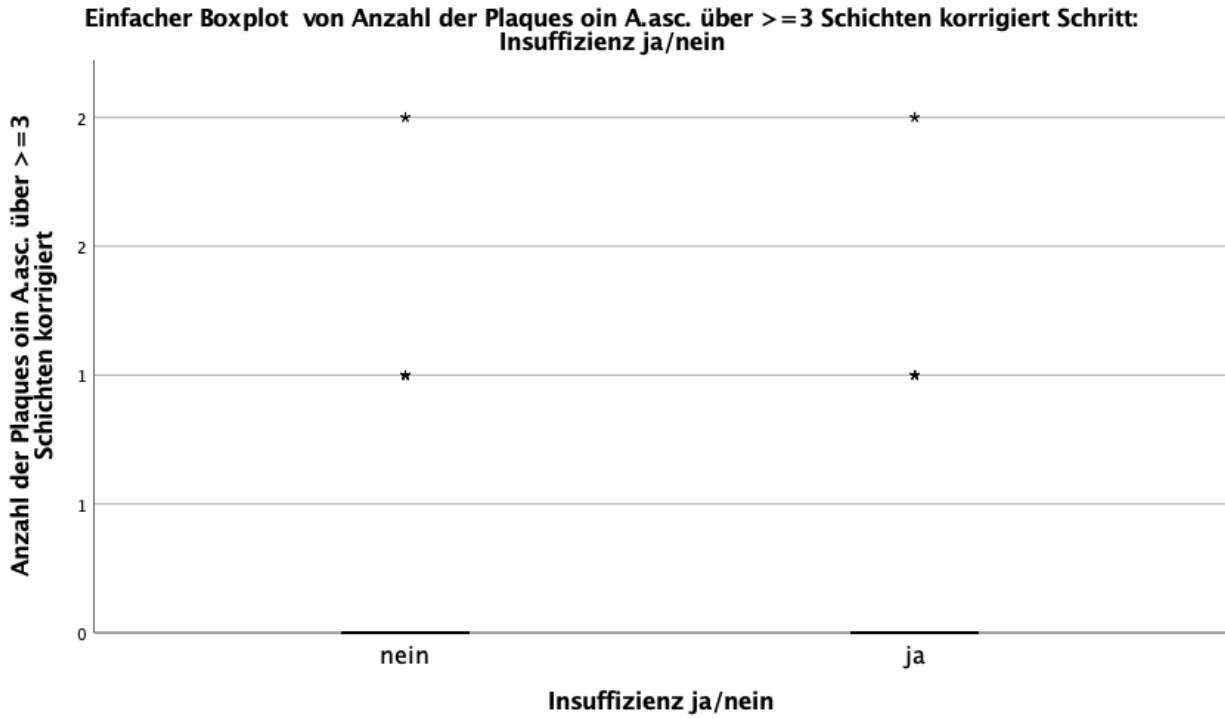


Abbildung 16: Plaques Aorta ascendens über ≥ 3 Schichten

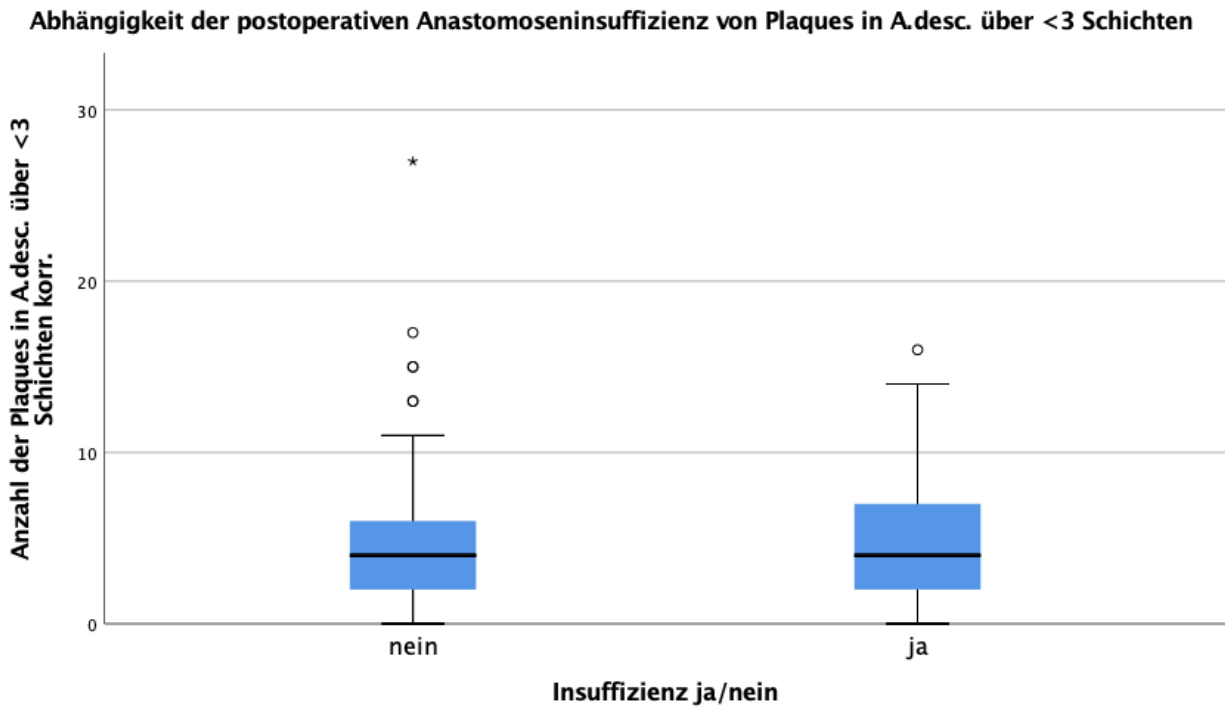


Abbildung 17: Plaques Aorta descendens < 3 Schichten

Abhängigkeit der postoperativen Anastomoseninsuffizienz von Plaques in A.des. über ≥ 3 Schichten

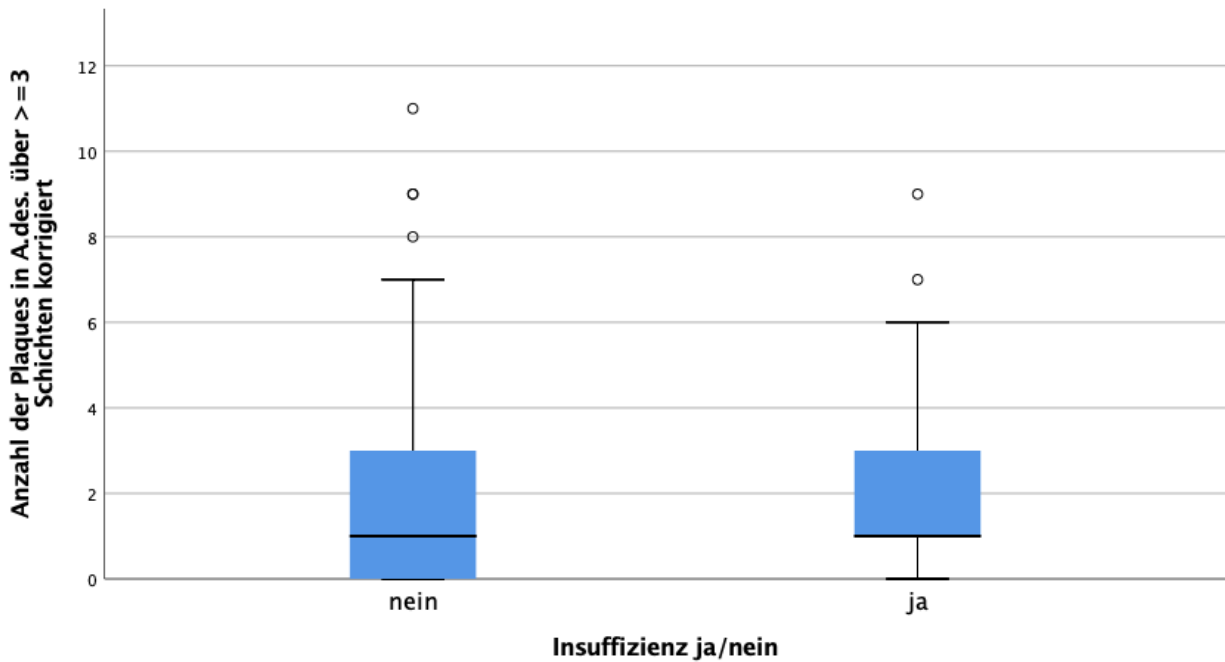


Abbildung 18: Plaques Aorta descendens ≥ 3 Schichten

4.3.3 Kalzifikationen im Truncus coeliacus

Sieben der 48 Patienten mit postoperativer Anastomoseninsuffizienz wiesen Plaques im Truncus coeliacus auf (14,58 %), in der Gruppe der nicht insuffizienten Patienten waren es 21 von 109 (19,26%). Auch hier zeigte sich keine Signifikanz ($p > 0,05$).

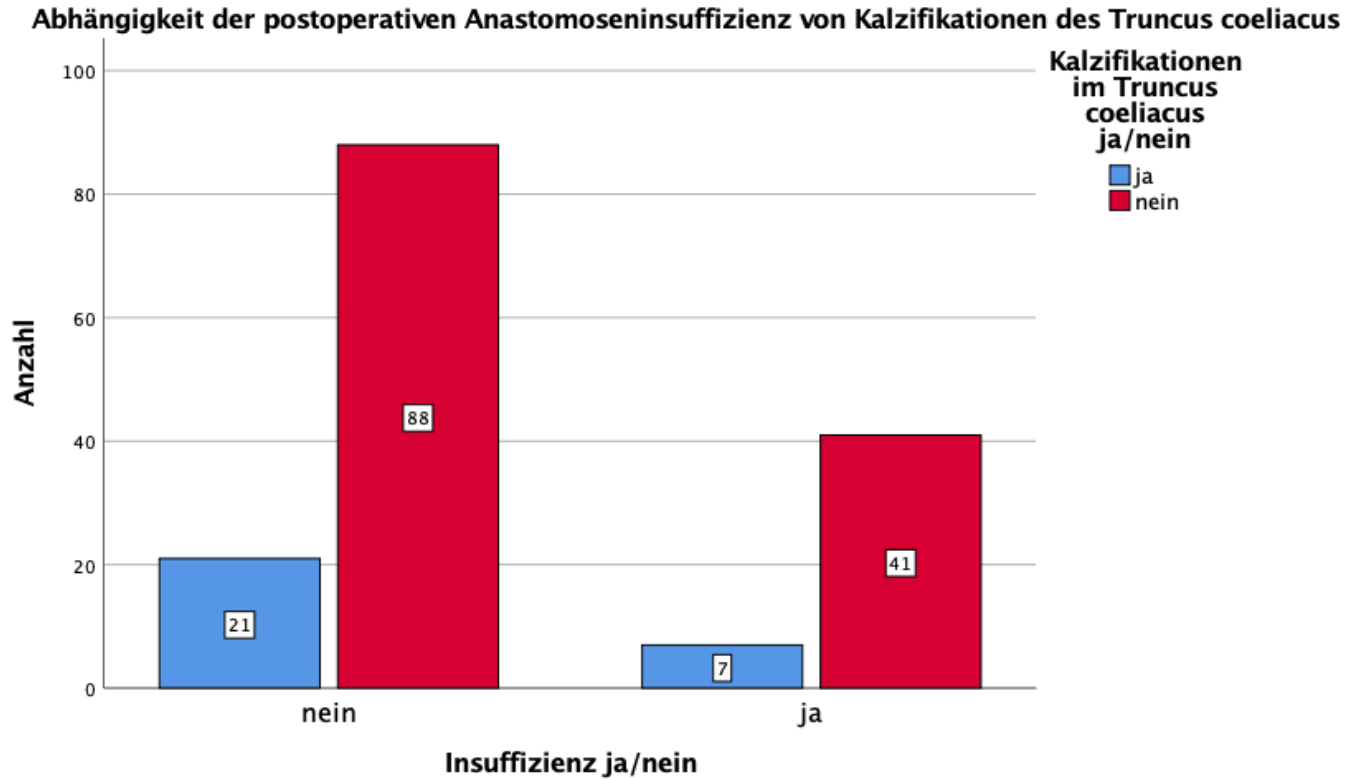


Abbildung 19: Kalzifikationen Truncus coeliacus

Betrachtete man die Plaques im Truncus coeliacus hinsichtlich der Größe (größere flächige Plaques über mehr als drei 10 mm CT-Schnitte und kleine, punktuelle Plaques über weniger als drei 10 mm CT-Schnitte), gab es auch hier keinen signifikanten Unterschied zwischen Insuffizienz-Gruppe und der Gruppe ohne Insuffizienz.

Kreuztabelle: Abhängigkeit der postoperativen Anastomoseninsuffizienz von Plaques im Truncus coeliacus über <3 Schichten

		Insuffizienz ja/nein		Gesamt
		nein	ja	
Anzahl der Plaques in TC über <3 Schichten	0	90	42	132
	1	15	4	19
	2	3	2	5
	3	1	0	1
Gesamt		109	48	157

Tabelle 9: Plaques Truncus coeliacus <3 Schichten

Kreuztabelle: Abhängigkeit der postoperativen Anastomoseninsuffizienz von Plaques im Truncus coeliacus über >=3

		Insuffizienz ja/nein		Gesamt
		nein	ja	
Anzahl der Plaques in TC über >=3 Schichten	0	108	47	155
	1	1	1	2
Gesamt		109	48	157

Tabelle 10: Plaques Truncus coeliacus >=3 Schichten

4.3.4 Kalzifikationen in der Arteria mesenterica superior

Auch die Auswertung der Kalzifikationen in der Arteria mesenterica superior zeigt, dass eine hohe Anzahl an Plaques im betrachteten Gefäß nicht signifikant mit dem Auftreten einer postoperativen Anastomoseninsuffizienz korreliert. Ebenso wie bei der Aorta und dem Truncus coeliacus war es hier unerheblich, ob die Plaques eher klein und punktuell (hier über weniger als drei 10 mm CT-Schnitte) oder groß und eher flächig (über mehr als drei 10 mm CT-Schnitte) waren.

Kreuztabelle: Abhängigkeit der postoperativen Anastomoseninsuffizienz von Plaques in der SMA über <3 Schichten

Anzahl

		Insuffizienz ja/nein		Gesamt
		nein	ja	
Anzahl der Plaques in SMA über <3 Schichten	0	91	39	130
	1	15	9	24
	2	1	0	1
	3	1	0	1
	4	1	0	1
Gesamt		109	48	157

Tabelle 11: Plaques Arteria mesenterica superior <3 Schichten

Kreuztabelle: Abhängigkeit der postoperativen Anastomoseninsuffizienz von Plaques in der SMA über >=3 Schichten

Anzahl

		Insuffizienz ja/nein		Gesamt
		nein	ja	
Anzahl der Plaques in SMA über >=3 Schichten	0	106	48	154
	1	2	0	2
	2	1	0	1
Gesamt		109	48	157

Tabelle 12: Plaques Arteria mesenterica superior >=3 Schichten

4.3.5 Lumeneinengung der Gefäße durch Kalzifikationen

Des Weiteren wurde untersucht, ob Plaques, die ein Gefäßlumen viertel-, halb-, dreiviertel-, oder zirkulär umschließen, mit dem Auftreten der postoperativen Anastomoseninsuffizienz positiv zusammenhängen. Hierbei wurde angenommen, dass

diese Art von Plaques das Gefäßlumen einengen und somit zu einem reduzierten Blutfluss im Anastomosengebiet führen.

Diese Art der Plaques trat im untersuchten Patientenkollektiv fast ausschließlich in der Aorta auf bzw. war auf den 10 mm CT-Schnitten erkennbar. Lediglich zwei Patienten wiesen diese auch im Truncus coeliacus auf.

Insgesamt hatten nur 57 Patienten und damit 36,3% keine flächigen Plaques in den untersuchten Arterien. Dabei zeigte sich keine statistisch relevante Korrelation zwischen dem Auftreten der postoperativen Anastomoseninsuffizienz und der Gesamtanzahl an flächigen Plaques.

Auch die Korrelationsanalyse zwischen der Anzahl der unterschiedlichen Ausprägung der Plaques (viertel-, halb-, dreiviertel- und zirkulär) und einer später aufgetretenen postoperativen Anastomoseninsuffizienz zeigte keinen signifikanten Zusammenhang.

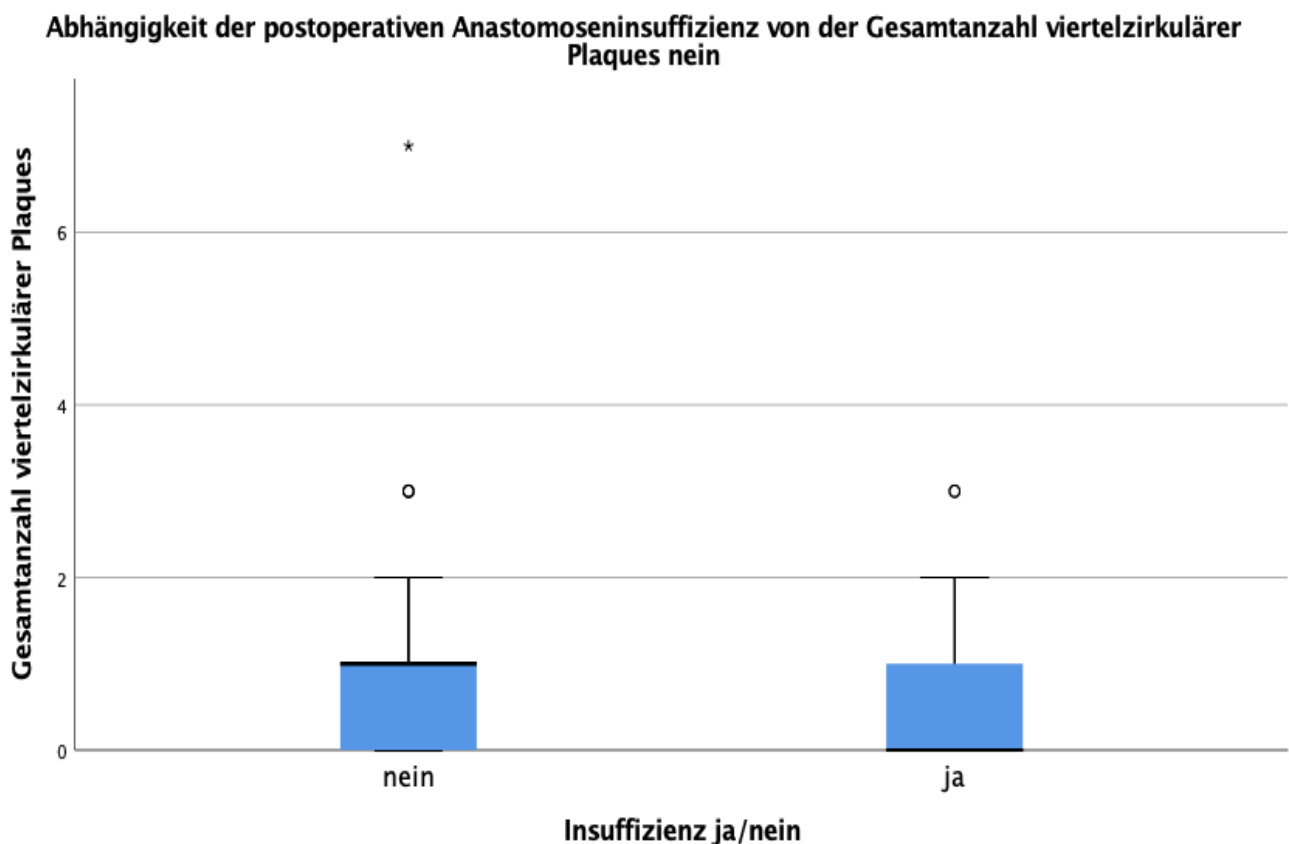


Abbildung 20: Viertelzirkuläre Plaques

Abhängigkeit der postoperativen Anastomoseninsuffizienz von der Gesamtanzahl halbzyklärer Plaques

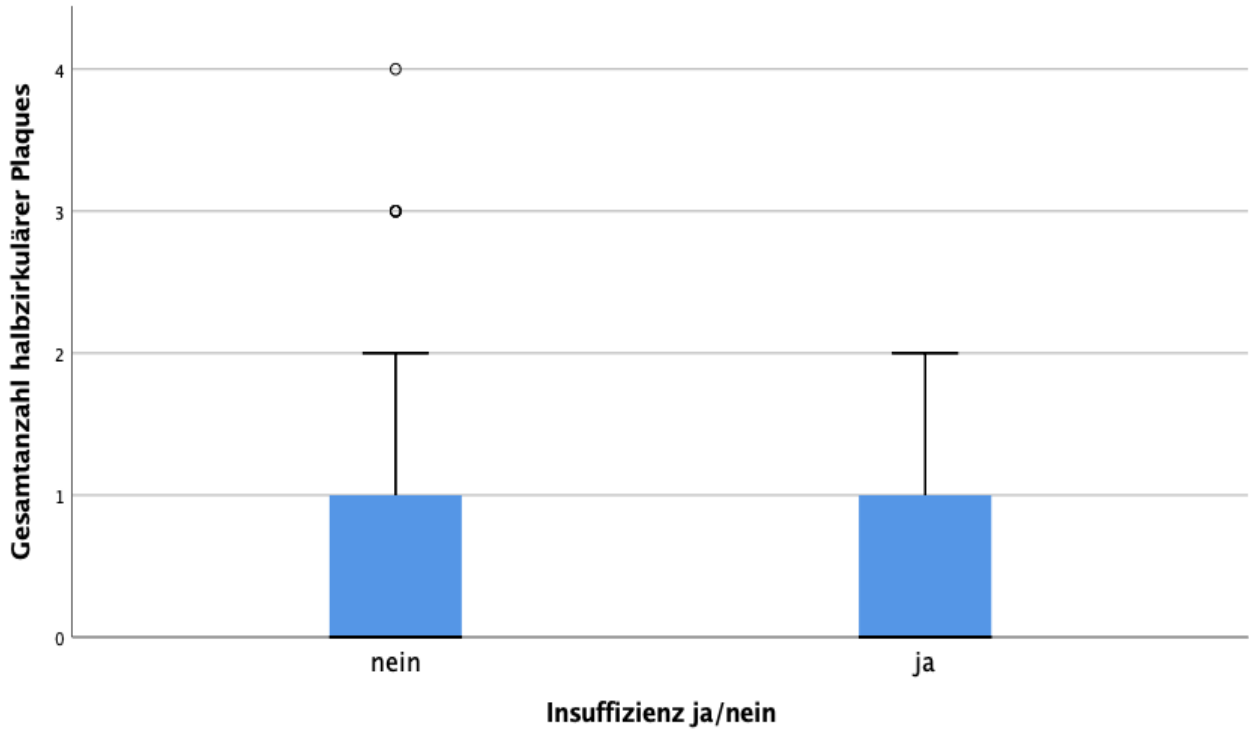


Abbildung 21: Halbzykläre Plaques

Abhängigkeit der postoperativen Anastomoseninsuffizienz von der Gesamtanzahl 3/4-zirkulärer Plaques

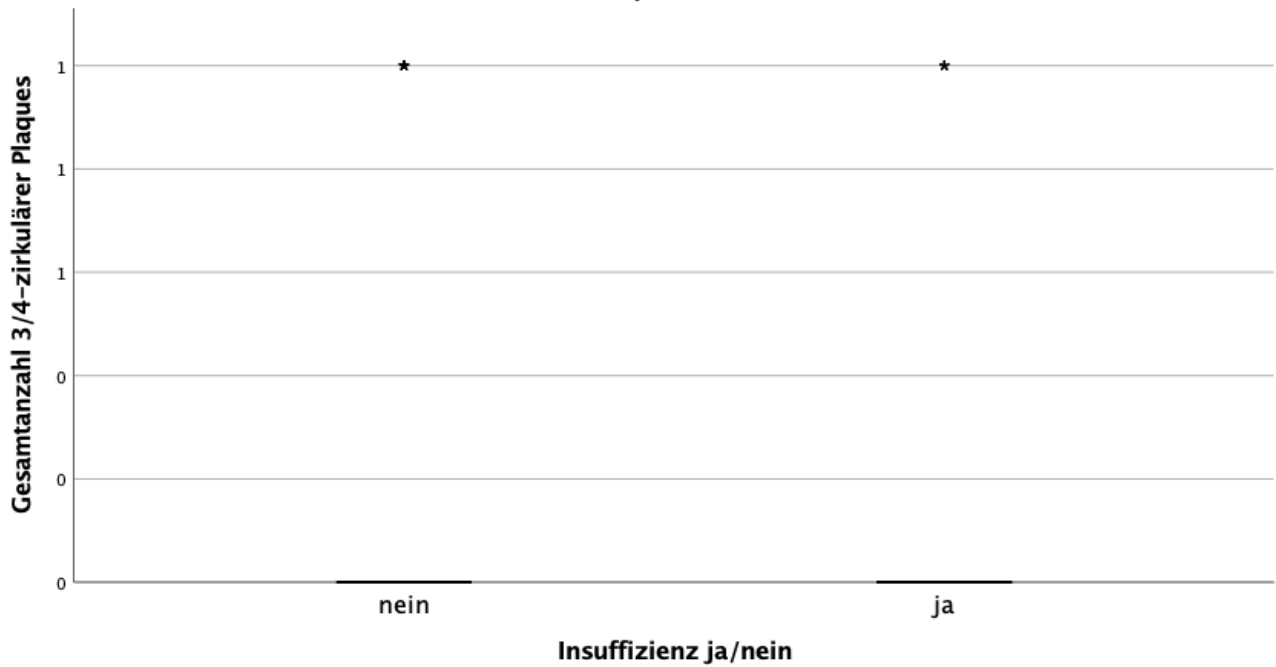


Abbildung 22: Dreiviertelzykläre Plaques

Abhängigkeit der postoperativen Anastomoseninsuffizienz von der Gesamtanzahl zirkulärer Plaques

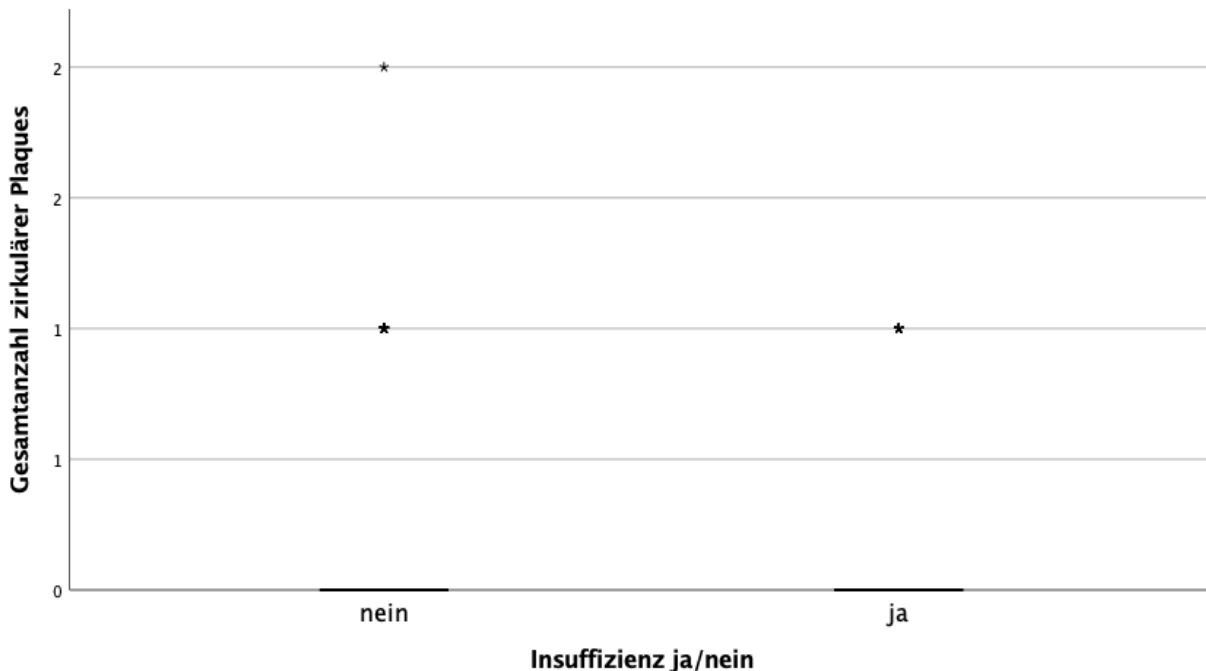


Abbildung 23: Zirkuläre Plaques

4.3.6 Einfluss der Gefäßsklerosierung auf die Therapie der Anastomoseninsuffizienz

Patienten, die aufgrund einer postoperativ aufgetretenen Anastomoseninsuffizienz eine Therapie erhielten, waren durchschnittliche länger hospitalisiert als Patienten ohne postoperative Komplikationen.

Der Sklerosierungsgrad der betrachteten Gefäße zeigte sich dabei nicht als signifikanter Einflussfaktor.

Ebenso gab es keinen Zusammenhang zwischen einer langen Dauer der durchgeführten VAC-Therapie und einer hohen Anzahl an Gefäßplaques in Aorta, Truncus coeliacus und Arteria mesenterica superior.

Auch die Anzahl an flächigen, das Gefäßlumen verschmälernden Plaques hatte keinen Einfluss.

5 Diskussion

5.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

Mit der Studie zur Evaluation der Gefäßsklerosierung nach abdomino-thorakaler Resektion bei Ösophaguskarzinom wurde in einem retrospektiven Ansatz der Einfluss von Gefäßplaques auf die Entwicklung einer postoperativen Anastomoseninsuffizienz untersucht.

Insgesamt liegen aus dieser Untersuchung nun Daten von 157 konsekutiven Patienten aus den Jahren 2016 bis 2018 aus dem Klinikum Rechts der Isar in München vor.

Ausgewertet wurden präoperative native CT-Bilder der Patienten hinsichtlich der Anzahl und Ausdehnung von Gefäßkalzifikationen in Aorta ascendens und descendens, Truncus coeliacus sowie Arteria mesenterica superior. Diese Ergebnisse wurden anschließend in Bezug gesetzt zum Auftreten der postoperativen Anastomoseninsuffizienz. Hier zeigte sich, dass es keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Gefäßsklerosierung und dem Auftreten einer postoperativen Anastomoseninsuffizienz gibt.

Begründet werden könnte dies durch den Umstand, dass das Auftreten der postoperativen Anastomoseninsuffizienz nicht nur abhängig ist von der arteriellen Versorgung des Magenschlauches, sondern auch von anderen Faktoren wie z.B. einer bereits durchgeführten neoadjuvanten Therapie oder Vorerkrankungen der Patienten, die in dieser Studie nicht erfasst wurden.

Des Weiteren wurde die Abhängigkeit des Behandlungserfolgs der postoperativen Anastomoseninsuffizienz mittels endoluminaler Vakuum-Schwamm-Therapie bzw. ggf. Clipping oder Stenting des Anastomosenbereichs vom Sklerosierungsgrad der Gefäße untersucht. Auch hier wurde deutlich, dass weder die Behandlungsdauer noch eine erfolgreiche Therapie mit dem Ergebnis der vollständigen Ausheilung der Nahtdehiszenz der Anastomose mit einer starken Gefäßsklerosierung des Patienten korreliert.

5.2 Diskussion der Methoden

In die Studie eingeschlossen wurden ausschließlich konsekutive Patienten aus den Jahren 2016 bis 2018, die im Klinikum Rechts der Isar in München eine abdominothorakale Resektion aufgrund einer malignen Grunderkrankung des Ösophagus erhielten. So sollten Unterschiede der Therapie aufgrund z.B. klinikinterner Standards vermieden werden. Ebenso von der Analyse ausgeschlossen wurden Patienten mit anderen, nicht malignen Erkrankungen des Ösophagus, die eine abdominothorakale Resektion notwendig machten. So sollten Verzerrungen hinsichtlich des Auftretens der postoperativen Anastomoseninsuffizienz aufgrund der nicht malignen und so vermutlich klinisch besseren Ausgangslage der Patienten vermieden werden.

82,8% der Patienten waren männlichen Geschlechts und 17,2% waren weiblich. Dies entspricht der in der Literatur beschriebenen Geschlechterverteilung des Ösophaguskarzinoms, wonach Männer vier- bis fünfmal häufiger erkranken als Frauen. (23, 47, 52)

Die Insuffizienzrate der behandelten Patienten in dieser Studie lag bei 30,6%. In der Literatur ist dieser Wert mit 0-30% angegeben. (40, 44) So kann das hier untersuchte Patientenkollektiv als repräsentativ angesehen werden.

Die Evaluation der Gefäßsklerosierung der Patienten erfolgte durch Auswertung nativer CT-Bilder. Um eine möglichst große Vergleichbarkeit zu erreichen, wurden hier nur präoperative Aufnahmen in axialer Darstellung in 10 mm Schnitten verwendet. Die Anzahl und flächige Ausdehnung der Gefäßplaques wurden dabei visuell erhoben. Um hier eine möglichst genaue Erfassung der Daten zu erreichen, wurden die Ergebnisse anschließend durch Auswertung der sagittalen Bilder desselben CTs überprüft.

Eine mögliche Fehlerquelle ergab sich dadurch, dass 60 CT-Bilder nur in feineren Schichten vorlagen. Diese mussten im Anschluss rechnerisch an die Ergebnisse der 10 mm CT-Bilder angeglichen werden.

Zudem zeigte sich, dass 10 mm-Schnitte eine zu geringe Auflösung haben bzw. nicht fein genug sind, um Gefäßplaques im gesamten Verlauf der Arteria mesenterica superior zu verfolgen. Somit ist es möglich, dass der Einfluss von Gefäßverkalkungen im Stromgebiet der Arteria mesenterica superior auf das Auftreten einer postoperativen Anastomoseninsuffizienz in dieser Studie unterschätzt wurde.

5.3 Diskussion der Ergebnisse

5.3.1 Einfluss des Alters auf die postoperative Anastomoseninsuffizienz

In der Studie zeigte sich, dass mit steigendem Alter auch die Gesamtanzahl an Gefäßplaques in den untersuchten Arterien zunimmt. Dies zeigen auch andere multizentrische Studien, die die Entstehung von Atherosklerose untersuchten. (45, 46) Im höheren Lebensalter ist also von einem schlechteren Gefäßstatus und somit auch von einer möglicherweise schlechteren Durchblutung des Anastomosengebietes und folglich schlechterer Abheilung im Vergleich zu jüngeren Menschen auszugehen. In der statistischen Auswertung zeigt sich jedoch, dass ein höheres Lebensalter zwar positiv mit einer höheren Rate an Anastomoseninsuffizienzen korreliert, jedoch statistisch nicht signifikant ist. Dies konnte ebenso Alibakhshi et al. 2009 mit einer Studie mit 480 Patienten aus den Jahren 2000 bis 2006 zeigen. Dort war die Rate an postoperativen Anastomoseninsuffizienzen zwischen der Gruppe jüngerer Patienten (<70 Jahre) und der Gruppe älterer Patienten (>70 Jahre) annähernd gleich hoch. (48) Erklärbar wäre dies durch den Umstand, dass Gefäßkalzifikationen nicht zu einem höheren Risiko für eine postoperative Anastomoseninsuffizienz beitragen oder aber, dass es andere Risikofaktoren mit deutlich größerem Einfluss gibt. Somit stellt das Alter allein betrachtet keinen Risikofaktor für die Entwicklung der postoperativen Anastomoseninsuffizienz dar und ist damit auch kein Ausschlusskriterium für die operative Behandlung.

5.3.2 Unterschiede im Überleben

Zwischen der Insuffizienzgruppe und der Gruppe ohne postoperative Anastomoseninsuffizienz zeigten sich nur sehr geringe Unterschiede hinsichtlich der 30 Tage Mortalität (Insuffizienz: 4,2%, keine Insuffizienz: 3,7%). Im Literaturvergleich lassen sich diese Daten bestätigen. So zeigten Schuchert et al. in einer retrospektiven Studie mit 235 Patienten aus den Jahren 2001 bis 2009, dass die postoperative Anastomoseninsuffizienz mit einer anschließend höheren Morbidität, aber keiner höheren Mortalität einhergeht. (49)

Auch in einer neueren Studie aus dem Jahr 2016 von Andreou et al. mit 471 Patienten wurde beobachtet, dass die postoperative Mortalität der Insuffizienzgruppe nicht signifikant höher war als die der Gruppe ohne Anastomoseninsuffizienz. (55)

Dem gegenüber steht, dass das Gesamtüberleben in Tagen bei der Insuffizienzgruppe mit im Median 570,69 Tagen knapp 100 Tage unter dem Wert der Gruppe ohne Anastomoseninsuffizienz (670,13 Tage) lag. Diese deutlichen Unterschiede im Gesamtüberleben der beiden untersuchten Gruppen bestätigt auch eine Studie von Kofoed et al. aus dem Jahr 2014 aus Dänemark mit 1296 Patienten zwischen 2003 und 2011 und widerspricht damit Schuchert et al. Hier zeigten sich ein 5-Jahres Überleben von 20% in der Gruppe der Patienten mit postoperativer Anastomoseninsuffizienz im Vergleich zu 35% der Gruppe ohne Insuffizienz. (50)

In der oben genannten Studie von Andreou et al. wird dies ebenfalls bestätigt. Hier wurde ein signifikant negativer Einfluss der postoperativen Anastomoseninsuffizienz auf das Gesamtüberleben beschrieben. (55)

Bemerkenswert war außerdem, dass sich die Kaplan Meier Kurven erst nach 365 Tagen postoperativ wieder annäherten. Die höhere Sterblichkeit der Insuffizienzgruppe liegt also vor allem im ersten postoperativen Jahr begründet und nicht in den ersten 30-Tagen postoperativ.

Die geringen Unterschiede der 30 Tage Mortalität im Gegensatz zum Gesamtüberleben könnten also für einen großen Therapieerfolg der angewandten endoluminalen Vakuum-Schwamm-Therapie sprechen. Dies zeigen auch andere Studien, so sprechen Loske et al. in Fallserien von 2010 und 2014 von durchschnittlichen Heilungsraten nach VAC-Therapie von 91,4% (10,15,26), Verstegen et al. sogar von 100%. (40)

Dies bestätigt auch diese Studie: Die Ausheilungsrate lag hier bei 83,33%.

Die erhöhte Mortalität der Insuffizienzgruppe im ersten postoperativen Jahr im Vergleich zum Kollektiv ohne Insuffizienz könnte erklärbar sein durch die erhöhte Rate an zusätzlich aufgetretenen Morbiditäten (49), die oftmals auch mit einer längeren Hospitalisierungsdauer einhergehen. Dieser Zeitraum der Behandlung könnte also als kritischer Bereich hinsichtlich der Mortalität angesehen werden und somit die erhöhte Sterblichkeit der Insuffizienzgruppe im ersten postoperativen Jahr erklären.

5.3.3 Tumorentitäten

Hinsichtlich des Auftretens der postoperativen Anastomoseninsuffizienz zeigten sich Unterschiede zwischen den einzelnen Tumorentitäten. Dabei steht das Plattenepithelkarzinom (SCC) den Adenokarzinomen des gastroösophagealen Übergangs (AEG) gegenüber. Auffällig in dieser Studie war, dass das SCC mit einer Insuffizienzrate von 39,13% deutlich über dem Wert aller Tumorentitäten gemeinsam von 30,6 % lag. AEG 1 und AEG 2 lagen mit Insuffizienzraten von 25% bzw. 28,95% knapp unterhalb des Durchschnitts. Der eine Patient mit AEG3 entwickelte ebenfalls eine Anastomoseninsuffizienz, hier lag die Rate also theoretisch bei 100%. Dieser Wert kann jedoch aufgrund der zu geringen Fallzahl als nicht valide angesehen werden.

Statistisch signifikant waren diese Ergebnisse nicht, jedoch ist eine Tendenz für den Zusammenhang zwischen dem Auftreten postoperativer Anastomoseninsuffizienz und dem Plattenepithelkarzinom erkennbar.

Dem widerspricht Lindner et al mit einer Studie aus dem Jahr 2014 mit 134 Patienten. Hier entwickelten 11% der Patienten mit SCC und 15% der Patienten mit AEG eine postoperative Anastomoseninsuffizienz. Jedoch war auch in dieser Studie der beobachtete Unterschied statistisch nicht signifikant. (51)

Nicht miteingezogen in die Analysen wurde eine mögliche neoadjuvante Therapie oder auch ein vielleicht weniger radikales Operationsvorgehen, sodass diese Daten nur mit Einschränkungen miteinander zu vergleichen sind.

Ebenfalls Gegenteiliges wurde in einer chinesischen Studie mit 709 Patienten beobachtet. (59) Auch hier entwickelten prozentual mehr Patienten mit Adenokarzinom (21,05%) eine Anastomoseninsuffizienz als Patienten mit Plattenepithelkarzinom (17,01%). Statistisch signifikant waren die Werte auch in dieser Studie nicht ($p=0,661$). (59)

Der histopathologische Tumortyp scheint also kein unabhängiger Einflussfaktor für das Auftreten der postoperativen Anastomoseninsuffizienz zu sein. Somit ist der in dieser Studie beobachtete nicht statistisch signifikante Effekt am ehesten als zufällig entstanden zu bewerten.

Ein weiterer in dieser Studie zu beobachtender Effekt war der Unterschied des Gesamtüberlebens in Tagen zwischen Patienten mit Adeno- und Plattenepithelkarzinom. Das mittlere Überleben von Patienten mit AEG1 betrug 651,38 Tage, Patienten mit AEG2 überlebten im Mittelwert 736,29 Tage. Dem gegenüber steht das um mehr als 118 bzw.

204 Tage kürzere mittlere Überleben der Patienten mit SCC von nur 532,48 Tagen. Eine ältere Studie aus dem Jahr 2003 aus den USA des „The National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) program“, in der die relativen Überlebensraten nach radikaler OP bei Patienten mit SCC und Adenokarzinom des Ösophagus aus den Jahren 1988 bis 1998 erfasst wurden, bestätigt diese Beobachtung. Hier lagen die Raten für das 3- und 5-Jahres Überleben der Patienten mit SCC stets unter denen der Patienten mit Adenokarzinom. (53)

In einer neueren Studie von 2018 aus den USA ist dieser Effekt erneut beschrieben. Dort wird sogar eine Differenz des mittleren Überlebens zwischen resektablen SCC und Adenokarzinom von ca. 300 Tagen beobachtet. (54)

Eine Erklärung für diesen beobachteten Effekt wäre die Tatsache, dass das SCC in 15% der Fälle im zervikalen Ösophagus lokalisiert ist. Somit wird bei der Tumorresektion oftmals eine zervikale Anastomose notwendig. In der Literatur wird eine zervikale Anastomose mit einem signifikant häufigeren Auftreten von Komplikationen, wie auch der Anastomoseninsuffizienz, assoziiert. So identifizierte eine große Fallstudie aus Hongkong die zervikale Lokalisation des Karzinoms als unabhängigen Risikofaktor. (56, 33)

Laut Abunsra et al. in einer Studie aus dem Jahr 2005 mit 773 Patienten nach Ösophagektomie sind pulmonale Komplikationen 3,5-mal höher und die postoperative Letalität sogar 4,2-mal höher bei zervikaler als bei thorakaler Lokalisation des Tumors. (57, 33)

Eine Meta-Analyse aus dem Jahr 2017 untersuchte zudem das Outcome der Patienten nach Ivor-Lewis-Resektion (thorakale Anastomose) und McKeown-Resektion (zervikale Anastomose). Es zeigte sich, dass die Krankenhausliegedauer und der Blutverlust nach Ivor-Lewis-Verfahren signifikant geringer waren. Somit lässt dies Rückschlüsse auf eine geringere Komplikationsrate zu. (58)

5.3.4 Gefäßevaluation

Bei der Ösophagektomie wird zur Bildung der Anastomose zwischen Ösophagusstumpf und Magen ein Magenschlauch gebildet, der anschließend nach oral mobilisiert wird. (14, 4) Dabei müssen teilweise die versorgenden Gefäße unterbunden werden. Hauptsächlich erfolgt die Blutversorgung des Magenschlauches letztendlich über die Arteria gastrica dextra und die Arteria gastroepiploica dextra und zu einem geringen Teil auch durch kleinere Äste der Arteria mesenterica superior. (4, 60)

Da allgemein bekannt ist, dass eine schlechte Durchblutung zu Wundheilungsstörungen führen kann (2, 33), ergab sich hieraus die Annahme, dass ein schlechter Gefäßstatus dieser Gefäße einen unabhängigen Risikofaktor der postoperativen Anastomoseninsuffizienz darstellt.

In dieser retrospektiven Analyse von präoperativen CT Bildern wurde als Maß für den Gefäßstatus die Anzahl und Ausdehnung von Gefäßkalzifikationen herangezogen.

In früheren Studien gibt es bislang keine einheitlichen Ergebnisse hinsichtlich des Einflusses von Gefäßplaques im Anastomosenstromgebiet auf postoperative Komplikationen. Als vergleichbar mit dieser Studie sind dabei vor allem die Untersuchungen von Jefferies et al. aus dem Jahr 2019 (62), von van Rossum et al. aus dem Jahr 2014 (39) und Chang et al. aus dem Jahr 2018 (4) zu nennen.

Einfluss von Gefäßkalzifikationen auf die postoperative Anastomoseninsuffizienz

In der Korrelationsanalyse zwischen der Gesamtanzahl von Plaques in der Aorta, dem Truncus coeliacus und der Arteria mesenterica superior gemeinsam und dem Auftreten der postoperativen Anastomoseninsuffizienz zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang ($p=0,894$). Die reine Anzahl an Gefäßplaques scheint also keine Beeinflussung des Blutflusses der versorgenden Arterien darzustellen und somit auch keinen Einfluss auf die Durchblutung der Anastomosenregion zu haben.

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Chang et al in einer Studie mit 164 Patienten (davon 14 mit Insuffizienz) aus dem Jahr 2018. Hier wurden die Anzahl und Ausdehnung von Kalzifikationen in Aorta, Truncus coeliacus und rechten und linken Folgearterien des Truncus coeliacus in ein Score-System nach van Rossum et al (39) eingeteilt. Dabei

zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang ($p > 0,05$) zwischen einem hohen Score (=viele bzw. langstreckige Kalzifikationen) und dem Auftreten der postoperativen Anastomoseninsuffizienz. (4)

Ein ähnliches Scoring-System nutzten auch Jefferies et al. 2019 in einer Studie mit 414 Patienten. Auch hier zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang. (62)

Betrachtete man die einzelnen Arterien separat (Aorta ascendens, Aorta descendens, Truncus coeliacus und Arteria mesenterica superior) zeigten sich auch in der hier durchgeführten Studie keine statistisch signifikanten Zusammenhänge zwischen der Anzahl an Kalzifikationen und dem Auftreten der postoperativen Anastomoseninsuffizienz.

Dies deckt sich mit den Ergebnissen der Studien von Chang et al aus dem Jahr 2018 und Jefferies et al. von 2019, wie oben bereits beschrieben (4, 62).

Dem widersprechen die Ergebnisse der Studien von Goense et al. aus dem Jahr 2014 an Patienten mit intrathorakaler Anastomose nach Ivor-Lewis-Ösophagektomie (6) und van Rossum et al. aus dem Jahr 2015 bei Patienten mit zervikaler Anastomose. (39) Hier wurde bei beiden Studien der gleiche Score zur Einteilung der Gefäßkalzifikationen verwendet wie bei Chang et al.

Anders als bei Chang und Jefferies et al. zeigten sich jedoch statistisch signifikante Zusammenhänge zwischen einem hohen Score der Aorta und dem Auftreten der postoperativen Anastomoseninsuffizienz. (6) Ergänzend anzumerken ist, dass sich die Insuffizienzraten der drei Studien deutlich unterschieden: Chang et al. 8,65% (14/164), Goense et al. 23,95 % (40/167) und van Rossum et al. 23,58 % (58/246). (4, 6, 38)

Ebenfalls gegensätzliche Ergebnisse zeigte eine chinesische Studie mit 709 Patienten aus dem Jahr 2016. Hier ergaben sich statistisch signifikante Ergebnisse ($p > 0,0001$) hinsichtlich des Einflusses von Gefäßkalzifikationen in Aorta und Truncus coeliacus auf das Auftreten der postoperativen Anastomoseninsuffizienz. (59) Von 119 Patienten mit Insuffizienz wiesen 55 (46,22%) Kalzifikationen in der Aorta und 35 (29,41%) Kalzifikationen im Truncus coeliacus auf. In der Vergleichsgruppe der nicht insuffizienten Patienten ($n=554$) lagen die Zahlen nur bei 118 (21,30%) für Kalzifikationen in der Aorta und 66 (11,91%) für Kalzifikationen im Truncus coeliacus. (59) Diese Werte, insbesondere die für die Anzahl an Kalzifikationen in der Aorta, weichen deutlich von denen aus dieser Studie ab (146/157 und damit 93% Patienten wiesen Plaques in der Aorta auf). Das

untersuchte Patientenkollektiv aus China scheint also einen insgesamt besseren Gefäßstatus und weniger atherosklerotische Plaques aufzuweisen. Somit sind die Daten aus China hinsichtlich der Gefäßsklerosierung nur sehr bedingt mit diesen Daten vergleichbar.

Des Weiteren beobachteten Chang et al. einen signifikanten Einfluss von Stenosen des Truncus coeliacus auf die postoperative Anastomoseninsuffizienz. Das prozentuale Ausmaß der Stenose vom Durchmesser des Gefäßes zeigte eine positive Korrelation mit dem Auftreten der postoperativen Anastomoseninsuffizienz. (4)

Gegenteiliges zeigten Schröder et al. in einer älteren Studie von 2002 mit 23 Patienten. Durch eine Mesenterico-Coeliacographie wurde bei sieben der 23 Patienten eine Stenose des Truncus coeliacus nachgewiesen. Keiner dieser sieben Patienten entwickelte jedoch postoperativ eine Anastomoseninsuffizienz. (61)

Annähernd vergleichbar ist die Anzahl der längeren Kalzifikationen (≥ 3 Schichten) und der flächigen Kalzifikationen - wie sie in dieser Studie erhoben wurden - mit dem Stenosegrad des Gefäßes. Hier wurde davon ausgegangen, dass dadurch eine Verschmälerung des Gefäßdurchmessers entsteht und somit der Blutfluss geringer ist. Dafür wurden die Anzahl und Ausdehnung der Plaques im betrachteten Gefäß (viertel-, halb-, dreiviertel-, und zirkulär das Gefäßlumen umschließend) erhoben. Diese Hypothese konnte jedoch nicht bestätigt werden. Auch hier zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang ($p > 0,05$) zwischen dem Auftreten von langstreckigen bzw. flächigen, das Gefäßlumen einengenden Plaques und dem Auftreten einer postoperativen Anastomoseninsuffizienz.

Anzumerken ist jedoch, dass nur 2 Patienten eine langstreckige Stenose (≥ 3 Schichten) des Truncus coeliacus aufwiesen und nur 2 Patienten einen zirkulären Plaque im Truncus coeliacus zeigten. Die Fallzahlen waren somit vermutlich zu gering, um einen Effekt nachzuweisen bzw. die gewählte Schichtdicke im CT von 10 mm zu wenig fein auflösend, um die Plaques im Truncus coeliacus ausreichend zu klassifizieren.

Einfluss von Gefäßkalzifikationen auf den Heilungsprozess der postoperativen Anastomoseninsuffizienz

In der Analyse auf Korrelation zwischen der Gesamtanzahl an Plaques und der Dauer der angewendeten VAC-Therapie bei Patienten mit Anastomoseninsuffizienz zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang. Auch flächige, das Lumen teilweise einengende Plaques hatten keinen signifikanten Einfluss auf den Heilungsprozess. So war auch die Krankenhausliegedauer bei Patienten mit vielen bzw. großflächigen Plaques im Vergleich zu Patienten mit wenig Gefäßplaques nicht verlängert.

Wie schon bei der Ätiologie der postoperativen Anastomoseninsuffizienz scheint auch hier der Gefäßzustand gemessen in Anzahl und Ausdehnung der Plaques und somit die Durchblutung der Anastomosenregion nicht mit dem Heilungserfolg bei eingetretener postoperativer Anastomoseninsuffizienz zu korrelieren.

5.4 Ausblick

In dieser Studie eines Kollektivs von 157 konsekutiven Patienten konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen Atherosklerose der versorgenden Arterien im Anastomosenstromgebiet und dem Auftreten der postoperativen Anastomoseninsuffizienz gezeigt werden. Auch die Literatur ist sich diesbezüglich uneinig und es existieren einige widersprüchliche Studien.

Einschränkend darauf hinzuweisen ist, dass die Fallzahlen der einzelnen Studien zum Teil stark limitiert waren und auch in dieser Studie die Gruppe der Patienten mit postoperativer Anastomoseninsuffizienz mit einer Anzahl von 48 noch vergleichsweise gering war. Zudem schwanken die prozentualen Angaben des Auftretens der postoperativen Anastomoseninsuffizienz zwischen den Studien stark.

Zur besseren Objektivierbarkeit der beobachteten Ergebnisse sind größere prospektive Studien notwendig.

Letztendlich scheint jedoch der Einfluss von Gefäßplaques – sofern er denn vorhanden ist - im Vergleich zu den anderen Risikofaktoren der postoperativen Anastomoseninsuffizienz eher eine untergeordnete Bedeutung zu haben.

5.5 Zusammenfassung

Die postoperative Anastomoseninsuffizienz ist mit einer Inzidenz von bis zu 30% (40) eine häufige und ernstzunehmende Komplikation nach abdominothorakalen Operationen bei Ösophaguskarzinom. Mittlerweile sind bereits einige Risikofaktoren identifiziert worden, über den Einfluss der Gefäßsklerosierung herrscht jedoch noch Unklarheit.

Ziel dieser Studie war es, den Einfluss von Kalzifikationen in Aorta, Truncus coeliacus und Arteria mesenterica superior auf eine postoperative Anastomoseninsuffizienz zu zeigen. Dafür wurden präoperativ angefertigte native CT-Bilder von 157 konsekutiven Patienten aus den Jahren 2016 bis 2018 hinsichtlich der Anzahl und Ausdehnung von Gefäßkalzifikationen in den entsprechenden Arterien ausgewertet.

Von den 157 Patienten entwickelten 48 Patienten eine Anastomoseninsuffizienz. 45 der 48 Patienten wiesen Gefäßkalzifikationen in der Aorta auf (93,75%), in der Gruppe der Patienten ohne Insuffizienz lag der Wert ähnlich hoch bei 92,66%. Sieben von 48 Patienten zeigten Kalzifikationen im Truncus coeliacus (14,05%), während es in der Gruppe der Patienten ohne Insuffizienz sogar 19,26% waren. Es zeigte sich also kein Zusammenhang. Die Auswertung der Kalzifikationen in der Arteria mesenterica superior zeigte ebenfalls keine statistisch signifikanten Korrelationen, ebenso wenig wie die Analyse der flächigen Ausdehnung der Gefäßplaques.

Die Anzahl und Ausdehnung von Gefäßkalzifikationen scheinen somit keinen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung der postoperativen Anastomoseninsuffizienz zu haben.

Kalzifikationen bzw. Arteriosklerose der den Magenschlauch versorgenden Arterien stellt also keine Kontraindikation für eine Ösophagusresektion mit Rekonstruktion durch Magenhochzug dar.

6 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Geschlecht	23
Tabelle 2: Postoperative Anastomoseninsuffizienz	23
Tabelle 3: Abhängigkeit postoperative Anastomoseninsuffizienz vom Geschlecht.....	27
Tabelle 4: 30-Tage-Mortalität	30
Tabelle 5: Auftreten Gefäßplaques.....	37
Tabelle 6: Kalzifikationen Aorta	37
Tabelle 7: Kalzifikationen Truncus coeliacus.....	38
Tabelle 8: Kalzifikationen Arteria mesenterica superior	38
Tabelle 9: Plaques Truncus coeliacus <3 Schichten	47
Tabelle 10: Plaques Truncus coeliacus >=3 Schichten	47
Tabelle 11: Plaques Arteria mesenterica superior <3 Schichten	48
Tabelle 12: Plaques Arteria mesenterica superior >=3 Schichten.....	48

7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Tumorentitäten	22
Abbildung 2: Neoadjuvante Therapie	24
Abbildung 3: Abhängigkeit der postoperativen Anastomoseninsuffizienz vom Geschlecht	28
Abbildung 4: Abhängigkeit der postoperativen Anastomoseninsuffizienz von Alter u. Geschlecht	29
Abbildung 5: Gesamtüberleben mit und ohne Anastomoseninsuffizienz	31
Abbildung 6: Überleben im ersten postoperativen Jahr.....	32
Abbildung 7: Tumorentitäten	33
Abbildung 8: Abhängigkeit der postoperativen Anastomoseninsuffizienz von der Tumorentität	34
Abbildung 9: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Tumorentität	Fehler! Textmarke nicht definiert.
Abbildung 10: Endsokopische Therapie der postoperativen Anastomoseninsuffizienz	36
Abbildung 11: Zusammenhang Gefäßsklerosierung und Alter	39
Abbildung 12: Gesamtzahl der Plaques	40
Abbildung 13: Punktuelle Plaques	41
Abbildung 14: Kalzifikationen Aorta gesamt.....	42
Abbildung 15: Plaques Aorta ascendens über <3 Schichten	43
Abbildung 16: Plaques Aorta ascendens über >=3 Schichten	44
Abbildung 17: Plaques Aorta descendens <3 Schichten	44
Abbildung 18: Plaques Aorta descendens >=3 Schichten	45
Abbildung 19: Kalzifikationen Truncus coeliacus.....	46
Abbildung 20: Viertelzirkuläre Plaques	49
Abbildung 21: Halbzirkuläre Plaques	50

Abbildung 22: Dreiviertelzirkuläre Plaques..... 50
Abbildung 23: Zirkuläre Plaques 51

8 Literaturverzeichnis

- 1) Bollschweiler, E., E. Wolfgarten, C. Gutschow, and A. H. Holscher. "Demographic Variations in the Rising Incidence of Esophageal Adenocarcinoma in White Males." *Cancer* 92, no. 3 (Aug 1 2001): 549-55. [https://dx.doi.org/10.1002/1097-0142\(20010801\)92:3<549::aid-cnrcr1354>3.0.co;2-l](https://dx.doi.org/10.1002/1097-0142(20010801)92:3<549::aid-cnrcr1354>3.0.co;2-l).
- 2) Briel, J. W., A. P. Tamhankar, J. A. Hagen, S. R. DeMeester, J. Johansson, E. Choustoulakis, J. H. Peters, C. G. Bremner, and T. R. DeMeester. "Prevalence and Risk Factors for Ischemia, Leak, and Stricture of Esophageal Anastomosis: Gastric Pull-up Versus Colon Interposition." *J Am Coll Surg* 198, no. 4 (Apr 2004): 536-41; discussion 41-2. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2003.11.026>.
- 3) Bruce, J., Z. H. Krukowski, G. Al-Khairy, E. M. Russell, and K. G. Park. "Systematic Review of the Definition and Measurement of Anastomotic Leak after Gastrointestinal Surgery." *Br J Surg* 88, no. 9 (Sep 2001): 1157-68. <https://dx.doi.org/10.1046/j.0007-1323.2001.01829.x>.
- 4) Chang, D. H., S. Brinkmann, L. Smith, I. Becker, W. Schroeder, A. H. Hoelscher, S. Haneder, D. Maintz, and J. E. Spiro. "Calcification Score Versus Arterial Stenosis Grading: Comparison of Two Ct-Based Methods for Risk Assessment of Anastomotic Leakage after Esophagectomy and Gastric Pull-Up." *Ther Clin Risk Manag* 14 (2018): 721-27. <https://dx.doi.org/10.2147/TCRM.S157352>.
- 5) Gkika, E., T. Gauler, W. Eberhardt, M. Stahl, M. Stuschke, and C. Pottgen. "Long-Term Results of Definitive Radiochemotherapy in Locally Advanced Cancers of the Cervical Esophagus." *Dis Esophagus* 27, no. 7 (Sep-Oct 2014): 678-84. <https://dx.doi.org/10.1111/dote.12146>.
- 6) Goense, L., P. S. N. van Rossum, T. J. Weijs, M. J. van Det, G. A. Nieuwenhuijzen, M. D. Luyer, M. S. van Leeuwen, R. van Hillegersberg, J. P. Ruurda, and E. A. Kouwenhoven. "Aortic Calcification Increases the Risk of Anastomotic Leakage after Ivor-Lewis Esophagectomy." *Ann Thorac Surg* 102, no. 1 (Jul 2016): 247-52. <https://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2016.01.093>.
- 7) Griffin, S. M., P. J. Lamb, S. M. Dresner, D. L. Richardson, and N. Hayes. "Diagnosis and Management of a Mediastinal Leak Following Radical Oesophagectomy." *Br J Surg* 88, no. 10 (Oct 2001): 1346-51. <https://dx.doi.org/10.1046/j.0007-1323.2001.01918.x>.
- 8) Islami, F., V. Fedirko, I. Tramacere, V. Bagnardi, M. Jenab, L. Scotti, M. Rota, G. Corrao, W. Garavello, J. Schuz, K. Straif, E. Negri, P. Boffetta, and C. La Vecchia. "Alcohol Drinking and Esophageal Squamous Cell Carcinoma with Focus on Light-Drinkers and Never-Smokers: A

- Systematic Review and Meta-Analysis." *Int J Cancer* 129, no. 10 (Nov 15 2011): 2473-84. <https://dx.doi.org/10.1002/ijc.25885>.
- 9) Kauer, W. K., H. J. Stein, H. J. Dittler, and J. R. Siewert. "Stent Implantation as a Treatment Option in Patients with Thoracic Anastomotic Leaks after Esophagectomy." *Surg Endosc* 22, no. 1 (Jan 2008): 50-3. <https://dx.doi.org/10.1007/s00464-007-9504-5>.
 - 10) Kuehn, F., G. Loske, L. Schiffmann, M. Gock, and E. Klar. "Endoscopic Vacuum Therapy for Various Defects of the Upper Gastrointestinal Tract." *Surg Endosc* 31, no. 9 (Sep 2017): 3449-58. <https://dx.doi.org/10.1007/s00464-016-5404-x>.
 - 11) Lagergren, J., R. Bergstrom, A. Lindgren, and O. Nyren. "Symptomatic Gastroesophageal Reflux as a Risk Factor for Esophageal Adenocarcinoma." *N Engl J Med* 340, no. 11 (Mar 18 1999): 825-31. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJM199903183401101>.
 - 12) Lee, C. H., D. C. Wu, J. M. Lee, I. C. Wu, Y. G. Goan, E. L. Kao, H. L. Huang, T. F. Chan, S. H. Chou, Y. P. Chou, C. K. Ho, and M. T. Wu. "Anatomical Subsite Discrepancy in Relation to the Impact of the Consumption of Alcohol, Tobacco and Betel Quid on Esophageal Cancer." *Int J Cancer* 120, no. 8 (Apr 15 2007): 1755-62. <https://dx.doi.org/10.1002/ijc.22324>.
 - 13) Leeuwenburgh, I., P. Scholten, J. Alderliesten, H. W. Tilanus, C. W. Looman, E. W. Steijerberg, and E. J. Kuipers. "Long-Term Esophageal Cancer Risk in Patients with Primary Achalasia: A Prospective Study." *Am J Gastroenterol* 105, no. 10 (Oct 2010): 2144-9. <https://dx.doi.org/10.1038/ajg.2010.263>.
 - 14) Leitlinienprogramm Onkologie. "S3-Leitlinie Diagnostik Und Therapie Der Plattenepithelkarzinome Und Adenokarzinome Des Ösophagus." AWMF. 20182018. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-0230LI_Plattenepithel_Adenokarzinom_Oesophagus_2019-01.pdf.
 - 15) Loske, G., T. Schorsch, and C. Muller. "Endoscopic Vacuum Sponge Therapy for Esophageal Defects." *Surg Endosc* 24, no. 10 (Oct 2010): 2531-5. <https://dx.doi.org/10.1007/s00464-010-0998-x>.
 - 16) Malthaner, R. A., R. K. Wong, R. B. Rumble, L. Zuraw, and Care Members of the Gastrointestinal Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-based. "Neoadjuvant or Adjuvant Therapy for Resectable Esophageal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis." *BMC Med* 2 (Sep 24 2004): 35. <https://dx.doi.org/10.1186/1741-7015-2-35>.
 - 17) Markar, S., C. Gronnier, A. Duhamel, J. M. Bigourdan, B. Badic, M. C. du Rieu, J. H. Lefevre, K. Turner, G. Luc, and C. Mariette. "Pattern of Postoperative Mortality after Esophageal Cancer Resection According to Center Volume: Results from a Large European Multicenter

- Study." *Ann Surg Oncol* 22, no. 8 (Aug 2015): 2615-23. <https://dx.doi.org/10.1245/s10434-014-4310-5>.
- 18) Mason, G. R. "Esophageal Perforations, Anastomotic Leaks, and Strictures: The Role of Prostheses." *Am J Surg* 181, no. 3 (Mar 2001): 195-7. [https://dx.doi.org/10.1016/s0002-9610\(01\)00564-5](https://dx.doi.org/10.1016/s0002-9610(01)00564-5).
- 19) Okonta, K. E., M. Tettey, and U. Abubakar. "In Patients with Corrosive Oesophageal Stricture for Surgery, Is Oesophagectomy Rather Than Bypass Necessary to Reduce the Risk of Oesophageal Malignancy?", *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 15, no. 4 (Oct 2012): 713-5. <https://dx.doi.org/10.1093/icvts/ivs320>.
- 20) Peyre, C. G., J. A. Hagen, S. R. DeMeester, N. K. Altorki, E. Ancona, S. M. Griffin, A. Holscher, T. Lerut, S. Law, T. W. Rice, A. Ruol, J. J. van Lanschot, J. Wong, and T. R. DeMeester. "The Number of Lymph Nodes Removed Predicts Survival in Esophageal Cancer: An International Study on the Impact of Extent of Surgical Resection." *Ann Surg* 248, no. 4 (Oct 2008): 549-56. <https://dx.doi.org/10.1097/SLA.0b013e318188c474>.
- 21) Robert Koch Institut Zentrum für Krebsregisterdaten. "Prozentualer Anteil Der Häufigsten Tumorlokalisationen an Allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2018 (Ohne Nicht-Melanotischen Hautkrebs)". *Abbildung 3.0.1.* 2018. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/kid_2021_c00_97_krebs_gesamt.pdf?blob=publicationFile
- 22) Robert Koch Institut Zentrum für Krebsregisterdaten. "Speiseröhrenkrebs (Ösophaguskarzinom)." Robert Koch Institut. Last modified 29.11.2021, https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/kid_2021_c15_speiseroehre.pdf?__blob=publicationFile
- 23) Robert Koch Institut Zentrum für Krebsregisterdaten. *Übersicht Über Die Wichtigsten Epidemiologischen Maßzahlen Für Deutschland, Icd-10 C15* Edited by Tabelle 3.3.1, 2017.
- 24) Ryan, A. M., M. Duong, L. Healy, S. A. Ryan, N. Parekh, J. V. Reynolds, and D. G. Power. "Obesity, Metabolic Syndrome and Esophageal Adenocarcinoma: Epidemiology, Etiology and New Targets." *Cancer Epidemiol* 35, no. 4 (Aug 2011): 309-19. <https://dx.doi.org/10.1016/j.canep.2011.03.001>.
- 25) Schaheen, L., S. H. Blackmon, and K. S. Nason. "Optimal Approach to the Management of Intrathoracic Esophageal Leak Following Esophagectomy: A Systematic Review." *Am J Surg* 208, no. 4 (Oct 2014): 536-43. <https://dx.doi.org/10.1016/j.amjsurg.2014.05.011>.
- 26) Schorsch, T., C. Muller, and G. Loske. "[Endoscopic Vacuum Therapy of Perforations and Anastomotic Insufficiency of the Esophagus]." *Chirurg* 85, no. 12 (Dec 2014): 1081-93. Endoskopische Vakuumtherapie von Perforationen und Anastomosensuffizienzen des Ösophagus. <https://dx.doi.org/10.1007/s00104-014-2764-4>.

- 27) Schröder, W., and A.H. Hölscher. "Therapy of Esophageal Carcinoma." *Viszeralchirurgie* 41, no. 3 (2006): 219-24.
- 28) Schubert, D., M. Pross, G. Nestler, H. Ptok, H. Scheidbach, J. Fahlke, and H. Lippert. "[Endoscopic Treatment of Mediastinal Anastomotic Leaks]." *Zentralbl Chir* 131, no. 5 (Oct 2006): 369-75. Endoskopische Therapieoptionen bei mediastinaler Anastomoseninsuffizienz. <https://dx.doi.org/10.1055/s-2006-949532>.
- 29) Schubert, D., H. Scheidbach, R. Kuhn, C. Wex, G. Weiss, F. Eder, H. Lippert, and M. Pross. "Endoscopic Treatment of Thoracic Esophageal Anastomotic Leaks by Using Silicone-Covered, Self-Expanding Polyester Stents." *Gastrointest Endosc* 61, no. 7 (Jun 2005): 891-6. [https://dx.doi.org/10.1016/s0016-5107\(05\)00325-1](https://dx.doi.org/10.1016/s0016-5107(05)00325-1).
- 30) Siersema, P. D. "Treatment of Esophageal Perforations and Anastomotic Leaks: The Endoscopist Is Stepping into the Arena." *Gastrointest Endosc* 61, no. 7 (Jun 2005): 897-900. [https://dx.doi.org/10.1016/s0016-5107\(05\)01589-0](https://dx.doi.org/10.1016/s0016-5107(05)01589-0).
- 31) Siewert, J. R., M. Rothmund, and V. Schumpelick. *Onkologische Chirurgie*. Vol. 3, edited by J. R. Siewert: Heidelberg: Springer, 2010.
- 32) Siewert, J. R., H.J. Stein, and H. VBartels. "Insuffizienzen Nach Anastomosen Im Bereich Des Oberen Gastrointestinaltraktes." *Der Chirurg* 75, no. 11 (2004): 1063-70.
- 33) Siewert, J.R. "Das Ösophaguskarzinom." *Der Chirurg* 78 (2007): 475-86. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00104-007-1327-3>.
- 34) Tramacere, I., C. La Vecchia, and E. Negri. "Tobacco Smoking and Esophageal and Gastric Cardia Adenocarcinoma: A Meta-Analysis." *Epidemiology* 22, no. 3 (May 2011): 344-9. <https://dx.doi.org/10.1097/EDE.0b013e31821092cd>.
- 35) Tramacere, I., C. Pelucchi, V. Bagnardi, M. Rota, L. Scotti, F. Islami, G. Corrao, P. Boffetta, C. La Vecchia, and E. Negri. "A Meta-Analysis on Alcohol Drinking and Esophageal and Gastric Cardia Adenocarcinoma Risk." *Ann Oncol* 23, no. 2 (Feb 2012): 287-97. <https://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdr136>.
- 36) Urschel, J. D. "Esophagogastrostomy Anastomotic Leaks Complicating Esophagectomy: A Review." *Am J Surg* 169, no. 6 (Jun 1995): 634-40. [https://dx.doi.org/10.1016/s0002-9610\(99\)80238-4](https://dx.doi.org/10.1016/s0002-9610(99)80238-4).
- 37) Edmund S. Kassis, MD, Andrzej S. Kosinski, PhD, Patrick Ross Jr, MD, PhD, Katherine E. Koppes, PA-C, James M. Donahue, MD, Vincent C. Daniel, MD. "Predictors of Anastomotic Leak After Esophagectomy: An Analysis of the Society of Thoracic Surgeons General Thoracic Database" *The Annals of Thoracic Surgery*, Volume 96, Issue 6 (Dec 2013) <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2013.07.119>

- 38) van Hagen, P., M. C. Hulshof, J. J. van Lanschot, E. W. Steyerberg, M. I. van Berge Henegouwen, B. P. Wijnhoven, D. J. Richel, G. A. Nieuwenhuijzen, G. A. Hospers, J. J. Bonenkamp, M. A. Cuesta, R. J. Blaisse, O. R. Busch, F. J. ten Kate, G. J. Creemers, C. J. Punt, J. T. Plukker, H. M. Verheul, E. J. Spillenaar Bilgen, H. van Dekken, M. J. van der Sangen, T. Rozema, K. Biermann, J. C. Beukema, A. H. Piet, C. M. van Rij, J. G. Reinders, H. W. Tilanus, A. van der Gaast, and Cross Group. "Preoperative Chemoradiotherapy for Esophageal or Junctional Cancer." *N Engl J Med* 366, no. 22 (May 31 2012): 2074-84. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1112088>.
- 39) van Rossum, P. S. N., L. Haverkamp, H. M. Verkooijen, M. S. van Leeuwen, R. van Hillegersberg, and J. P. Ruurda. "Calcification of Arteries Supplying the Gastric Tube: A New Risk Factor for Anastomotic Leakage after Esophageal Surgery." *Radiology* 274, no. 1 (Jan 2015): 124-32. <https://dx.doi.org/10.1148/radiol.14140410>.
- 40) Verstegen, M. H. P., S. A. W. Bouwense, F. van Workum, R. Ten Broek, P. D. Siersema, M. Rovers, and C. Rosman. "Management of Intrathoracic and Cervical Anastomotic Leakage after Esophagectomy for Esophageal Cancer: A Systematic Review." *World J Emerg Surg* 14 (2019): 17. <https://dx.doi.org/10.1186/s13017-019-0235-4>.
- 41) Wedemeyer, J., and T. Lankisch. "[Endoscopic Vacuum-Assisted Closure]." *Internist (Berl)* 54, no. 3 (Mar 2013): 309-14. Endoskopische Vakuumschwammtherapie. <https://dx.doi.org/10.1007/s00108-012-3182-7>.
- 42) Whooley, B. P., S. Law, A. Alexandrou, S. C. Murthy, and J. Wong. "Critical Appraisal of the Significance of Intrathoracic Anastomotic Leakage after Esophagectomy for Cancer." *Am J Surg* 181, no. 3 (Mar 2001): 198-203. [https://dx.doi.org/10.1016/s0002-9610\(01\)00559-1](https://dx.doi.org/10.1016/s0002-9610(01)00559-1).
- 43) Zendejdel, K., O. Nyren, A. Edberg, and W. Ye. "Risk of Esophageal Adenocarcinoma in Achalasia Patients, a Retrospective Cohort Study in Sweden." *Am J Gastroenterol* 106, no. 1 (Jan 2011): 57-61. <https://dx.doi.org/10.1038/ajg.2010.449>.
- 44) Biere, S. S., K. W. Maas, M. A. Cuesta, and D. L. van der Peet. "Cervical or Thoracic Anastomosis after Esophagectomy for Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Dig Surg* 28, no. 1 (2011): 29-35. <https://dx.doi.org/10.1159/000322014>
- 45) Tota-Maharaj, R., M. J. Blaha, J. J. Rivera, T. S. Henry, E. K. Choi, S. A. Chang, Y. E. Yoon, E. J. Chun, S. I. Choi, R. S. Blumenthal, H. J. Chang, and K. Nasir. "Differences in Coronary Plaque Composition with Aging Measured by Coronary Computed Tomography Angiography." *Int J Cardiol* 158, no. 2 (Jul 12 2012): 240-5. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.01.041>.

- 46) Tesouro, M., A. Mauriello, V. Rovella, M. Annicchiarico-Petruzzelli, C. Cardillo, G. Melino, and N. Di Daniele. "Arterial Ageing: From Endothelial Dysfunction to Vascular Calcification." *J Intern Med* 281, no. 5 (May 2017): 471-82. <https://dx.doi.org/10.1111/joim.12605>.
- 47) Hall, B. R., L. E. Flores, Z. S. Parshall, V. K. Shostrom, C. Are, and B. N. Reames. "Risk Factors for Anastomotic Leak after Esophagectomy for Cancer: A Nsqip Procedure-Targeted Analysis." *J Surg Oncol* 120, no. 4 (Sep 2019): 661-69. <https://dx.doi.org/10.1002/jso.25613>.
- 48) Alibakhshi, A., A. Aminian, R. Mirsharifi, Y. Jahangiri, H. Dashti, and F. Karimian. "The Effect of Age on the Outcome of Esophageal Cancer Surgery." *Ann Thorac Med* 4, no. 2 (Apr 2009): 71-4. <https://dx.doi.org/10.4103/1817-1737.49415>.
- 49) Schuchert, M. J., G. Abbas, K. S. Nason, A. Pennathur, O. Awais, M. Santana, R. Pereira, A. Oostdyk, J. D. Luketich, and R. J. Landreneau. "Impact of Anastomotic Leak on Outcomes after Transhiatal Esophagectomy." *Surgery* 148, no. 4 (Oct 2010): 831-8; discussion 38-40. <https://dx.doi.org/10.1016/j.surg.2010.07.034>.
- 50) Kofoed, S. C., D. Calatayud, L. S. Jensen, M. V. Jensen, and L. B. Svendsen. "Intrathoracic Anastomotic Leakage after Gastroesophageal Cancer Resection Is Associated with Reduced Long-Term Survival." *World J Surg* 38, no. 1 (Jan 2014): 114-9. <https://dx.doi.org/10.1007/s00268-013-2245-9>.
- 51) Lindner, K., M. Fritz, C. Haane, N. Senninger, D. Palmes, and R. Hummel. "Postoperative Complications Do Not Affect Long-Term Outcome in Esophageal Cancer Patients." *World J Surg* 38, no. 10 (Oct 2014): 2652-61. <https://dx.doi.org/10.1007/s00268-014-2590-3>.
- 52) Alldinger, I., L. Sisic, M. Hochreiter, W. Weichert, S. Blank, M. Burian, L. Grenacher, T. Bruckner, J. Werner, M. W. Buchler, and K. Ott. "Outcome, Complications, and Mortality of an Intrathoracic Anastomosis in Esophageal Cancer in Patients without a Preoperative Selection with a Risk Score." *Langenbecks Arch Surg* 400, no. 1 (Jan 2015): 9-18. <https://dx.doi.org/10.1007/s00423-014-1257-8>.
- 53) Polednak, A. P. "Trends in Survival for Both Histologic Types of Esophageal Cancer in Us Surveillance, Epidemiology and End Results Areas." *Int J Cancer* 105, no. 1 (May 20 2003): 98-100. <https://dx.doi.org/10.1002/ijc.11029>.
- 54) Nassri, A., H. Zhu, M. Muftah, and Z. Ramzan. "Epidemiology and Survival of Esophageal Cancer Patients in an American Cohort." *Cureus* 10, no. 4 (Apr 19 2018): e2507. <https://dx.doi.org/10.7759/cureus.2507>.
- 55) Andreou, A., M. Biebl, M. Dadras, B. Struecker, I. M. Sauer, P. C. Thuss-Patience, S. Chopra, P. Fikatas, M. Bahra, D. Seehofer, J. Pratschke, and S. C. Schmidt. "Anastomotic Leak Predicts Diminished Long-Term Survival after Resection for Gastric and Esophageal

- Cancer." *Surgery* 160, no. 1 (Jul 2016): 191-203.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.surg.2016.02.020>.
- 56) Law, S., K. H. Wong, K. F. Kwok, K. M. Chu, and J. Wong. "Predictive Factors for Postoperative Pulmonary Complications and Mortality after Esophagectomy for Cancer." *Ann Surg* 240, no. 5 (Nov 2004): 791-800.
<https://dx.doi.org/10.1097/01.sla.0000143123.24556.1c>.
- 57) Abunasra, H., S. Lewis, L. Beggs, J. Duffy, D. Beggs, and E. Morgan. "Predictors of Operative Death after Oesophagectomy for Carcinoma." *Br J Surg* 92, no. 8 (Aug 2005): 1029-33.
<https://dx.doi.org/10.1002/bjs.5049>.
- 58) van Workum, F., G. H. Berkelmans, B. R. Klarenbeek, G. A. P. Nieuwenhuijzen, M. D. P. Luyer, and C. Rosman. "Mckeown or Ivor Lewis Totally Minimally Invasive Esophagectomy for Cancer of the Esophagus and Gastroesophageal Junction: Systematic Review and Meta-Analysis." *J Thorac Dis* 9, no. Suppl 8 (Jul 2017): S826-S33.
<https://dx.doi.org/10.21037/jtd.2017.03.173>.
- 59) Zhao, L., G. Zhao, J. Li, B. Qu, S. Shi, X. Feng, H. Feng, J. Jiang, Q. Xue, and J. He. "Calcification of Arteries Supplying the Gastric Tube Increases the Risk of Anastomotic Leakage after Esophagectomy with Cervical Anastomosis." *J Thorac Dis* 8, no. 12 (Dec 2016): 3551-62. <https://dx.doi.org/10.21037/jtd.2016.12.62>.
- 60) Liebermann-Meffert, D. "Anatomical Basis for the Approach and Extent of Surgical Treatment of Esophageal Cancer." *Dis Esophagus* 14, no. 2 (2001): 81-4.
<https://dx.doi.org/10.1046/j.1442-2050.2001.00160.x>.
- 61) Schroder, W., M. Zahringer, D. Stippel, C. Gutschow, K. T. Beckurts, K. Lackner, and A. H. Holscher. "Does Celiac Trunk Stenosis Correlate with Anastomotic Leakage of Esophagogastrostomy after Esophagectomy?" *Dis Esophagus* 15, no. 3 (2002): 232-6.
<https://dx.doi.org/10.1046/j.1442-2050.2002.00252.x>.
- 62) Jefferies, B. J., E. Evans, J. Bundred, J. Hodson, J. L. Whiting, C. Forde, and E. A. Griffiths. "Vascular Calcification Does Not Predict Anastomotic Leak or Conduit Necrosis Following Oesophagectomy." *World J Gastrointest Surg* 11, no. 7 (Jul 27 2019): 308-21.
<https://dx.doi.org/10.4240/wjgs.v11.i7.308>.
- 63) Leers, J. M., et al. (2009). "Endoscopic therapy for esophageal perforation or anastomotic leak with a self-expandable metallic stent." *Surg Endosc* 23(10): 2258-2262.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19184216>

