

Aus der Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg
Prof. Dr. Oliver Pech
Innere Medizin

Ergebnisse der endoskopischen Therapie von frühen Neoplasien des oberen
Gastrointestinaltrakts in einem tertiären Zentrum

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Pius Sebald

2024

Aus der Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg
Prof. Dr. Oliver Pech
Innere Medizin

Ergebnisse der endoskopischen Therapie von frühen Neoplasien des oberen
Gastrointestinaltrakts in einem tertiären Zentrum

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Pius Sebald

2024

Dekan: Prof. Dr. Dirk Hellwig
1. Berichterstatter: Prof. Dr. Oliver Pech
2. Berichterstatter: Prof. Dr. Matthias Evert
Tag der mündlichen Prüfung: 11.07.2024

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|-----------|
| ABKÜRZUNGEN | 5 |
| 1 EINLEITUNG / ZIEL DER DISSERTATION | 6 |
| 2 THEORETISCHE GRUNDLAGEN | 8 |
| 2.1 BARRETT-ÖSOPHAGUS | 8 |
| 2.2 FRÜHE NEOPLASMIEN IN ÖSOPHAGUS UND MAGEN | 9 |
| 2.3 INTERVENTIONELLE ENDOSKOPIE | 15 |
| 2.3.1 RESEKTIONSTECHNIKEN | 15 |
| 2.3.2 ABLATIONSTECHNIKEN | 22 |
| 3 PATIENTEN UND METHODIK | 25 |
| 3.1 EINSCHLUSS- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN | 25 |
| 3.2 VARIABLEN | 26 |
| 3.3 DATENERHEBUNG | 28 |
| 3.4 BEHANDLUNGSPROTOKOLL | 29 |
| 3.5 ABLATIONSTHERAPIE VON RESIDUALER NICHT-DYSPLASTISCHER BARRETT-SCHLEIMHAUT | 30 |
| 3.6 NACHSORGE | 30 |
| 3.7 ENDPUNKTE | 31 |
| 4 ERGEBNISSE | 32 |
| 4.1 ANALYSE | 32 |
| 4.1.1 DESKRIPTIVE STATISTIK | 32 |
| 4.1.2 ZUSAMMENHANGSANALYSEN | 49 |
| 4.2 ENDPUNKTE | 50 |
| 4.2.1 PRIMÄRE ENDPUNKTE | 50 |
| 4.2.2 SEKUNDÄRE ENDPUNKTE | 52 |
| 5 ERGEBNISDISKUSSION | 53 |
| 5.1 ERGEBNISDISKUSSION GESAMTE STICHPROBE UND BARRETT-KARZINOME | 53 |
| 5.2 ERGEBNISDISKUSSION FÜR MAGENFRÜHKARZINOME | 57 |
| 6 ZUSAMMENFASSUNG | 58 |
| 7 ANHANG | 60 |
| 7.1 ABBILDUNGSVERZEICHNIS | 60 |
| 7.2 TABELLENVERZEICHNIS | 61 |
| 8 LITERATURVERZEICHNIS | 61 |
| 9 DANKSAGUNG | 65 |

Abkürzungen

| | |
|------|--|
| APC | Argonplasma-Koagulation |
| BC | Barrett-Karzinom |
| BE | Barrett-Ösophagus |
| BN | Barrett-Neoplasien |
| EAC | Ösophageales Adenokarzinom |
| EGC | Magenfrühkarzinom |
| EMR | Endoskopische Mukosaresektion |
| ESD | Endoskopische Submukosadissektion |
| HGIN | high-grade intraepithelialer Neoplasie |
| LGIN | low-grade intraepithelialer Neoplasie |
| RFA | Radiofrequenzablation |
| RFS | Rezidivfreies Überleben |

Ergebnisse der endoskopischen Therapie von frühen Neoplasien des oberen Gastrointestinaltrakts in einem tertiären Zentrum

1 Einleitung / Ziel der Dissertation

Neoplasien im oberen Gastrointestinaltrakt entstehen oft durch chronische entzündliche Prozesse. Im Ösophagus führt die gastroösophageale Refluxkrankheit zu einer solchen Entzündung. Im Magen stellen Gastritiden, wie sie in der westlichen Welt häufig sind, die häufigste Ursache dar; sie bieten Nährboden für Adenokarzinome. In Deutschland lagen 2018 Tumoren des Magens an zehnter Stelle der Krebsneuerkrankungen für Männer und an neunter Stelle für Frauen. Bei den Krebssterbefällen lagen Neoplasien des Magens sogar bei Männern an sechster und bei Frauen an siebter Stelle. Das sind in Zahlen 8.861 Sterbefälle im Jahr 2018. (1) Adenokarzinome des Ösophagus (EAC) gehören zu den Tumoren mit der am stärksten ansteigenden Prävalenz in westlichen Ländern. (2) Einziger bekannter histologischer Vorläufer des EAC ist der Barrett-Ösophagus (BE). BE ist definiert als eine Metaplasie von Plattenepithel hin zu Zylinderepithel vom intestinalen Typ mit Becherzellen, auch bekannt als Barrett-Metaplasie. Diese wird ausgelöst durch chronische Schädigung und Entzündung des distalen Ösophagus durch Gastroösophagealen Reflux. Epidemiologische und histopathologische Evidenz belegt, dass sich bei Patienten mit BE eine Progression von intestinaler Metaplasie über Dysplasie bis hin zur Neoplasie abspielt. (3) Wenn Neoplasien des Magens und der Speiseröhre in frühem Stadium erkannt werden, können sie durch endoskopische Resektion behandelt werden. Interventionelle endoskopische Eingriffe wie Endoskopische Mukosaresektion (EMR) und Endoskopische Submukosadisektion (ESD) bergen im Gegensatz zu chirurgischen Eingriffen wie der Ösophagektomie eine niedrige Morbidität und Mortalität und sind somit in der Theorie ein adäquates Mittel zur Behandlung von frühen Neoplasien, die auf die Mukosa begrenzt sind. (4) Die Ergebnisse dieser Art der endoskopischen Therapie sollen in dieser Arbeit anhand von Faktoren wie Remission, Rezidiv der Neoplasie, Komplikationen und Überleben bewertet werden. Berücksichtigt werden für diese statistische Doktorarbeit Daten von Patienten mit Ösophagus- und Magenfrühkarzinomen, die zwischen 2011 und 2020 interventionell

endoskopisch in der Klinik für Gastroenterologie der Barmherzigen Brüder in Regensburg behandelt wurden.

2 Theoretische Grundlagen

2.1 Barrett-Ösophagus

Der BE ist definiert als Ösophagus, in dem ein Abschnitt des distalen mehrschichtigen Plattenepithels durch spezialisiertes intestinales und becherzellmetaplastisches Zylinderepithel ersetzt wurde, das klar endoskopisch über dem gastroösophagealen Übergang abgegrenzt werden kann und histopathologisch mit Biopsien bestätigt wird. Der Goldstandard zur Diagnose des BE ist die Endoskopie. (5)(6) Nach aktuellen Leitlinien muss für die Diagnose eines BE der histologische Nachweis einer intestinalen Metaplasie mit Becherzellen und eine Zylinderepithelmetaplasie mit mindestens 10 mm Länge gegeben sein.

Der BE erhöht wesentlich das Risiko für die Entwicklung von EAC und stellt in den meisten Fällen die Precursor-Läsion dar. (7)

Eine dänische Studie aus dem Jahr 2011, in die 11.028 Patienten mit BE einbezogen wurden, zeigte, dass das relative Risiko für die Entwicklung eines EAC von Patienten mit BE im Vergleich zur normalen Population 11,3 betrug. Das jährliche Risiko für die Entwicklung eines EAC betrug 0,12%. (8)

Risikofaktoren für die Entwicklung eines BE überschneiden sich weitgehend mit denen des EAC. Diese sind: Alter, Hellhäutigkeit, männliches Geschlecht, chronisches Sodbrennen, Beginn der GERD Symptome unter 30 Jahren, Hiatus Hernie, erosive Ösophagitis, Adipositas, Metabolisches Syndrom, Rauchen und positive Familienanamnese. (9)

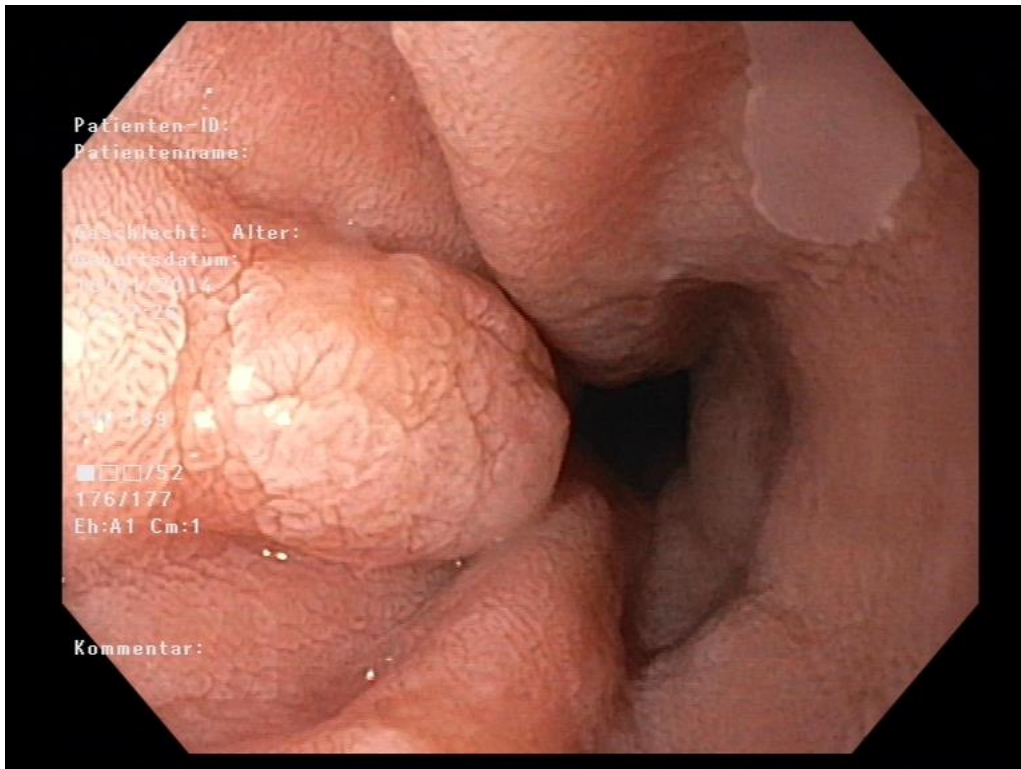


Abbildung 1. Barrett-Ösophagus nach Applikation von Essigsäure

2.2 Frühe Neoplasien in Ösophagus und Magen

Intraepitheliale Neoplasie im Barrett-Ösophagus

Krebserkrankungen bei Patienten mit Barrett-Metaplasie entwickeln sich durch eine Reihe genetischer und epigenetischer Veränderungen, die Onkogene aktivieren, Tumorsuppressor-Gene ausschalten und Zellen von ihrer normalen Wachstumskontrollen befreien. Bevor Zellen bösartig werden, können DNA-Anomalien Veränderungen im Ösophagus verursachen, die histologisch als Dysplasie erkannt werden können. (9)

Definitive dysplastische Veränderungen können in zwei Kategorien unterschieden werden: niedriggradige oder hochgradige Dysplasien. Zu den Merkmalen einer niedriggradigen Dysplasie oder low-grade intraepithelialer Neoplasie (LGIN) gehören eine erhöhte Epithelproliferation und leichte zytologische Atypien. Kern-zu-Zytoplasma-Verhältnis und Mitosezahlen bleiben niedrig, die basale Kernpolarität und die Drüsenarchitektur bleibt erhalten. Im Gegensatz zur niedriggradigen Dysplasie ist die hochgradige Dysplasie oder high-grade intraepithelialer Neoplasie (HGIN) durch eine erhöhte Zellatypie und eine komplexe Architektur gekennzeichnet. Es gibt hier sowohl zytologische als auch architektonische Veränderungen.

Zytologisch ist das Kern-Zytoplasma-Verhältnis erhöht. Architektonisch proliferieren die Zellen innerhalb der Lumen der dysplastischen Drüsen und erzeugen eine kribriforme Architektur oder eine „Drüse-in-Drüse“-Morphologie. Nekrotische und apoptotische Zellen sind hier häufig vorhanden. (10)

Bei LGIN liegt die jährliche Inzidenz von einem EAC bei 0,54 %. HGIN führen zu einer Inzidenz von 6,58 % pro Patientenjahr. (11)

Laut Leitlinien sollten HGIN deshalb identisch behandelt werden wie mukosale Adenokarzinome des Ösophagus. Es ist eine endoskopische R0 Resektion in kurativer Absicht anzustreben. Anschließend sollte eine Ablation der residualen Barrett-Schleimhaut durchgeführt werden. (12)

Bei der Behandlung von LGIN bestehen hingegen eher Uneinigheiten: Curvers et. al. konnten zeigen, dass nach Prüfung der histologischen Diagnose von einem erfahrenen Pathologen nur 15% der Patienten eine echte LGIN hatten und somit LGIN im Alltag von weniger erfahrenen Pathologen oft überdiagnostiziert wurde. In den Fällen, bei denen die Diagnose LGIN bestätigt wurde, zeigte sich dann eine drastisch erhöhte Progressionsrate von 3,35 % zu mukosalen Adenokarzinomen und von 10,05 % zu HGIN pro Patiententtenjahr. (13)

Aktuelle Leitlinien empfehlen deshalb bei der Diagnose einer LGIN immer die Prüfung durch einen spezialisierten Referenzpathologen. Wenn die LGIN lokalisierbar ist, sollte sie mittels ER abgetragen werden. Bei endoskopisch nicht lokalisierbaren LGIN sollen Verlaufskontrollen nach 6 Monaten und dann jährlich erfolgen. Eine Radiofrequenzablation des gesamten Barrett-Segments zur Verhinderung einer Progression der LGIN kann alternativ erfolgen. (12)

Mukosale Adenokarzinome des Ösophagus

Das EAC ist in westlichen Ländern eine der am schnellsten ansteigenden Tumorarten und hat in fortgeschrittenen Stadien eine schlechte Prognose. (3) Dies liegt daran, dass sich die meisten Patienten erst im Spätstadium der Erkrankung vorstellen und dann für die hochwirksamen, normalerweise kurativen endoskopischen Therapien nicht in Frage kommen. Dies weist auf die Notwendigkeit eines verbesserten Screenings hin um EACs in frühen, besser heilbaren Stadien zu erkennen. (14)

Das EAC entsteht in etwa 90 % der Fälle in der Barrett-Mukosa. Die Entwicklung erfolgt über die Metaplasie und Dysplasie zum Karzinom. (15)

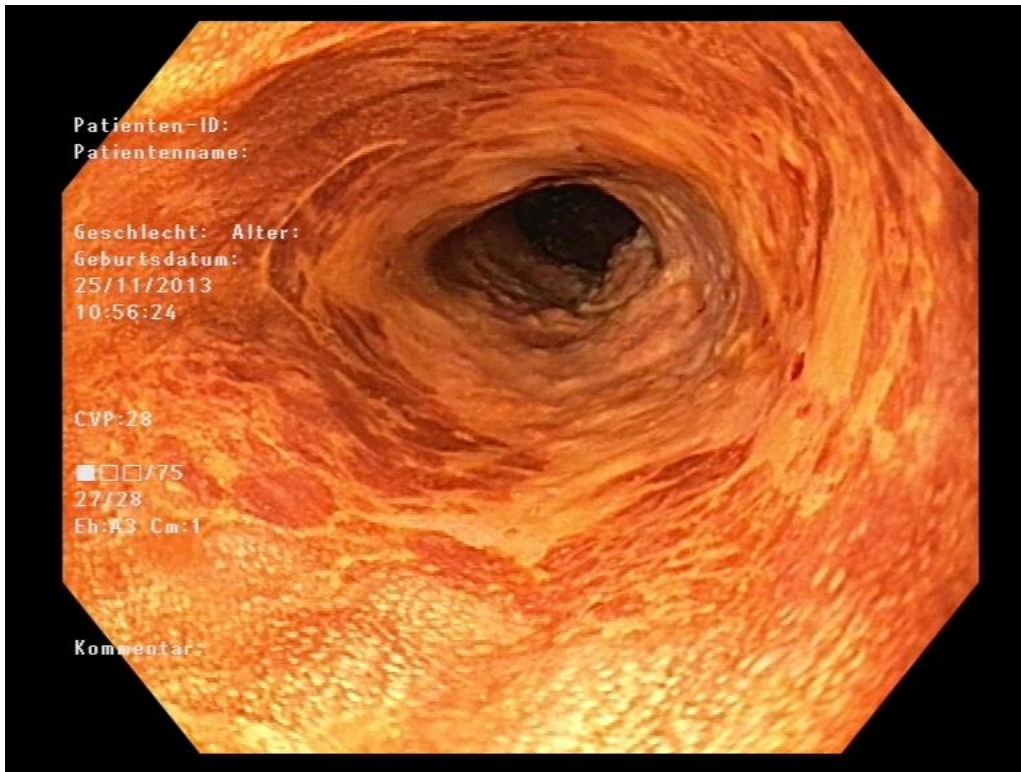


Abbildung 2. Plattenepithelfrühkarzinom nach Lugolfärbung

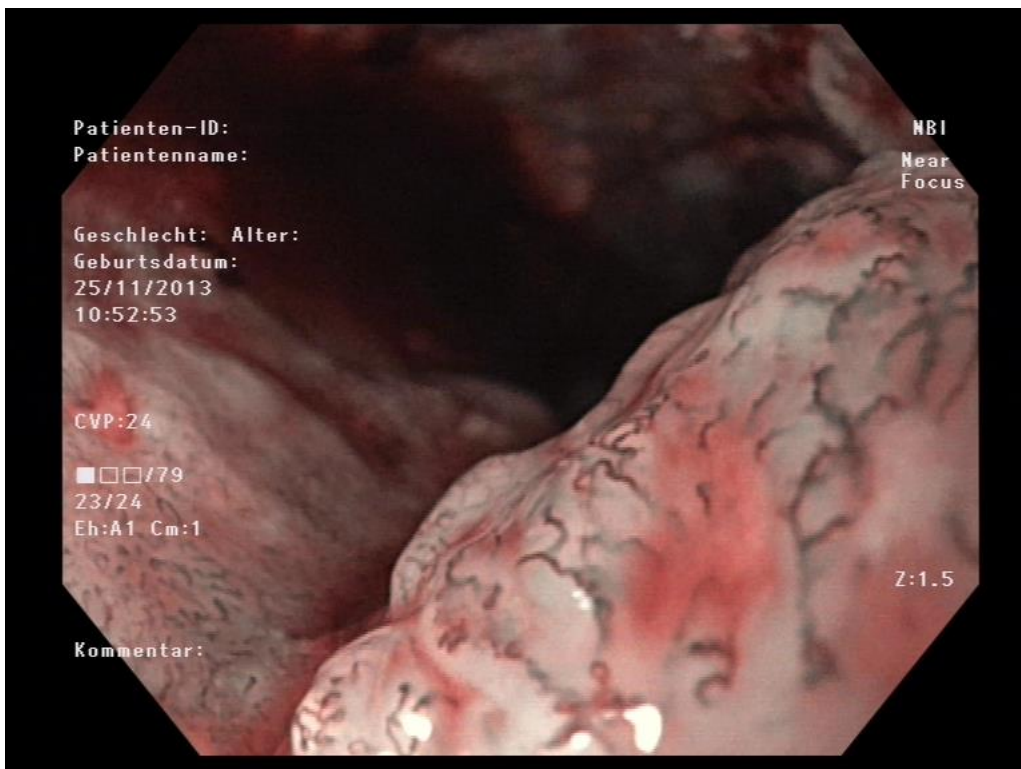


Abbildung 3. Vergrößerungsendoskopie Plattenepithelfrühkarzinom

Die Einstufung des EAC hat prognostische Bedeutung und lässt sich in drei Kategorien einteilen: gut (G1), mäßig (G2) oder schlecht (G3) differenziert. (16) Die

genaue Tumoreinstufung ist entscheidend für die leitliniengerechte klinische Behandlung. Frühe EAC werden in T1a und T1b Tumoren unterschieden. T1a Tumoren sind auf die Mukosa (Muscularis mucosae und Lamina propria) beschränkt, T1b Tumoren infiltrieren bereits die Submukosa. Beide werden aufgrund der unterschiedlichen lymphogenen Metastasierungswahrscheinlichkeit weiter unterteilt. T1a in T1m1 (bis ein Drittel der Dicke der Mukosa infiltriert), T1m2 (bis zwei Drittel der Dicke der Mukosa infiltriert) und T1m3 (Infiltration der Muscularis mucosae) und T1b in T1sm1 (bis ein Drittel der Dicke der Submukosa infiltriert), T1sm2 (bis zwei Drittel der Dicke der Mukosa infiltriert) und T1sm3 (Infiltration bis maximal durch die gesamte Submukosa). (17)

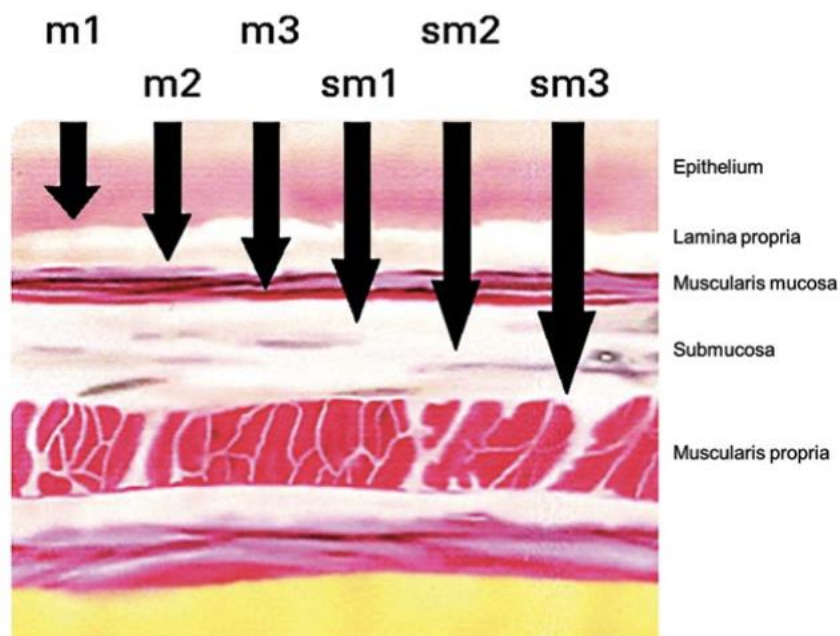


Abbildung 4. Unterteilung der Mukosa und Submukosa (18)

Frühe plattenepitheliale Neoplasien des Ösophagus

Karzinome des Ösophagus treten häufiger in den weniger entwickelten Ländern der Welt auf. 80 % aller jährlich neue Diagnosen werden im globalen Süden gestellt. 90% davon sind Plattenepithelkarzinome. (19) Obwohl das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach wie vor der weltweit am weitesten verbreitete Typ ist, wird es in Industrieländern aktuell vom Adenokarzinom abgelöst. (20)

Es entwickelt sich in mehreren Schritten über die Zwischenstufen Basalzellhyperplasie und intraepitheliale Neoplasie. Eine Plattenepitheldysplasie wird selten entdeckt, wenn kein gleichzeitiges Karzinom vorliegt. (10) In direkter Nachbarschaft von invasiven Plattenepithelkarzinomen zeigen sich aber in bis zu 20 % der Fälle plattenepitheliale intraepitheliale Neoplasien. Lokalisiert sind Plattenepithelkarzinome typischerweise im mittleren Drittel des Ösophagus, allerdings treten auch zirka 30% der Fälle im distalen Drittel auf. (21)

In westlichen Ländern sind die wichtigsten Risikofaktoren Alkohol- und Nikotinkonsum. Beide zusammen zeigen einen synergistischen Effekt und erhöhen das Risiko um mindestens das 10-Fache im Vergleich zu alkoholabstinenten Nichtrauchern. (17)

Aufgrund der Unterschiede in der Lymphknotenbeteiligung und damit der Prognose werden T1-Karzinome analog zu den Adenokarzinomen des Ösophagus in zwei Gruppen unterteilt. T1a Karzinome, die auf die Mukosa beschränkt sind und T1b Karzinome, die bereits die Submukosa invadieren. Beide werden analog zum Adenokarzinom (siehe oben) in Drittelschritten der Infiltrationstiefe in die jeweilige Schicht weiter unterteilt in T1m1-3 und T1sm1-3. Die Häufigkeit von Lymphknotenmetastasen steigt bei zunehmender Infiltrationstiefe an. Während sie bei T1m1 Tumoren 0 % beträgt, ist sie bei T1sm2-3 Tumoren schon 54%. (17)

Frühe Neoplasien des Magens

Die Inzidenz des Magenkarzinoms ist weltweit rückläufig, insbesondere in den westlichen Industrie- und Wohlstandsnationen. Dieser Rückgang hält weiter an und ist vermutlich auf veränderte Lebens- und Ernährungsgewohnheiten zurückzuführen. Das Magenkarzinom ist eine multifaktoriell bedingte Erkrankung.

Ein wesentlicher Risikofaktor ist die Infektion mit *Helicobacter pylori*. Diese führt zu einer chronisch aktiven Gastritis, die bei einem Teil der Betroffenen zu einer atrophischen Gastritis mit Ausbildung intestinaler Metaplasien führt, aus welchen sich wiederum Magenkarzinome bilden können. 95 % aller Karzinome des Magens sind Adenokarzinome. Diese lassen sich nach der WHO-Klassifikation in papilläre, tubuläre und muzinöse Typen sowie das Siegelringzellkarzinom einteilen. (22) Eine andere Möglichkeit der Einteilung ist die Lauren-Klassifikation, die einen intestinalen und einen diffusen Typ unterscheidet. Der intestinale Typ ist bei weitem die häufigste

Variante und seine Prävalenz überschneidet sich mit der geografischen Verbreitung von *Helicobacter pylori*. (23)

Beim Magenfrühkarzinom (EGC), das auf Mukosa oder Submukosa beschränkt ist, ist die Prognose nach radikaler endoskopischer Tumorresektion gut. Beim Staging ist, wie bei den Frühkarzinomen im Ösophagus, beim Magenfrühkarzinom das T1 Stadium unterteilt in T1a, das auf die Lamina propria der Mukosa beschränkt ist, und T1b, das bis in die Submukosa infiltrierend wächst. Zusätzlich gibt es hier das Tis Stadium für das Carcinoma in situ, das auf die Lamina epithelialis mucosae beschränkt ist. (22)

Die endoskopische Therapie ist bei Vorliegen eines EGC die etablierte Therapie mit kurativer Intention, wenn bestimmte limitierende Kriterien erfüllt werden. Ist das Magenkarzinom bereits weiter fortgeschritten, sollte die chirurgische Resektion gewählt werden. (24)

Technisch sollte nach aktuellen Leitlinien immer eine En-bloc-Resektion mittels endoskopischer Submukosadisektion erfolgen. Die endoskopische Therapie bietet eine hohe Rezidivfreiheit mit praktisch fehlender Mortalität und Komplikationsraten < 5 %. (22)

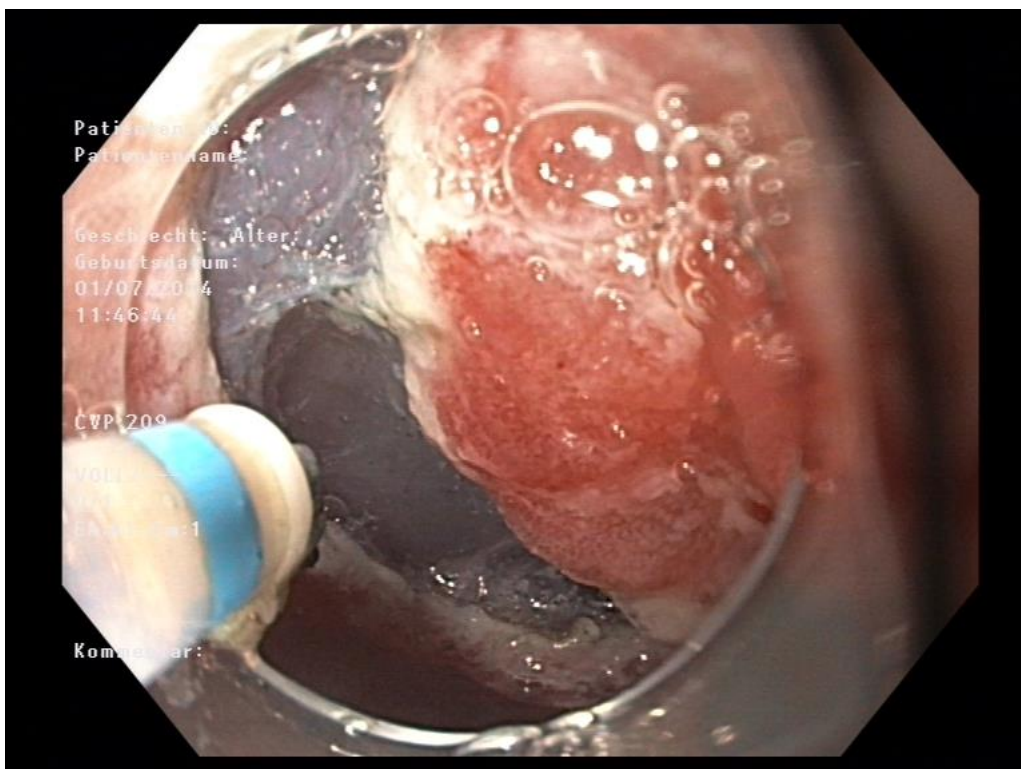


Abbildung 5. ESD bei Magenfrühkarzinom

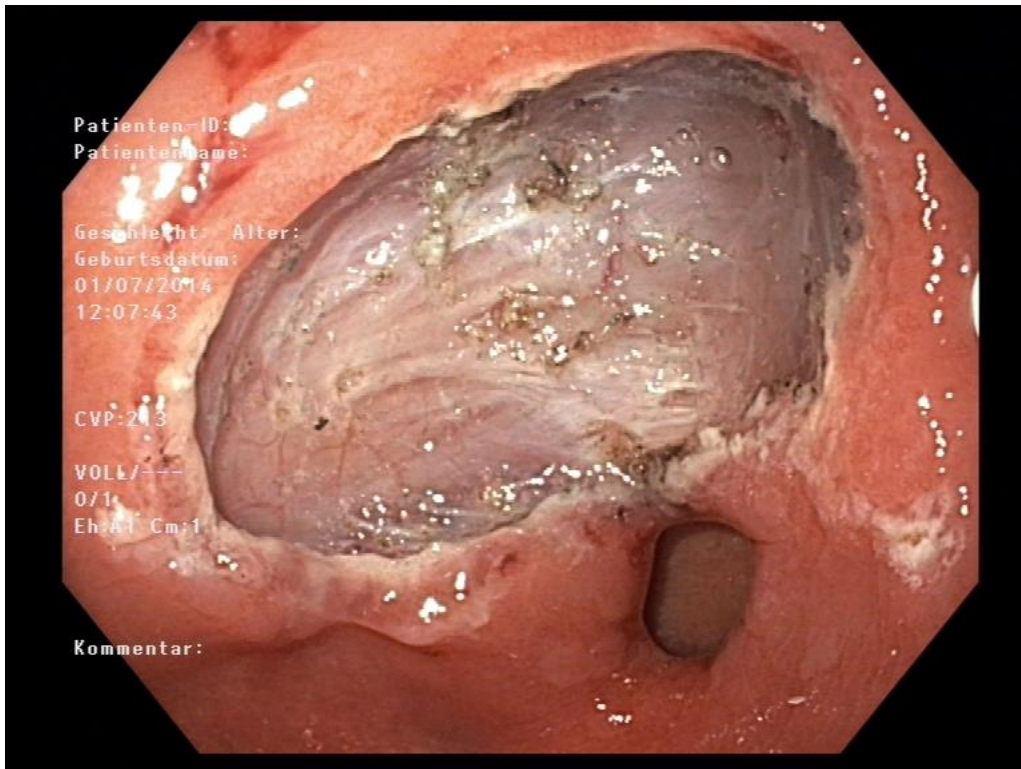


Abbildung 6. ESD Abtragungsstelle

2.3 Interventionelle Endoskopie

2.3.1 Resektionstechniken

2.3.1.1 Endoskopische Mukosaresektion

Die EMR ist eine Technik zur interventionell endoskopischen Abtragung von Neoplasien im Gastrointestinaltrakt. Sie wird speziell eingesetzt vor allem zur Resektion von lokalisierten flach erhabenen Läsionen im Ösophagus und Magen. Es werden grundsätzlich drei verschiedene Arten der EMR unterschieden. Bei der konventionellen EMR wird die Zielläsion unterspritzt und eine Metallschlinge um den abzutragenden Tumor gelegt. Diese wird unter Applikation von Hochfrequenzstrom zusammengezogen, somit wird das Resektat abgelöst. Bei der Kappen-Mukosektomie-Technik (EMR-cap, EMR-C) wird eine Aufsatzkappe auf das Endoskop platziert und in der Kappe eine geöffnete Schlinge platziert. Die abzutragende Läsion wird nun in die Kappe eingesaugt, durch Zuzug der Schlinge gefasst und dann mit Hochfrequenzstrom reseziert. Eine Alternative zur EMR-C ist die EMR in Kombination mit Gummibandligatur (EMR-ligation, EMR-L). Hierbei wird das abzutragende Schleimhautareal in die aufgesetzte Kappe eingesaugt, mit einer

Gummibandligatur abgebunden und danach das „ligierte“ Gewebe mit einer Elektroschlinge reseziert. (25)

Bei der konventionellen EMR und der EMR-C wird zuerst mit einer Injektionsnadel unter das abzutragenden Areal Flüssigkeit in die Lamina submucosa injiziert. Hierzu wird Kochsalzlösung verwendet. Alternativ kann Plasmaexpander genutzt werden, der länger vor Ort verweilt. Zugesezt wird noch 1% Methylenblau-Lösung, um die Läsion besser abgrenzen zu können. Zusätzlich kann noch Adrenalin in einer Konzentration von 0,01-0,1% zur Vasokonstriktion verwendet werden. Es wird ein submuköses Flüssigkeitskissen erzeugt. Die Unterspritzung hat mehrere Gründe. Sie hat zunächst diagnostischen Wert, da ein Anheben der mukosaständigen Läsion nach Injektion (positives lift-off-sign) gegen eine Tiefeninfiltration des Tumors spricht. Bei negativem lift-off-sign sollte die Resektion abgebrochen werden. Durch das Flüssigkeitskissen werden die Blutgefäße komprimiert und so Blutungen vorgebeugt. Zusätzlich wird durch das Anheben der Läsion das Umfassen der Läsion mit der Schlinge erleichtert, die tiefergelegenen Wandschichten werden vor thermischen Schäden geschützt und die Gefahr für eine Perforation wird verringert. (26)

Als Nachteil der EMR gilt die Limitation des Resektionsausmaßes durch die verwendeten Schlingen bzw. Kappen. Bei größeren Läsionen bzw. immer bei Läsionen mit einem Durchmesser von mehr als 20 mm muss die EMR als Resektion in mehreren Stücken erfolgen (Piecemeal-Resektion, pEMR). Neben dem Risiko der inkompletten Resektion steigt dabei auch das Rezidivrisiko. (25)

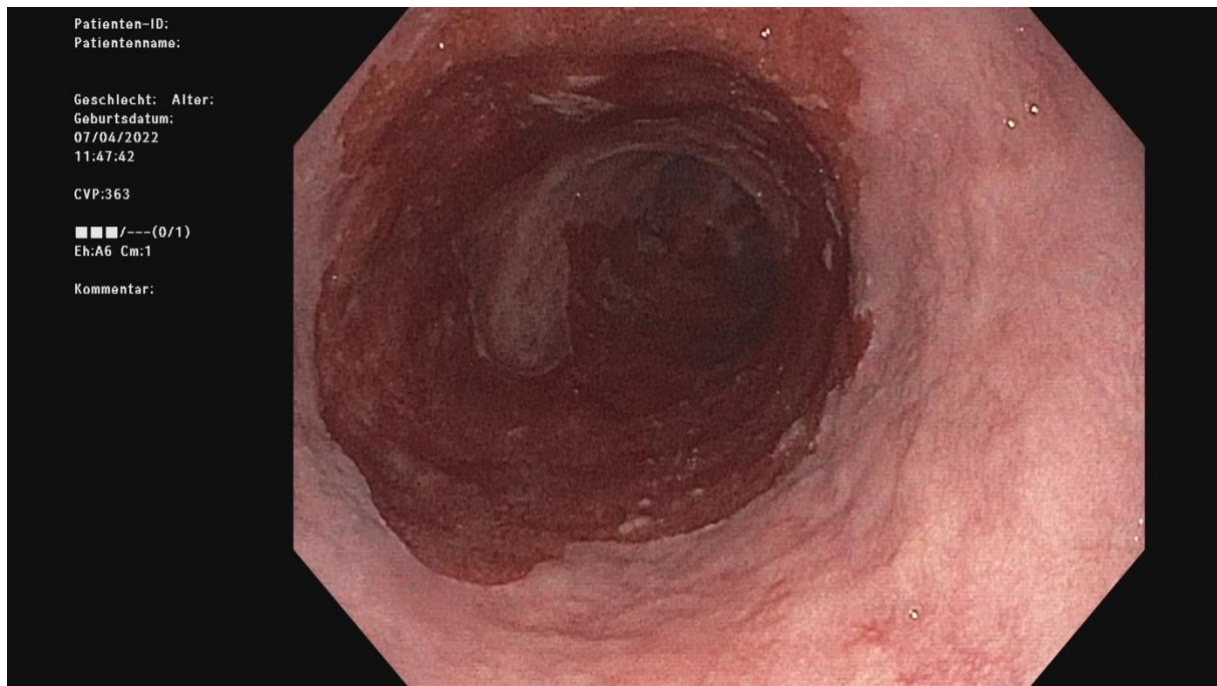


Abbildung 7. EMR Zielläsion

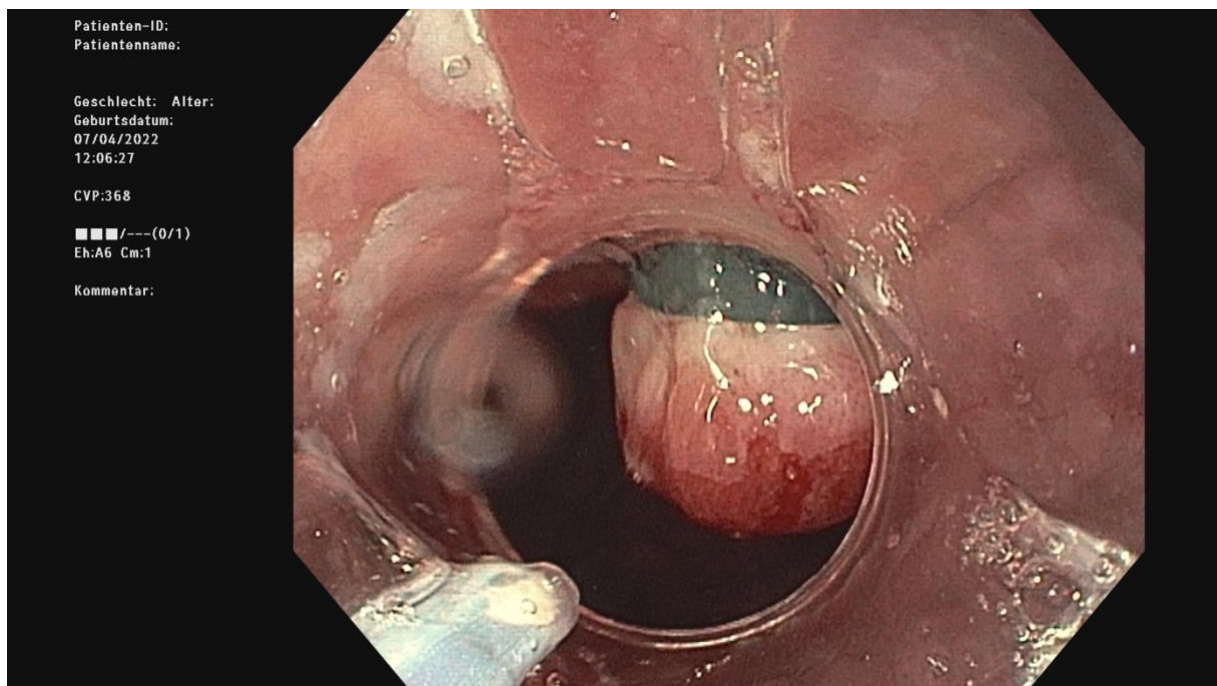


Abbildung 8. EMR Abtragung 1

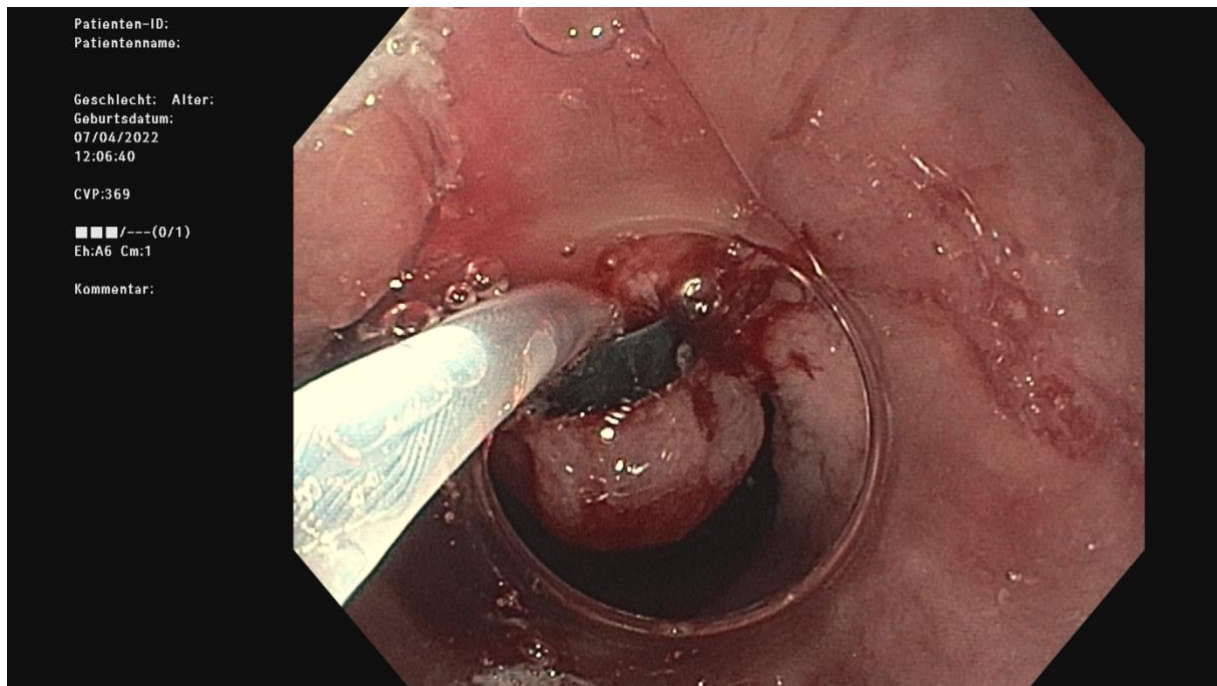


Abbildung 9. EMR Abtragung 2

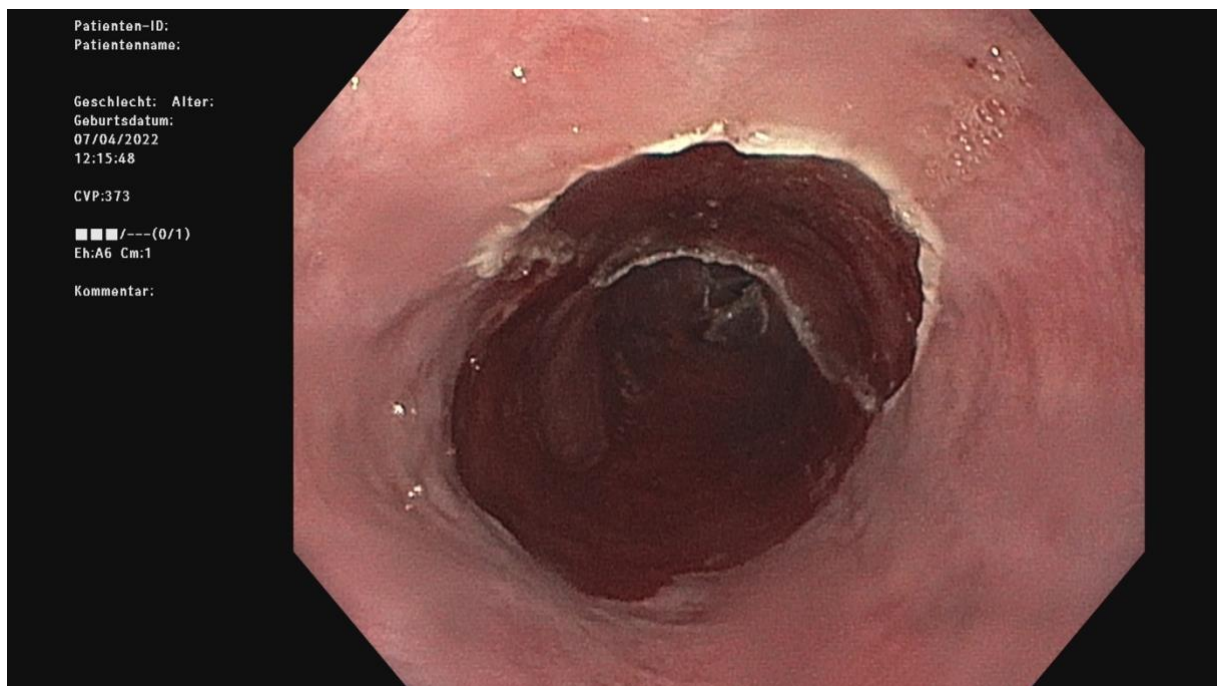


Abbildung 10. Resektionsstelle nach EMR

2.3.1.2 Endoskopische Submukosadisektion

Die ESD ist historisch gesehen eine Weiterentwicklung der EMR und wurde zuerst von japanischen Arbeitsgruppen beschrieben. Der große Vorteil liegt hier darin, dass bei größeren Läsionen trotzdem eine En-bloc-Resektion möglich ist und nicht wie bei der EMR in Piecemeal-Technik abgetragen werden muss. Die entscheidende Neuerung dabei besteht darin, dass nach zielgerichteter Umschneidung einer Läsion im Mukosaniveau unter endoskopischer Sicht eine schrittweise, gezielte Dissektion der Basis eines Resektats an der Grenze zwischen Lamina submucosa und Lamina muscularis propria erfolgt. Dies ermöglicht eine deutlich höhere Präzision und eine En-bloc-Resektion von Läsionen unabhängig von ihrer Größe. (26)

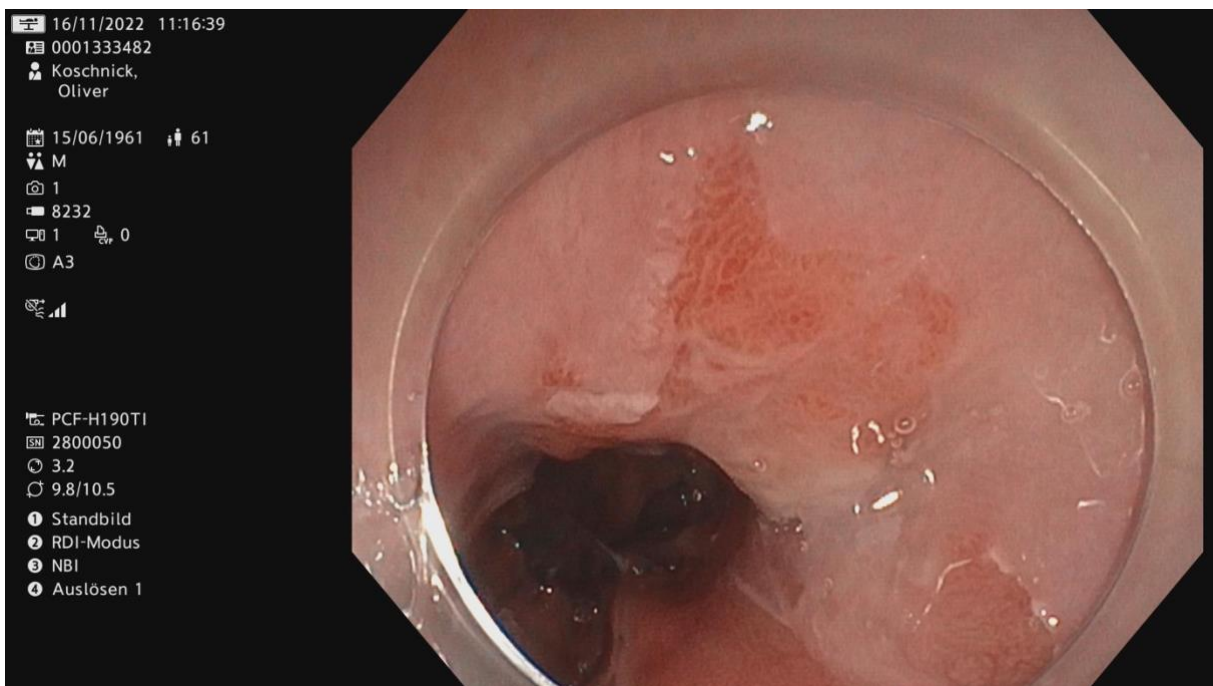


Abbildung 11. ESD Zielläsion Weißlicht

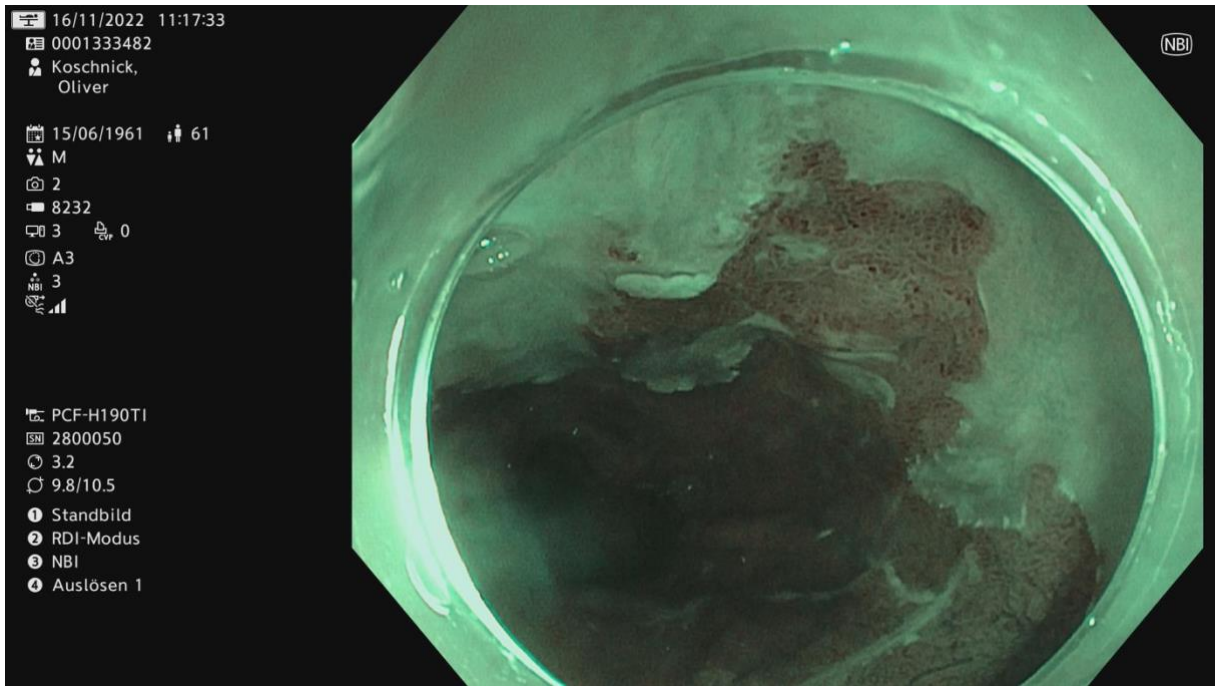


Abbildung 12. ESD Zielläsion Narrow Band Imaging

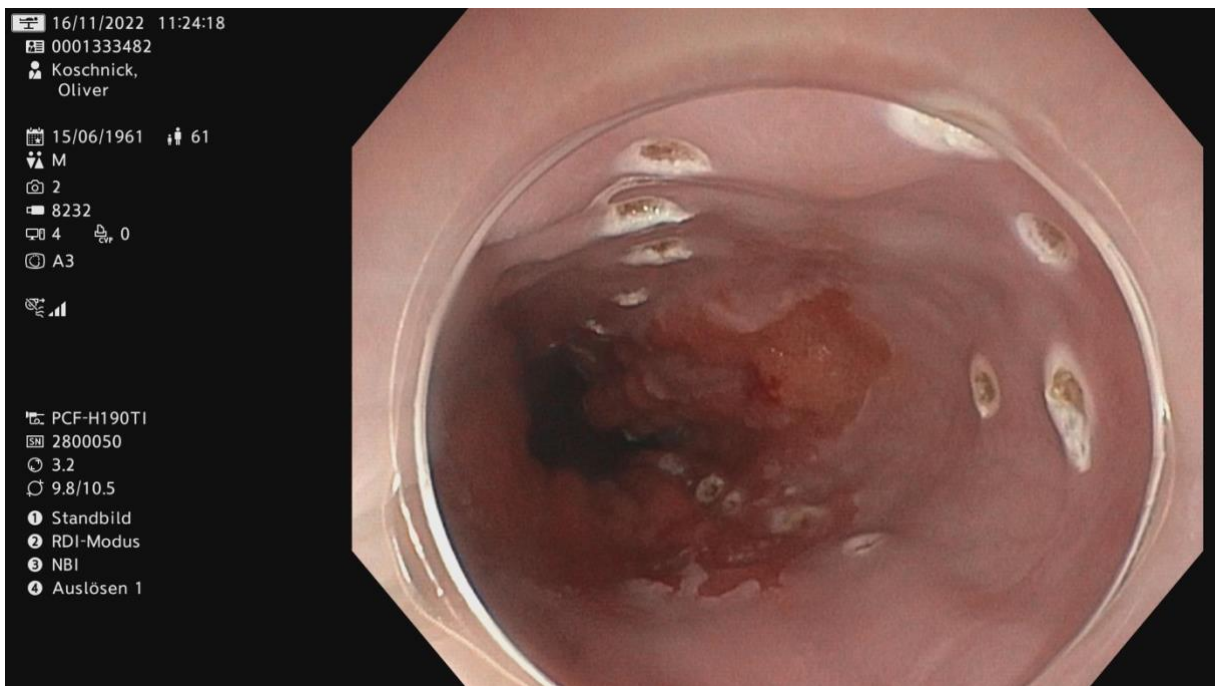


Abbildung 13. ESD Markierung

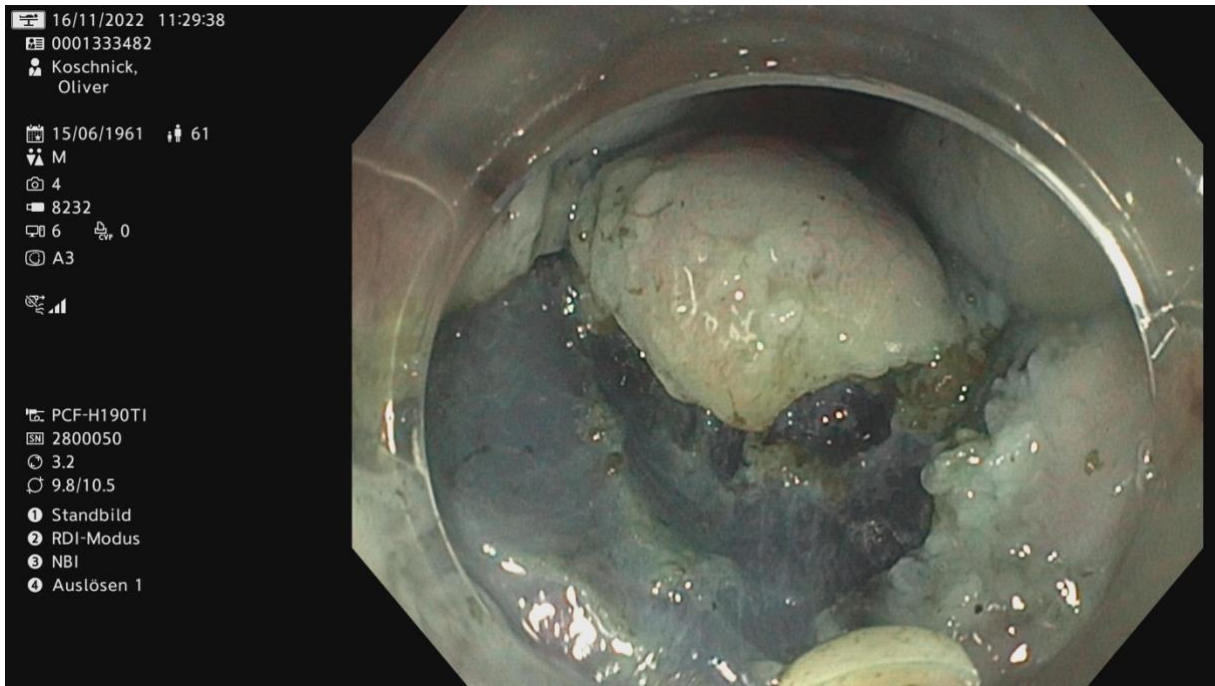


Abbildung 14. ESD Umschneidung

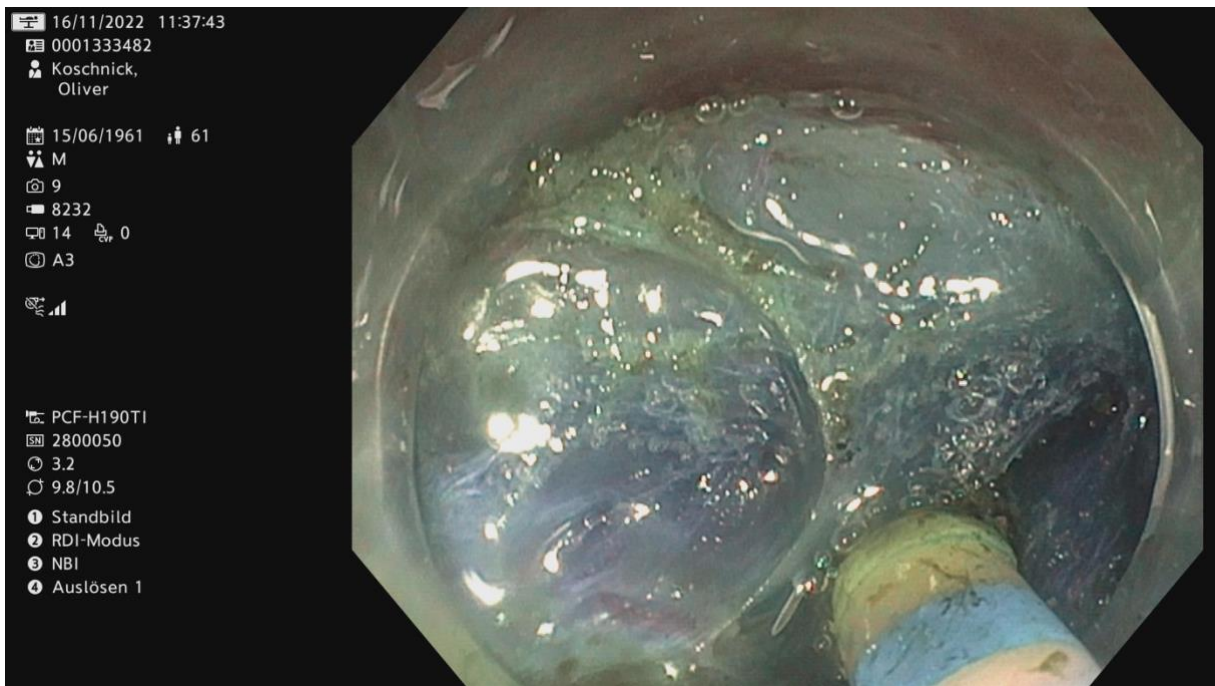


Abbildung 15. ESD Dissektion

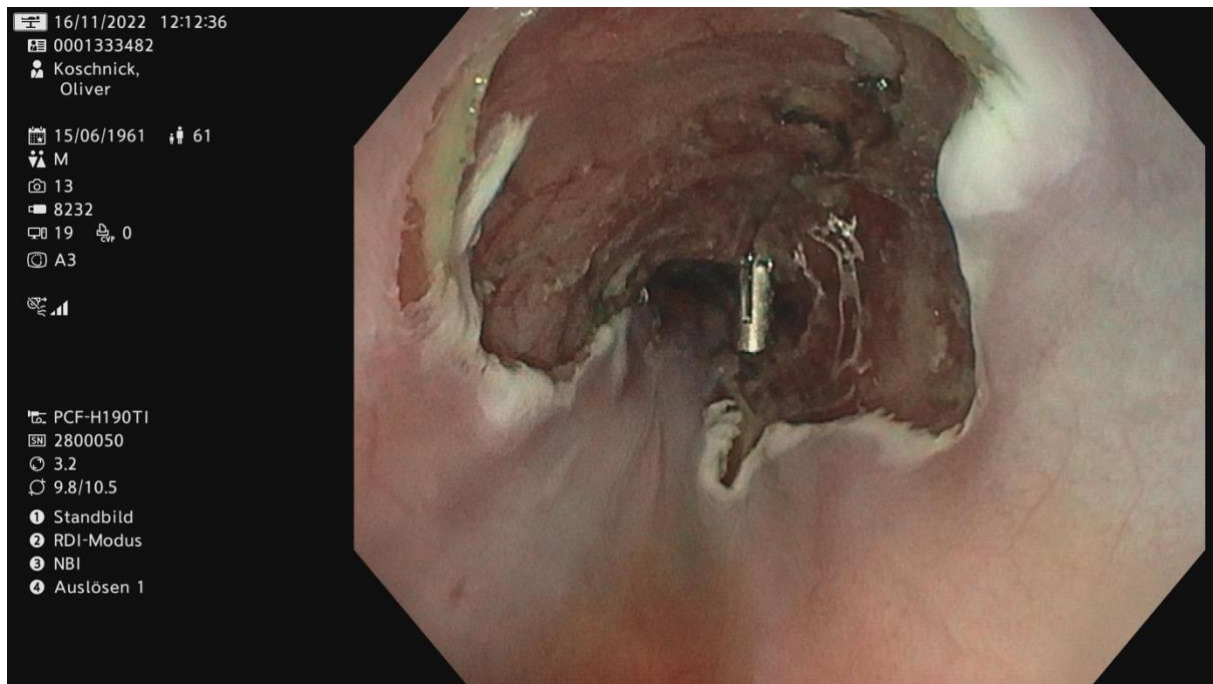


Abbildung 16. ESD Abtragungsstelle

2.3.2 Ablationstechniken

Aktuelle Leitlinien empfehlen beim Vorliegen einer hochgradigen Dysplasie oder eines mukosalen Adenokarzinoms nach endoskopischer Resektion die vollständige Ablation der nicht-dysplastischen Barrett-Schleimhaut. Bei Nachweis einer LGIN kann eine Radiofrequenzablation zur Verhinderung der Progression erfolgen. Eine Ablation von nicht-dysplastischer Barrett-Schleimhaut sollte aufgrund des schlechten Risiko-Nutzen-Verhältnisses nicht erfolgen. (6)

Gängige Ablationstechniken zur Behandlung der Barrett-Schleimhaut sind die Radiofrequenzablation (RFA), Argonplasma-Koagulation (APC) und Cryoablation (cryogen). Die ersten beiden sollen im Folgenden kurz beschrieben werden.

2.3.2.1 Radiofrequenzablation

Heutzutage ist die RFA des BE zu einer weit verbreiteten und in vielen Fällen bevorzugten Technik für die ablativ Behandlung des BE geworden. Ihre Vorteile in Bezug auf Benutzerfreundlichkeit und nachgewiesene Wirksamkeit bei der Ablation

von BE-Gewebe haben zu ihrer allgemeinen Akzeptanz unter Gastroenterologen beigetragen. (27)

Die in der Studie verwendete RFA-Techniken waren RFA Halo 360 und Halo 90 (BARRx Medical, Sunnyvale, CA). Das HALO-System verwendet ultrakurz gepulste Hochfrequenzenergie, die die dysplastische Schleimhaut bis zu einer gleichmäßigen Tiefe von 0,5 bis 1 mm abladiert, während die Submukosa erhalten bleibt. Das Halo 360 ist ein ballonmontiertes Gerät zur zirkulären Ablation, das Halo 90 ist ein kleinerer fokaler Ablationskatheter. Beide Produkte sind Katheter für den einmaligen Gebrauch. Neuere Ablationskatheter sind Halo Ultra und Halo 60. (28)

Die RFA stellt die Ablationstechnik mit der niedrigsten Komplikationsrate dar. (6) Es kommt in 6% bis 11% zu relevanten Komplikationen. Die häufigste stellen Stenosen dar, die gegebenenfalls eine Bougierung notwendig machen. (29)

2.3.2.2 Argon Plasma Koagulation (APC) und Hybrid-APC

Die Argon-Plasma-Koagulation stellt eine Methode der berührungslosen Elektrokoagulation dar, bei der durch ionisiertes Argongas Energie auf das Gewebe übertragen wird. Das APC-Gerät besteht aus einem flexiblen Teflonschlauch mit einer Wolframelektrode in einer Keramikdüse an seinem distalen Ende. Dieser Schlauch kann in ein flexibles Endoskop eingeführt werden. Ionisiertes und daher elektrisch leitfähiges Argongas wird durch das Rohr eingebracht und leitet hochfrequente elektrische Energie, die durch die Wolframelektrode erzeugt wird. Dadurch wird die Energie berührungslos auf das Gewebe übertragen. Es entsteht eine oberflächliche thermische Koagulation des Gewebes mit einer Tiefe von 2-3 mm. (30)

Die APC ist einfach in der Handhabung, hat eine hohe Verfügbarkeit und niedrige Kosten im Vergleich zur RFA. (12) Das Ergebnis der APC ist jedoch aufgrund von mehreren variablen Faktoren wie: Abstand der Sonde zur Ösophagusschleimhaut, Anwendungszeit und Energieeinstellungen stark benutzerabhängig. Somit entsteht eine hohe Variabilität des Ablationseffekts. Darüber hinaus ist die Ablation eines zirkumferentiellen BE besonders arbeitsintensiv und oft unvollständig, sie erfordert zahlreiche Behandlungssitzungen und verursacht häufig Ösophagusstenosen. Daher wird die APC-Ablation derzeit nur für die Abtragung kleinerer Reste von BE verwendet. Diese umfassen kleine Barrett-Inseln oder Zungen nach vorheriger ER-

oder RFA-Behandlung. (31) Es konnte gezeigt werden, dass die APC-Ablation nach ER im Vergleich zur Überwachung die Rezidivrate nach 2 Jahren von 37 % auf 3 % reduzierte. (32)

Kürzlich wurde eine modifizierte APC-Sonde namens Hybrid APC (Erbe Elektromedizin, Tübingen, Deutschland) entwickelt, die es ermöglicht, 0,9%ige Kochsalzlösung über einen in die APC-Sonde integrierten Wasserstrahlkanal in den Submukosaraum zu injizieren. Das erzielt ein submukosales Lifting vor der Thermoablation und ermöglicht die APC-Ablation mit hoher Leistung durchzuführen, was die Ergebnisse der APC-Ablation verbessert. (31) Erste Studien zeigen positive Ergebnisse der hybrid APC Therapie. Die Stenoserate konnte auf 2% gesenkt werden. Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheitsprofil ähneln der Radiofrequenzablation. (33)(34)

3 Patienten und Methodik

In diese retrospektive statistische Analyse wurden 150 Patienten aufgenommen, die im Zeitraum zwischen März 2011 bis Dezember 2020 interventionell endoskopisch mit EMR oder ESD in der Klinik für Gastroenterologie der Barmherzigen Brüder Regensburg unter Leitung von Herrn Prof. Dr. Oliver Pech behandelt wurden.

3.1 Einschluss- und Ausschlusskriterien

Ursprünglich wurden Daten von 190 Patienten und Patientinnen gesammelt, die bei frühen Neoplasien in Magen und Ösophagus behandelt wurden. Ausgeschlossen wurden dann 40 Patienten, bei denen sich nach diagnostischer EMR oder ESD ein Tumorstadium zeigte, dass nicht kurativ endoskopisch weiter behandelt wurde. Die Kriterien für die kurativ endoskopische Behandlung sind bei Barrett-Karzinomen (BC): T1a (m1-m3/4) und T1b (sm1) ohne Riskofaktoren, bei Plattenepithel-Karzinomen T1a ohne Riskofaktoren, bei Magenkarzinomen T1a und T1b (sm1) ohne Riskofaktoren und bei diffusem Magenkarzinom oder Siegelringkarzinom mukosales Karzinom Durchmesser bis 2 cm ohne weitere Risikofaktoren. Risikofaktoren beinhalten Lymphgefäßinfiltration (L1), Blutgefäßinfiltration (V1), schlechte Differenzierung (G3) und inkomplette Resektion (R1). 23-mal zeigte sich hier im Ösophagus ein T1sm2 Stadium. 2-mal im Magen ein fortgeschrittenes T1b Stadium. Und 3-mal ein noch höheres Tumorstadium (2x T2 und 1x T3). Zusätzlich ausgeschlossen wurden fünf Patienten, bei denen sich eine schlecht differenzierte Neoplasie zeigte (2x T1a G3 Adenokarzinom Magen, 2x T1sm1 G3 Barrett-Karzinom und 1x T1m4 G3 Barrett-Karzinom). In fünf Fällen konnte basal keine R0 Resektion erreicht werden. Diesen 38 Patienten wurde eine chirurgische Weiterbehandlung empfohlen. Zweimal zeigte sich nach diagnostischer ER eine Barrett-Mukosa ohne Neoplasie oder intraepithelialer Neoplasie.

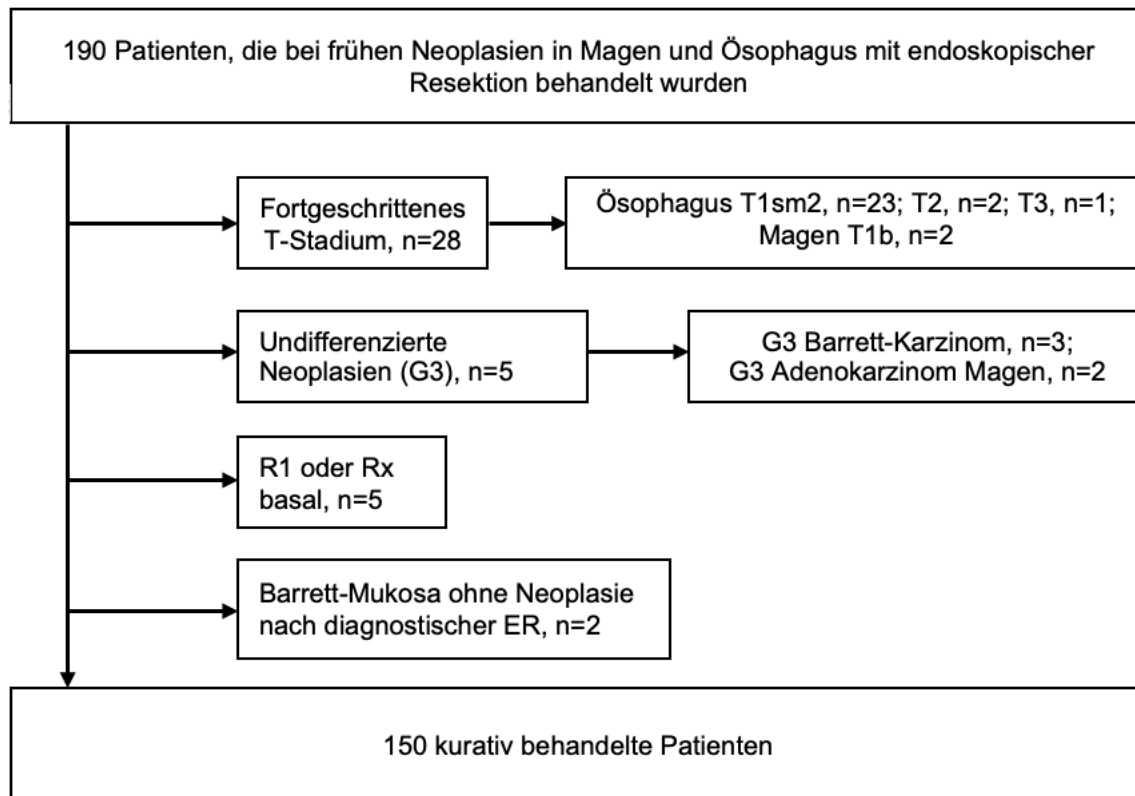


Tabelle 1. Flussdiagramm Ein- und Ausschlusskriterien

3.2 Variablen

Im Einzelfall wurden die folgenden Daten zusammengetragen: Neben grundsätzlichen biometrischen Daten wie Geburtsdatum und Geschlecht, wurde das Datum der ersten Behandlung und des letzten Follow-ups registriert. Das Alter wurde als neue Variable berechnet aus Geburtsdatum und Datum bei Erstdiagnose beziehungsweise erster Behandlung. Dann sollte die Erhebung Daten zur Neoplasie selbst erfassen, nämlich Tumorart (z.B. Barrett-Karzinom, intraepitheliale Neoplasie, und Adenokarzinome des Magens). Weiterhin wurden erfasst: das T-Stadium (T1m1 bis T1sm3), das Grading (G1-3), Lymphgefäßstatus (L0, L1), Blutgefäßstatus (V0,V1), Lymphknotenbefall (N-Status: N0, N1), Tumorfreiheit am Resektionsrand sowohl basal (R-Status basal: R0, R1), als auch horizontal (R-Status horizontal: R0, R1) einzeln erfasst. Des Weiteren wurde die Tumorzelldissoziation (TCD 0-3) oder Tumor Budding (Bd 1-3) notiert. Weitere Daten zum Tumor waren: Größe in Höhe und Breite (Size1 und Size2), sowie ein zusätzlicher nominaler Wert zur Größe: größer oder kleiner gleich zwei Zentimeter ($> 2\text{cm}$, $\leq 2\text{cm}$). Daten wurden zu den speziellen endoskopischen Klassifikationen erfasst, wie die Paris-Klassifikation, welche die Erscheinung oberflächlicher Tumoren im Gastrointestinaltrakt beschreibt,

und die Prag-Klassifikation zur Beschreibung der Barrett-Ausdehnung. Diese beschreibt jeweils in cm: die zirkuläre Ausdehnung der Zylinderepithelmetaplasie nach proximal in den Ösophagus (C) und die maximale Ausdehnung (M). C und M wurden als einzelne Variablen erfasst. (17)

Des Weiteren wurden noch zwei Variablen zur Lokalisation des Barrett-Läsion festgehalten, nämlich Lokation 1 (Zentimeter ab Zahnreihe) und Lokation 2 (Uhrzeit-System im Ösophagus). Es wurde erfasst, ob es sich um eine multifokale Läsion handelt oder nicht. Zuletzt wurde noch die Barrett-Länge beschrieben als Short-Segment mit einer Länge bis drei Zentimeter und Long-Segment mit einer Länge ab 3cm, sowie Ultrashort-Segment-Barrett mit einer Zylinderepithelmetaplasie-Zunge unter 10 mm, auch genannt mikroskopischer Barrett.

Des Weiteren wurden folgende Variablen zur Resektion der Neoplasie erhoben: Die Art der Resektion, i.e. EMR, ESD und Hybrid-ESD. Sowie Datum und Anzahl der Resektionen. Außerdem festgehalten wurde, ob das Resektat in einem Stück oder in mehreren Stücken (Piecemeal) abgetragen wurde. Variablen zur Barrett-Ablation waren die Art der Ablation: RFA, APC und Cryoablation (cryogen). Festgehalten wurden zusätzlich die Art der Ablation bei Zweitablation und die Anzahl der Ablationen insgesamt. Auch hier wurde noch das Datum der ersten Ablation in einer Variablen vermerkt. Festgehalten wurde außerdem, ob der Patient einen Protonenpumpen-Inhibitor (PPI) eingenommen hat.

Wichtige Daten für das Outcome waren zum Beispiel, ob eine Remission der Neoplasie erreicht wurde. Dies wurde definiert als Tumorfreiheit bei der ersten Kontrolle, wenn bei der Resektion basal eine R0 Situation erreicht werden konnte. Zugehörig wurde hier das Datum als Variable erfasst. Aus dem Datum der ersten Resektion und dem Datum der Remission der Neoplasie wurde der Zeitraum bis zur Remission als neue Variable berechnet.

Auch die Remission des BE wurde evaluiert. Diese wurde definiert als sowohl makroskopisch als auch histologisch nicht nachweisbare Barrett-Schleimhaut, ebenfalls mit Angabe des Datums. Damit ließ sich die Zeit in Monaten von der ersten Ablation bis zur Remission des BE berechnen. Weiterhin wurde registriert, ob es zu einem Rezidiv des BE kam.

Die nächste wichtige Outcome-Variable war, ob sich ein Rezidiv des Tumors gebildet hatte, ebenfalls mit zugehöriger Datumvariable. Auch die Lokation 1 (Zentimeter ab Zahnreihe) und Lokation 2 (Uhrzeit) sollte hier wieder erwähnt werden. Weitere

Variablen zum Outcome waren noch, ob der Patient verstorben war und wenn ja, ob der Tod in Zusammenhang mit dem Tumor stand. Nach statistischer Beratung wurde die Variable Tod später geändert zu Status (lebend/tod). Da die Endoskopie der Barmherzigen Brüder in vielen Fällen nur tertiäres Zentrum und nicht primäre wohnortnahe medizinische Versorgungsstelle darstellt und die Vernetzung zwischen den Behandlungszentren oft fehlt, ist davon auszugehen, dass es nicht immer im internen System erfasst wird, wenn ein Patient verstorben ist. Hierzu wäre zur genauen Nachverfolgung eine Kontaktaufnahme mit den behandelnden Hausärzten der Patienten nötig gewesen. Da dies aus datenschutzrechtlichen Gründen nicht möglich war, musste ein anderes Vorgehen gewählt werden. Es wurden vorerst nur diejenigen Patienten als verstorben erfasst, bei denen dies im System vermerkt war, und als lebend alle diejenigen Patienten erfasst, für die im letzten halben Jahr im hauseigenen System (SAP) eine Eintragung zu finden war, auch in anderen Fachbereichen. Alle anderen Patienten wurden vorerst als unklar markiert. Später wurde eine Status Variable erstellt, in der bis zum Datum des letzten Follow-ups vom Status „lebend“ ausgegangen wird. Heißt bis zu diesem Zeitpunkt ist das Ereignis Tod sicher nicht eingetreten. Beim Datum des letzten Follow-ups fiel der Patient bei statistischen Analysen aus der Auswertung heraus und wurde zensiert. Außerdem wurde erfasst, ob der Patient chirurgisch weiterbehandelt wurde, heißt eine Ösophagus- oder Magenresektion durchgeführt wurde. Zuletzt waren noch Komplikationen zu benennen. Hier wurde vorerst festgehalten, ob überhaupt eine Komplikation aufgetreten ist. Dann wurde weiter aufgegliedert in Stenose, Blutung, Perforation und Schmerzen. Anschließend noch spezifiziert in leichte Komplikationen wie Stenose und leichte Blutung (ohne relevanten Hb Abfall) sowie schwere Komplikationen wie Perforation und starke Blutung (mit Hb Abfall >2 g/dL).

3.3 Datenerhebung

Die Daten zur statistischen Auswertung in SPSS wurden aus drei verschiedenen Quellen bezogen. Im Krankenhausinformationssystem SAP der Klinik ist für jeden Patienten eine Akte zu finden. Hier sind alle patientenzugehörigen Daten chronologisch gespeichert. Die Arztbriefe, die nach jedem Aufenthalt erstellt wurden, waren erste wichtige Quelle. Hier waren Informationen zu Behandlung, Tumor, Komplikationen und Verlauf zu finden.

Weitere genauere Informationen und Details, die teilweise im Arztbrief fehlten, konnten im Endoskopie Dokumentationssystem E&L im Untersuchungsdictat gefunden werden. Hier wurden die Untersuchung, Behandlung und Befunde genau dokumentiert und konnten nachvollzogen werden.

Zuletzt waren die Pathologieberichte eine wichtige Informationsquelle für Spezifikationen zur Histologie der Neoplasien. Hier wird von einem externen spezialisierten Pathologieinstitut, das die Biopsien pathologisch aufarbeitet, genau über Klassifikation, Stadium, Ausdehnung, Größe etc. Auskunft gegeben. Diese Berichte sind lokal gespeichert und konnten zur Vervollständigung abgerufen werden.

3.4 Behandlungsprotokoll

Alle Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, wurden gemäß den aktuellen Leitlinien behandelt. Laut S3-Leitlinien Ösophaguskarzinom 2018 ist eine endoskopische Resektion von frühen Neoplasien im BE bei HGIN und mukosalen Tumoren im Stadium T1m1 bis T1m4 empfohlen. (12) Das Tumorstadium T1sm1 bei EAC nimmt eine Sonderrolle ein. Trotz Tumorwachstum über die Mukosa hinaus und Infiltration der Submukosa kann hier eine endoskopische Therapie erwogen werden, wenn die Submukosainfiltration oberflächlich ist (<500 µm Tiefeninvasion) und keine weiteren Risikofaktoren bestehen: L0, V0, G1/2, Größe < 20 mm, keine Ulzeration. In diesen Fällen stellt die endoskopische Resektion eine ausreichende Alternative zur Operation dar. (35)(36)(12)

Bei mukosalen Karzinomen wird eine endoskopische Resektion en-bloc in kurativer Absicht angestrebt. Wenn sich nach diagnostischer Resektion eine Tiefeninvasion zeigt, die über 500 µm in der Submukosa hinausgeht oder sich ein weiterer Risikofaktor wie schlechte Differenzierung (G3), Ulzeration oder Lymph- bzw. Blutgefäßinvasion zeigt, dann wird eine chirurgische Weiterbehandlung mit Ösophagusresektion empfohlen. Nach erfolgreicher Resektion von Neoplasien im BE soll die nicht-dysplastische Barrett-Schleimhaut thermisch ablatiert werden, um die Rate an metachronen Neoplasien zu senken. (12) Hierzu werden verschiedene ablativ Verfahren genutzt.

Auch die Behandlung von EGC ist in den aktuellen S3-Leitlinie Magenkarzinom 2019 genau festgelegt. Die endoskopische Therapie ist bei Vorliegen eines EGC die etablierte Therapie mit kurativer Intention, wenn folgende Kriterien erfüllt werden:

- Läsion hat eine Größe von $\leq 2\text{cm}$ im Durchmesser
- Keine Ulzeration
- Neoplasie ist auf die Mukosa beschränkt
- Intestinaler Typ nach Laurén
- Histologischer Differenzierungsgrad gut oder mäßig (G1/G2)
- Kein Residualtumor nach endoskopischer Resektion

EGC mit maximal einem erweiterten Kriterium können ebenfalls endoskopisch kurativ reseziert werden. Die erweiterten Kriterien sind wie folgt definiert:

- Differenziertes Mukosakarzinom (G1/2) ohne Ulceration und Größe $>2\text{cm}$
- Differenziertes Mukosakarzinom mit Ulceration und Größe $\leq 3\text{cm}$
- Gut differenzierte Karzinome mit Submukosainvasion $<500\mu\text{m}$ und Größe $<3\text{cm}$
- Undifferenziertes Mukosakarzinom $<2\text{cm}$ Durchmesser (sofern bioptisch kein Nachweis von Tumorzellen im Abstand $\leq 1\text{cm}$ besteht)

Liegt mehr als ein erweitertes Kriterium vor, sollte die chirurgische Resektion gewählt werden. (24)

3.5 Ablationstherapie von residualer nicht-dysplastischer Barrett-Schleimhaut

Die Ablationstherapie von residualer nicht-neoplastischer Barrett-Schleimhaut wurde bei der ersten Kontrolle nach Resektion der Neoplasie nach 3 Monaten durchgeführt.

3.6 Nachsorge

Alle Patienten wurden in ein Nachsorgeprogramm aufgenommen, das in Zusammenarbeit mit den überweisenden externen Gastroenterologen durchgeführt wurde. Nachuntersuchungen wurden 3, 6, 12 Monate nach der Behandlung und dann in jährlichen Intervallen bis zum Ende eines 5-Jahres-Zeitraums nach der

Behandlung geplant. Jede zweite Kontrollendoskopie wurde im Klinikum Barmherzige Brüder Regensburg durchgeführt (nach 3, 12 und 24 Monaten). Dazwischenliegende Kontrollendoskopien wurden vom überweisenden Gastroenterologen durchgeführt. Danach waren Kontrollen alle zwei Jahre geplant. Patienten wurden als Lost for follow-up betrachtet, wenn sie die Teilnahme an den Follow-up-Endoskopien beendeten. Die Kontrolluntersuchungen umfassten eine Endoskopie mit einem hochauflösenden Gerät und Biopsien aus verdächtigen Läsionen, sowie 4-Quadranten-Biopsien und/oder Chromoendoskopie der restlichen Barrett-Mukosa.

3.7 Endpunkte

Die Auswahl der Endpunkte wurden vor dem Erheben der Daten festgelegt. Sie wurden nach dem letzten Follow-up-Termin ausgewertet.

Primäre Endpunkte

1. Komplette Remission der frühen Neoplasie nach endoskopischer Resektion.
2. Rezidivfreies Überleben (RFS) nach endoskopischer Resektion für frühe Neoplasien im oberen GI-Trakt und Relevanz von verschiedenen Einflussfaktoren auf die Rezidivwahrscheinlichkeit (R1 horizontal und Piecemeal-Resektion)
3. Vergleich des outcomes bei verschiedenen endoskopischen Resektionstechniken (EMR/ESD).

Sekundäre Endpunkte

1. Komplette Remission des Barrett-Ösophagus nach Ablationstherapie.
2. Rezidiv Barrett-Ösophagus.
3. Auftreten von Komplikationen bei endoskopischer Therapie von frühen Neoplasien.

4 Ergebnisse

4.1 Analyse

4.1.1 Deskriptive Statistik

Häufigkeiten

Es wurden nach Ausschluss von 40 Patienten aus dem ursprünglichen Kollektiv die Daten von 150 Patienten ausgewertet. Diese wiesen ein mittleres Alter von 65 Jahren auf ($\pm 11,5$ SD). Die Geschlechterverteilung teilte sich auf in 108 männliche und 42 weibliche Behandelte.

Tabelle 2. Charakteristika von Patienten und Tumoren

| | |
|--------------------------------|---------------|
| Patienten (N) | 150 |
| männlich/weiblich | 108/42 |
| mittleres Alter \pm SD | 65 \pm 11,5 |
| Neoplasien des Ösophagus | 102 |
| Barrett-assoziierte Neoplasien | 93 |
| Plattenepitheliale Neoplasien | 9 |
| Neoplasien des Magens | 48 |

102 Patienten zeigten Neoplasien des Ösophagus. Davon 93 Barrett-assoziierte Neoplasien und 9 plattenepitheliale Neoplasien. Von den 93 Barrett-assoziierten Neoplasien waren 77 Barrett-Adenokarzinome, 10 HGIN und 6 LGIN. Die 9 plattenepithelialen Neoplasien teilten sich auf in 7 Plattenepithelkarzinome des Ösophagus und 3 Carcinoma in situ/Tis. Barrett-Karzinome (BC) und HGIN wurden in der Auswertung als Barrett-Neoplasien (BN) zusammengefasst.

Bei 82 Patienten wurde ein BE diagnostiziert. Diese konnten klassifiziert werden in 5 mit Ultra-short-Segment BE, 37 mit Short-Segment BE und 40 mit Long-Segment BE.

Tabelle 3. Charakteristika der Barrett-assoziierten Neoplasien im Ösophagus

| | |
|------------------------|----|
| Ultra-short-Segment BE | 5 |
| Short-Segment BE | 37 |
| Long-Segment BE | 40 |
| LGIN | 6 |
| HGIN | 10 |
| Barrett-Karzinome | 77 |

| | |
|-----------------------------|----|
| Differenzierung | |
| Gut differenziert (G1) | 49 |
| Mäßig differenziert (G2) | 26 |
| Schlecht differenziert (G3) | 2 |
| Tumorstadium | |
| T1m1 | 23 |
| T1m2 | 24 |
| T1m3 | 18 |
| T1m4 | 9 |
| T1sm1 | 3 |

LGIN: Low grade intraepitheliale Neoplasie, HGIN: High grade intraepitheliale Neoplasie, Tis: Carcinoma in situ, T1m1: intraepitheliales Adenokarzinom, T1m2: Adenokarzinom, das die Tunica propria infiltriert, T1m3: Adenokarzinom, das die erste Schicht der Muscularis mucosae infiltriert, T1m4: Adenokarzinom, das die zweite Schicht der Muscularis mucosae infiltriert, T1sm1: Adenokarzinom, das die erste Schicht der Submukosa infiltriert.

Tabelle 4. Charakteristika der plattenepithelialen Neoplasien im Ösophagus

| | |
|-----------------------------|---|
| Carcinoma in situ (Tis) | 3 |
| Plattenepithelkarzinome | 6 |
| Differenzierung | |
| Gut differenziert (G1) | 3 |
| Mäßig differenziert (G2) | 3 |
| Schlecht differenziert (G3) | - |
| Tumorstadium | |
| Tis | 3 |
| T1a | 2 |
| T1m1 | 2 |
| T1m2 | 1 |
| T1m3 | 1 |

Tis: Carcinoma in situ, T1m1: intraepitheliales Plattenepithelkarzinom, T1m2: Plattenepithelkarzinom, das die Tunica propria infiltriert, T1m3: Plattenepithelkarzinom, das die erste Schicht der Muscularis mucosae infiltriert.

48 Patienten zeigten Neoplasien des Magens (31 Adenokarzinom des Magens, 19 andere: 8 Adenom, 3 Pankreasheterotopie, 2 Lipom, 2 NET, 2 Granularzelltumor, 1 Siegelringzellkarzinom, 1 Vanek-Tumor).

Tabelle 5. Charakteristika der Neoplasien im Magen

| | |
|-----------------------------|----|
| Adenokarzinome des Magens | 30 |
| Adenome des Magens | 8 |
| Pankreasheterotopie | 3 |
| Lipom | 2 |
| NET | 2 |
| Granularzelltumor | 2 |
| Vanek-Tumor | 1 |
| Differenzierung | |
| Gut differenziert (G1) | 17 |
| Mäßig differenziert (G2) | 12 |
| Schlecht differenziert (G3) | 2 |
| Tumorstadium | |
| Tis | 1 |
| T1a | 25 |
| T1m1 | 1 |
| T1m2 | - |
| T1m3 | 1 |
| T1m4 | 1 |
| T1sm1 | 3 |

Bezeichnungen siehe Tabelle 3 und 4.

Die Größe der Neoplasien war in 38 Fällen (25,3%) >2cm und in 90 Fällen (60,0%) <2cm. In 22 Fällen (14,7%) fehlte eine Größenangabe. Meist war dies bei intraepithelialen Neoplasien der Fall.

Behandlung

75 Probanden wurden mit ESD behandelt, 72 mit EMR, 1 mit Hybrid-ESD. Bei BN waren es 61 die mit EMR behandelt wurden, 25 die mit ESD behandelt wurden und 1 mit Hybrid-ESD. Bei EGC waren es 3 Probanden die mit EMR behandelt wurden und 27 die mit ESD behandelt wurden.

Es wurden durchschnittlich 1,19 Resektionen ($\pm 0,59$ SD) pro Patient bis zur Remission der Neoplasie durchgeführt.

Bei 65,3% der Resektionen konnte die Läsion en-bloc abgetragen werden. In 34,7% der Fälle wurde eine Resektion in mehreren Stücken (Piecemeal) durchgeführt.

Bei EMR waren es nur 28,2% En-bloc-Resektionen und 71,8% Piecemeal-Resektionen. Bei ESD waren es 98,7% En-bloc-Resektionen und nur 1,3% Piecemeal-Resektionen.

Für BN waren es bei EMR 31,7% En-bloc-Resektionen und 68,3% Piecemeal-Resektionen. Bei ESD waren es 96,2% En-bloc-Resektionen und 3,8% Piecemeal-Resektionen.

Für EGC waren es bei EMR 100% Piecemeal-Resektionen und bei ESD 100% En-bloc-Resektionen.

Der R-Status wurde 134-mal beschrieben. Von den 134 waren 99 R0-Resektionen (73,9%) und 35 R1-Resektionen (26,1%) mit Tumorrest am lateralen Resektionsrand (HM1). Resektionen mit R1 am basalen Resektionsrand (VM1) und Resektionen, bei denen aufgrund von Artefakten der R-Status nicht beurteilbar war (Rx), wurden aus der Analyse ausgeschlossen, da hier nicht mehr von einer kurativen Resektion ausgegangen werden konnte. Im Gesamtkollektiv gab es 5 Resektionen mit positivem oder nicht beurteilbarem basalem Resektionsrand.

Es wurde untersucht, wie die Anzahl der R1 Resektionen am lateralen Resektionsrand sich für die Art der endoskopischen Resektionstechnik (EMR/ESD) unterschieden. Hier ergab sich in der EMR-Gruppe eine Rate von R1 Resektionen in 39,7% der Fälle. Für die ESD-Gruppe waren es hingegen nur 14,1% R1 Resektionen.

Zusätzlich wurde letztere Analyse noch für die zwei Entitäten Barrett-Karzinome (BC) und EGC getrennt untersucht. Für EGC ergaben sich 10% laterale R1 Resektionen (n=3). 33,3% in der EMR-Gruppe und 7,4% in der ESD-Gruppe.

Für BC waren es insgesamt 37,7% laterale R1 Resektionen (n=29). 43,1% in der EMR-Gruppe und 28,0% in der ESD-Gruppe.

Allerdings war nur in 7,8% (n=6) der Fälle im Rahmen der Folgeendoskopien eine Rest-Neoplasie nachweisbar.

Bei BC kam es in 6,9% der lateralen R1 Resektionen (n=2) zu einem Rezidiv. Für die EMR-Gruppe waren es 4,5% (n=1) und für die ESD-Gruppe 14,3% (n=1).

Barrett-Ablation wurde bei 67 Patienten durchgeführt. Pro Patient waren es hier durchschnittlich 1,93 Ablationsbehandlungen ($\pm 1,41$ SD). Bei Erstablation wurden 43 mit RFA behandelt, 22 mit APC und zwei mit Cryotherapie. Bei wiederholten Ablationssitzungen wurde häufig eine andere Technik verwendet als bei der Erstablation. Eine Ablation der gesamten Barrett-Schleimhaut und eine endoskopisch und histologisch bestätigte Remission konnte in 44,3% der Fälle erreicht werden.

Eine Barrett-Remission wurde definiert als fehlender Nachweis von intestinaler Metaplasie bei der ersten Kontrolle. In 43,2% der Fälle blieb eine komplette Remission aus, beziehungsweise war die Behandlung noch nicht abgeschlossen. 12,5% der Fälle waren Lost for follow-up. Das Zeitintervall bis zur Barrett-Remission betrug durchschnittlich 15,4 Monate ($\pm 13,6$ SD). In 25,0% der Fälle kam es zu einem Barrett-Rezidiv, was erneute Ablationssitzungen notwendig machte.

Leichte Komplikationen, wie eine Stenose oder leichte Blutung (ohne relevanten Hb Abfall), traten in 27 Fällen (18%) auf. Schwere Komplikationen wie Perforation und starke Blutung (mit Hb Abfall >2 g/dL) in 8 Fällen (5,3%). 4 davon waren Hb-relevante Blutungen und 4 waren Perforationen. In einem Fall traten Hb-relevante Blutungen und Perforation gemeinsam auf.

Von den 27 Fällen, in denen leichten Komplikationen auftraten, waren 20 Stenosen. 13 davon traten nach Barrett-Ablation auf. In Verbindung von endoskopischer Resektion und anschließender Barrett-Ablation entwickelten sich somit in 19,4% der Fälle Stenosen, die eine Bougierung notwendig machten.

Von den 8 Fällen mit schweren Komplikationen traten 3 bei EMR auf und 5 bei ESD. Die Rate von schweren Komplikationen bei EMR-Behandlung errechnete sich somit mit 4,2%. Die Rate von schweren Komplikationen bei ESD-Behandlung betrug 6,7%.

Eine Remission der Neoplasie, definiert als Tumorfreiheit bei erster Kontrolle, konnte in 98% der Fälle erreicht werden. In 3 Fällen (2%) konnte durch endoskopische Therapie keine komplette Remission der Neoplasie erreicht werden. Der Zeitraum bis zum Erreichen einer Remission betrug durchschnittlich 4,3 Monate ($\pm 4,6$ SD).

Bei BN (n=87) konnte eine Remission in 97,7% der Fälle erreicht werden. In zwei Fällen (2,3%) konnte keine Remission erreicht werden. Hier betrug der Zeitraum bis zum Erreichen einer Remission durchschnittlich 4,2 Monate ($\pm 3,6$ SD). Bei Adenokarzinomen des Magens konnte in 100% der Fälle eine Remission erreicht werden. Der Zeitraum betrug hier durchschnittlich 4,1 Monate ($\pm 5,8$ SD).

Tabelle 6. Ergebnisse bei Barrett-Neoplasien

| | |
|---------------------------------|---------|
| Barrett-Neoplasien (HGIN + BC) | 87 |
| Resektionstechnik | |
| EMR | 61 |
| ESD | 25 |
| Hybrid-ESD | 1 |
| R-Status (lateral) | |
| R0 | 48 |
| R1 | 29 |
| keine Angabe (HGIN) | 10 |
| Komplette Remission | |
| Nein | 2 |
| Ja | 85 |
| Rezidiv | |
| Nein | 81 |
| Ja (EMR/ESD) | 6 (4/2) |
| RFS nach 5 Jahren | |
| EMR-Gruppe | 80% |
| ESD-Gruppe | 90% |
| Rezidivtherapie | |
| reEMR | 4 |
| Ösophagusresektion (nach reEMR) | 2 |
| Leichte Komplikationen | 18 |
| Stenose | 14 |
| Leichte Blutung | 4 |
| Schwere Komplikationen | 1 |
| Perforation | 0 |
| Starke Blutung | 1 (EMR) |

HGIN: High grade intraepitheliale Neoplasie, BC: Barrett-Karzinom, RFS: Rezidivfreies Überleben, reEMR: wiederholte EMR-Therapie, Leichte Blutung: ohne Hb-Abfall (>2 g/dL),

Tabelle 7. Ergebnisse bei Adenokarzinomen des Magens

| | |
|----------------------------------|---------|
| Adenokarzinomen des Magens (EGC) | 30 |
| Resektionstechnik | |
| EMR | 3 |
| ESD | 27 |
| R-Status (lateral) | |
| R0 | 27 |
| R1 | 3 |
| Komplette Remission | |
| Nein | 0 |
| Ja | 30 |
| Rezidiv | |
| Nein | 26 |
| Ja (EMR/ESD) | 4 (1/3) |
| RFS nach 5 Jahren | |
| EMR-Gruppe | 66,7 % |
| ESD-Gruppe | 63,3 % |
| Rezidivtherapie | |
| reEMR | 1 |
| chirurgisch (Gastrektomie) | 1 |
| palliativ | 2 |
| Leichte Komplikationen | |
| Stenose | 0 |
| Leichte Blutung | 4 |
| Schwere Komplikationen | |
| Perforation | 3 |
| Starke Blutung | 3 |

HGIN: High grade intraepitheliale Neoplasie, BC: Barrett-Karzinom, RFS: Rezidivfreies Überleben, reEMR: wiederholte EMR-Therapie, Leichte Blutung: ohne Hb-Abfall (>2 g/dL),

Zeitintervalle

Der mittlere Follow-up-Zeitraum betrug 21,9 +/- 25,5 Monate. Es wurde eine kumulative Gesamt-Follow-up-Zeit von 3284 Monaten erfasst. Der Follow-up-Zeitraum berechnete sich aus dem Datum der Erstbehandlung bis zum Datum letzten Behandlung oder Follow-up-Untersuchung. Da hier ein gewisser Anteil der Patienten heimatnah gastroenterologische Follow-ups wahrnehmen sollte, ist teilweise das komplette Follow-up-Programm nicht aufgezeichnet.

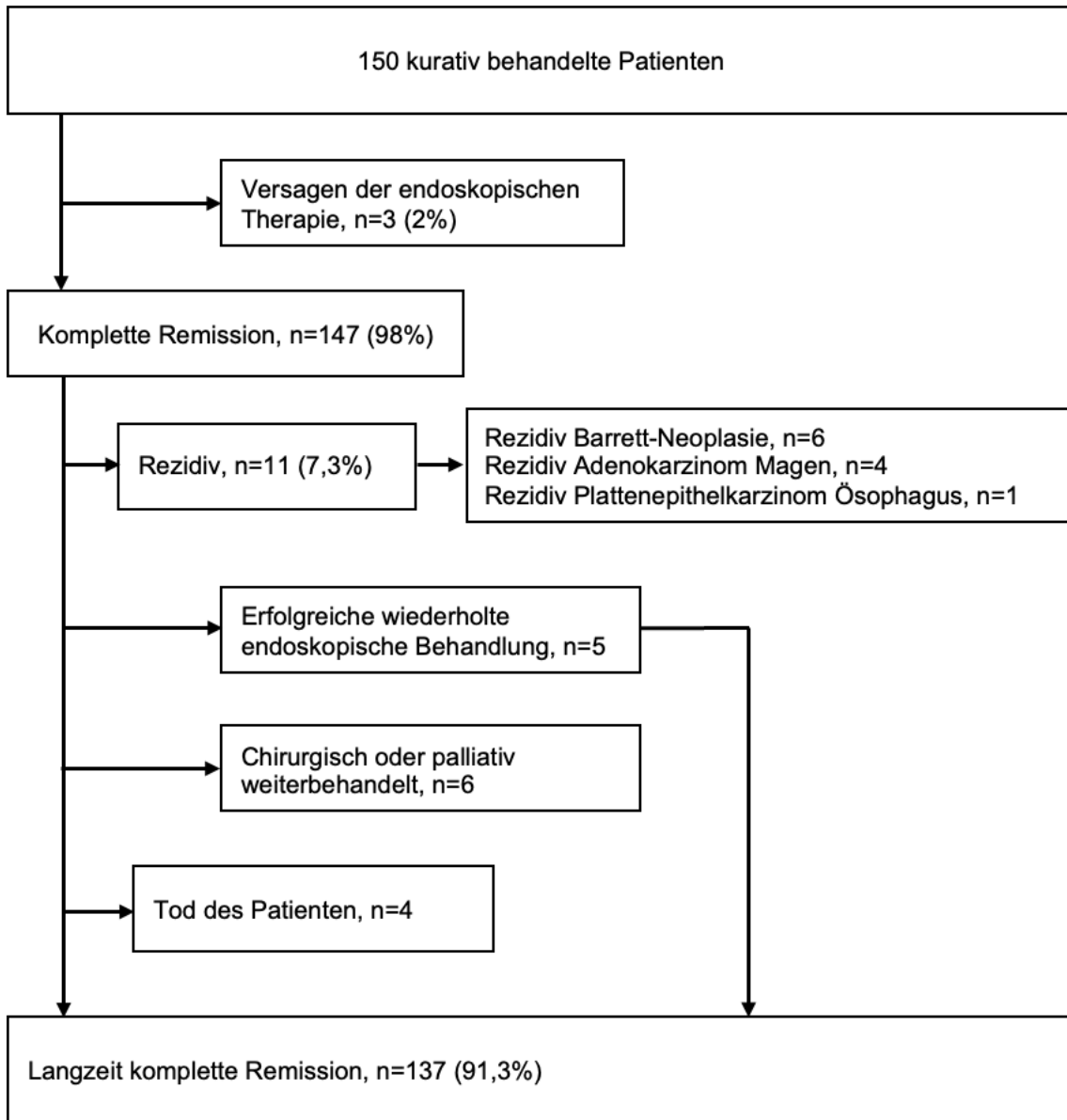


Tabelle 8. Flussdiagramm Ergebnisse

Analysen

Insgesamt wurden bei der Status-Variable im Follow-up-Zeitraum vier Ereignisse (tot) registriert. Die 5-Jahres-Überlebensrate berechnete sich mit 96,0 %.

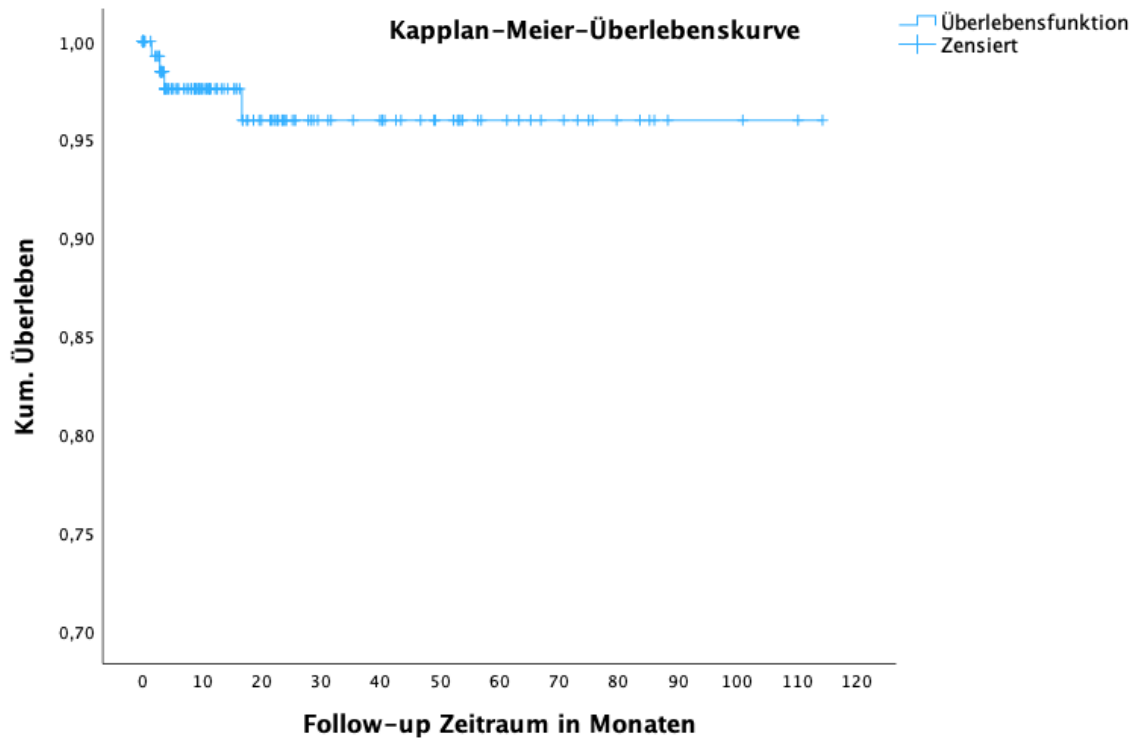


Abbildung 17. Kaplan-Meier-Überlebenskurven – Overall survival

Rückschlüsse einzelner Faktoren auf das Überleben wären in dieser Stichprobe nicht besonders aussagekräftig, da das Ereignis „tot“ nur viermal, also in 2,66% der Fälle auftrat.

Das Überleben konnte weiter aufgeschlüsselt werden für BN (BC und HGIN) und EGC getrennt. Drei der vier Todesfälle ereigneten sich in der Gruppe der Patienten mit EGC. Folglich zeigte sich für BN ein 5-Jahres-Überleben von 98,8% und für EGC ein drastisch schlechteres 5-Jahres-Überleben von 83,8%. Allerdings handelte es sich nur bei einem der vier Todesfälle um einen Tumor-assoziierten Tod. Einer der drei Todesfälle entwickelte ein Zweitmalignom (Adenokarzinom des Pankreas), an dem er verstarb. Die zwei Verbleibenden erlitten einen nicht tumorbezogenen Tod.

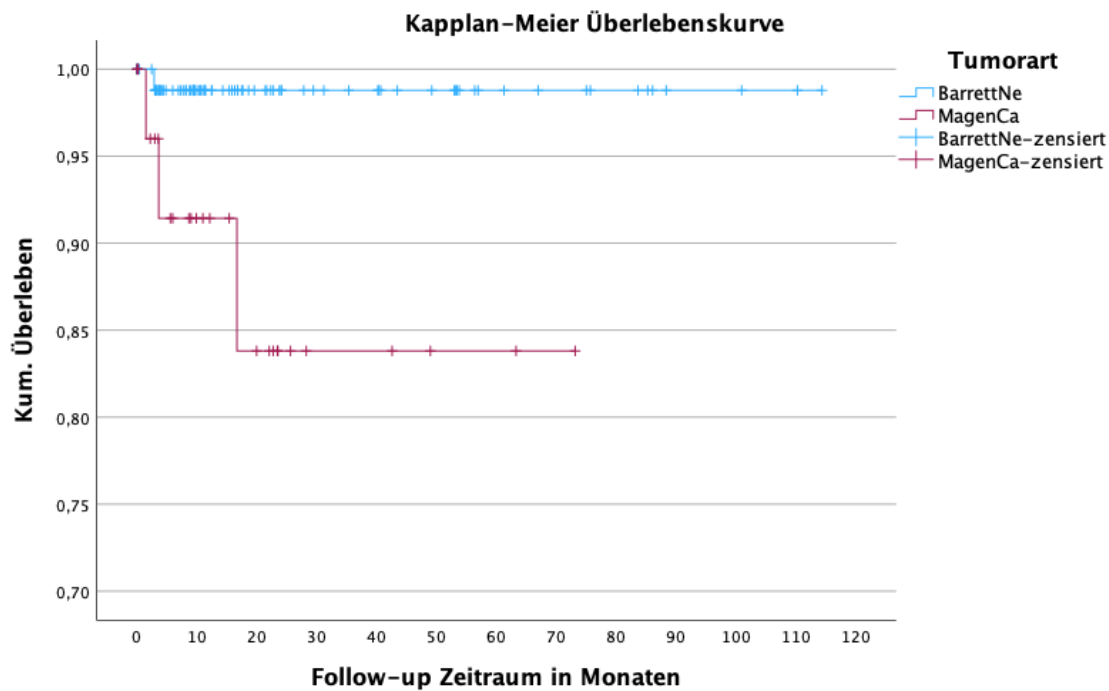


Abbildung 18. Kaplan-Meier-Überlebenskurve für Barrett-Neoplasien des Ösophagus (BarrettNe) und Adenokarzinome des Magens (MagenCa) getrennt

Ein Rezidiv trat bei 11 Patienten, heißt in 7,3 % der Fälle auf. 6 davon bei BN, heißt hier in 6,9% der Fälle. Vier davon zeigten bei Erstdiagnose das Stadium T1m3/4 und einer das Stadium T1sm1. Eines war ein Rezidiv nach HGIN. Eines trat bei einem Plattenepithel - Carcinoma in situ des Ösophagus (Tis) auf.

Vier Rezidive wurden bei EGC registriert (3-mal bei T1a, 1-mal bei T1m4), folglich hier in 13,8%.

Fünf der Rezidive konnten mit wiederholter endoskopischer Resektion behandelt werden und waren anschließend tumorfrei. In zwei Fällen scheiterte die wiederholte endoskopische Therapie und eine chirurgische Weiterbehandlung wurde empfohlen. Zwei Patienten wurden nach Rezidiv direkt mit chirurgischer Ösophagus- bzw. Magenresektion behandelt. Bei drei weiteren Patienten bestand keine Operabilität oder Resektabilität, diese wurden palliativ behandelt.

Damit ließ sich das rezidivfreie Überleben (RFS) berechnen. Das Ereignis Tod unabhängig von der Ursache, wurde hier als Rezidiv gewertet, um ein Bias zu vermeiden. Das RFS wurde somit definiert ist als Zeit vom Datum der Erstdiagnose, bis zur Diagnose eines Tumorrezidivs oder Tod unabhängig von der Ursache. Zur Berechnung wurden somit für den Status zwei Werte festgelegt: Status 0 = Patient lebt und ist rezidivfrei und Status 1 = Patient ist tot oder es wurde ein Rezidiv

diagnostiziert. Das Zeitintervall wurde berechnet aus Datum der Remission der Neoplasie bis Todesdatum bei verstorbenen Patienten bzw. Datum der Rezidiv-Diagnose bei lebenden Patienten und Datum der letzten Follow-Up-Untersuchung bei Patienten ohne Rezidiv.

Es wurden in der Stichprobe während der gesamten Follow-up-Zeit vier Todesfälle registriert, davon einer bei BC und vier bei EGC.

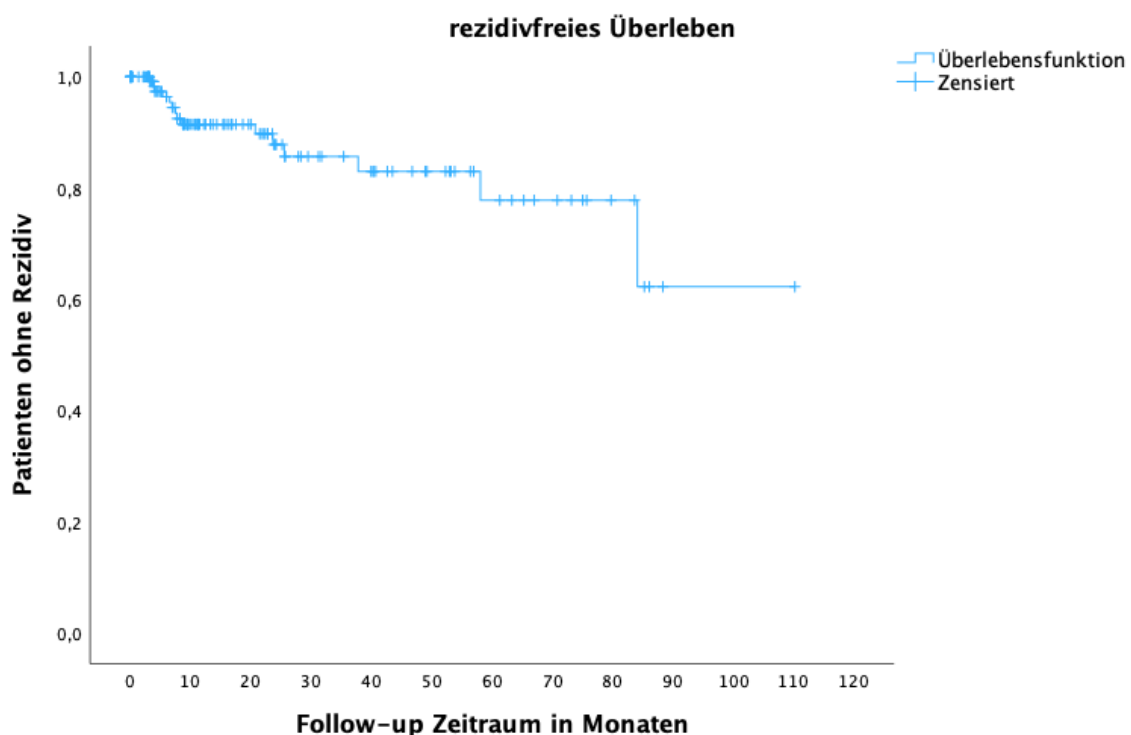


Abbildung 19. Rezidivfreies Überleben

Das RFS nach 5 Jahren betrug 77,8 %.

Anschließend wurde das RFS noch für BN (n=87) (EAC und HGIN) und EGC (n=30) getrennt betrachtet. Hier zeigte sich für BN ein RFS nach 5 Jahren von 79,6% und für EGC ein RFS von 65,8%.

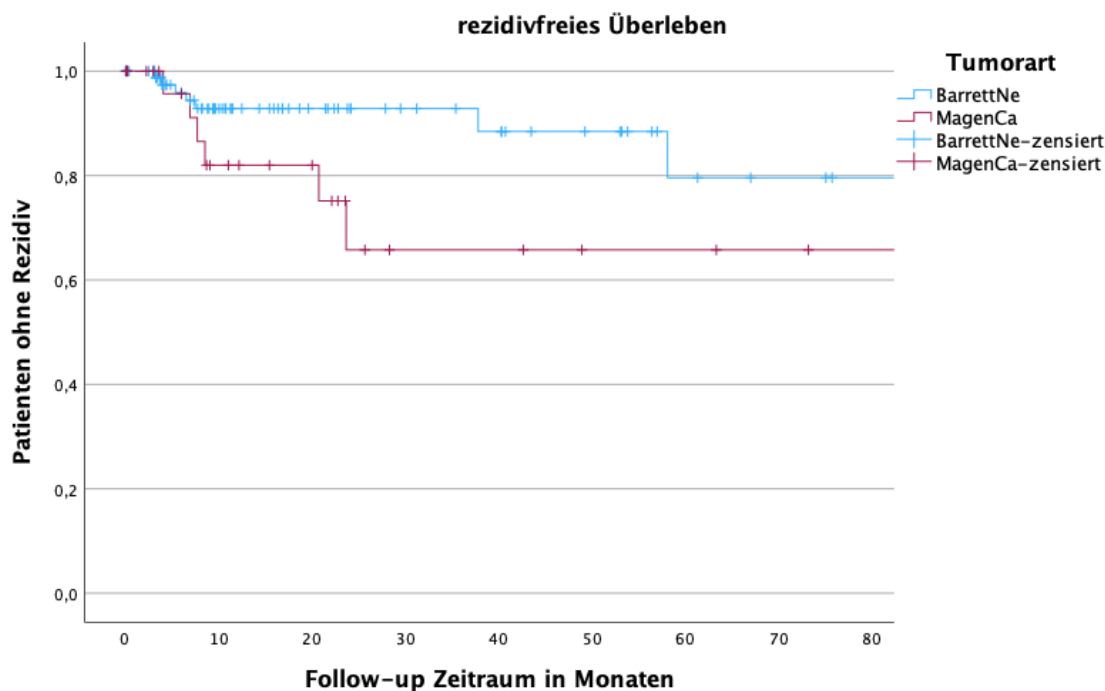


Abbildung 20. Rezidivfreies Überleben für Barrett-Neoplasien des Ösophagus (BarrettNe) und Adenokarzinome des Magens (MagenCa)

Um die Ergebnisse mit anderen Studien vergleichen zu können, wurden in einer zweiten Auswertung nur „echte“ Rezidive als Rezidiv gewertet und Todesfälle nicht. Hier zeigte sich für BN ein RFS nach 5 Jahren von 80,7% und für EGC von 79,3%.

Weiterhin wurde noch das RFS in Abhängigkeit von der Resektionstechnik (EMR/ESD) untersucht. Es wurden BN, Plattenepithelkarzinome des Ösophagus und EGC inkludiert (n=126). In der EMR-Gruppe (n=65) traten 5 Rezidive und 2-mal das Ereignis Tod auf, das hier auch ebenfalls als Rezidiv gewertet wurde. In der ESD-Gruppe (n=61) traten 6 Rezidive und 2-mal das Ereignis Tod auf. Es zeigte sich für die EMR-Gruppe ein RFS nach 5 Jahren von 80,5% und von 71,9% für die ESD-Gruppe.

Auch hier wurden in einer zweiten Auswertung wurden nur „echte“ Rezidive als Rezidiv gewertet und Todesfälle nicht. Hier zeigte sich für die EMR-Gruppe ein RFS nach 5 Jahren von 81,9% und in der ESD-Gruppe ein RFS nach 5 Jahren von 79,5%.

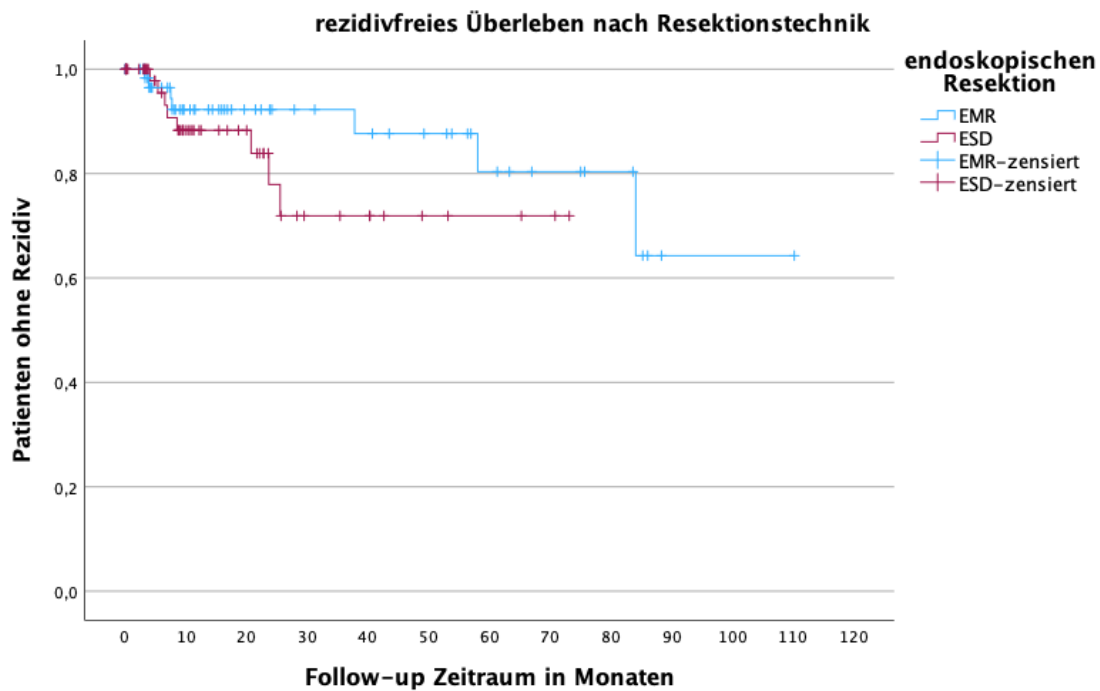


Abbildung 21. Rezidivfreies Überleben nach Resektionstechnik (EMR/ESD)

Das RFS nach Resektionstechnik wurde anschließend auch für BN und EGC getrennt untersucht. Hier zeigte sich für BN ein RFS nach 5 Jahren von 80,0% in der EMR-Gruppe (n=62) und von 90,0% für die ESD-Gruppe (n=26).

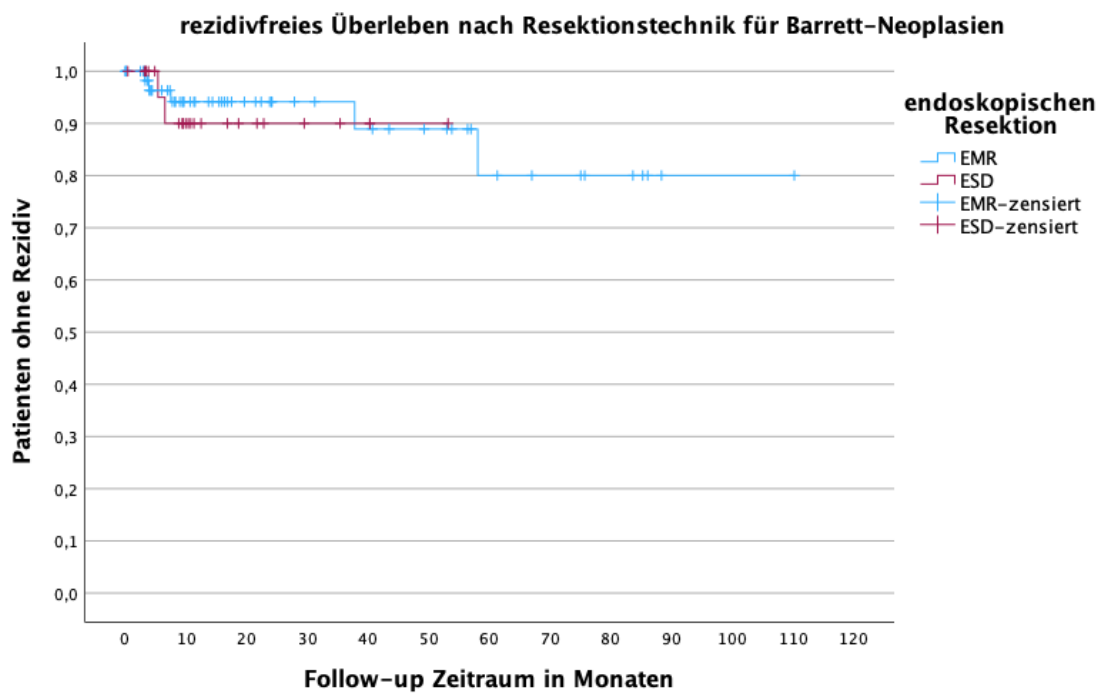


Abbildung 22. Rezidivfreies Überleben für Barrett-Neoplasien nach Resektionstechnik (EMR/ESD)

Für EGC zeigte sich ein RFS nach 5 Jahren von 66,7% in der EMR-Gruppe (n=3) und von 63,3% in der ESD-Gruppe (n=27), wobei die EMR-Gruppe hier nur drei Patienten beinhaltete.

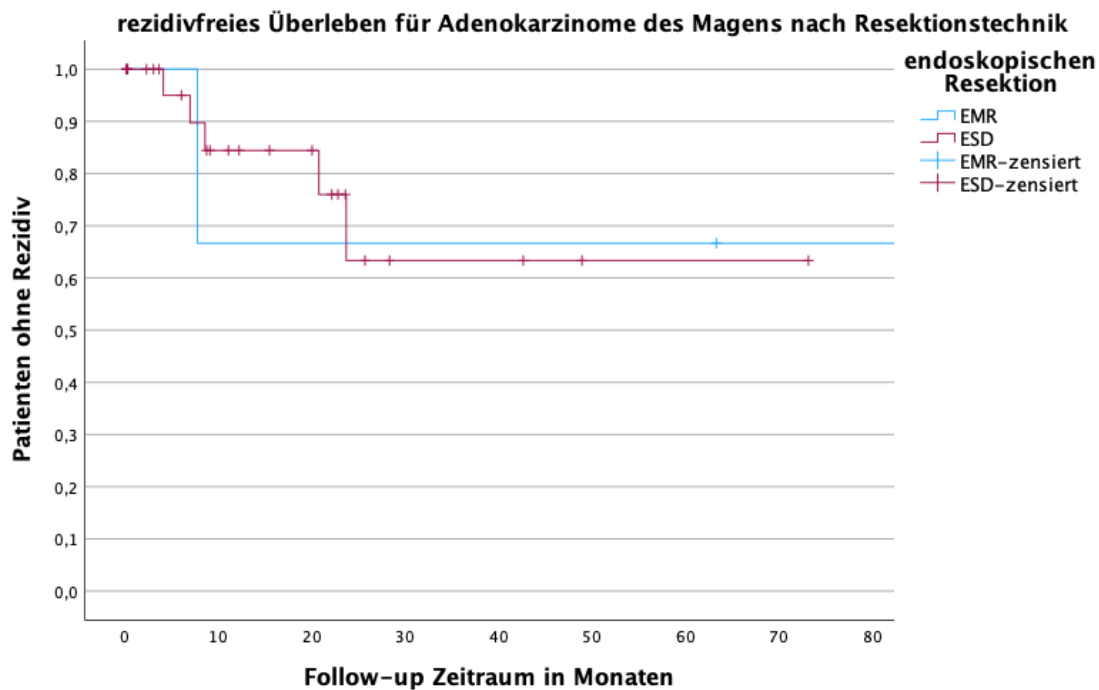


Abbildung 23. Rezidivfreies Überleben für Adenokarzinome des Magens nach Resektionstechnik (EMR/ESD)

Gleichermaßen wurde auch das RFS in Abhängigkeit von dem horizontalen R-Status der Neoplasien (R0/R1 HM) untersucht. Es wurden BC, Plattenepithelkarzinome des Ösophagus und EGC inkludiert (n=114). Diese Stichprobe umfasste 81 R0 Resektionen und 33 R1 Resektionen. In dieser Berechnung wurden für ein genaueres Ergebnis nur „echte“ Rezidive als Rezidiv gewertet. Es traten im Follow-up-Zeitraum 10 Rezidive auf. 6 Rezidive bei R0 Resektionen, heißt hier in 7,4% der Fälle. 4 Rezidive bei R1 Resektionen, heißt hier in 12,1% der Fälle. Das RFS nach 5 Jahren berechnete sich mit 81,1% für die R0-Gruppe und mit 74,8% für die R1-Gruppe.

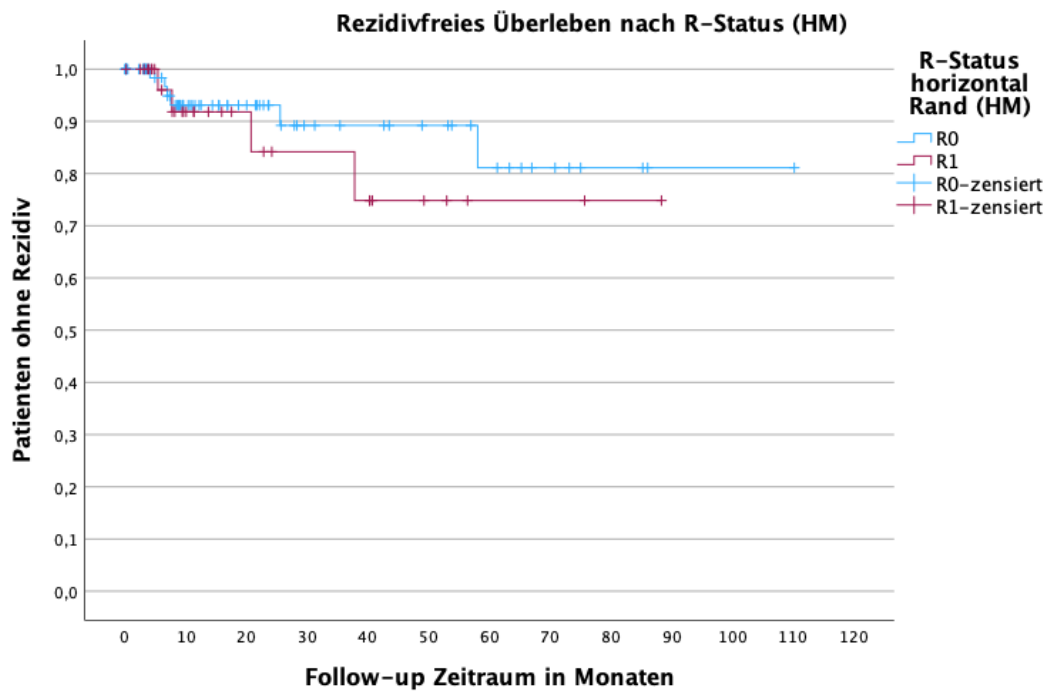


Abbildung 24. Rezidivfreies Überleben nach R-Status (HM)

Das RFS nach R-Status wurde wie oben auch für BC und EGC getrennt untersucht. In der Gruppe der BC wurden 5 Rezidive registriert. Hier zeigte sich für BC ein RFS nach 5 Jahren von 80,8% in der R0-Gruppe (n=47) und von 84,8% für die R1-Gruppe (n=29).

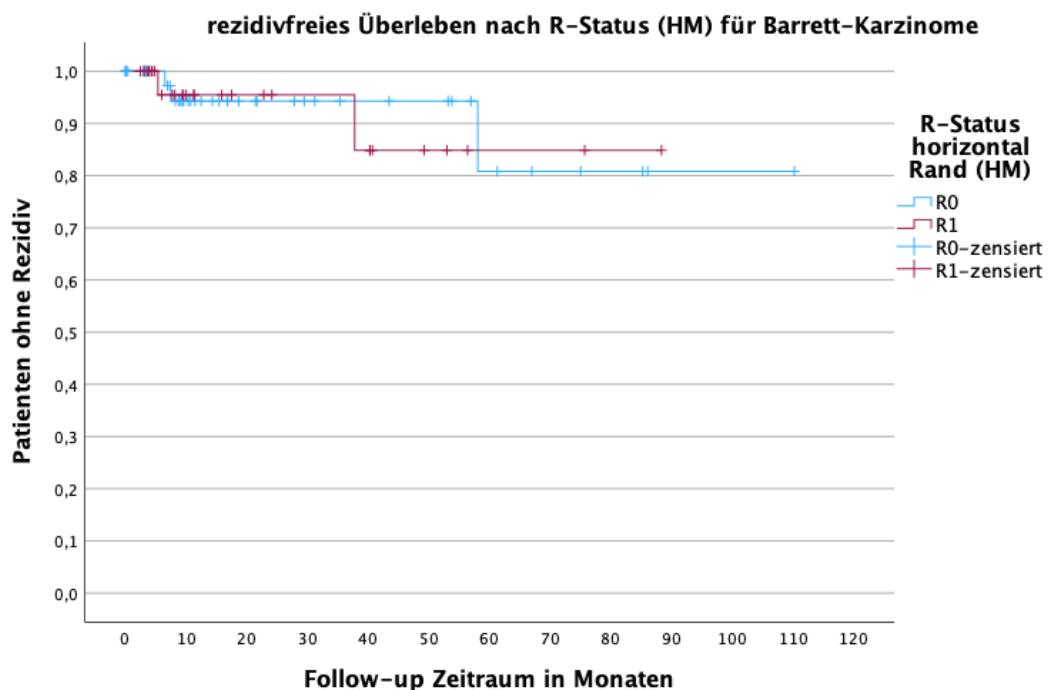


Abbildung 25. Rezidivfreies Überleben nach R-Status (HM) für Barrett-Karzinome

In der Gruppe der EGC wurden 4 Rezidive registriert. Hier zeigte sich für EGC ein RFS nach 5 Jahren von 89,7% in der R0-Gruppe (n=26) und von 0% für die R1-Gruppe (n=3). Von den 3 R1-resezierten Magenkarzinomen erlitten innerhalb von zwei Jahren 2 Patienten ein Rezidiv.

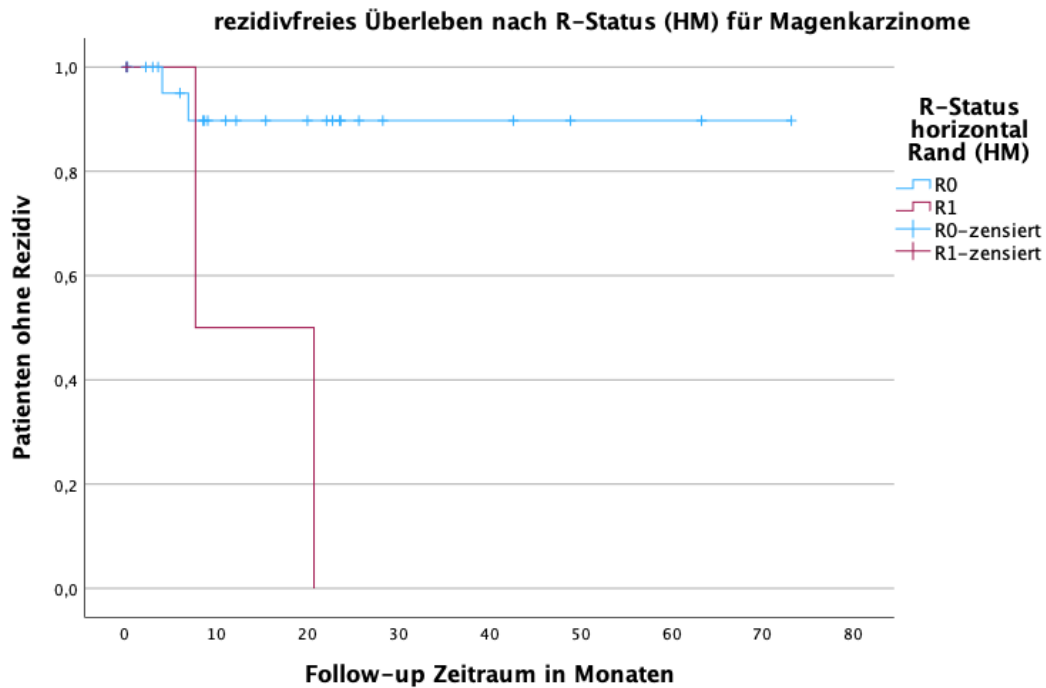


Abbildung 26. Rezidivfreies Überleben nach R-Status (HM) für Magen-Karzinome

Zuletzt wurde noch das RFS nach Resektion (Piecemeal/En-bloc) für BN und EGC getrennt untersucht. Bei BN zeigte sich ein 5-Jahres-RFS von 68,0% in der Piecemeal-Gruppe und von 91,9% in der En-bloc-Gruppe.

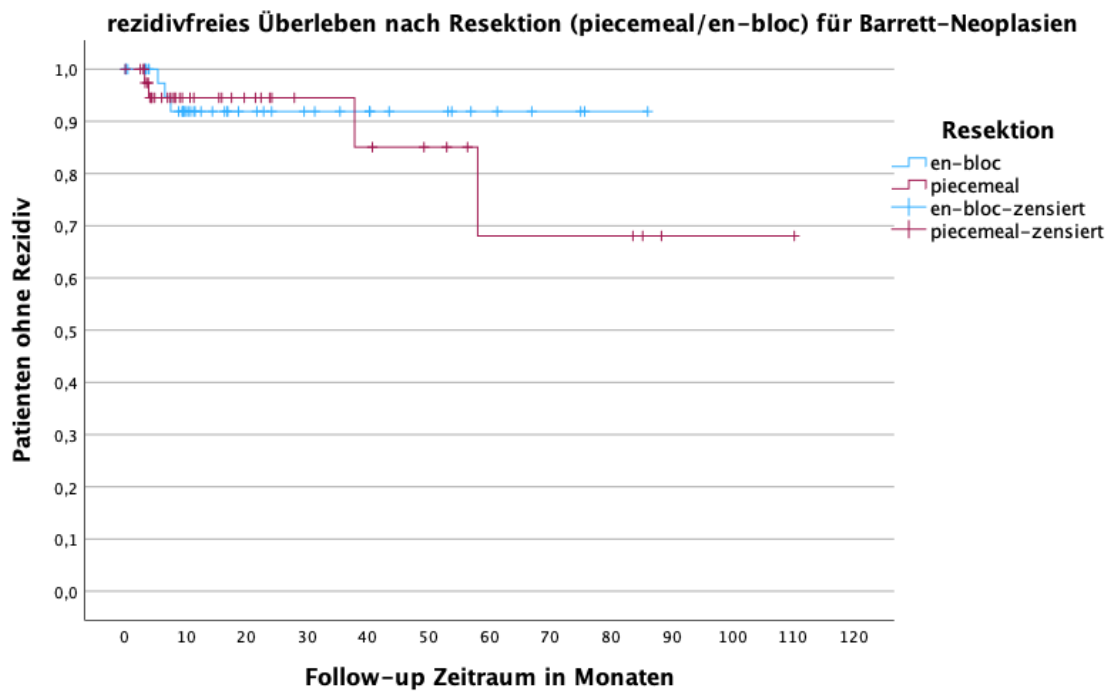


Abbildung 27. Rezidivfreies Überleben nach Resektion (Piecemeal/En-bloc) für Barrett-Neoplasien

Für EGC zeigte sich ein 5-Jahres-RFS von 66,7% in der Piecemeal-Gruppe und von 63,3% in der En-bloc-Gruppe. Da aber hier in den meisten Fällen die ESD verwendet wurde und en-bloc abgetragen wurde, beinhaltet die Piecemeal-Gruppe hier nur 3 Patienten.

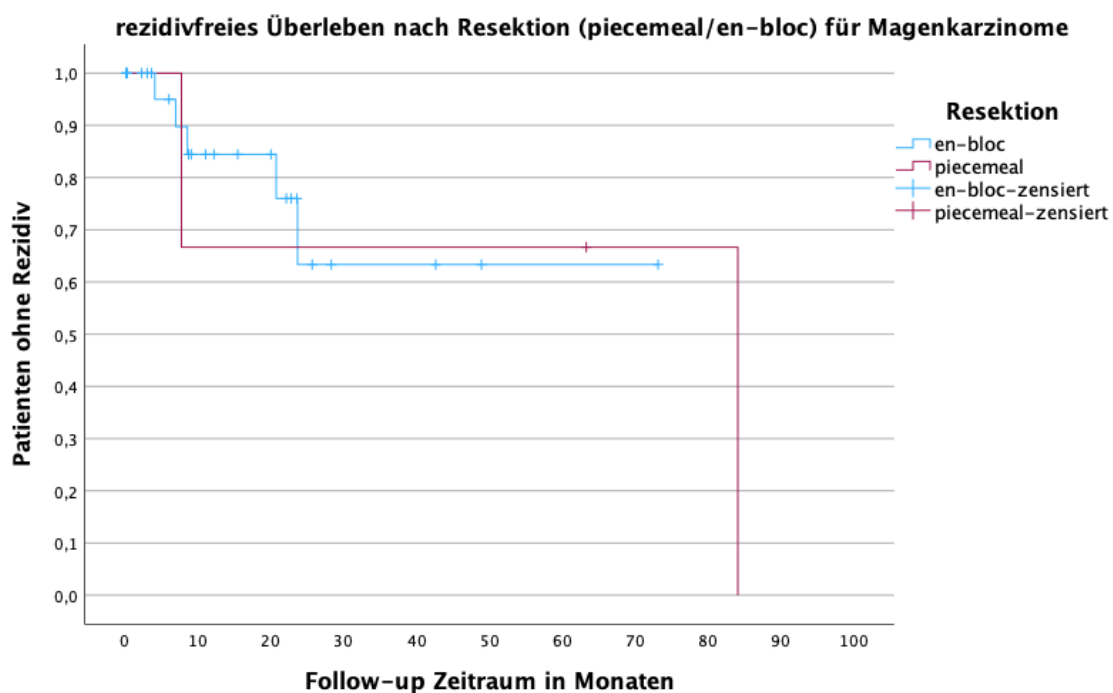


Abbildung 28. Rezidivfreies Überleben nach Resektion (Piecemeal/En-bloc) für Adenokarzinome des Magens

4.1.2 Zusammenhangsanalysen

Korrelation Piecemeal und R-Status (HM)

Bei einer Piecemeal-Resektion zeigte sich histologisch in 68,6% der Fälle eine R1 Situation (HM), wohingegen bei einer nicht-Piecemeal-Resektion nur in 31,4% der Fälle eine R1 Resektion zu verzeichnen war. Es zeigte sich statistisch im Pearson-Chi-Quadrat-Test eine direkte Korrelation ($p < 0,001$, $\alpha = 0,05$).

Einfluss des T-Stadiums auf das Auftreten eines Rezidivs bei Barrett-Karzinomen

Es kam häufiger zu Rezidiven in höheren T-Stadien. Im Mann-Whitney-U-Test zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen beiden Variablen. ($p = 0,009$, $\alpha = 0,05$).

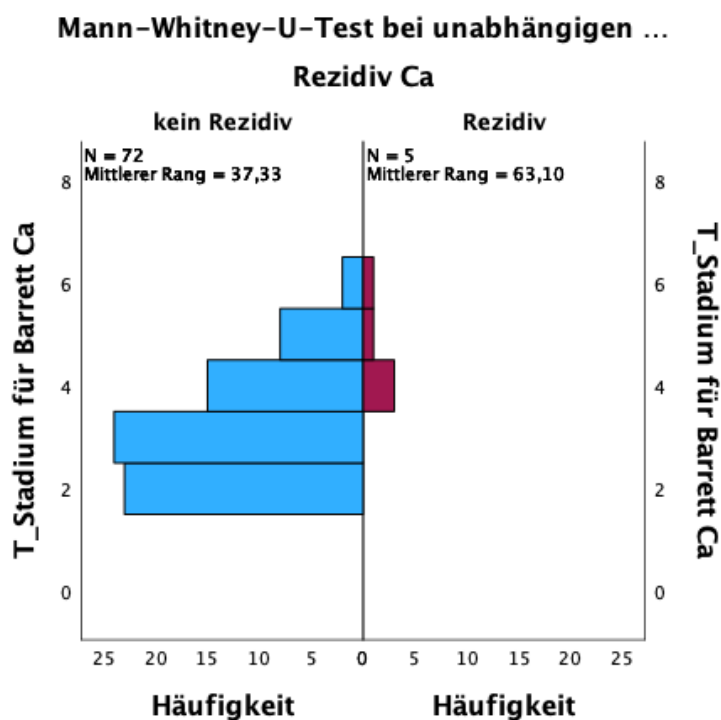


Abbildung 29. T-Stadien und Rezidive für Barrett-Karzinome. 2=T1m1, 3=T1m2, 4=T1m3, 5=T1m4, 6=T1sm1

4.2 Endpunkte

4.2.1 Primäre Endpunkte

1. **Komplette Remission der frühen Neoplasie nach endoskopischer Resektion:**
Eine komplette Remission konnte in der gesamten Stichprobe in 98% der Fälle erreicht werden. In 3 Fällen (2%) konnte durch endoskopische Therapie keine komplette Remission der Neoplasie erreicht werden. Der Zeitraum bis zum Erreichen einer Remission betrug durchschnittlich 4,3 Monate ($\pm 4,6$ SD). Bei BN (n=87) konnte eine Remission in 97,7% der Fälle erreicht werden. In zwei Fällen (2,3%) konnte keine Remission erreicht werden. Hier betrug der Zeitraum bis zum Erreichen einer Remission durchschnittlich 4,2 Monate ($\pm 3,6$ SD). Bei EGC konnte in 100% der Fälle eine Remission erreicht werden. Der Zeitraum betrug hier durchschnittlich 4,1 Monate ($\pm 5,8$ SD).
2. **Rezidivfreies Überleben nach endoskopischer Resektion für frühe Neoplasien im oberen GI-Trakt und Relevanz von verschiedenen Einflussfaktoren auf die Rezidivwahrscheinlichkeit (R1 horizontal und Piecemeal-Resektion):**
In der Stichprobe von 150 Patienten wurde in einer Gesamt-Follow-up-Zeit von 3284 Monaten 11 Rezidive registriert. 6 Rezidive bei BN, vier bei EGC. Jeder Todesfall wurde als Rezidiv gewertet. Es wurden 4 Todesfälle registriert. Einer bei BC, drei bei EGC. Das RFS nach 5 Jahren in der gesamten Stichprobe betrug 77,8 %. Für BN zeigte sich ein RFS nach 5 Jahren von 79,6%, für EGC ein RFS nach 5 Jahren von 65,8%. Bei BC konnte gezeigt werden, dass in höheren T1a-Stadien (T1m3, T1m4, T1sm1) mehr Rezidive auftraten als in niedrigeren T1a-Stadien (T1m1, T1m2).

Relevanz einer horizontalen R1 Resektion: Es konnte gezeigt werden, dass nach horizontaler R1-Resektion ein höheres Rezidivrisiko besteht. Das RFS nach 5 Jahren berechnete sich mit 81,1% für die R0-Gruppe und mit 74,8% für die R1-Gruppe.

Relevanz einer Piecemeal-Resektion: Es konnte gezeigt werden, dass für BN, die in Piecemeal-Technik reseziert wurden, ein höheres Rezidivrisiko besteht.

Es zeigte sich ein 5-Jahres-RFS von 68,0% in der Piecemeal-Gruppe und von 91,9% in der En-bloc-Gruppe.

Bei EGC konnte dieser Effekt nicht gezeigt werden. Hier verhielt sich das 5-Jahres-RFS annähernd gleich.

3. Vergleich der endoskopischen Resektionstechniken (EMR/ESD):

Es konnte gezeigt werden, dass sich bei einer EMR eine höhere Rate von horizontalen R1-Resektionen ergibt als bei der ESD, und zwar in der EMR-Gruppe eine Rate von R1 Resektionen in 39,7% der Fälle und für die ESD-Gruppe eine Rate von 14,1%. Für BC waren es 43,1% laterale R1 Resektionen in der EMR-Gruppe und 28,0% in der ESD-Gruppe. Für EGC ergaben sich 33,3% laterale R1 Resektionen in der EMR-Gruppe und nur 7,4% in der ESD-Gruppe.

Die En-bloc-Resektionsrate bei EMR betrug 28,2%. Somit wurden 71,8% der Resektionen in Piecemeal-Technik durchgeführt. Bei ESD waren es 98,7% En-bloc-Resektionen und nur 1,3% Piecemeal-Resektionen.

Für BN waren es bei EMR 31,7% En-bloc-Resektionen und 68,3% Piecemeal-Resektionen. Bei ESD waren es 96,2% En-bloc-Resektionen und 3,8% Piecemeal-Resektionen.

Für EGC waren es bei EMR 100% Piecemeal-Resektionen und bei ESD 100% En-bloc-Resektionen.

In der gesamten Stichprobe zeigte sich allerdings nach ESD eine höhere Rezidivrate als nach EMR. Es zeigte sich für die EMR-Gruppe ein RFS nach 5 Jahren von 80,5% und für die ESD-Gruppe ein RFS nach 5 Jahren von 71,9%. Wenn allerdings nur „echte“ Rezidiv als Rezidiv gewertet wurden, dann glich sich das Überleben in beiden Gruppen an und es zeigte sich für die EMR-Gruppe ein RFS nach 5 Jahren von 81,9% und in der ESD-Gruppe ein RFS nach 5 Jahren von 79,5%.

Wenn nur BN betrachtet wurden, zeigte sich hingegen ein umgekehrter Effekt auf das RFS. Nach 5 Jahren betrug es 80,0% in der EMR-Gruppe (n=62) und 90,0% in der ESD-Gruppe (n=26).

Schwere Komplikationen traten häufiger bei ESD-Behandlung als bei EMR-Behandlung auf. In dieser Stichprobe betrug die Rate von Fällen mit schweren Komplikationen bei EMR-Behandlung 4,2% und bei ESD-Behandlung 6,7%.

4.2.2 Sekundäre Endpunkte

1. Komplette Remission des BE nach Ablationstherapie konnte in 44,3% der Fälle erreicht werden. Das durchschnittliche Zeitintervall bis zur Barrett-Remission betrug 15,4 Monate ($\pm 13,6$ SD).
2. Rezidiv BE: In 25,0% der Fälle kam es zu einem Barrett-Rezidiv, was erneute Ablationssitzungen notwendig machte.
3. Auftreten von Komplikationen bei endoskopischer Resektion: Leichte Komplikationen wie Stenose oder leichte Blutung (ohne relevanten Hb Abfall) traten in 27 Fällen (18%) auf. Schwere Komplikationen wie Perforation und starke Blutung (mit Hb Abfall >2 g/dL) in 8 Fällen (5,3%). 4 davon waren Hb-relevante Blutungen und 4 waren Perforationen. In einem Fall traten Hb-relevante Blutungen und Perforation gemeinsam auf. Von den 27 Fällen, in denen leichten Komplikationen auftraten, waren 20 Stenosen. 13 davon traten nach Barrett-Ablation auf. In Verbindung von endoskopischer Resektion mit anschließender Barrett-Ablation entwickelten sich somit in 19,4% der Fälle Stenosen, die eine Bougierung notwendig machten. Von den 8 Fällen von schweren Komplikationen traten 3 bei EMR auf und 5 bei ESD. Die Rate von schweren Komplikationen bei EMR-Behandlung betrug somit 4,2, % und die Rate von schweren Komplikationen bei ESD-Behandlung betrug 6,7%.

5 Ergebnisdiskussion

Im Folgenden sollen die Ergebnisse dieser Untersuchung mit den Ergebnissen anderer Studien verglichen werden. Im Einzelnen soll auf die Remission des Barrett-Ösophagus und der Neoplasie, die 5-Jahres-Überlebensrate, das rezidivfreie Überleben, die Relevanz einer horizontalen R1-Resektion und einer Piecemeal-Resektion, die verschiedenen endoskopischen Resektionstechniken und auf mögliche Komplikationen eingegangen werden. Es werden die Ergebnisse für die gesamte Stichprobe und Barrett-Karzinome getrennt von Magenfrühkarzinomen diskutiert.

5.1 Ergebnisdiskussion gesamte Stichprobe und Barrett-Karzinome

Remission der Neoplasie

Eine komplette Remission der Neoplasie nach endoskopischer Resektion konnte in der gesamten Stichprobe in 98% der Fälle erreicht werden. In nur 3 Fällen, das entspricht 2% konnte durch endoskopische Therapie keine komplette Remission der Neoplasie herbeigeführt werden. Der Zeitraum bis zum Erreichen einer Remission betrug durchschnittlich 4,3 Monate ($\pm 4,6$ SD).

Bei BN (n=87) lag die Remissionsrate bei 97,7% der Fälle. Das entspricht etwa den Ergebnissen aus anderen Studien, wo diese bei 93-99% lag. Peters et al. berichten über eine lokale Remission nach der endoskopischen Behandlung von frühen BN in nur 93%. (37) Bei Ell et al. betrug die Rate der kompletten lokalen Remission 99%. (38) Mit 96.3% bei Pech et al. (35) und mit 95% bei Pouw et al. (39) lag sie geringfügig niedriger. Insgesamt kann das in dieser Stichprobe erzielte Ergebnis somit als vergleichbar gewertet werden.

Überleben

Die 5-Jahres-Überlebensrate bei allen Neoplasien des oberen GI-Traktes betrug in dieser Studie 96,0 %. Insgesamt ist jedoch hervorzuheben, dass nur ein Patient am initial endoskopisch behandelten Tumor verstorben ist.

Bei BN lag sie bei 98,8%. Andere Studien zeigten auch hier vergleichbare Ergebnisse. Bei Ell et al. betrug die 5-Jahres-Überlebensrate 98%. (38) Pech et al. berichten von 84%. (41)

Rezidive

Im Follow-up-Zeitraum kam es in 6,9% der Fälle zu einem Rezidiv.

Bei BC konnte gezeigt werden, dass in höheren T1a-Stadien (T1m3, T1m4, T1sm1) mehr Rezidive auftraten als in niedrigeren T1a-Stadien (T1m1, T1m2).

Bei Ell et al. wurde ein Rezidiv in 11% der Fälle beobachtet, wobei hier nur die EMR genutzt wurde. (38) In einer früheren Studie von Pech et al., in der Daten von 1000 Patienten ausgewertet wurden, die zwischen 1996 und 2010 bei BC endoskopisch behandelt wurden, zeigte sich ein Rezidiv in 14,5% der Fälle. Hier wurde als Resektionstechnik ebenfalls die EMR verwendet. (44) In der hier ausgewerteten Stichprobe zeigt sich möglicherweise ein positiver Einfluss auf das Auftreten von Rezidiven durch die Verwendung der ESD und der konsequenten Ablation des residuellen Barrett-Ösophagus nach endoskopischer Resektion.

Relevanz einer horizontalen R1-Resektion

Wie zu erwarten war, konnte auch in unserer Patientenkohorte gezeigt werden, dass nach horizontaler R1-Resektion ein höheres Rezidivrisiko besteht. Das RFS nach 5 Jahren berechnete sich mit 81,1% für die R0-Gruppe und mit 74,8% für die R1-Gruppe. Allerdings zeigen diese Daten auch, dass bei histologischer R1-Resektion in der Mehrheit der Fälle kein Rezidiv auftritt. Dies ist zum Teil dadurch zu erklären, dass durch die Resektion mit einer Schlinge oder einem ESD-Messer immer ein Mischstrom aus Schneide- und Koagulationsstrom verwendet wird. Durch den Koagulationseffekt kann es sein, dass Ausläufer einer Neoplasie bis an den Koagulationsrand reichen, aber in der Realität dennoch komplett entfernt wurden.

Relevanz einer Piecemeal-Resektion

Bei BN zeigte sich eine 5-Jahres-RFS von 68,0% in der Piecemeal-Gruppe und von 91,9% in der En-bloc-Gruppe. In den ersten Monaten des Follow-up-Zeitraums verhalten sich hier die Rezidivraten zwar annähernd gleich, auf einen längeren Zeitraum gesehen kristallisiert sich hier allerdings deutlich der Vorteil einer En-bloc-Resektion auf die Rezidivwahrscheinlichkeit heraus. Dies konnte bereits in einer

früheren Studie gezeigt werden. (41) Es sollte deshalb für größere Läsionen (ca. 15mm Obergrenze), die mit der EMR nicht en-bloc abgetragen werden können, die ESD als Resektionstechnik gewählt werden, um eine En-bloc-Resektion und somit eine geringeres Rezidivrisiko zu erzielen.

Vergleich der endoskopischen Resektionstechniken (EMR/ESD)

Erwartungsgemäß konnte gezeigt werden, dass sich bei der EMR eine höhere Rate von horizontalen R1-Resektionen ergibt als bei der ESD. In der EMR-Gruppe kam es in 39,7% der Fälle zu einer R1-Resektion und in der ESD-Gruppe in 14,1% der Fälle. Für BC waren es 43,1% laterale R1-Resektionen in der EMR-Gruppe und 18,0% in der ESD-Gruppe. Die R0-Resektionsrate für BC bei ESD betrug somit 82%. Dies ist mit anderen Studien aus Japan und Deutschland vergleichbar, die bei ESD von BN R0-Resektionsraten von 84 beziehungsweise 85% zeigten. (47)(48)

Ein Grund für die hohe R1-Resektionsrate bei EMR ist, dass größere Läsionen in Piecemeal-Technik abgetragen werden müssen und dann per definitionem keine R0-Resektion vorliegt. (12)

Die En-bloc-Resektionsrate bei EMR betrug 28,2%. Somit wurden 71,8% der Resektionen in Piecemeal-Technik durchgeführt. Bei ESD waren es 98,7% En-bloc-Resektionen und nur 1,3% Piecemeal-Resektionen.

Für BN waren es bei EMR 31,7% En-bloc-Resektionen und 68,3% Piecemeal-Resektionen. Bei ESD waren es 96,2% En-bloc-Resektionen und 3,8% Piecemeal-Resektionen.

Kagemoto et al. und Probst et al. konnten bei ESD von BN 100% En-bloc-Resektionsraten erzielen. (47)(48) Das Ergebnis in dieser Stichprobe ist unter diesem Gesichtspunkt somit marginal schlechter.

Remission des Barrett-Ösophagus

Komplette Remission des BE nach Ablationstherapie konnte in 44,3% der Fälle erreicht werden. Bei Shaheen et al. konnte eine komplette Barrett-Eradikation in 77,4% der Fälle erreicht werden. (52) In dieser Stichprobe zeigt sich unter diesem Aspekt somit ein schlechtes Ergebnis. Allerdings lassen sich die Kohorten schlecht vergleichen, weil in vorliegender Stichprobe nur BE Patienten mit gleichzeitig vorliegender BN inkludiert wurden und bei Shaheen et al. auch nicht-neoplastische

BE untersucht wurden. Außerdem war in unserem Kollektiv die Ablationstherapie zum Auswertungszeitpunkt in 11,9% noch nicht abgeschlossen, was zu der niedrigen Ablationsrate beiträgt.

Komplikationen bei endoskopischer Therapie

Leichte Komplikationen wie eine Stenose oder leichte Blutung (ohne relevanten Hb Abfall) traten in 27 Fällen (18%) auf. Von den 27 Fällen, in denen leichte Komplikationen auftraten, waren 20 Stenosen. 13 davon traten nach Barrett-Ablation auf. In Verbindung von endoskopischer Resektion und anschließender Barrett-Ablation entwickelten sich somit in 19,4% der Fälle Stenosen, die eine Bougierung notwendig machten.

Bei Shaheen et al. traten Strikturen nach Radiofrequenzablation nur in 6% der Fälle auf.(52) Hier wurden allerdings endoskopische Resektion nicht mit RFA kombiniert, sondern nur RFA zur Behandlung von LGIN und HGIN verwendet. In einer weiteren großen Metaanalyse aus dem Jahr 2013, die Studien aus USA und Europa analysierte, war die häufigste Komplikation nach Barrett-Ablation ebenfalls die Stenosierung, hier in 5% der Fälle. (53) Allerdings wurde auch in dieser Studie nur eine Barrett-Ablation ohne vorherige endoskopische Resektion durchgeführt. Van Vilsteren et al. untersuchte die Komplikationsrate nach EMR in Kombination mit RFA. Hier traten in 14% der Fälle Stenosen auf. (54) Dieser Wert nähert sich eher an das Ergebnis der aktuellen Untersuchung an, liegt allerdings noch deutlich unter den hier beobachteten 19,4%.

Schwere Komplikationen wie Perforation und starke Blutung (mit Hb Abfall >2 g/dL) traten in 8 Fällen (5,3%) auf, davon 3 bei EMR auf und 5 bei ESD. Die Rate von schweren Komplikationen bei EMR-Behandlung errechnete sich somit mit 4,2%. Die Rate von schweren Komplikationen bei ESD-Behandlung betrug 6,7%.

Schwere Komplikationen traten bei Manner et al. in 1,5% der Fälle auf. (35) Dass Komplikationen bei ESD Behandlung von frühen Neoplasien in Magen und Ösophagus häufiger sind als bei EMR Behandlung, konnte bereits in großen Metaanalysen gezeigt werden. (55)(49)

5.2 Ergebnisdiskussion für Magenfrühkarzinome

Remission der Neoplasie

Bei EGC lag die Remissionsrate bei 100% der Fälle. Der Zeitraum betrug hier durchschnittlich 4,1 Monate ($\pm 5,8$ SD). Frühere Studien zeigten hier ähnlich gute Remissionsraten, so auch bei Manner et al., wo sie bei 97% lag. (40)

Überleben

Für EGC betrug das 5-Jahres-Überleben in dieser Stichprobe 83,8%. Hier fällt auf, dass eine japanische Studie aus dem Jahr 2015 an 1537 Patienten, die bei EGC mit ESD behandelt wurden, mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 92,6% hier deutlich bessere Ergebnisse zeigte. (42) In einer weiteren japanischen Studie lag sie sogar bei 97,1%. (43)

Relevanz einer Piecemeal-Resektion

Für EGC zeigte sich ein 5-Jahres-RFS von 66,7% in der Piecemeal-Gruppe und von 63,3% in der En-bloc-Gruppe. Da aber hier in den meisten Fällen die ESD verwendet wurde und en-bloc abgetragen wurde, beinhaltet die Piecemeal-Gruppe hier nur 3 Patienten. Die drei Patienten in der Piecemeal-Gruppe wurden mit EMR behandelt. Bei einem der drei Patienten kam es zu einem Rezidiv, einer verstarb an einer nicht tumorassoziierten Ursache.

Vergleich der endoskopischen Resektionstechniken (EMR/ESD)

Für EGC waren es 33,3% laterale R1-Resektionen in der EMR-Gruppe und nur 7,4% in der ESD-Gruppe.

Bei EMR 100% Piecemeal-Resektionen und bei ESD 100% En-bloc-Resektionen.

Eine große Metaanalyse aus dem Jahr 2012 zeigt bei EGC ebenfalls höhere En-bloc- und R0-Resektionsraten bei ESD als bei EMR. (49)

6 Zusammenfassung

Es ist zusammenfassend festzustellen, dass die Ergebnisse der endoskopischen Therapie von frühen Neoplasien im oberen Gastrointestinaltrakt, in dieser Studie repräsentiert durch die primären Endpunkte Remission und Rezidivrate, mit den Ergebnissen in vorherigen Studien aus Japan, USA und Europa zu diesem Thema vergleichbar sind. Die endoskopische Therapie von frühen Neoplasien des oberen Gastrointestinaltrakts zeigte sich auch in unserer Analyse als sicher und effektiv.

Die Ablation der residualen Barrett-Schleimhaut nach endoskopischer Resektion brachte eine vergleichsweise hohe Rate an Stenosen mit sich. Dies ist in der Literatur bei einer Kombination von resektiven Verfahren und Ablation auch so beschrieben. Da die Ablation allerdings zu einer deutlichen Reduktion von Rezidiven führt, empfiehlt es sich Strategien zu entwickeln, um Stenosen zu verhindern. Denkbar wären das Einleiten einer frühen Bougieungs- oder Dilatationsbehandlung oder die posttherapeutische Gabe von topischen Steroiden.

Nachdem die Stichprobe der EGC nur 30 Probanden umfasste und sich somit deutlich von der Gruppe der BN unterschied, welche 87 Probanden beinhaltete, sind die Ergebnisse in der ersteren Gruppe womöglich nicht so repräsentativ wie die der letzteren. Gleiches gilt für die Gruppe der Plattenepithelkarzinome im Ösophagus, die hier nur 10 Probanden beinhaltete.

Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass die ESD der EMR in vielen Faktoren überlegen ist. In dieser Gruppe kristallisierte sich dies vor allem für Barrett-Neoplasien heraus. Im Kern lässt sich dies auf die höhere Rate an R0 und En-bloc-Resektionen zurückführen. Bei größeren Läsionen sollte somit vorzugsweise die ESD als Standardprozedur gewählt werden. Dies entspricht auch den aktuellen Leitlinienempfehlungen.

Ein deutlicher nicht zu vernachlässigender Nachteil der ESD besteht allerdings in der höheren Rate an schweren Komplikationen gegenüber der EMR. Diese lässt sich möglicherweise im weiteren Verlauf durch zunehmende Erfahrung und Einsatz modernerer Instrumente verbessern.

Ziel zukünftiger Forschungsprojekte und technischer Entwicklungen muss es sein, die ESD zu einer einfacheren Methode mit geringerer Komplikationsrate zu entwickeln. Es wurden in den letzten Jahren bereits verschiedene Modifikationen der ESD-Technik entwickelt. Beispielhaft ist hier das Water jet-assisted knife zu nennen: Hier kann der Bediener, ohne das Gerät zu wechseln das Werkzeug abwechselnd zum Markieren der Zielläsion, zum zirkumferentiellen Schneiden, zum Präparieren und zum Koagulieren verwenden. Im Krankenhaus Barmherzige Brüder wird seit mehreren Jahren das Dual-Knife-J zur ESD als Standard-Messer verwendet, mit dem eine Unterspritzung ohne Instrumentenwechsel möglich ist. Traktionstechniken mit Gummibändern oder der „Clip-and-String“-Technik können ebenfalls die ESD deutlich erleichtern, sicherer und auch schneller machen. Zu den neueren Entwicklungen gehören auch Geräte wie der „Master and Slave Transluminal Endoscopic Robot“. (56) Diese neuen Techniken und Hilfsmittel müssen sich in den nächsten Jahren im Einsatz bewähren und die ESD zu einer noch sichereren Technik entwickeln. Bis dahin sollte die ESD von BN und EGC möglichst in spezialisierten Zentren durchgeführt werden, in denen die komplexe Prozedur regelmäßig angewandt wird.

7 Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|----|
| ABBILDUNG 1. BARRETT-ÖSOPHAGUS NACH APPLIKATION VON ESSIGSÄURE | 9 |
| ABBILDUNG 2. EAC IN LUGOLFÄRBUNG | 11 |
| ABBILDUNG 3. VERGRÖßERUNGENSENDOSKOPIE EAC | 11 |
| ABBILDUNG 4. UNTERTEILUNG DER MUKOSA UND SUBMUKOSA (18) | 12 |
| ABBILDUNG 5. ESD BEI MAGENFRÜHKARZINOM | 14 |
| ABBILDUNG 6. ESD ABTRAGUNGSSTELLE | 15 |
| ABBILDUNG 7. EMR ZIELLÄSION | 17 |
| ABBILDUNG 8. EMR ABTRAGUNG 1 | 17 |
| ABBILDUNG 9. EMR ABTRAGUNG 2 | 18 |
| ABBILDUNG 10. EMR ERGEBNIS | 18 |
| ABBILDUNG 11. ESD ZIELLÄSION | 19 |
| ABBILDUNG 12. ESD ZIELLÄSION WEIßLICHT | 20 |
| ABBILDUNG 13. ESD MARKIERUNG | 20 |
| ABBILDUNG 14. ESD UMSCHNEIDUNG | 21 |
| ABBILDUNG 15. ESD DISSEKTION | 21 |
| ABBILDUNG 16. ESD ERGEBNIS | 22 |
| ABBILDUNG 17. KAPPLAN-MEIER-ÜBERLEBENSKURVEN – OVERALL SURVIVAL | 40 |
| ABBILDUNG 18. KAPPLAN-MEIER-ÜBERLEBENSKURVE FÜR BARRETT-NEOPLASMIEN DES ÖSOPHAGUS (BARRETTNE) UND ADENOKARZINOME DES MAGENS (MAGENCA) GETRENNT | 41 |
| ABBILDUNG 19. REZIDIVFREIES ÜBERLEBEN | 42 |
| ABBILDUNG 20. REZIDIVFREIES ÜBERLEBEN FÜR BARRETT-NEOPLASMIEN DES ÖSOPHAGUS (BARRETTNE) UND ADENOKARZINOME DES MAGENS (MAGENCA) | 43 |
| ABBILDUNG 21. REZIDIVFREIES ÜBERLEBEN NACH RESEKTIONSTECHNIK (EMR/ESD) | 44 |
| ABBILDUNG 22. REZIDIVFREIES ÜBERLEBEN FÜR BARRETT-NEOPLASMIEN NACH RESEKTIONSTECHNIK (EMR/ESD) | 44 |
| ABBILDUNG 23. REZIDIVFREIES ÜBERLEBEN FÜR ADENOKARZINOME DES MAGENS NACH RESEKTIONSTECHNIK (EMR/ESD) | 45 |
| ABBILDUNG 24. REZIDIVFREIES ÜBERLEBEN NACH R-STATUS (HM) | 46 |
| ABBILDUNG 25. REZIDIVFREIES ÜBERLEBEN NACH R-STATUS (HM) FÜR BARRETT-KARZINOME | 46 |
| ABBILDUNG 26. REZIDIVFREIES ÜBERLEBEN NACH R-STATUS (HM) FÜR MAGEN-KARZINOME | 47 |
| ABBILDUNG 27. REZIDIVFREIES ÜBERLEBEN NACH RESEKTION (PIECEMEAL/EN-BLOC) FÜR BARRETT-NEOPLASMIEN | 48 |
| ABBILDUNG 28. REZIDIVFREIES ÜBERLEBEN NACH RESEKTION (PIECEMEAL/EN-BLOC) FÜR ADENOKARZINOME DES MAGENS | 48 |
| ABBILDUNG 29. T-STADIEN UND REZIDIVE FÜR BARRETT-KARZINOME. 2=T1M1, 3=T1M2, 4=T1M3, 5=T1M4, 6=T1SM1 | 49 |

7.2 Tabellenverzeichnis

| | |
|---|----|
| TABELLE 1 FLUSSDIAGRAMM EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN | 26 |
| TABELLE 2. CHARAKTERISTIKA VON PATIENTEN UND TUMOREN | 32 |
| TABELLE 3. CHARAKTERISTIKA DER BARRETT-ASSOZIIERTEN NEOPLASMIEN IM ÖSOPHAGUS | 32 |
| TABELLE 4. CHARAKTERISTIKA DER PLATTENEPITHELIALEN NEOPLASMIEN IM ÖSOPHAGUS | 33 |
| TABELLE 5. CHARAKTERISTIKA DER NEOPLASMIEN IM MAGEN | 34 |
| TABELLE 6. ERGEBNISSE BEI BARRETT-NEOPLASMIEN | 37 |
| TABELLE 7. ERGEBNISSE BEI ADENOKARZINOMEN DES MAGENS | 38 |
| TABELLE 8. FLUSSDIAGRAMM ERGEBNISSE | 39 |

8 Literaturverzeichnis

1. Erdmann F, Spix C, Katalinic A, Christ M, Folkerts J, Hansmann J, u. a. Krebs in Deutschland für 2017/2018 [Internet]. Robert Koch-Institut; 2021 Nov [zitiert 27. Februar 2023] S. 40–3. Verfügbar unter: <https://edoc.rki.de/handle/176904/9042>
2. Arnold M, Laversanne M, Brown LM, Devesa SS, Bray F. Predicting the Future Burden of Esophageal Cancer by Histological Subtype: International Trends in Incidence up to 2030. *Am J Gastroenterol*. August 2017;112(8):1247–55.
3. Peters Y, Al-Kaabi A, Shaheen NJ, Chak A, Blum A, Souza RF, u. a. Barrett oesophagus. *Nat Rev Dis Primer*. Dezember 2019;5(1):35.
4. Macías-García F, Domínguez-Muñoz JE. Update on management of Barrett's esophagus. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2016;7(2):227.
5. Fitzgerald RC, di Pietro M, Raganath K, Ang Y, Kang JY, Watson P, u. a. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. *Gut*. Januar 2014;63(1):7–42.
6. Koop H, Fuchs K, Labenz J, Lynen Jansen P, Messmann H, Miehle S, u. a. S2k-Leitlinie: Gastroösophageale Refluxkrankheit unter Federführung der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). *Z Für Gastroenterol*. 12. November 2014;52(11):1299–346.
7. Cameron AJ. Small Adenocarcinomas of the Esophagogastric Junction: Association With Intestinal Metaplasia and Dysplasia. 2002;97(6):6.
8. Hvid-Jensen F, Pedersen L, Drewes AM, Sørensen HT, Funch-Jensen P. Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus. *N Engl J Med*. 13. Oktober 2011;365(15):1375–83.
9. Spechler SJ, Souza RF. Barrett's Esophagus. *N Engl J Med*. 28. August 2014;371(9):836–45.
10. Tracht J, Robinson B, Krasinskas A. Pathology of Premalignant and Malignant Disease of the Esophagus. In: *Esophageal Cancer: Prevention, Diagnosis and Therapy* [Internet]. 2. Aufl. Cham: Springer International Publishing; 2020 [zitiert 29. November 2022]. S. 61–82. Verfügbar unter: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-29832-6>
11. Porschen R. Ösophaguskarzinom. In: *Gastrointestinale Tumoren* [Internet]. 1. Aufl. München: Elsevier; 2018 [zitiert 27. Februar 2023]. S. 177–214. Verfügbar

- unter: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9783437211522000025>
12. Porschen R, Fischbach W, Gockel I, Hollerbach S, Hölscher A, Jansen PL, u. a. S3-Leitlinie – Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus. *Z Gastroenterol.* März 2019;57(3):336–418.
 13. Curvers WL, ten Kate FJ, Krishnadath KK, Visser M, Elzer B, Baak LC, u. a. Low-Grade Dysplasia in Barrett's Esophagus: Overdiagnosed and Underestimated. *Am J Gastroenterol.* Juli 2010;105(7):1523–30.
 14. Rubenstein JH, Shaheen NJ. Epidemiology, Diagnosis, and Management of Esophageal Adenocarcinoma. *Gastroenterology.* August 2015;149(2):302-317.e1.
 15. Meyer HJ, Buhr HJ, Wilke H. Ösophaguskarzinom. In: *Management des Magen- und Ösophaguskarzinoms [Internet].* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2004 [zitiert 11. Januar 2023]. S. 17. Verfügbar unter: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-18700-1>
 16. Rice TW, Blackstone EH. Staging of Cancer of the Esophagus and Esophagogastric Junction. In: *Esophageal Cancer: Prevention, Diagnosis and Therapy [Internet].* 2. Aufl. Cham: Springer International Publishing; 2020 [zitiert 29. November 2022]. S. 127–38. Verfügbar unter: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-29832-6>
 17. Behrens A, Lordick F. Ösophagustumoren. In: *Facharzt Gastroenterologie [Internet].* Elsevier; 2018 [zitiert 8. Januar 2023]. S. 100–10. Verfügbar unter: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9783437212512000036>
 18. Strong VE, Herausgeber. *Gastric Cancer: Principles and Practice [Internet].* Cham: Springer International Publishing; 2015 [zitiert 12. Februar 2023]. Verfügbar unter: <https://link.springer.com/10.1007/978-3-319-15826-6>
 19. Siddiki H, Fleischer DE. Squamous Neoplasia of the Esophagus. In: *Gastroenterological Endoscopy.* 3. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2018. S. 173–85.
 20. Uhlenhopp DJ, Then EO, Sunkara T, Gaduputi V. Epidemiology of esophageal cancer: update in global trends, etiology and risk factors. *Clin J Gastroenterol.* Dezember 2020;13(6):1010–21.
 21. Ando N, Ozawa S, Kitagawa Y, Shinozawa Y, Kitajima M. Improvement in the Results of Surgical Treatment of Advanced Squamous Esophageal Carcinoma During 15 Consecutive Years: *Ann Surg.* August 2000;232(2):225–32.
 22. Behrens A, Lordick F. Magenkarzinom. In: *Facharztwissen Gastroenterologie und Hepatologie - 9783437212529 | Elsevier GmbH [Internet].* 2. Aufl. Hamburg: Elsevier; 2021 [zitiert 1. Februar 2023]. S. 134–9. Verfügbar unter: <https://shop.elsevier.de/facharztwissen-gastroenterologie-und-hepatologie-9783437212529.html>
 23. Rugge M, Fassan M, Graham D, Rogy M, Bünger M. Historical Perspective and Gastric Pathophysiology. In: *Gastric Cancer: Principles and Practice [Internet].* Cham: Springer International Publishing; 2015 [zitiert 12. Februar 2023]. S. 3–34. Verfügbar unter: <https://link.springer.com/10.1007/978-3-319-15826-6>
 24. Mönig S, Ott K, Gockel I, Lorenz D, Ludwig K, Messmann H, u. a. S3-Leitlinie Magenkarzinom – Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs: Version 2.0 – August 2019. AWMF-Registernummer: 032/009OL. *Chir.* Januar 2020;91(1):37–40.
 25. Probst A, Pagitz M, Messmann H, Albert J. Endoskopische Resektionsverfahren EMR und ESD – Schritt für Schritt. *Gastroenterol Up2date.* Dezember 2018;14(04):309–19.
 26. Kahl S, Kähler G, Dormann A, Abou-Rebyeh H. Endoskopische Resektionsverfahren am Gastrointestinaltrakt. In: *Interventionelle Endoskopie:*

- Lehrbuch und Atlas. 1. Aufl. München Jena: Elsevier, Urban & Fischer; 2007. S. 263–76.
27. Samarasena J, Lee D, Chang K. Radiofrequency Ablation of Barrett's Esophagus. In: Revisiting Barrett's Esophagus [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2019 [zitiert 29. November 2022]. S. 159–69. Verfügbar unter: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-92093-1>
28. Haidry RJ, Dunn JM, Butt MA, Burnell MG, Gupta A, Green S, u. a. Radiofrequency Ablation and Endoscopic Mucosal Resection for Dysplastic Barrett's Esophagus and Early Esophageal Adenocarcinoma: Outcomes of the UK National Halo RFA Registry. *Gastroenterology*. Juli 2013;145(1):87–95.
29. Krajciova J, Vackova Z, Spicak J, Martinek J. Radiofrequency ablation for Barrett's esophagus-related neoplasia. *Minerva Surg* [Internet]. Juli 2018 [zitiert 9. Januar 2023];73(4). Verfügbar unter: <https://www.minervamedica.it/index2.php?show=R06Y2018N04A0366>
30. Tytgat GNJ, Mulder CJJ, Herausgeber. *Procedures in Hepatogastroenterology* [Internet]. Dordrecht: Springer Netherlands; 1997 [zitiert 10. Januar 2023]. Verfügbar unter: <http://link.springer.com/10.1007/978-94-011-5702-5>
31. Barret M, Pouw RE, Belghazi K, Bergmann J. Barrett's Esophagus and Early Neoplasia. In: *Gastroenterological Endoscopy*. 3. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2018. S. 159–70.
32. Manner H, Rabenstein T, Pech O, Braun K, May A, Pohl J, u. a. Ablation of residual Barrett's epithelium after endoscopic resection: a randomized long-term follow-up study of argon plasma coagulation vs. surveillance (APE study). *Endoscopy*. 18. Dezember 2013;46(01):6–12.
33. Manner H, May A, Kouti I, Pech O, Vieth M, Ell C. Efficacy and safety of Hybrid-APC for the ablation of Barrett's esophagus. *Surg Endosc*. April 2016;30(4):1364–70.
34. Shimizu T, Samarasena JB, Fortinsky KJ, Hashimoto R, El Hage Chehade N, Chin MA, u. a. Benefit, tolerance, and safety of hybrid argon plasma coagulation for treatment of Barrett's esophagus: US pilot study. *Endosc Int Open*. Dezember 2021;09(12):E1870–6.
35. Manner H, Pech O, Heldmann Y, May A, Pohl J, Behrens A, u. a. Efficacy, Safety, and Long-term Results of Endoscopic Treatment for Early Stage Adenocarcinoma of the Esophagus With Low-risk sm1 Invasion. *Clin Gastroenterol Hepatol*. Juni 2013;11(6):630–5.
36. Manner H, May A, Pech O, Gossner L, Rabenstein T, Günter E, u. a. Early Barrett's Carcinoma With "Low-Risk" Submucosal Invasion: Long-Term Results of Endoscopic Resection With a Curative Intent. *Am J Gastroenterol*. Oktober 2008;103(10):2589–97.
37. Peters FP, Kara MA, Rosmolen WD, Aalders MCG, Ten Kate FJW, Bultje BC, u. a. Endoscopic treatment of high-grade dysplasia and early stage cancer in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc*. April 2005;61(4):506–14.
38. Ell C, May A, Pech O, Gossner L, Guenter E, Behrens A, u. a. Curative endoscopic resection of early esophageal adenocarcinomas (Barrett's cancer). *Gastrointest Endosc*. Januar 2007;65(1):3–10.
39. Pouw RE, Wirths K, Eisendrath P, Sondermeijer CM, Ten Kate FJ, Fockens P, u. a. Efficacy of radiofrequency ablation combined with endoscopic resection for barrett's esophagus with early neoplasia. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. Januar 2010;8(1):23–9.
40. Manner H, Rabenstein T, May A, Pech O, Gossner L, Werk D, u. a. Long-term results of endoscopic resection in early gastric cancer: the Western experience. *Am J*

Gastroenterol. März 2009;104(3):566–73.

41. Pech O, Behrens A, May A, Nachbar L, Gossner L, Rabenstein T, u. a. Long-term results and risk factor analysis for recurrence after curative endoscopic therapy in 349 patients with high-grade intraepithelial neoplasia and mucosal adenocarcinoma in Barrett's oesophagus. *Gut*. September 2008;57(9):1200–6.
42. Suzuki H, Oda I, Abe S, Sekiguchi M, Mori G, Nonaka S, u. a. High rate of 5-year survival among patients with early gastric cancer undergoing curative endoscopic submucosal dissection. *Gastric Cancer*. Januar 2016;19(1):198–205.
43. Isomoto H, Shikuwa S, Yamaguchi N, Fukuda E, Ikeda K, Nishiyama H, u. a. Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: a large-scale feasibility study. *Gut*. März 2009;58(3):331–6.
44. Pech O, May A, Manner H, Behrens A, Pohl J, Weferling M, u. a. Long-term Efficacy and Safety of Endoscopic Resection for Patients With Mucosal Adenocarcinoma of the Esophagus. *Gastroenterology*. März 2014;146(3):652-660.e1.
45. Kim SG, Park CM, Lee NR, Kim J, Lyu DH, Park SH, u. a. Long-Term Clinical Outcomes of Endoscopic Submucosal Dissection in Patients with Early Gastric Cancer: A Prospective Multicenter Cohort Study. *Gut Liver*. 15. Juli 2018;12(4):402–10.
46. Choi J, Kim SG, Im JP, Kim JS, Jung HC. Long-term clinical outcomes of endoscopic resection for early gastric cancer. *Surg Endosc*. Mai 2015;29(5):1223–30.
47. Kagemoto K, Oka S, Tanaka S, Miwata T, Urabe Y, Sanomura Y, u. a. Clinical outcomes of endoscopic submucosal dissection for superficial Barrett's adenocarcinoma. *Gastrointest Endosc*. August 2014;80(2):239–45.
48. Probst A, Arnholdt H, Anthuber M, Messmann H. Endoskopische Submukosadisektion (ESD) im Ösophagus. *Z Für Gastroenterol*. August 2010;48(8):P077.
49. Lian J, Chen S, Zhang Y, Qiu F. A meta-analysis of endoscopic submucosal dissection and EMR for early gastric cancer. *Gastrointest Endosc*. Oktober 2012;76(4):763–70.
50. Oka S, Tanaka S, Kaneko I, Mouri R, Hirata M, Kawamura T, u. a. Advantage of endoscopic submucosal dissection compared with EMR for early gastric cancer. *Gastrointest Endosc*. Dezember 2006;64(6):877–83.
51. Kim GH, Jung HY. Endoscopic Resection of Gastric Cancer. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. Juli 2021;31(3):563–79.
52. Shaheen NJ, Sharma P, Overholt BF, Wolfsen HC, Sampliner RE, Wang KK, u. a. Radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia. *N Engl J Med*. 28. Mai 2009;360(22):2277–88.
53. Orman ES, Li N, Shaheen NJ. Efficacy and Durability of Radiofrequency Ablation for Barrett's Esophagus: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. Oktober 2013;11(10):1245–55.
54. van Vilsteren FGI, Pouw RE, Seewald S, Alvarez Herrero L, Sondermeijer CMT, Visser M, u. a. Stepwise radical endoscopic resection versus radiofrequency ablation for Barrett's oesophagus with high-grade dysplasia or early cancer: a multicentre randomised trial. *Gut*. Juni 2011;60(6):765–73.
55. Cao Y, Liao C, Tan A, Gao Y, Mo Z, Gao F. Meta-analysis of endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection for tumors of the gastrointestinal tract. *Endoscopy*. September 2009;41(9):751–7.
56. Kume K. Endoscopic therapy for early gastric cancer: Standard techniques and recent advances in ESD. *World J Gastroenterol*. 7. Juni 2014;20(21):6425–32.

9 Danksagung

Zuallererst möchte ich meinen Eltern meinen aufrichtigen Dank aussprechen. Meiner Mutter danke ich für die literarisch-fachlichen Begleitung und die moralische Stütze, meinem Vater für seine finanzielle Unterstützung und die Geduld. Ihnen beiden danke ich, dass sie die Weichen für meinen Weg so gestellt haben, wie sie es taten. Ohne ihre fortwährende Unterstützung wäre ich nicht an diesem Punkt angekommen, und diese Arbeit wäre nicht möglich gewesen.

An zweiter Stelle möchte ich Herrn Prof. Pech für die hervorragende Betreuung danken. Von der Vorbereitung über die Datenerfassung bis zur Korrektur habe ich mich nie allein gelassen gefühlt. Ich denke, jeder kann sich nur einen so bemühten, verlässlichen und gelassenen Doktorvater wünschen.

Zuletzt möchte ich mich für die statistische Beratung durch das Zentrum für Klinische Studien Regensburg, speziell bei Frau Müller, bedanken. Sie stand mir bei der statistischen Auswertung immer mit Rat und Tat zur Seite.

Vielen Dank!

10 Lebenslauf

Pius Michael Sebald

Geburtsdatum: 23.09.1994
Geburtsort: Starnberg
Staatsangehörigkeit: deutsch
Anschrift: Staudach 1, 82541 Münsing

SCHULBILDUNG

Grundschule: 09/2001 bis 08/2005
Oskar Maria Graf Grundschule, Aufkirchen

Gymnasium: 09/2005 bis 06/2013
Landschulheim Kempfenhausen am Starnberger See

Schulabschluss: Abitur 06/2013

UNIVERSITÄTSLAUFBAHN

10/2014 – 07/2015 – Biologie, LMU München

09/2015 – 04/2018 – Medizin, Comenius University
Bratislava

05/2018 – 11/2022 – Medizin, Universität Regensburg

ab 01/2021 Promotion – Gastroenterologie Barmherzige
Brüder Regensburg – Prof. Dr. Oliver Pech

BERUFSLAUFBAHN

05/2019 – 05/2021
medbo Bezirksklinikum Regensburg, Sitzwache

03/2020 – 05/2020
Caritaskrankenhaus St. Josef Regensburg – Pflegehelfer
auf Intensivstation

10/2020 – 05/2021
Firma 21Dx – mobile Testeinsätze COVID 19

ab 04/2023
Isarklinikum München – Assistenzarzt für Urologie

WEITERE ERFAHRUNG

Praktisches Jahr:

11/2021 – 03/2022
Universitätsklinikum Regensburg – Innere Medizin II

03/2022 – 06/2022
Klinikum Starnberg – Chirurgie

06/2022 – 10/2022
Asklepios Stadtklinik Bad Tölz – Urologie