



# Strategiewechsel zur minimal-invasiven Ösophagektomie – Ergebnisse an einem zertifizierten Zentrum

Felix Merboth<sup>1</sup> · Jasmin Hasanovic<sup>1</sup> · Daniel Stange<sup>1</sup> · Marius Distler<sup>1</sup> · Sandra Kaden<sup>2</sup> · Jürgen Weitz<sup>1</sup> · Thilo Welsch<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinik und Poliklinik für Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden, Deutschland

<sup>2</sup> Klinik-Apotheke, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden, Deutschland

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Es gibt Hinweise, dass die roboterassistierte minimal-invasive Ösophagektomie (RAMIE) die Morbidität im Vergleich zur konventionellen Operationstechnik verringern kann.

**Ziel der Arbeit:** Es erfolgte eine Vergleichsanalyse eines Single-Center-Strategiewechsels des Standards von offener Ösophagektomie zu RAMIE mit perioperativer, enteraler, selektiver Darmdekontamination (SDD).

**Material und Methoden:** Patienten- und Morbiditätsdaten nach elektiver RAMIE entsprechend dem neuen Standardmanagement zwischen Juli 2018 und September 2020 wurden retrospektiv mit einer historischen Kontrollkohorte nach offener Ösophagektomie zwischen Januar 2014 und Juni 2018 verglichen. Es erfolgte eine 1:1-Propensity-Score-Matching(PSM)-Analyse.

**Ergebnisse:** Insgesamt 75 Patienten konnten nach PSM in beiden Gruppen analysiert werden. Etwa zwei Drittel der Operationen erfolgte aufgrund eines Adenokarzinoms und ein Drittel bei Plattenepithelkarzinom. Im Median wurden 22 bzw. 21 Lymphknoten reseziert. Die intrathorakale Ösophagogastrostomie erfolgte in der RAMIE-Gruppe in 97 % mit einem Zirkularstapler mit  $\geq 28$  mm Durchmesser (offen: 25 mm in 90 % der Fälle). Die Operationszeit war länger (Median 490 vs. 339 min,  $p < 0,001$ ), hingegen waren der Blutverlust (Median 300 vs. 500 ml,  $p < 0,001$ ), die Anastomoseninsuffizienz (8,0 % vs. 25,3 %,  $p = 0,004$ ), Wundinfektions- (4,0 % vs. 17,3 %,  $p = 0,008$ ) und pulmonale Komplikationsrate (29,3 % vs. 44,0 %,  $p = 0,045$ ) sowie die mediane Krankenhausverweildauer (14 vs. 20 Tage,  $p < 0,001$ ) und die 90-Tage-Mortalität signifikant geringer verglichen mit der offenen Kontrollkohorte (4,0 % vs. 13,3 %,  $p = 0,039$ ).

**Diskussion:** Ein konsequenter Wechsel des perioperativen Managements u. a. mit RAMIE und SDD kann zu einer stabilen Reduktion der Morbidität ohne Einschränkungen der onkologischen Radikalität führen.

### Schlüsselwörter

Roboter-assistierte minimal-invasive Ösophagektomie · Darmdekontamination · Propensity Score Matching (PSM) · Komplikationsrate · Krankenhausverweildauer



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Das Ösophaguskarzinom gehörte 2020 zu den zehn häufigsten Krebserkrankungen und zeigt in den letzten Jahren eine zunehmende Inzidenz vor allem in westlichen Ländern [23]. Bei resektablen Befunden wird heute in der Regel ein multimodaler Therapieansatz mit

(neo-)adjuvanter (Radio-)Chemotherapie und Operation verfolgt. Die Resektion ist bei kurativer Therapieintention ein elementarer Outcomeprädiktor [4]. Die Ösophagusresektion zählt jedoch zu den komplexesten viszeralchirurgischen Eingriffen und ist trotz moderner Ope-

rationstechniken mit einer hohen Morbidität und Mortalität verbunden [1]. Aktuelle randomisierte Studien belegen eine potenzielle Überlegenheit der minimal-invasiven Operationsmethode mit geringerer Komplikationsrate [2, 14, 22].

## Hintergrund

Die Technikentwicklung der Ösophagektomie wird wesentlich durch die onkologische Radikalität und Morbidität bestimmt. Anastomoseninsuffizienzen (AI) der Ösophagogastrostomie sowie Pneumonien sind häufige und schwerwiegende postoperative Komplikationen nach Ösophagusresektion. In den vergangenen Jahren konnte gezeigt werden, dass besonders diese Komplikationen durch die Einführung minimal-invasiver Ösophagektomieverfahren (MIE) im Vergleich zu offenen Operationsverfahren deutlich reduziert werden konnten [2, 14, 22].

Entscheidend für das Outcome scheint auch die Anastomosentechnik zu sein. So erwies sich in mehreren Studien die Rekonstruktion nach Ivor Lewis mit Magenschlauchhochzug und hoher intrathorakaler Zirkularstapleranastomose im Vergleich zu anderen Rekonstruktionstechniken als überlegen [5, 26]. Aufgrund der dreidimensionalen Sicht, einer zitterfreien Bewegungsübertragung und dem größeren Freiheitsgrad der Instrumente im Thorax und Mediastinum sind roboterassistierte Verfahren den konventionellen minimal-invasiven Verfahren möglicherweise überlegen [11]. Die roboter-assistierte minimal-invasive Ösophagektomie (RAMIE) ergab zudem bei relativ niedriger Morbidität und Mortalität exzellente onkologische Ergebnisse [20].

Eine weitere Option zur Reduktion infektiöser Komplikationen nach Ösophagusresektion ist die perioperative orale Prophylaxe mit topischen Antinfektiva, wie sie bereits in der kolorektalen Chirurgie weitgehend akzeptiert ist [18]. Diese sog. selektive Darmdekontamination (SDD) konnte in einer aktuellen Metaanalyse das Auftreten von Anastomoseninsuffizienzen und Pneumonien nach Operationen am oberen Gastrointestinaltrakt signifikant reduzieren [19].

Im Juli 2018 erfolgte in unserer Klinik aufgrund der überzeugenden Datenlage

in der Literatur eine konsequente Umstellung des perioperativen Managements bei elektiven Ösophagusresektionen:

- primärer Operationsansatz mittels roboter-assistierter minimal-invasiver Ösophagektomie (RAMIE) mit intrathorakaler End-zu-Seit-Ösophagogastrostomie (Ivor Lewis) als Zirkularstapleranastomose,
- Verwendung einer Zirkularstaplergröße von mindestens 28 mm Durchmesser,
- Überprüfung der Magenschlauchperfusion mittels Indocyaningrünfluoreszenz (ICG) im Abdominalteil mit Markierung der Perfusionsgrenze und erneut nach intrathorakaler Anastomosenanlage,
- Übernähung der Stapleranastomose zirkulär fortlaufend mit resorbierbarem Nahtmaterial (4-0),
- perioperative, enterale, selektive antiinfektive Gastrointestinaltraktdekontamination (SDD) zusätzlich zur perioperativen i.v. Standardantibiotikaprophylaxe

Im Zeitraum zuvor wurden Patienten primär konventionell abdominal und thorakal operiert, mit der Ausnahme selektierter Patienten, die für einen minimal-invasiven Zugang geeignet schienen. In dieser Phase erfolgten auch an selektierten Patienten RAMIE-Eingriffe mittels intrathorakaler Seit-zu-Seit-Ösophagogastrostomie. Alle Eingriffe in diesem Zeitraum erfolgten ohne SDD, in der Regel mit einer Staplergröße von 25 mm Durchmesser und Übernähung der Anastomose mit zirkulär angeordneten U-Nähten.

## Methodik

### Studiendesign

Es handelt sich um eine retrospektive Studie mit einer historischen Vergleichskohorte. Berücksichtigt wurden für die Interventionsgruppe (RAMIE) alle konsekutiven Patienten, die sich im Zeitraum von Juli 2018 bis September 2020 an der Klinik und Poliklinik für Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus zur elektiven Ösophagektomie vorstellten. Diese Patienten wurden entsprechend nach den o.g. neuen Standards

behandelt. In dieser Studie wurden alle Patienten aus dem genannten Zeitraum analysiert, bei denen mindestens der thorakale Teil oder aber die vollständige Operation roboterassistiert erfolgte. Die Studie wurde von der zuständigen Ethikkommission an der Technischen Universität Dresden zustimmend bewertet (BO-EK-38012021).

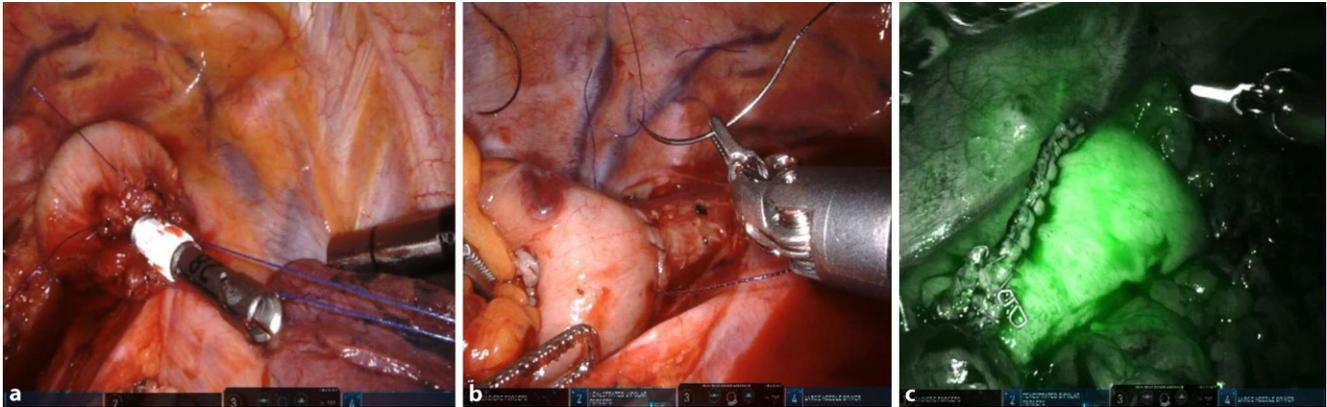
Alle Patienten im Interventionszeitraum haben zusätzlich zur Teilnahme an der multizentrischen German-Xi-Registerstudie eingewilligt, deren Ergebnisse separat publiziert werden sollen (EK296072017). Im Rahmen dieser Registerstudie erfolgte eine prospektive Erfassung der Patienten- und Operationsdaten.

Als historische Vergleichskohorte wurden Patientendaten aus dem Beobachtungszeitraum Januar 2014 bis Juli 2018 (konventionelle Operationsgruppe, im Folgenden: „Kontrolle“) analysiert. Es erfolgte eine 1:1-Propensity-Score-Matching-Analyse.

### Perioperatives Management

Seit der Umstellung des perioperativen Managements bei elektiven Ösophagusresektionen im Juli 2018 ist das Standardverfahren eine RAMIE nach Ivor Lewis entsprechend den o.g. Standards, wobei sowohl im abdominalen als auch im thorakalen Teil der Operationsroboter eingesetzt wird [7]. Im Fall ausgeprägter Adhäsionen nach Voroperationen oder bei Tumordinfiltration in umgebende Strukturen erfolgte ein angepasstes Hybridverfahren (hRAMIE) mit konventionell offener Operation am Abdomen oder Thorax und robotischer Komplettierung des jeweils zweiten Teils.

Neben der Umstellung der operativen Technik erfolgte ebenfalls die Einführung einer prophylaktischen perioperativen SDD nach mechanischer Darmreinigung. Die SDD-Lösung besteht aus zwei Komponenten, die beide gemeinsam verabreicht wurden: eine Suspension mit Colistin, Tobramycin und Amphotericin B (angefertigt durch die Klinikapotheke des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus; [16]) sowie eine Vancomycin-Lösung oder -Kapseln („off-label use“). Patienten erhielten am Vortag der Operation eine mechanische Darmreinigung mit 3l Darmspüllösung und 2 Dosen SDD am Vorabend. Nach An-



**Abb. 1** ▲ Standard der roboterassistierten Ösophagogastronomie. **a** Standard ist eine intrathorakale End-zu-Seit-Ösophagogastronomie mit einem Zirkularstapler von mindestens 28 mm Durchmesser. Nach eingebrachter Andruckplatte mittels Tabaksbeutelnaht erfolgt die Anastomose über den 5. Interkostalraum. **b** Die Ösophagogastronomie wird zirkulär fortlaufend übernäht. **c** Die Indocyaningrünfluoreszenz zeigt eine optimale Perfusion des Magenschlauches bis zur Klammernaht. Um die Anastomose wird ein Omentumpatch gelegt

lage der Ösophagogastronomie erfolgte eine erste lokale SDD-Gabe von 20 ml im Bereich der Anastomose über eine Magensonde. Postoperativ wurden täglich 4 Dosen oral bis zum 5. postoperativen Tag eingenommen.

### Operationstechnik

Die detaillierten Operationsschritte eines standardisierten RAMIE-Eingriffes mittels des 4-armigen DaVinci-Xi™-Operationsroboters folgten einer veröffentlichten Technik [7, 8]. Die Operationen wurden insgesamt von 3 Operateuren mit Erfahrung in der roboterassistierten Chirurgie bei anderen viszeralchirurgischen Resektionen durchgeführt. Ein überlappendes Proctoring während der ersten ca. 20 RAMIE-Fälle erfolgte bei der Einführung je eines weiteren Operateurs.

Zusammengefasst befindet sich der Patient für den abdominalen Teil in Rückenlage und 15- bis 20°-Anti-Trendelenburgposition. Die 4 Robotertrokare werden in einer horizontalen Linie oberhalb des Bauchnabels eingebracht zusammen mit einem weiteren Assistententrokare und einem Leberretraktor. Sämtliche abdominalen Operationsschritte erfolgen robotisch. Grundsätzlich erfolgt bei maligner Grunderkrankung eine D2-Lymphadenektomie. Der Magenschlauch wird mit endoskopischen Linearstaplern mit einer Breite von 4,5 cm gestielt an der Arteria gastroepiploica und gastrica dextra gebildet. Eine Perfusionskontrolle wird

mittels ICG durchgeführt und die Perfusionsgrenze mit Naht oralseitig markiert. Standardmäßig wird auf abdominelle Drainagen verzichtet.

Für den thorakalen Teil werden die Patienten in eine überdrehte Linksseitenlage unter Einlungenventilation positioniert. Die 4 Robotertrokare werden auf einer geschwungenen Linie zwischen 4. und 10. Interkostalraum (ICR) eingebracht. Der Assistententrokare wird weiter ventral im 5. ICR etabliert. Die intrathorakale Resektion erfolgt en bloc mit der Lymphadenektomie. Der Ductus thoracicus wird selektiv dargestellt und geclippt. Nach Durchtrennung des Ösophagus oberhalb der V. azygos und Schnellschnittuntersuchung des Resektionsrandes folgt das Einbringen der Staplerandruckplatte und das Bergen des Resektats über eine Minithorakotomie im 5. ICR. Darüber wird anschließend die Ösophagogastronomie angelegt und robotisch fortlaufend zirkulär übernäht (■ **Abb. 1**).

### Morbiditätsgrading

Die Morbiditätsanalyse wurde von 2 Ärzten unserer Klinik unabhängig voneinander anhand der Patientenakten durchgeführt. Dabei wurden postoperative Komplikationen mithilfe der Klassifikation nach Clavien und Dindo (CDC) erfasst [3, 6], welche durch die Japan Clinical Oncology Group konkretisiert wurden [10]. Diese Komplikationen wurden dokumentiert, wenn sie innerhalb von 90 Tagen postoperativ auftraten und auf die Operation zurückzuführen

waren. Anschließend wurde aus diesen Komplikationen der Comprehensive-Complication-Index (CCI) für jeden einzelnen Patienten berechnet. Der CCI reflektiert dabei die Gesamtmorbidität eines einzelnen Patienten auf einer kontinuierlichen Skala von 0 (keine Komplikationen) bis 100 (Tod; [21]).

In Übereinstimmung mit der Esophagectomy Complications Consensus Group (ECCG) von 2015 wurde eine AI definiert als Vollwanddefekt im Bereich des Ösophagus, der Anastomose, der Staplernaht oder des Conduits unabhängig von der klinischen Darstellung oder der diagnostischen Methode [13]. Eine computertomographische und endoskopische Diagnostik zum Ausschluss einer AI wurde in beiden Gruppen abhängig von klinischen oder laborchemischen Indikatoren im postoperativen Verlauf eingeleitet; eine routinemäßige Ösophagogastroskopie ohne Verdachtskriterien erfolgte nicht.

Ein „textbookoutcome“ wurde definiert als R0-Resektion ohne Konversion, eine Entfernung von  $\geq 15$  Lymphknoten, keine Komplikationen mit einem CDC  $\geq IIIa$ , keine Reinterventionen oder -operationen, keine Wiederaufnahme auf eine Intensivstation, eine Krankenhausverweildauer von  $\leq 21$  Tagen, keine Krankenhauswiederaufnahme oder Mortalität innerhalb von 90 Tagen postoperativ [12].

<b>Tab. 1</b> Patientencharakteristika und histopathologische Ergebnisse			
	<b>Offen</b>	<b>RAMIE</b>	<b>p-Wert</b>
	<b>n = 75</b>	<b>n = 75</b>	
Alter (Jahre) (Median (IQR))	63,2 (55,8–71,7)	62,3 (57,6–68,7)	0,658 <sup>b</sup>
Geschlecht (n (%))			0,401 <sup>a</sup>
Weiblich	10 (13,3)	8 (10,7)	
Männlich	65 (86,7)	67 (89,3)	
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) (Median (IQR))	25,9 (23,2–29,0)	25,9 (23,2–30,0)	0,635 <sup>c</sup>
Rauchen (n (%))	31 (41,3)	33 (44,0)	0,434 <sup>a</sup>
Alkohol (n (%))	20 (26,7)	18 (24,0)	0,426 <sup>a</sup>
Diabetes mellitus (n (%))	22 (29,3)	21 (28,0)	0,500 <sup>a</sup>
ASA (n (%))			0,803 <sup>a</sup>
1	0 (0,0)	0 (0,0)	
2	29 (38,7)	25 (33,3)	
3	45 (60,0)	49 (65,3)	
4	1 (1,3)	1 (1,3)	
Neoadjuvante Vorbehandlung (n (%))			0,179 <sup>a</sup>
Keine	18 (24,0)	17 (22,7)	
Chemotherapie	17 (22,7)	27 (36,0)	
Radiochemotherapie	40 (53,3)	31 (41,3)	
Histologie (n (%))			0,498 <sup>a</sup>
Adenokarzinom	45 (60,0)	50 (66,7)	
Plattenepithelkarzinom	29 (38,7)	25 (33,3)	
Sonstiges	1 (1,3)	0 (0,0)	
pT-Stadium (n (%))			0,824 <sup>a</sup>
0	10 (13,3)	13 (17,3)	
1	20 (26,7)	24 (32,0)	
2	17 (22,7)	14 (18,7)	
3	26 (34,7)	23 (30,7)	
4	2 (2,7)	1 (1,3)	
pN-Stadium (n (%))			0,270 <sup>a</sup>
0	45 (60,0)	44 (58,7)	
1	12 (16,0)	19 (25,3)	
2	10 (13,3)	9 (12,0)	
3	8 (10,7)	3 (4,0)	
pM-Stadium (n (%))			0,500 <sup>a</sup>
0	69 (92,0)	70 (93,3)	
1	6 (8,0)	5 (6,7)	

**Fett** markiert sind signifikante Ergebnisse  
 ASA American Society of Anesthesiologists Classification, BMI Body-Mass-Index, IQR „interquartile range“, RAMIE roboter-assistierte minimal-invasive Ösophagektomie  
<sup>a</sup>Fisher's Exact Test, <sup>b</sup>t-Test, <sup>c</sup>Mann-Whitney-U

## Propensity-Scoring und statistische Auswertung

Zur Etablierung einer Vergleichsgruppe zur oben beschriebenen RAMIE-Gruppe wurde ein 1:1-PSM mit der historischen Kontrollgruppe durchgeführt, welche vollständig oder zumindest thorakal offen operiert wurde. Folgende Variablen wurden hierbei zur Berechnung des Propensity-Scores

mittels Regressionsmodell genutzt: Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index (BMI), Risikofaktoren (Rauchen, Alkohol, Diabetes), neoadjuvante Therapie, Histologie sowie pT- und pN-Stadium. Anschließend wurden gemachte Paare mithilfe der „Nearest-neighbor“-Methode und einer Breite von 0,1 gebildet.

Für die statistische Auswertung der Unterschiede zwischen den beiden Gruppen

wurde der exakte Test nach Fisher genutzt. Bei metrischen, normalverteilten Variablen erfolgte die Analyse mit dem Student's T-Test, bei nichtparametrisch verteilten Variablen mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests. Es erfolgte eine uni- und multivariate Analyse mittels binärer logistischer Regression bez. der Endpunkte AI und 90-Tage-Mortalität. Bei einem  $p < 0,1$  in der univariaten Analyse wurden die Variablen der multivariaten Analyse zugeführt. Das Signifikanzniveau wurde bei  $p = 0,05$  festgelegt. Die gesamte statistische Auswertung erfolgte in SPSS 25 (SPSS Statistics, v25.0.0.2, IBM Corporation, Armonk, New York).

## Ergebnisse

### Patientencharakteristika und histopathologische Ergebnisse

Seit Umstellung des perioperativen Managements im Juli 2018 wurden bis September 2020 insgesamt 80 Patienten mittels (h)RAMIE in unserer Klinik operiert. Nach PSM konnten 75 Patienten je Gruppe in die Analyse eingeschlossen werden. Die beiden Gruppen unterschieden sich in den entsprechenden Variablen Alter, Geschlecht, BMI, Rauchen, Alkohol, Diabetes mellitus, ASA (American Society of Anesthesiologists)-Score, neoadjuvante Therapie, Histologie, pT- und pN-Stadium nicht signifikant voneinander (■ Tab. 1). Das mediane Alter betrug 62 (RAMIE) bzw. 63 (Kontrolle) Jahre und der BMI lag im Median bei 25,9 kg/m<sup>2</sup>. Die häufigste Operationsindikation war ein Adenokarzinom (67 % [RAMIE] bzw. 60 % [Kontrolle]) gefolgt von einem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus (39 % bzw. 33 %) meistens in einem T3-Stadium (31 % bzw. 35 %). Etwa 24 % der Patienten erhielten eine primäre Resektion ohne neoadjuvante Therapie. Die mediane Anzahl der entnommenen Lymphknoten betrug 22 (RAMIE) bzw. 21 (Kontrolle). In der Kontrollgruppe zeigten insgesamt 4 Patienten eine mikroskopische Tumordinfiltration (R1-Status), hingegen nur 1 Patient in der RAMIE-Gruppe ( $p = 0,183$ ).

Tab. 2 Operative Charakteristika	Offen	RAMIE	p-Wert
	n = 75	n = 75	
Operation Thorax (n (%))			<0,001 <sup>a</sup>
Offen	75 (100,0)	0 (0,0)	
Roboterassistenz	0 (0,0)	75 (100,0)	
Operation Abdomen (n (%))			<0,001 <sup>a</sup>
Offen	65 (86,7)	11 (14,7)	
Laparoskopisch	10 (13,3)	2 (2,7)	
Roboterassistenz	0 (0,0)	62 (82,7)	
R-Status (n (%))			0,183 <sup>a</sup>
0	71 (94,7)	74 (98,7)	
1	4 (5,3)	1 (1,3)	
Lymphknoten entnommen (n) (Median (IQR))			0,856 <sup>a</sup>
Blutverlust (ml) (Median (IQR))			<0,001 <sup>b</sup>
Operationszeit (min) (Median (IQR))			<0,001 <sup>b</sup>
Zirkularstaplergröße (n (%))			<0,001 <sup>a</sup>
Keine Angabe	4 (5,3)	1 (1,3)	
≤25 mm	68 (90,6)	1 (1,3)	
≥28 mm	3 (4,0)	73 (97,3)	

**Fett** markiert sind signifikante Ergebnisse  
 IQR „interquartile range“, RAMIE roboter-assistierte minimal-invasive Ösophagektomie  
<sup>a</sup>Fisher's Exact Test, <sup>b</sup>Mann-Whitney-U

## Operationskennzahlen

In der RAMIE-Gruppe wurden 62 Patienten (82,7%) sowohl am Abdomen als auch am Thorax unter Roboterassistenz operiert (totale RAMIE). Bei 11 Patienten (14,7%) erfolgte der abdominelle Teil offen und bei 2 Patienten (2,7%) laparoskopisch (hRAMIE; **Tab. 2**). Bei 3 Patienten (4,0%) wurde auf eine offene Operation konvertiert. Die Gründe hierfür waren Blutung, Adhäsionen nach Bestrahlung und fehlende Übersicht bei nicht kollabierender rechter Lunge. In der Vergleichsgruppe wurden 86,7% aller Operationen vollständig offen durchgeführt, nur bei 13,3% der Patienten wurde ein laparoskopischer Ansatz im abdominellen Teil gewählt.

Die Operationszeit war mit 490 min im Median (IQR [„interquartile range“] 406–558 min) in der RAMIE-Gruppe signifikant länger als in der Kontrollgruppe mit 339 min (IQR 300–408 min,  $p < 0,001$ , **Tab. 2**). Im Gegensatz dazu war der Blutverlust in der RAMIE-Gruppe signifikant niedriger (300 vs. 500 ml,  $p < 0,001$ ). In ca. 90% der Fälle wurde in der Kontrollkohorte ein Zirkularstapler mit einem Durchmesser von ≤25 mm verwendet, hin-

gegen in 97% eine Staplergröße von ≥28 mm in der RAMIE-Gruppe ( $p < 0,001$ ).

## Morbidität und Mortalität

Einen optimalen postoperativen Verlauf („textbook outcome“) zeigten 39,7% der RAMIE-Patienten und 30,7% der Patienten in der Vergleichskohorte ( $p = 0,196$ ). Die Häufigkeit von Patienten mit mindestens einer schwerwiegenden Komplikation (CDC ≥IIIa) unterschied sich mit 44,0 und 46,7% nicht signifikant in beiden Gruppen ( $p = 0,435$ ), genauso wie die durchschnittliche Gesamtmorbidität gemessen mittels CCI (22,2 vs. 25,4,  $p = 0,233$ ).

Werden jedoch die chirurgischen Komplikationen isoliert betrachtet, zeigte sich eine signifikant geringere Rate an postoperativer AI (8,0%) nach RAMIE im Vergleich zur Kontrollgruppe (25,3%,  $p = 0,004$ ). Analog war die postoperative Wundinfektionsrate nach RAMIE signifikant niedriger (4,0% vs. 17,3%,  $p = 0,008$ ). Weitere chirurgische Komplikationen wie Blutungen, postoperative Verhalte oder Passagestörungen unterschieden sich nicht signifikant (**Tab. 3**).

Patienten nach RAMIE erlitten jedoch postoperativ deutlich seltener pulmona-

le Komplikationen wie Pneumonien oder respiratorische Insuffizienzen (29,3% vs. 44,0%,  $p = 0,045$ ).

Auch die Rate an offenen Reoperationen war in der RAMIE-Gruppe signifikant geringer (4,0% vs. 17,3%,  $p = 0,002$ ). Bei 5 Patienten (6,7%) konnte eine Revision minimal-invasiv erfolgen, dabei wurde bei 3 Patienten aufgrund eines Chylothorax ein retroperitoneoskopisches Clipping des Ductus thoracicus durchgeführt; bei 1 Patient erfolgte der Verschluss einer Leckage mittels videoassistierter thorakoskopischer Chirurgie (VATS) und bei 1 Patient wurde laparoskopisch eine enterokutane Fistel saniert. In beiden Gruppen konnten eine AI in zwei Drittel der Fälle mittels endoskopischer bzw. interventioneller Verfahren wie beispielsweise einer endoluminalen Vakuumtherapie oder einer CT-gestützte Drainagenanlage austherapiert werden (**Tab. 3**).

Sowohl der postoperative als auch der gesamte Intensivaufenthalt war in der RAMIE-Gruppe im Median 2 Tage kürzer ( $p < 0,001$ ); nur die Wiederaufnahmerate auf eine Intensivstation unterschied sich nicht signifikant (16,0% vs. 26,7%,  $p = 0,081$ ). Die mediane Krankenhausverweildauer betrug nach RAMIE nur 14 Tage (IQR 12–22), verglichen mit 20 Tagen (IQR 14–37,  $p < 0,001$ ) in der Kontrollgruppe.

Die 30-Tage-Mortalität war in der offenen Gruppe mit 8,0% im Vergleich zur RAMIE-Gruppe mit 2,7% höher ( $p = 0,138$ ). Die 90-Tage-Wiederaufnahmerate ( $p = 0,023$ ) und die 90-Tage-Mortalität ( $p = 0,039$ ) waren in der RAMIE-Gruppe mit jeweils 4,0% signifikant niedriger als in der Vergleichsgruppe mit 14,7% bzw. 13,3%.

Entsprechend der uni- und multivariaten Analyse der Gesamtkohorte ( $n = 157$ ) erwies sich nur die Zuordnung in die RAMIE-Gruppe als einziger multivariat unabhängiger Faktor zur Reduzierung des Risikos, eine AI im postoperativen Verlauf zu entwickeln (Odds Ratio 0,208, 95%-Konfidenzintervall [0,047–0,919],  $p = 0,038$ ).

## Diskussion

Die abdominothorakale Ösophagektomie ist als komplexer Zweihöhleneingriff nach wie vor komplikationsreich und daher ha-

<b>Tab. 3</b> Morbidität und Mortalität			
	Offen	RAMIE	p-Wert
	n = 75	n = 75	
„Textbook outcome“ (n (%))	23 (30,7)	29 (38,7)	0,196 <sup>a</sup>
CDC ≥ IIIa (n (%))	35 (46,7)	33 (44,0)	0,435 <sup>a</sup>
CCI (Mittelwert ± SD)	25,4 (23,2)	22,2 (19,7)	0,233 <sup>b</sup>
<b>Chirurgische Komplikationen (n (%))</b>			
Anastomosensuffizienz	19 (25,3)	6 (8,0)	<b>0,004<sup>a</sup></b>
Abdominale/thorakale Verhalte	7 (9,3)	3 (4,0)	0,163 <sup>a</sup>
Wundinfektion	13 (17,3)	3 (4,0)	<b>0,008<sup>a</sup></b>
Blutung	3 (4,0)	1 (1,3)	0,310 <sup>a</sup>
Passagestörung	12 (16,0)	19 (25,3)	0,113 <sup>a</sup>
Lymphfistel	2 (2,7)	5 (6,7)	0,221 <sup>a</sup>
<b>Medizinische Komplikationen (n (%))</b>			
Pneumonie	11 (14,7)	5 (6,7)	0,092 <sup>a</sup>
Respiratorische Insuffizienz	27 (36,0)	18 (24,0)	0,077 <sup>a</sup>
Pulmonale Komplikationen	33 (44,0)	22 (29,3)	<b>0,045<sup>a</sup></b>
Bakteriämie/Sepsis	3 (4,0)	1 (1,3)	0,310 <sup>a</sup>
Thrombembolisches Ereignis	8 (10,7)	9 (12,0)	0,500 <sup>a</sup>
<b>Therapie Anastomosensuffizienz (n (%))</b>			0,637 <sup>a</sup>
Endoskopisch/interventionell	12 (63,2)	4 (66,7)	
Operativ	7 (36,8)	2 (33,3)	
<b>Reoperation (n (%))</b>			<b>0,002<sup>a</sup></b>
Offen	13 (17,3)	3 (4,0)	
Minimal-invasiv	0 (0,0)	5 (6,7)	
<b>IST-Aufenthalt</b>			
Postoperativ (Tage) (Median (IQR))	4,8 (3,2–6,7)	3,0 (1,0–4,6)	<b>&lt;0,001<sup>b</sup></b>
Insgesamt (Tage) (Median (IQR))	5,7 (3,5–10,2)	3,5 (1,1–5,8)	<b>&lt;0,001<sup>b</sup></b>
Wiederaufnahme (n (%))	20 (26,7)	12 (16,0)	0,081 <sup>a</sup>
Krankenhausaufenthalt (Tage) (Median (IQR))	20 (14–37)	14 (12–22)	<b>&lt;0,001<sup>b</sup></b>
90-Tage-Wiederaufnahme	11 (14,7)	3 (4,0)	<b>0,023<sup>a</sup></b>
30-Tage-Mortalität	6 (8,0)	2 (2,7)	0,138 <sup>a</sup>
90-Tage-Mortalität	10 (13,3)	3 (4,0)	<b>0,039<sup>a</sup></b>
<b>Fett</b> markiert sind signifikante Ergebnisse CCI Comprehensive Complication Index, CDC Clavien-Dindo-Klassifikation, IQR „interquartile range“, ITS Intensivstation, RAMIE roboter-assistierte minimal-invasive Ösophagektomie, SD Standardabweichung <sup>a</sup> Fisher's Exact Test, <sup>b</sup> Mann-Whitney-U			

ben Strategien zur Reduktion der Morbidität einen hohen Stellenwert. Dabei gilt es gleichfalls, die onkologische Radikalität nicht einzuschränken. Hierbei scheint vor allem ein minimal-invasiver Ansatz im thorakalen Teil pulmonalen Komplikationen vorbeugen zu können [27]. Die Rate der pulmonalen Komplikationen schwankt zwischen den erfahrenen Zentren nach RAMIE erheblich zwischen 17 und ca. 40% [17,24,25], was sicher auch an einer fehlenden einheitlichen Definition liegt. Einheitlich scheint aber eine signifikante Reduktion durch das minimal-invasive Vorgehen

zu sein, wie auch in der vorliegenden Studie gezeigt werden konnte.

Zudem konnte durch den hier beschriebenen Strategiewechsel die Rate an AI signifikant auf 8% reduziert werden. Eine vergleichbar niedrige Rate wurde unlängst von einem weiteren RAMIE-Zentrum publiziert [24]. Für die Reduktion der AI ist wahrscheinlich aber nicht allein die Roboterassistenz verantwortlich, da die erste randomisierte Studie aus den Niederlanden (ROBOT-Trial) in der RAMIE-Gruppe zwar eine Senkung der chirurgischen und pulmonalen Komplikationsrate sowie der postoperativen Schmerzen, jedoch ei-

ne AI-Rate von 24% (13 von 54 Patienten, 20% in der offenen Kontrollgruppe) nach zervikaler Anastomose (handgenähte End-zu-Seit-Ösophagogastronomie) berichtete [25]. Somit ist die Roboterassistenz alleine kein Garant für eine niedrige AI-Rate. Es scheint die Frage berechtigt, ob RAMIE mit intrathorakaler Anastomose (Ivor-Lewis) daher die bessere Kombination darstellt, um eine niedrige AI-Rate (auch multizentrisch) erzielen zu können. Die bisher größte Single-Center-Studie aus den USA wies eine AI-Rate von knapp 16% nach 350 RAMIEs aus [17]. Auch wenn eine AI-Rate von 24% überdurchschnittlich hoch erscheint, spiegelt dies durchaus realistische Zahlen nach Ösophagektomie wider [1].

Janssen et al. konnten zeigen, dass durch zusätzliche perioperative SDD-Gabe die AI-Rate nach Ivor-Lewis-MIE halbiert werden konnte [9]. Außerdem scheint eine an die anatomischen Gegebenheiten angepasste Wahl des Zirkularstaplers mit größtmöglichem Durchmesser ebenfalls die AI-Rate weiter reduzieren zu können. So war in einer Analyse von 632 Patienten nach Ivor-Lewis-Ösophagektomie die AI-Rate in der Gruppe mit einem Diameter von 28 mm um ein Drittel niedriger verglichen mit 25 mm Durchmesser, jedoch nur mit einem statistischen Trend ( $p=0,092$ ; [15]).

In der vorliegenden Arbeit berichten wir von dem Ansatz, diese möglicherweise sinnvollen Einzelmaßnahmen zur Senkung der Morbidität in einem Strategiewechsel zu kombinieren. Wir haben dadurch mittlerweile ein hochstandardisiertes Management von Ösophagektomien erzielt, mit sehr konstanten Ergebnissen über die Zeit. Die berichteten Eingriffe wurden durch 3 Operateure (aktuell 4) vorgenommen. Es zeigten sich signifikante Vorteile hinsichtlich geringerer Anastomosensuffizienz, geringerer pulmonaler Komplikationen, Wundinfekten, Reoperationen, Mortalität und eines kürzeren Intensiv- und Krankenhausaufenthalts.

### Limitationen

Es handelt sich um eine retrospektive Vergleichsstudie und daher sind die Ergebnisse entsprechend zu bewerten. Die RAMIE-Gruppe inkludiert 11 Patienten mit einer

Hybridoperation (abdominal offen, thorax robotisch), was als zusätzliches Bias berücksichtigt werden muss. Darüber hinaus wurden die Daten zur Lernkurvenentwicklung nicht präsentiert, da eine separate Auswertung angestrebt wird. Jedoch war die Reduktion der o. g. Outcomeparameter konstant über den Beobachtungszeitraum. Die vorgestellten Daten geben keinen Aufschluss darüber, welche Einzelkomponenten (Roboterassistenz, minimal-invasiver Eingriff, Staplergröße, ICG, SDD) einen entscheidenden Einfluss auf die o. g. Outcomeparameter haben.

### Fazit für die Praxis

Insgesamt lässt sich festhalten, dass durch den Strategiewechsel von offener Ösophagektomie zu einem standardisierten roboter-assistierten minimal-invasiven Ösophagektomie(RAMIE)-basierten, perioperativen Management

- eine exzellent niedrige Anastomosensuffizienzrate von ca. 8 % erreicht werden kann,
- Wundinfektionen und pulmonale Komplikationen seltener auftreten,
- seltener offene Reoperationen notwendig sind,
- Intensiv- und Krankenhausaufenthalt signifikant verkürzt sind und
- die 90-Tage-Mortalität reduziert ist.

Die Studie ist damit ein Beleg dafür, dass die klinisch signifikanten Vorteile der RAMIE-Technik sich in weiteren Zentren auf hohem Niveau in einem standardisierten Setting reproduzieren lassen und Patienten zugutekommen können.

### Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. med. Jürgen Weitz**

Klinik und Poliklinik für Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus  
Fetscherstr. 74, 01307 Dresden, Deutschland  
juergen.weitz@ukdd.de

**Funding.** Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** M. Distler, J. Weitz und T. Welsch waren registrierte Operateure der XI Registerstudie, welche von der Firma Intuitive Surgical gefördert wurde. F. Merboth, J. Hasanovic, D. Stange und S. Kaden geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

**Open Access.** Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

### Literatur

1. Baum P, Diers J, Lichthardt S et al (2019) Mortality and complications following visceral surgery: a nationwide analysis based on the diagnostic categories used in German hospital invoicing data. *Dtsch Arztebl Int* 116:739–746
2. Biere SS, van Berge Henegouwen MI, Maas KW et al (2012) Minimally invasive versus open oesophagectomy for patients with oesophageal cancer: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 379:1887–1892
3. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML et al (2009) The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg* 250:187–196
4. Cummings D, Wong J, Palm R et al (2021) Epidemiology, diagnosis, staging and multimodal therapy of esophageal and gastric tumors. *Cancers (Basel)* 13(3):582. <https://doi.org/10.3390/cancers13030582>
5. de Groot EM, Moller T, Kingma BF et al (2020) Technical details of the hand-sewn and circular-stapled anastomosis in robot-assisted minimally invasive esophagectomy. *Dis Esophagus* 33(2):doaa55. <https://doi.org/10.1093/dote/doaa055>
6. Dindo D, Demartines N, Clavien PA (2004) Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 240:205–213
7. Egberts JH, Biehl M, Perez DR et al (2019) Robot-assisted oesophagectomy: recommendations towards a standardised Ivor lewis procedure. *J Gastrointest Surg* 23:1485–1492
8. Grimminger PP, Hadzijušufovic E, Lang H (2018) Robotic-assisted Ivor lewis esophagectomy (RAMIE) with a standardized intrathoracic circular end-to-side stapled anastomosis and a team of two (surgeon and assistant only). *Thorac Cardiovasc Surg* 66:404–406
9. Janssen R, Van Workum F, Baranov N et al (2021) Selective decontamination of the digestive tract to prevent postoperative pneumonia and anastomo-

tic leakage after esophagectomy: a retrospective cohort study. *Antibiotics (Basel)* 10(1):43. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10010043>

10. Katayama H, Kurokawa Y, Nakamura K et al (2016) Extended Clavien-Dindo classification of surgical complications: Japan clinical oncology group postoperative complications criteria. *Surg Today* 46:668–685
11. Kingma BF, De Maat MFG, Van Der Horst S et al (2019) Robot-assisted minimally invasive esophagectomy (RAMIE) improves perioperative outcomes: a review. *J Thorac Dis* 11:5735–5742
12. Kingma BF, Grimminger PP, van der Sluis PC et al (2020) Worldwide techniques and outcomes in robot-assisted minimally invasive esophagectomy (RAMIE): results from the multicenter international registry. *Ann Surg*. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000004550>
13. Low DE, Alderson D, Ceconello I et al (2015) International consensus on standardization of data collection for complications associated with esophagectomy: esophagectomy complications consensus group (ECCG). *Ann Surg* 262:286–294
14. Mariette C, Markar SR, Dabakuyo-Yonli TS et al (2019) Hybrid minimally invasive esophagectomy for esophageal cancer. *N Engl J Med* 380:152–162
15. Muller DT, Babic B, Herbst V et al (2020) Does circular stapler size in surgical management of esophageal cancer affect anastomotic leak rate? 4-year experience of a European high-volume center. *Cancers (Basel)* 12(11):3474. <https://doi.org/10.3390/cancers12113474>
16. Pfeifer C, Noll S, Gerecke H et al (2017) A stability study of amphotericin B, colistin and tobramycin in a hydrophilic suspension commonly used for selective decontamination of the digestive tract by HPLC and in vitro potency measurements. *Eur J Hosp Pharm Sci Pract* 24:235–241
17. Pointer DT Jr., Saeed S, Naffouje SA et al (2020) Outcomes of 350 robotic-assisted esophagectomies at a high-volume cancer center: a contemporary propensity-score matched analysis. *Ann Surg*. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000004317>
18. Schardey HM, Rogers S, Schopf SK et al (2018) Are gut bacteria associated with the development of anastomotic leaks? A review of experimental and clinical studies. *coloproctology* 40:1–8
19. Scheufele F, Schirren R, Friess H et al (2020) Selective decontamination of the digestive tract in upper gastrointestinal surgery: systematic review with meta-analysis of randomized clinical trials. *BJS Open* 4(6):1015–1021. <https://doi.org/10.1002/bjs5.50332>
20. Siaw-Acheampong K, Kamarajah SK, Gujjuri R et al (2020) Minimally invasive techniques for transthoracic oesophagectomy for oesophageal cancer: systematic review and network meta-analysis. *BJS Open* 4:787–803
21. Slankamenac K, Graf R, Barkun J et al (2013) The comprehensive complication index: a novel continuous scale to measure surgical morbidity. *Ann Surg* 258:1–7
22. Straatman J, van der Wielen N, Cuesta MA et al (2017) Minimally invasive versus open esophageal resection: three-year follow-up of the previously reported randomized controlled trial: the TIME trial. *Ann Surg* 266:232–236
23. Sung H, Ferlay J, Siegel RL et al (2021) Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 71(3):209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
24. van der Sluis PC, Tagkalos E, Hadzijušufovic E et al (2021) Robot-assisted minimally invasive

- esophagectomy with intrathoracic anastomosis (Ivor Lewis): promising results in 100 consecutive patients (the European experience). *J Gastrointest Surg* 25:1–8
25. van der Sluis PC, van der Horst S, May AM et al (2019) Robot-assisted minimally invasive thoracoscopic esophagectomy versus open transthoracic esophagectomy for resectable esophageal cancer: a randomized controlled trial. *Ann Surg* 269:621–630
26. van Workum F, Slaman AE, van Berge Henegouwen MI et al (2020) Propensity score-matched analysis comparing minimally invasive Ivor Lewis versus minimally invasive McKeown esophagectomy. *Ann Surg* 271:128–133
27. Weijs TJ, Ruurda JP, Nieuwenhuijzen GA et al (2013) Strategies to reduce pulmonary complications after esophagectomy. *World J Gastroenterol* 19:6509–6514

## Change of strategy to minimally invasive esophagectomy—Results at a certified center

**Background:** There are indications that robot-assisted minimally invasive esophagectomy (RAMIE) can reduce the morbidity compared with the conventional operative technique.

**Objective:** A comparative analysis of a single-center change in strategy of the standard from open esophagectomy to RAMIE with perioperative, enteral, selective bowel decontamination (SBD) was carried out.

**Material and methods:** Patient and morbidity data after elective RAMIE treated according to the novel standard management between July 2018 and September 2020 were compared retrospectively with an historical control cohort after open esophagectomy between January 2014 and June 2018. A 1:1 propensity score matching (PSM) analysis was performed.

**Results:** A total of 75 patients could be analyzed in both groups after PSM. Approximately two thirds of the operations were carried out due to an adenocarcinoma and one third due to a squamous cell carcinoma. The median number of resected lymph nodes was 22 and 21, respectively. In the RAMIE group the intrathoracic esophagogastrotomy was performed using a circular stapler with a diameter of  $\geq 28$  mm in 97%, whereas a 25 mm stapler was used in 90% in the control group. The operative time was longer (median 490 min vs. 339 min,  $p < 0.001$ ) but in contrast blood loss (median 300 ml vs. 500 ml,  $p < 0.001$ ), anastomotic leaks (8.0% vs. 25.3%,  $p = 0.004$ ), surgical site infections (4.0% vs. 17.3%,  $p = 0.008$ ) and pulmonary complication rates (29.3% vs. 44.0%,  $p = 0.045$ ) as well as the median hospital stay (14 days vs. 20 days,  $p < 0.001$ ) and 90-day mortality were significantly reduced compared with the open control group (4.0% vs. 13.3%,  $p = 0.039$ ).

**Conclusion:** A consistent change of the perioperative management including RAMIE and SBD can lead to a stable reduction of morbidity without compromising oncological radicalness.

### Keywords

Robot-assisted minimally invasive esophagectomy · Bowel decontamination · Propensity Score Matching (PSM) · Complication rate · Length of stay